

Année 2021

Thèse N°239

L'APPORT DE L'IRM DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SEP

« À propos de 30 cas »

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 06/12/2021

PAR

Mr. WAKRIM Zakaria

Né le 16 Janvier 1996 à Agadir

Médecin interne au CHU Mohammed VI de Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Radiologie - IRM - SEP - Prise en charge

JURY

Mr. H. QACIF

Professeur de Médecine interne

PRÉSIDENT

Mr. A. MOUHSINE

Professeur de Radiologie

RAPPORTEUR

Mr. E. ATMANE

Professeur de Radiologie

Mme. N. LOUHAB

Professeur de Neurologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَدَلَّ بِرَأْسِهِ عَلَى الْأَمِينِ وَأَعْلَى الْأَنْبِيَاءِ وَالرُّسُلِ
بَيْنَ يَدَيْهِ لَدَى الْأَمِينِ وَالرُّسُلِ وَالرُّسُلِ وَالرُّسُلِ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ

Serment d'Hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumatologie-orthopédie	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOUELHASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAÏR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Btissam	Ophthalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie-réanimation	HAROUK Karam	Gynécologie-obstétrique
AITAMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AITBENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AITBENKADDOURY Yassir	Gynécologie-obstétrique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT-SABI Imane	Pédiatrie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-

			réanimation
ALJSoumaya	Radiologie	KHATOURIAli	Cardiologie
AMALSaid	Dermatologie	KHOUCHANIMouna	Radiothérapie

AMINEMohamed	Epidémiologie-clinique	KISSANINajib	Neurologie
AMMARHaddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATIKhadija	Gastro-entérologie
AMROLamyae	Pneumo-phtisiologie	KRIETMohamed	Ophtalmologie
ANIBAKhalid	Neurochirurgie	LAGHMARIMehdi	Neurochirurgie
ARSALANELamiaie	Microbiologie-Virologie	LAKMICHIMohamedAmine	Urologie
ASMOUKIHamid	Gynécologie-obstétrique	LAOUADInass	Néphrologie
ATMANEEMehdi	Radiologie	LOUHABNisrine	Neurologie
BAIZRIHicham	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	LOUZIAbdelouahed	Chirurgie-générale
BASRAOUIDounia	Radiologie	MADHARSiMohamed	Traumato-orthopédie
BASSIRAhlam	Gynécologie-obstétrique	MANOUDIFatiha	Psychiatrie
BELBARAKARhizlane	Oncologiemédicale	MANSOURINadia	Stomatologieetchiru maxillofaciale
BELKHOUAhlam	Rhumatologie	MAOULAININEFadl mrabihrabou	Pédiatrie(Neonatologie)
BENDRISSLaila	Cardiologie	MATRANEAboubakr	Médecinenucléaire
BENALIAbdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAKYoussef	Anesthésie-réanimation
BENCHAMKHAYassine	Chirurgie réparatrice etplastique	MOUDOUNISaid Mohammed	Urologie
BENELKHAIATBENOMARRido uan	Chirurgie-générale	MOUFIDKamal	Urologie
BENHIMAMohamedAmine	Traumatologie-orthopédie	MOUTAJRedouane	Parasitologie
BENJILALILaila	Médecineinterne	MOUTAOUAKILAbdelja lil	Ophtalmologie
BENZAROUELDounia	Cardiologie	MSOUGGARYassine	Chirurgiethoracique
BOUCHENTOUFRachid	Pneumo-phtisiologie	NAJEBYoussef	Traumato-orthopédie
BOUKHANNILahcen	Gynécologie-obstétrique	NARJISSYoussef	Chirurgiegénérale
BOUKHIRAAbderrahman	Biochimie-chimie	NEJMIHicham	Anesthésie-réanimation

BOUMZEBRADrissi	ChirurgieCardio-Vasculaire	NIAMANERadouane	Rhumatologie
BOURRAHOATAAicha	Pédiatrie	OUALIIDRISSIMariem	Radiologie
BOURROUSMonir	Pédiatrie	OUBAHASofia	Physiologie
BOUSKRAOUMohammed	Pédiatrie	OULADSAIADMohamed	Chirurgiepédiatrique
CHAFIKRachid	Traumato-orthopédie	QACIFHassan	Médecineinterne
CHAKOURMohamed	HématologieBiologique	QAMOUSYoussef	Anesthésie-réanimation
CHELLAKSaliha	Biochimie-chimie	RABBANIKhalid	Chirurgiegénérale

CHERIFIDRISSIELGANOUNI Najat	Radiologie	RADANoureddine	Pédiatrie
CHOULLIMohamedKhaled	Neuropharmacologie	RAISHanane	Anatomiepathologique
DAHAMIZakaria	Urologie	RAJIAbdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISSGhizlane	Pédiatrie	ROCHDIYoussef	Oto-rhino-laryngologie
ELADIBAhmedRhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUMohamedAbd enasser	Anesthésie-réanimation
ELAMRANIMoulayDriss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
ELANSARINawal	Endocrinologieet maladiesmétaboliques	SARFIsmail	Urologie
ELBARNIRachid	Chirurgie-générale	SORAAAbila	Microbiologie-Virologie
ELBOUCHTIlmane	Rhumatologie	SOUMMANIAbderraouf	Gynécologie-obstétrique
ELBOUIHIMohamed	Stomatologieetchirmaxillo faciale	TASSINoura	Maladiesinfectieuses
ELFEZZAZI Redouane	Chirurgiepédiatrique	TAZIMohamedIllias	Hématologie-clinique
ELHAOURYHanane	Traumato-orthopédie	YOUNOUSSaid	Anesthésie-réanimation
ELHATTAOUMMustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
ELHOUDZIJamila	Pédiatrie	ZAHLANEMouna	Médecineinterne
ELIDRISSISLITINENadia	Pédiatrie	ZAOUISanaa	Pharmacologie
ELKARIMISaloua	Cardiologie	ZIADIAmra	Anesthésie-réanimation
ELKHAYARIMina	Réanimationmédicale	ZOUHAIRSaid	Microbiologie
ELMGHARITABIBGhizlane	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	ZYANIMohammed	Médecineinterne
ELFIKRIAbdelghani	Radiologie		

Professeurs Agrégés

NometPrénom	Spécialité	NometPrénom	Spécialité
ABIRBadreddine	Stomatologie etChirurgiemaxillofaciale	HAZIMirieme	Rhumatologie
ADARMOUCHLatifa	MédecineCommunautaire(m édecine préventive,santépubliqueet hygiène)	HAZMIRIFatimaEzzahra	Histologie- embyologiecytogénéti que
AITBATAHARSalma	Pneumo-phtisiologie	IHBIBANefatima	MaladiesInfectieuses
ARABIHafid	Médecine physique etréadaptationfonctionnelle	KADDOURISaid	Médecineinterne
ARSALANEAdil	ChirurgieThoracique	LAHKIMMohammed	Chirurgiegénérale
BELBACHIRAnass	Anatomie-pathologique	LAKOUICHMIMohamme d	Stomatologie et Chirurgiemaxillofaciale

BELHADJAYoub	Anesthésie-Réanimation	MARGADOMar	Traumatologie-orthopédie
BENJELLOUNHARZIMIamine	Pneumo-phtisiologie	MLIHATOUATIMoha mmed	Oto-Rhino-Laryngologie
BOUZERDAAbdelmajid	Cardiologie	MOUHSINEAbdelilah	Radiologie
BSISSMohamedAziz	Biophysique	NADERYoussef	Traumatologie-orthopédie
CHRAAMohamed	Physiologie	SALAMATarik	Chirurgiepédiatrique
DAROUASSIYoussef	Oto-Rhino-Laryngologie	SEDDIKIRachid	Anesthésie-Réanimation
ELHAOUATIRachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SERGHINIIssam	Anesthésie-Réanimation
ELKAMOUNIYoussef	MicrobiologieVirologie	TOURABIKhalid	Chirurgie réparatrice etplastique
ELKHADERAhmed	Chirurgiegénérale	ZARROUKIYoussef	Anesthésie-Réanimation
ELMEZOUARIEIMoustafa	ParasitologieMycologie	ZEMRAOUINadir	Néphrologie
ELOMRANIAbdelhamid	Radiothérapie	ZIDANEMoulayAbdelf ettah	Chirurgiethoracique
FAKHRIAnass	Histologie- embyologiecytogénéti que		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLANajoua	Chirurgie pédiatrique	FASSIFIHRIMohamedjawad	Chirurgie générale
ABDEL FETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardiovasculaire	FENNANEHicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJIFouad	Urologie
AITERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAMMISalahEddine	Médecine interne
AKKAR Rachid	Gastro-entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	HAZIMERaja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROBA dil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAHHicham	Pneumo-phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTIMahmoudAmine	Psychiatrie
AZAMI MohamedAmine	Anatomie pathologique	LAHLIMI FatimaEzzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie

BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LALYA Issam	Radiothérapie
BABA Hicham L	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHA Smae	Microbiologie-virologie
BELARBI Marouane S	Néphrologie	LOQMANSouad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim T	Neurochirurgie	MAOUJOU Omar	Néphrologie
BELGHMAIDIS Sara E A	Ophtalmologie	MEFTAHAzzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRI Salah R	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia R E	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie-Virologie
BENCHAFI Ilias T	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatima E	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam E L	Radiologie	NASSIMSABAHTaoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKI OUBADR E	Radiologie	OUERIAGLINABIHFadoua	Psychiatrie
CHAHBI Zakaria 2	Maladies infectieuses	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHEGGOUR Mouna 3	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUI Abdelkhalik	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATI Marian 0	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie-Réanimation
DAMI Abdallah 6	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
DARFAOUI Mouna /	Radiothérapie	RHEZALIManal	Anesthésie-réanimation
DOUIREK Fouzia 2	Anesthésie-réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL-AKHIRI Mohammed 0	Oto-rhino-laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
ELAMIRI My Ahmed 2 1	Chimie de Coordination bio-organique	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
ELFADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
ELFAKIRI Karima	Pédiatrie	SBAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
ELGAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAI Asma	Informatique
ELHAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELJADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOUR Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELKHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQU Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDA Karima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
ELJAMIL Mohammed	Cardiologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation	ZOUITABtissam	Radiologie
EL-QADIRY Raby	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire



DÉDICACES





Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse...

Tout d'abord à ALLAH le tout-puissant,

*L'Omniscient et Le Grand Pourvoyeur, qui m'a donné la
force et la patience de continuer, de triompher de toutes
les peines et de mener à bien ce modeste travail.*

*Louanges et remerciements pour Sa réceptivité et Sa
clémence.*

À ceux qui m'ont donné la vie et m'ont révélé son essence, à ceux qui ont façonné ma vie avec tendresse et amour, à mes parents les plus chers et aux meilleures personnes qui soient : Khadíja Najib, ma confidente et Mohamed Wakrim, mon idole.

Les mots ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous voue, ni la plus profonde gratitude pour les sacrifices innombrables et les efforts inlassables que vous n'avez cessé de consentir pour mon bien-être et mon épanouissement. Je suis béni de vous avoir et je remercie Dieu de m'avoir donné cette joie.

Votre soutien et vos encouragements constants m'ont insufflé le courage de poursuivre la carrière exceptionnelle que je suis sur le point d'entreprendre ; Je vous remercie pour votre patience et votre amour inconditionnel. Et je vous promets que même si je ne serai probablement jamais capable de vous donner autant ou de vous rendre un quadrillion de ce que vous m'avez procuré, je serai toujours là pour vous. Contre vents et marées.

Que Dieu tout-puissant vous garde et vous donne santé, bonheur et longue vie afin que vous restiez la torche éclairant mon chemin.

J'espère de tout cœur avoir répondu aux espoirs que vous avez placés en moi et je vous rends hommage par ce modeste ouvrage en gage de mon éternelle gratitude et de mon amour absolu.

Votre fils ne baisse jamais les bras

A mon très cher frère Abderrahim, nous avons grandi bras dessus, bras dessous, et tu as été pour moi non seulement un frère, mais un ami et un complice. Tu as toujours été d'un grand appui pour moi. Je te dédie ce travail, j'espère que j'ai eu une bonne influence sur toi, et que tu as appris au travers de mon expérience. Tu es mon véritable pote avec qui j'ai toujours tout confié. Que notre amour fraternel dure toute la vie, je suis très fier de toi, c'est à ton tour aujourd'hui d'être fier de moi.

A mes sœurs, Asmae et Hajar, les plus belles sœurs que l'on puisse avoir, A tous les agréables moments passés ensemble, à tous les éclats de rire, les engueulades et les bêtises. Tout est gravé dans mon esprit, témoin de notre amour et de notre complicité.

En souvenir de mes grands-parents

Vraiment regrettable que vous ne soyez pas tous au rendez-vous aujourd'hui, vous êtes sans cesse dans ma mémoire et dans mon esprit, j'aurais tant aimé que vous soyez là et que vous puissiez être fiers de moi, je vous dédie aujourd'hui ce travail. Que Dieu, Le Miséricordieux, vous reçoive dans son paradis céleste.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines ; Aux membres de toutes les familles WAKRIM, NAJIB, MOUHADIR, AMINE, AIT CHEIKH,

Merci pour votre soutien, vos encouragements, et vos conseils qui m'ont été d'une aide précieuse.

J'espère que vous trouverez ici le témoignage de ma profonde affection.

A tous mes amis d'enfance, mes enseignants, et mes voisins, qui ont fait preuve de gentillesse et de loyauté tout au long de ces années. Qu'ils trouvent ici, le témoignage de toute ma gratitude pour leur inlassable soutien. Je vous adresse tous mes vœux de réussite, de santé et de bonheur.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de mentionner ;

A tous mes collègues internes, résidents, étudiants, infirmiers et tout le personnel des services que j'ai eu la chance de côtoyer durant mon internat, où les enseignants font un travail plus qu'exceptionnel pour nous inculquer l'amour de cette discipline.

Une pensée particulière à tous mes collègues, futurs cardiologues, une grande et belle équipe que je tiens à saluer et ensemble j'espère que nous ferons de grandes réalisations ; à nos chers maîtres auxquels je voue un respect particulier : Pr El hattaoui, Pr Benzeroual, Pr El Karimi, Pr Jamili et Dr Chareï.

*A mes maîtres d'internat pour avoir suscité en moi une
passion pour la médecine.*

*A mes professeurs, pour m'avoir inculqué l'éthique du
métier et la sensibilité aux patients.*

*A tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la
réalisation de ce travail.*

*Et enfin, une pensée spéciale à tous les patients en
souffrance, qui nous marquent chaque jour par leurs
histoires, je leur souhaite à tous un prompt
rétablissement.*

Que Dieu vous protège tous.



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,
PROFESSEUR QACIF,

Professeur de médecine interne encensé par tous, et reconnu pour votre rigueur, votre compétence, votre enthousiasme et vos qualités humaines exemplaires.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter avec beaucoup de courtoisie de présider notre jury de thèse.

Nous avons toujours été sensibles à la simplicité et à la facilité de votre approche, les conseils et les orientations que vous nous avez prodigués nous ont été d'un grand secours. Vos valeurs scientifiques, pédagogiques et éthiques ont toujours suscité notre profond respect et admiration.

Veillez accepter ce travail, cher maître, comme un gage de notre immense estime et de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE,
PROFESSEUR MOUHSINE,

Mon directeur de thèse, à qui je dois cette merveilleuse expérience, vous m'avez octroyé un grand honneur et un immense privilège en acceptant avec bienveillance et spontanéité, de superviser mon travail.

Que votre humilité, votre savoir et surtout savoir-être soient une mine d'inspiration à exploiter.

Votre sagesse, vos judicieux conseils et votre rigueur ne peuvent que susciter ma grande admiration. Vous m'avez toujours réservé un accueil aimable et bienveillant, et pour cela je ne peux que vous remercier infiniment.

Vos remarques et réflexions ainsi que vos encouragements ont grandement contribué à la réalisation de cette thèse et ont suscité en moi un profond respect à votre égard.

Ce fut un grand privilège d'apprendre de vous et de travailler sous votre direction, et j'espère avoir été à la hauteur de vos attentes. Je vous prie d'accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime, ma sincère gratitude et ma plus vive reconnaissance pour votre dévouement, votre dynamisme et votre bonté indéfectible.

**A MON MAITRE ET JUGE DE THESE, PROFESSEUR
ATMANE,**

Je suis très privilégié de vous avoir comme juge. La spontanéité et la candeur avec lesquelles vous avez accepté d'évaluer mon travail et de statuer sur mon mérite à porter le titre de Docteur en médecine représentent pour moi un honneur insigne.

Je tiens par ailleurs à vous remercier de m'avoir initié à la radiologie au cours de mon internat dans votre service, et de m'avoir permis de développer une passion pour cet art. L'accueil que vous m'avez réservé me comble de confiance, veuillez accepter l'assurance de mes sentiments respectueux et dévoués.

Je rends hommage à votre grand sens du professionnalisme, à votre méticulosité dans votre travail, à votre disponibilité, ainsi qu'à vos qualités humaines qui font votre réputation.

Permettez-moi de vous exprimer nos sincères remerciements.

**A MON MAITRE ET JUGE DE THESE, PROFESSEUR
LOUHAB**

Personnalité de grandes valeurs, vous nous avez toujours marqué par votre ressort, votre charisme et votre humilité. Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre dévouement professionnel qui font de vous un praticien émérite.

Nous sommes très reconnaissants envers vous pour la courtoisie dont vous avez fait preuve en recevant cette thèse, et pour l'honneur que vous nous avez fait de faire partie de ce jury.

Que ce travail soit, cher maître, le témoignage de notre grand respect et de notre plus haute considération.



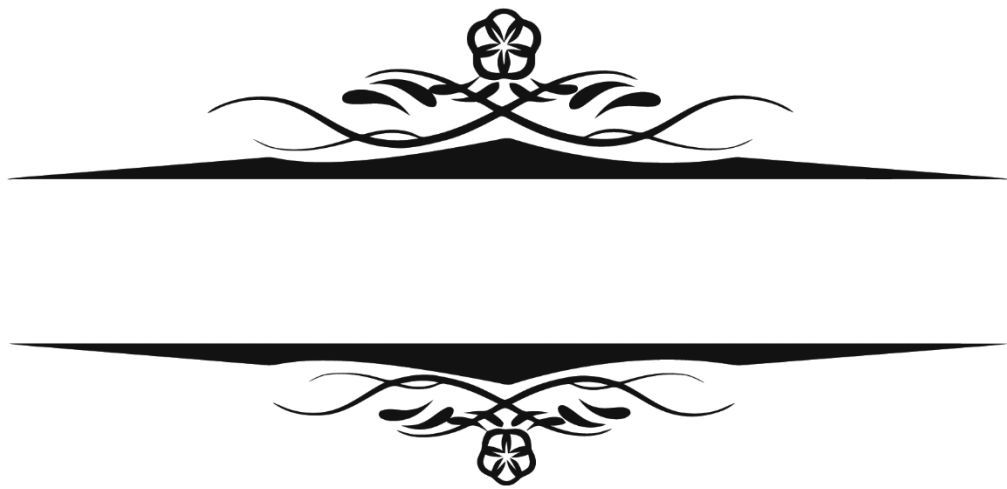
ABBREVIATIONS



LISTE DES ABREVIATIONS

ADEM	Acute disseminated encephalomyelitis
ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CDA	Coefficient de diffusion apparent
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CRP	C reactive protein
DIR	Double inversion récupération
EAE	Encéphalite allergique auto-immune
EBV	Epstein barr virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EEG	Electroencéphalogramme
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FCP	Fosse cérébrale postérieure
HLA	Human leukocyte antigen
IFN	Interferon
IMC	Indice de la masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITA	Imagerie par transfert d'aimantation
ITD	Imagerie du tenseur de diffusion
LCR	Liquide céphalorachidien
LED	Lupus érythématodisséminé
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
MP-RAGE	Magnetization prepared - rapid gradient echo
MSFC	Multiple sclerosis functional composite
MWI	Magnetization weighted imaging

NAA	N-acétylaspartate
NEDA	No evidence of disease activity
NMO	Neuromyérite optique
NMOSD	Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder
NODDI	Neurite orientation and dispersion density imaging
NORB	Névrite optique retronbulbaire
OCT	Optical coherence tomography
PEV	Potentiels évoqués visuels
PSIR	Phase sensitive inversion recuperation
RTA	Rapport de transfert d'aimantation
SB	Substance blanche
SCI	Syndrome cliniquement isolé
SEP	Sclérose en plaques
SG	Substance grise
SNC	Système nerveux central
SRI	Syndrome radiologiquement isolé
SRM	Spectroscopie par résonance magnétique
STIR	Short tau inversion recuperation
SWI	Susceptibility weighted imaging
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons
VS	Vitesse de sédimentation



PLAN

INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
RESULTATS	8
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	9
1. Répartition selon le sexe	9
2. Répartition selon l'âge du diagnostic	9
3. Répartition géographique	9
4. Fréquence des antécédents familiaux et personnels	9
II. DONNEES CLINIQUES	10
1. 1er épisode neurologique	10
2. Symptomatologie de la phase d'état	13
III. DONNEES BIOLOGIQUES	16
1. Liquide céphalo-rachidien	16
2. Bilan inflammatoire	16
3. Bilan immunologique	16
IV. DONNES DE LA TOMODENSITOMETRIE	17
V. DONNEES DU PEV	17
VI. DONNEES DE L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE (IRM)	17
1. IRM de référence	17
2. IRM du suivi	23
VII. LES FORMES EVOLUTIVES	26
VIII. TRAITEMENT	28
1. Traitement des poussées	28
2. Traitement de fond	28
3. Traitement symptomatique	28
IX. EVOLUTION	30
ICONOGRAPHIE	32
DISCUSSION	41
I. ETUDE THEORIQUE ET DONNEES DE LA LITTERATURE	42
1. Historique de la sclérose en plaques	42
2. Epidémiologie	45
3. Immunopathogénèse	54
II. DIAGNOSTIC POSITIF	58
1. Étude clinique	58
2. Étude biologique	73
3. Étude électrophysiologique	74
4. La tomodensitométrie (TDM) :	74
5. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire	76
6. Démarche et critères diagnostiques de la SEP	106
III. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	109
1. Maladies inflammatoires démyélinisantes idiopathiques	109
2. Maladies inflammatoires idiopathiques non démyélinisantes	114
3. Maladies infectieuses	117
4. Maladies héréditaires	120

5. Signaux d'alertes suggérant un diagnostic différentiel	120
IV. EVOLUTION ET PRONOSTIC	122
1. Histoire naturelle et évolution spontanée	122
2. Echelles d'évaluation clinique	123
V. EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE	129
1. Facteurs pronostiques cliniques	130
2. Valeurs pronostique et prédictive de l'IRM	131
VI. TRAITEMENT	135
1. Traitement des poussées	136
2. Traitement de fond	137
3. Traitement symptomatique :	143
CONCLUSION	150
RESUMES	154
ANNXES	160
BIBLIOGRAPHIE	169



INTRODUCTION



La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante idiopathique du système nerveux central (SNC) avec une composante neurodégénérative importante(1) comprenant une démyélinisation et une dégénérescence axonale(2) dues à des facteurs génétiques et environnementaux, qui conduit progressivement à de graves déficits neurologiques.

Inégalement répartie dans le monde(3,4), elle touche environ 2.8 millions d'individus dans le monde(5) ; Le Maroc fait partie des pays de fréquence modérée de 6.000 à 8.000 personnes atteintes.

Chronique et imprévisible(6), la SEP peut suivre des modes évolutifs variables, ponctués d'épisodes totalement ou partiellement réversibles de handicap neurologique(7).

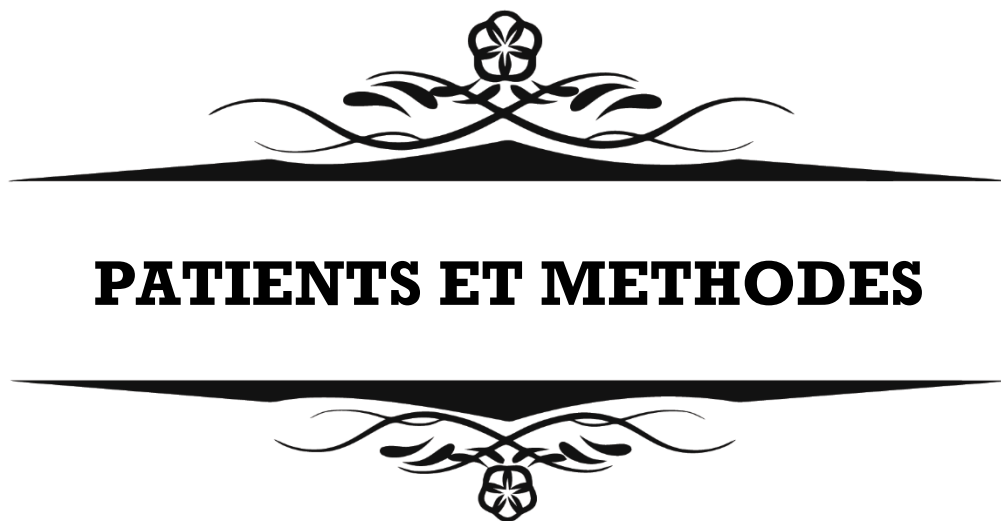
La caractérisation précise des différents phénotypes et des critères de diagnostic de la SEP a été rendue possible grâce à l'avancement des connaissances physiopathologiques(8) et à la compilation de données cliniques, radiologiques et biologiques provenant de grandes cohortes internationales et/ou de centres experts(9).

La variété topographique des signes neurologiques est corrélée à la distribution spatiale des lésions, tandis que le profil évolutif correspond à la répartition des lésions dans le temps. Ces caractéristiques constituent la base des critères de diagnostic de la maladie(10).

Des progrès impressionnants ont été enregistrés dans la mise en œuvre de l'IRM pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques(11,12). L'IRM conventionnelle (IRMc) s'est imposée non seulement comme l'outil paraclinique le plus important pour diagnostiquer la SEP(13), mais aussi comme le pilier des différentes étapes de la prise en charge, de la démarche thérapeutique et du suivi de la SEP(14).

Seuls un diagnostic précoce, un traitement adapté et un suivi rapproché pourront garantir une prise en charge meilleure et une réduction des taux de morbi-mortalité et de l'impact social.

Ainsi, le but de ce travail est de rapporter l'intérêt de l'imagerie par résonance magnétique dans la description sémiologique de l'atteinte par la sclérose en plaques, et dans l'accompagnement des patients le long de la prise en charge, à travers une étude rétrospective menée au sein de l'hôpital militaire Avicenne



I. CADRE ET PERIODE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur une série de 30cas, menée au sein du service de radiodiagnostic et d'imagerie médicale en collaboration avec le service de neurologie de l'Hôpital Militaire Avicenne, sur une période de 6ans et 5moisentre Mai 2014 et décembre 2020.

II. POPULATION CIBLE

1. Critères d'inclusion :

- Patients atteints de la SEP qui valident les critères diagnostiques de MC DONALD 2010 et/ou 2017 ayant bénéficié d'au moins 1 IRM ainsi qu'un bilan étiologique systématique (bilan inflammatoire et infectieux, examen ophtalmologique).
- Dossiers complets.

2. Critères d'exclusion :

- Diagnostic incertain
- IRM faites à l'extérieur de l'hôpital
- Dossiers incomplets (données anamnestiques et radiologiques incomplètes)

III. PROTOCOLES D'IMAGERIE UTILISES :

Les explorations IRM de notre étude sont réalisées par deux appareils marque Siemens de haut champs magnétique 1,5 Tesla.

Le déroulement de l'examen :

- Le patient est installé en décubitus dorsal sur la table d'examen, une antenne émettrice-réceptrice est disposée autour de sa tête.
- Un abord veineux périphérique est mis en place.
- Des bouchons d'oreille ou un casque insonorisant sont remis au patient.

L'apport de l'IRM dans la prise en charge de la SEP, à propos de 30cas.

- La table pénètre ensuite dans le système d'IRM, qui a la forme d'un tunnel éclairé.
- Des coupes sont effectuées avant et après l'injection du produit de contraste (Gadolinium).
- Durée de l'examen : 15 à 30 min.

Protocoles :

- Sagittal crânio-cervical : TSE T1, T2
- Axial : Flair / T1 pré- et post-contraste / Diffusion
- Coronal : T2



Figure 1 : Image de l'unité d'IRM du service d'imagerie médicale et radiodiagnostic de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.



Figure 2 : Image de l'unité d'IRM du service de radiologie du nouvel Hôpital Militaire de Marrakech.

IV. RECUEIL DES DONNEES

Une fiche d'exploitation a été établie présentant les caractéristiques épidémiologiques cliniques, biologiques et radiologiques en particulier IRM qui est l'objectif de notre étude (voir annexe).

Le recueil des données IRM est fait à la base de comptes rendus radiologiques et après relecture des IRM par un sénior en radiologie.

La gestion de la base des données est effectuée grâce à Excel 2019.

V. ETHIQUE :

Des considérations éthiques ont été respectées tout au long de l'étude telles que le respect de l'anonymat et la non divulgation du secret médical.



RESULTATS



I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, 23 femmes étaient atteintes de SEP contre seulement 7 hommes, avec un sex-ratio femmes/hommes de 3,28.

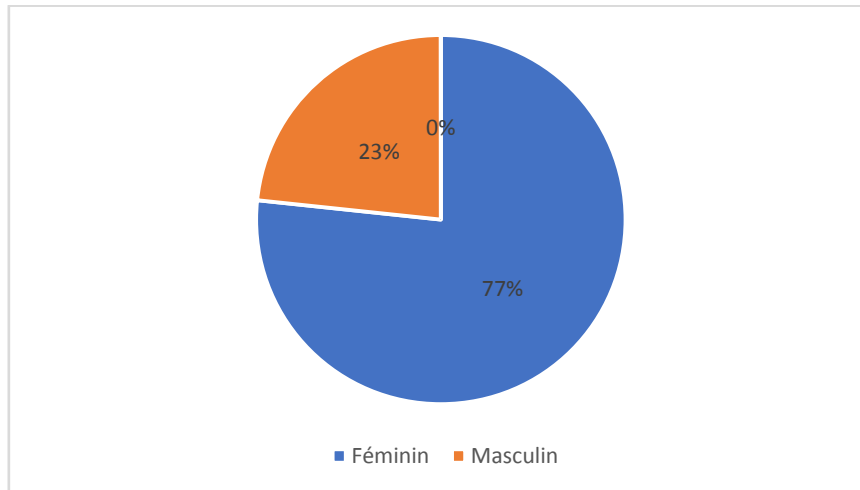


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

2. Répartition selon l'âge du diagnostic :

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 29ans \pm 1 avec un âge minimum de 19ans (1 cas) et un âge maximum de 49ans (1 cas).

La distribution des patients par fourchette d'âge de 20 ans montre que 67% de l'ensemble des patients ont entre 20 et 39 ans, les patients de moins de 19 ans étant les moins représentés.

3. Répartition géographique :

70% (21cas) de la population étaient d'origine urbaine alors que 30% (9cas) étaient d'origine rurale.

4. Fréquence des antécédents familiaux et personnels :

L'anamnèse a pu relever différents types d'antécédents médicaux ; ainsi :

- 2 patients parmi 30 (6,7%) avaient des antécédents infectieux (1cas deméningite tuberculeuse, 1 cas d'infection ORL(sinusite)).

- 5 patients (16,7%) étaient diabétiques.
- Le tabagisme était constaté chez 5 patients (16,7%) ; l'alcoolisme chez 3 patients (10%).
- 2 patientes ont été suivies pour troubles dépressifs dont une pour tentative de suicide.
- Une patiente a été opérée (mastectomie) pour tumeur du sein et une autre pour splénectomie.
- La notion de consanguinité a été constatée chez 2 patientes, soit 6,7%.

En revanche, nous n'avons trouvé aucun antécédent familial de SEP dans les patients de notre série.

II. DONNEES CLINIQUES

1. 1^{er} épisode neurologique :

a) Age du début :

L'âge d'apparition des premiers symptômes dans notre série variait de 19 à 42ans, avec un pic de fréquence entre 22 ans et 26 ans.

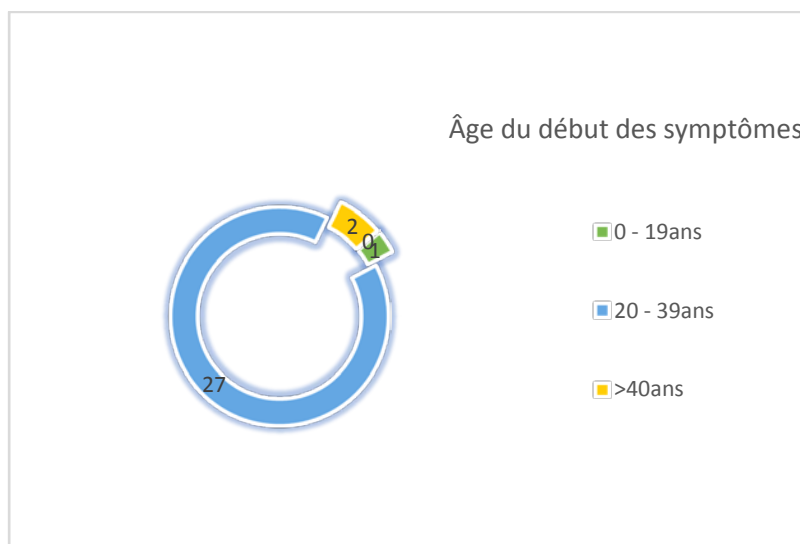


Figure 5 : Répartition de l'âge de début par tranche d'âge de 20ans

L'âge moyen du début des symptômes était de 27,63ans, tandis que l'âge moyen du diagnostic était de 29ans, soit un retard moyen de 17mois ; On peut donc observer le jeune âge de nos patients et le décalage important entre l'âge du début des symptômes et l'âge du diagnostic.

b) Signes révélateurs :

Dans notre étude, les signes inauguraux étaient polymorphes et apparaissaient souvent sous forme pluri-symptomatique :

Tableau I : Répartition selon le mode de révélation

Mode de révélation	Nombre de cas	Fréquence (%)
Mono symptomatique	9	30%
Pluri symptomatique	21	70%

Dans notre série, les signes fonctionnels de la première poussée étaient hétéroclites, dominés principalement par les troubles sensitifs (représentés par la douleur, les paresthésies, les dysesthésies, et les décharges électriques [Lhermitte]) observés chez 60% des patients, suivis par le déficit moteur et les troubles de la marche observés chez 53,3% des patients. L'atteinte motrice est très difficilement discernée entre atteinte pyramidale ou cérébelleuse.

Les troubles visuels sont révélateurs dans 30% des cas, représentés par la baisse de l'acuité visuelle et la diplopie.

L'atteinte cérébelleuse était difficile à apprécier sur les données purement cliniques, les symptômes initiaux pris en compte sont les troubles de la marche, la dysarthrie, et le

nystagmus, ils comptent pour 23,3%

Les troubles génito-sphinctériens (impériosités ou incontinence urinaire, rétention urinaire, constipation, incontinence anale, troubles sexuels) ne sont initiaux que dans 13,3 % des cas.

Tableau II : Répartition selon les signes inauguraux

Signes inauguraux	Nombre de cas	Fréquence (%)
Les troubles sensitifs	18	60%
Les troubles moteurs	16	53%
Les troubles visuels	9	30%
Les troubles cérébelleux	7	23%
Les troubles sphinctériens	4	13%

La combinaison des symptômes de base et des données de l'examen physique en différents tableaux cliniques typiques est présentée dans le tableau suivant :

Tableau III : Répartition selon les tableaux cliniques initiaux

Tableau clinique initial	Nombre de cas	%
Myélite partielle	14	46,7
Névrite optique	4	13,3
Autres (Cortex, cervelet et tronc cérébral)	12	40

2. Symptomatologie de la phase d'état :

2.1 Signes fonctionnels :

La majeure partie de ces signes ont été observés à un stade plus avancé de la maladie, dans le cadre d'un tableau clinique multi-symptomatique. Nous avons relevé, par ordre de fréquence:

- ✓ Les manifestations sensitives : présentes chez 23 patients, soit 76,6%. Les paresthésies étaient les plus fréquentes chez 21 cas, soit 70%.
- ✓ Les manifestations motrices : présentes chez 22 patients, soit 73,3%.
- ✓ Les atteintes visuelles étaient très fréquentes tant au début de la SEP qu'au cours de son évolution. Ils existaient dans 43,3% des cas, soit 13 patients sur 30. Plusieurs troubles visuels peuvent survenir chez un même patient au cours de l'évolution de la maladie.
- ✓ Les manifestations vestibulo-cérébelleuses étaient constatées chez 12 patients, soit 40% des cas. Elles se sont avérées à un stade avancé chez 4 patients (13,3% des cas).
- ✓ Les manifestations génito-sphinctériennes étaient présentes chez 6 patients, soit 30% des cas, dominées par l'incontinence/impériosité urinaire avec 13,3% des cas.
- ✓ La fatigue a été rapportée par 6 de nos patients soit 30% ; les céphalées par 4, soit 13,3%.
- ✓ Les manifestations relatives aux autres paires crâniennes sont présentes dans 16,7% des cas dont 4 paralysies du VI, 1 du nerf Trijumeau et 1 paralysie faciale.

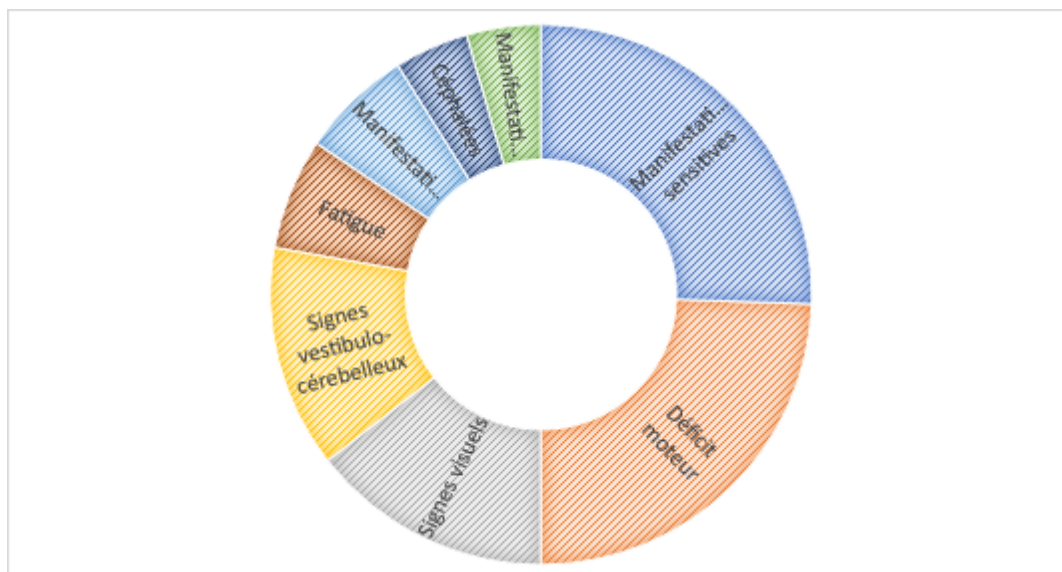


Figure 6 : Fréquences des signes fonctionnels à la phase d'état dans notre série.

2.2 Regroupement syndromique

a) Atteinte des voies longues :

Les atteintes des voies spinales longues (ascendantes et motrices) rencontrés dans notre étude ont été classées par ordre décroissant de fréquence. Le résultat est résumé dans le tableau suivant :

Tableau IV : Fréquences des atteintes des voies longues dans notre série.

Tractus		Nombre de cas	Fréquence (%)
Moteur : Pyramidal		16	53,3%
Sensitif	Cordonal postérieur	6	20%
	Spinothalamique	2	6,7%
	Spinocérébelleux	Exploitation délicate à partir des données disponibles sur les dossiers	

L'atteinte concomitante de plusieurs voies longues a été fréquemment observée, reflétant l'atteinte multifocale de la SEP.

b) Nerf optique et fosse cérébrale postérieure (FCP):

Tableau V : Atteintes du nerf optique ou de la FCP :

Atteinte	Nombre de cas	Fréquence (%)
Névrite optique	11	36,7%
Diplopie et ophtalmoplégie	6	20%
Syndrome cérébelleux	11	36,7%
Syndrome vestibulaire (nystagmus)	3	10%

c) Atteintes neuropsychiatriques :

Les troubles thymiques étaient présents chez 8 patients, soit 26,7% des cas, dominés par les troubles dépressifs.

La répartition de ces patients selon le sexe montre une prédominance féminine à 75% (6cas), comme présenté dans le graphique suivant :

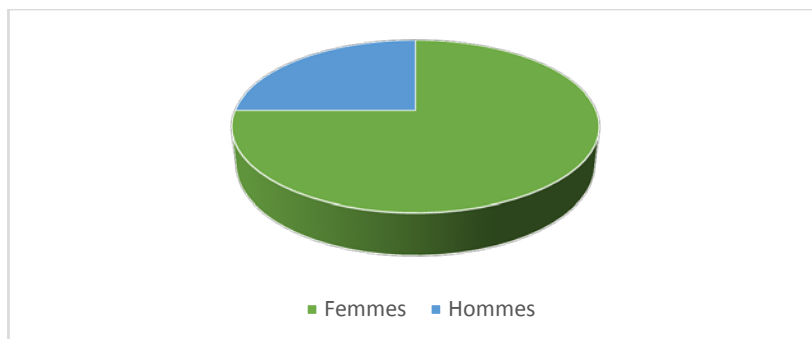


Figure 7 : Répartition des troubles anxio-dépressifs selon le sexe.

Dans notre étude, seuls 2 patients présentaient des difficultés cognitives (amnésie et déficit d'attention), soit 6,7% des cas.

III. DONNEES BIOLOGIQUES :

1. Liquide céphalo-rachidien :

La ponction lombaire a été pratiquée chez l'ensemble de nos patients. Dans 46,7% des cas, elle était anormale (Hypercellulaire ou hyperprotéïnorachique), soit chez 14patients.

L'électrophorèse des protéines du LCR a été pratiquée chez 11 patients, elle a retrouvé une sécrétion intrathécale d'IgG chez 8 patients.

2. Bilan inflammatoire :

La vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C-réactive (CRP) ont été relevées chez tous les patients ; un syndrome inflammatoire biologique a été retrouvé chez 13 cas (43,3 %).

L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) a été réalisée chez 25 de nos patients (83,3 %) ; elle était normale dans 14 cas, et une hypergammaglobulinémie a été trouvée chez 11 patients (36,7 %).

3. Bilan immunologique :

Un bilan immunologique systématique comprenant des Ac anti-nucléaires, anti-DNA natifs, ANCA, un test au latex, une réaction de WAALER-ROSE, et des sérologies infectieuses TPHA-VDRL, HVB, HVC et VIH a été relevé auprès de l'ensemble des patients sans aucun résultat positif.

IV. DONNES DE LA TOMODENSITOMETRIE :

Un scanner cérébral (C+, C-) a été obtenu chez 2 patientes de notre étude, l'un s'est révélé normal et le deuxième a montré une atrophie cortico-sous-corticale sans lésions focales.

V. DONNEES DU PEV

Dans notre série, les PEV n'ont été pratiqués que chez 11 patients (36,7%). Un résultat suggérant une neuropathie optique a été retrouvé chez 8 patients (26,7%).

VI. DONNEES DE L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE (IRM)

1. IRM de référence (initiale) :

Une IRM cérébrale (couplée à l'examen des nerfs optiques) a été pratiquée chez l'ensemble des patients de notre série, et a constamment retrouvé des anomalies radiologiques ; Une IRM médullaire initiale n'a été obtenue que chez 25 patients, soit dans 83,3% des cas, dont 12 étaient normales (48%).

Un protocole IRM associant les séquences conventionnelles dans les trois plans à la séquence de diffusion a été respecté chez tous nos patients.

1.1 Les plaques de démyélinisation :

La présence des plaques de démyélinisation était constante chez l'ensemble des patients.



Image 1 : Coupes IRM axiales en séquence T2 FLAIR montrant de multiples hypersignaux de la substance blanche sus-tentorielle, sous-corticale, profonde et essentiellement périventriculaire, grossièrement ovoïdes/nodulaires, perpendiculaires à la paroi ventriculaire, typiques des plaques de la SEP.

a. **Localisation des plaques :**

Tableau VI : Topographie des plaques de démyélinisation dans notre série

Localisation des plaques		N de cas	%
SB sus-tentorielle (30/30)	Périventriculaire (+corps calleux)	29	96,7%
	Cortico-sous-corticale	25	83,3%
	Jonction SB-SG	3	10%
	Profonde	18	60%
Tronc cérébral (17/30)	Mésencéphale	3	10%
	Protubérance	10	33,3%
	Bulbe	8	26,7%
Cervelet (8/30)	Hémisphère cérébelleux	7	23,3%
	Vermis / Pédoncules cérébelleux	2	6,7%
Nerfs optiques		2	6,7%
Moelle épinière cervicale (13/25)		13	52%

En gras : Localisations validant les critères de dissémination spatiale.

Les plaques démyélinisantes étaient constamment présentes au niveau sus-tentorial ; 56,7% des patients avaient des plaques dans le tronc cérébral, 26,7% dans le cervelet et seulement 6,7% dans les voies optiques.

Au niveau sus-tentorial, les localisations préférentielles étaient au niveau périventriculaire (96,7 %) et cortico sous-corticale (83,3 %) :

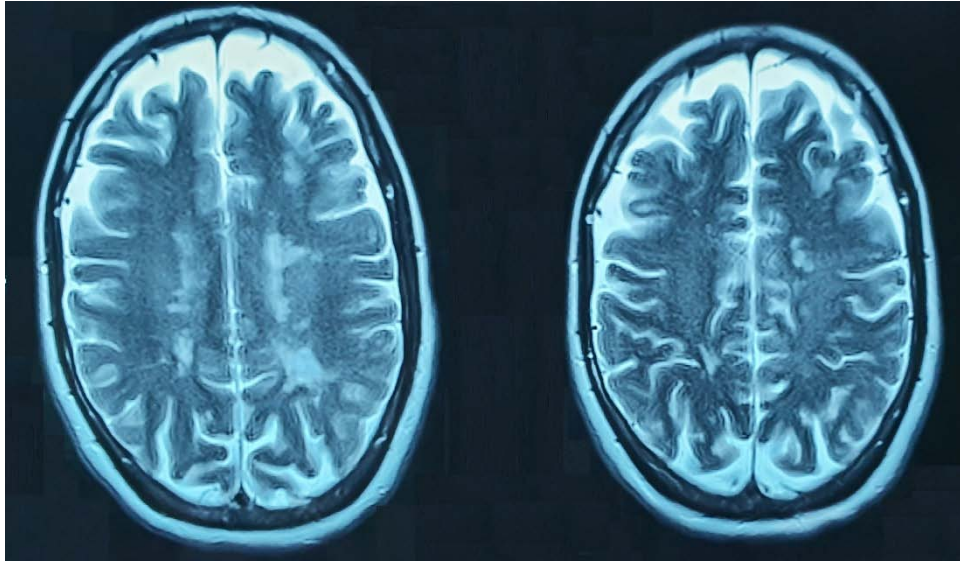


Image 2 : Coupes axiales en séquence pondérée T2 FLAIR : plaques nodulaires en hypersignal siégeant en cortico-sous-cortical, dans les centres semi-ovales et la région périventriculaire.

Dans le tronc cérébral, 58,8 % des plaques étaient situées au niveau de la protubérance, 47 % au niveau du bulbe et 17 % au niveau du mésencéphale.

Quant aux plaques détectées dans le cervelet, elles étaient situées majoritairement dans les hémisphères cérébelleux (87,5%).

Outre les régions déjà mentionnées, des plaques ont également été observées dans les thalami (4cas), et les radiations optiques (1cas).

Toutes les 13 IRM médullaires pathologiques ont montré des plaques de SEP dans au

niveau cervical, et seulement une parmi-elles au niveau thoracique.

b. Caractéristiques des plaques :

La taille des plaques était variable pour un même patient : la plus petite plaque était de 3 mm et la plus grande >30 mm.

Les formes des plaques étaient principalement arrondies (nodulaires) et se retrouvaient dans (83,3 %) des IRM, suivies par des plaques ovalaires dans (73,3 %) ; l'association de différentes formes était aussi monnaie courante.

L'aspect confluent des plaques a été enregistré dans 60% des cas.

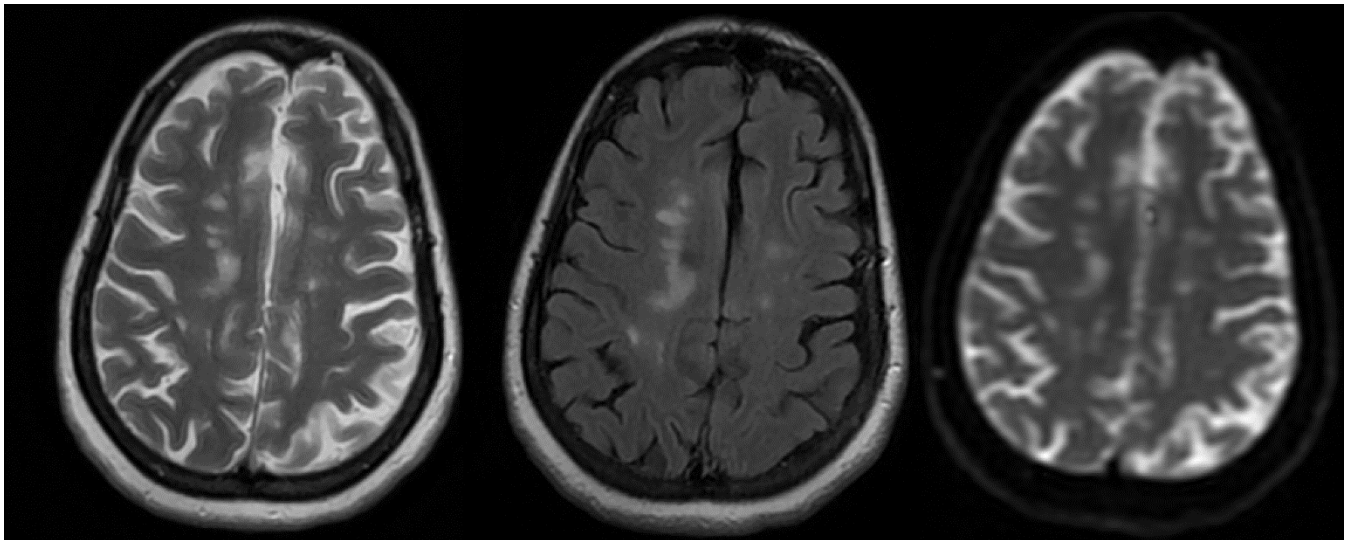


Image 3 Coupes IRM axiales : Plaques de SEP visible en T2 Flair, T2 et séquence de diffusion

Sur les séquences T2 et T2 FLAIR, toutes les plaques de démyélinisation ont montré un hypersignal; L'aspect du signal sur la séquence T1 avant et après injection de gadolinium est résumé dans le tableau suivant :

Tableau VII : Répartition des plaques cérébrales selon le signal détecté en T1

Signal T1	Nombre		%
Iso	13		43,3%
Hypo	17		56,7%
Rehaussement après injection de gadolinium	16	Homogène	9
		Annulaire	6
		Hétérogène	1
			53,3%

La prise de contraste se faisait essentiellement de manière homogène (9 cas), puis en anneau (6cas) et hétérogène (1 cas).

1.2 L'atrophie :

L'IRM a par ailleurs mis en évidence différents aspects concernant l'atrophie : au niveau cérébral, 8 cas d'atrophie cortico-sous-corticale, soit 26,7%, 3 cas d'atrophie du corps calleux, soit 10%, et 1 cas d'atrophie des nerfs optiques, soit 3,3% ; au niveau médullaire, 2 IRM présentant une atrophie localisée du cordon médullaire ont été retrouvées.



Image 4 : Coupes axiale en pondération T2 et sagittale en pondération T1 montrant une atrophie cortico-sous-corticale sus et sous-tentorielle.

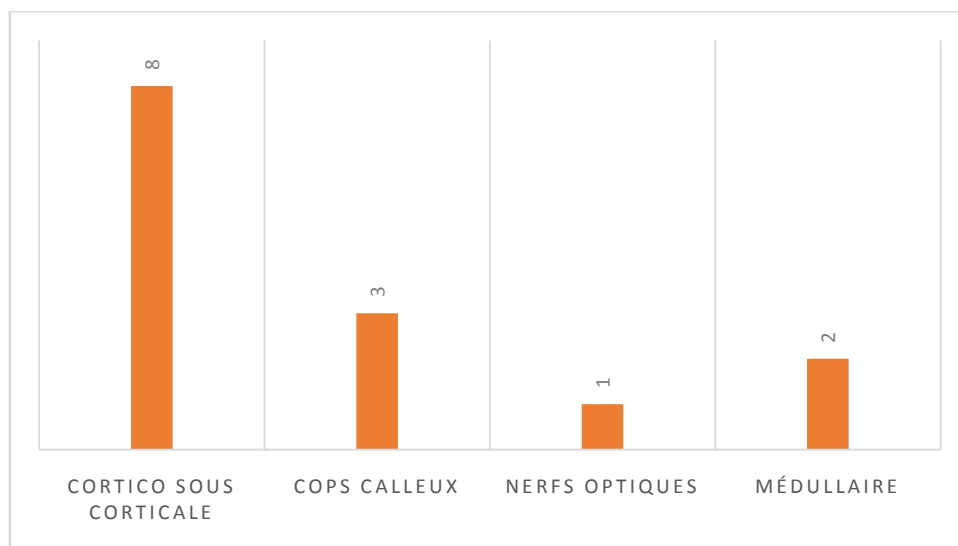


Figure 8 : Topographie de l'atrophie dans le SNC

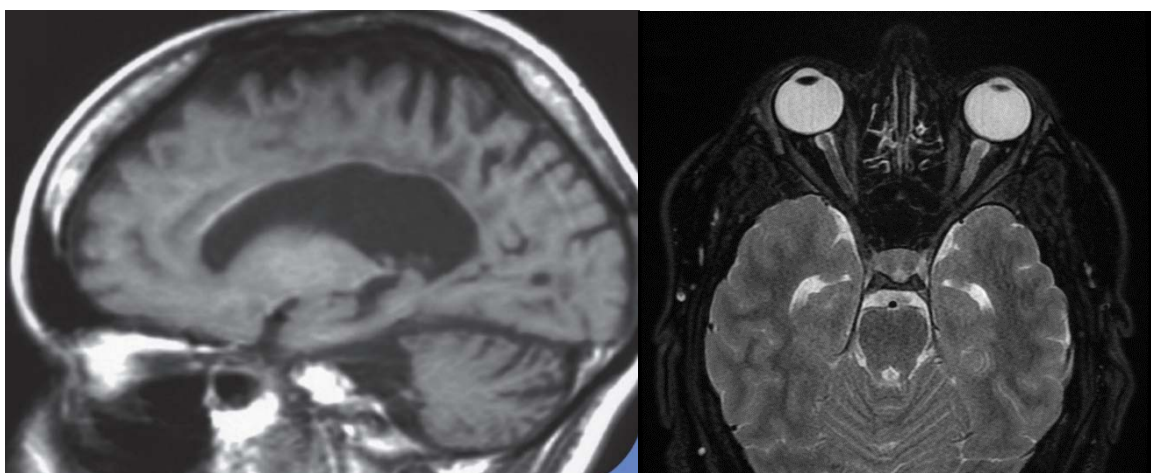


Image 5 : à gauche : Coupe sagittale en séquence T1 montrant une atrophie globale et du corps calleux ; à droite : Coupe axiale montrant le nerf optique gauche en léger hypersignal T2 avec un discret élargissement en faveur d'une névrite optique.

La confrontation des nouvelles données IRM avec celles de l'IRM de référence a permis de dégager 3 aspects :

Tableau IX : Données de l'IRM de suivi

	Nombre de cas/25	%
Aspect stationnaire	9	36
Régression des lésions	5	20
Apparition de nouvelles lésions ou confluence/augmentation de taille de plaques anciennes	11	44

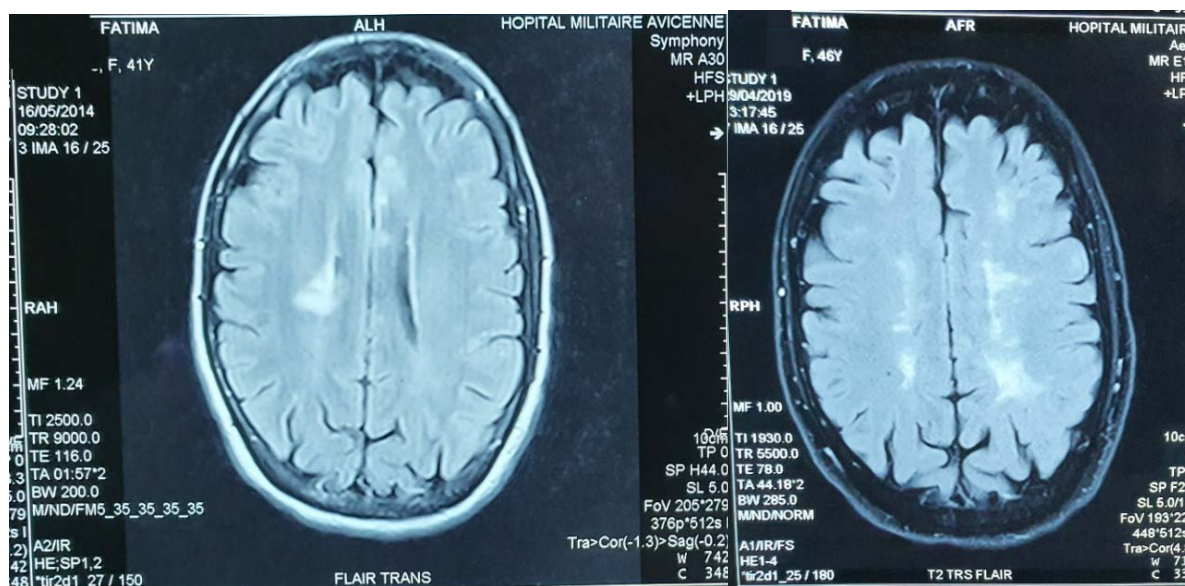


Image 5 : 2 coupes axiales IRM en pondération T2-FLAIR chez une patiente à 5ans d'intervalle à l'occasion d'une monoparésie du MIG nouvelle : On note une augmentation des hypersignaux périventriculaires et sous-corticaux, et l'installation d'une atrophie cortico sous-corticale.



Image 6 : (même patiente) Coupes sagittales en pondération T1 montrant une perte du rehaussement au gadolinium, des lésions bulbaires et de la moelle cervicale (étagées)

VII. LES FORMES EVOLUTIVES

En fonction du mode d'évolution, trois formes sont identifiées :

Tableau X : Répartition selon les formes évolutives

Formes	Nombre de cas	Fréquence (%)
SEP Rémittente récurrente (SEP-RR)	19	63,3%
SEP Progressive Secondaire (SEP-SP)	7	23,4%
SEP Progressive Primaire (SEP - PP)	4	13,3%

Ainsi, nous observons dans notre série la prépondérance des deux formes : rémittente récurrente et progressive secondaire avec une petite prédominance de la première. Cependant, la forme progressive primaire est relativement rare.

La répartition de ces formes évolutives selon l'âge et le sexe est représentée dans les figures suivantes :

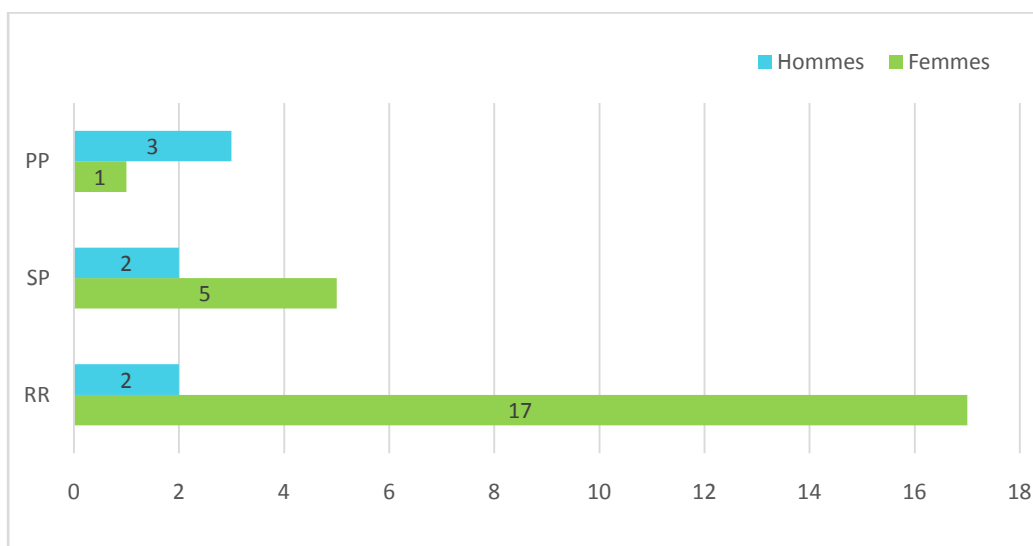


Figure 10 : Répartition des formes évolutives selon le sexe

La localisation des lésions retrouvées sur l'IRM de référence ne semble pas avoir de corrélation avec les formes évolutives dans notre échantillon de patients.

Tableau XI : Distribution des lésions sur l'IRM de référence selon les formes évolutives

	SEP-RR		SEP-PP	
Lésions sus-tentorielles	26/26	100%	4/4	100%
Lésions sous-tentorielles	17/26	65,4%	3/4	75%
Lésions médullaires	13/23	56,5%	-	-

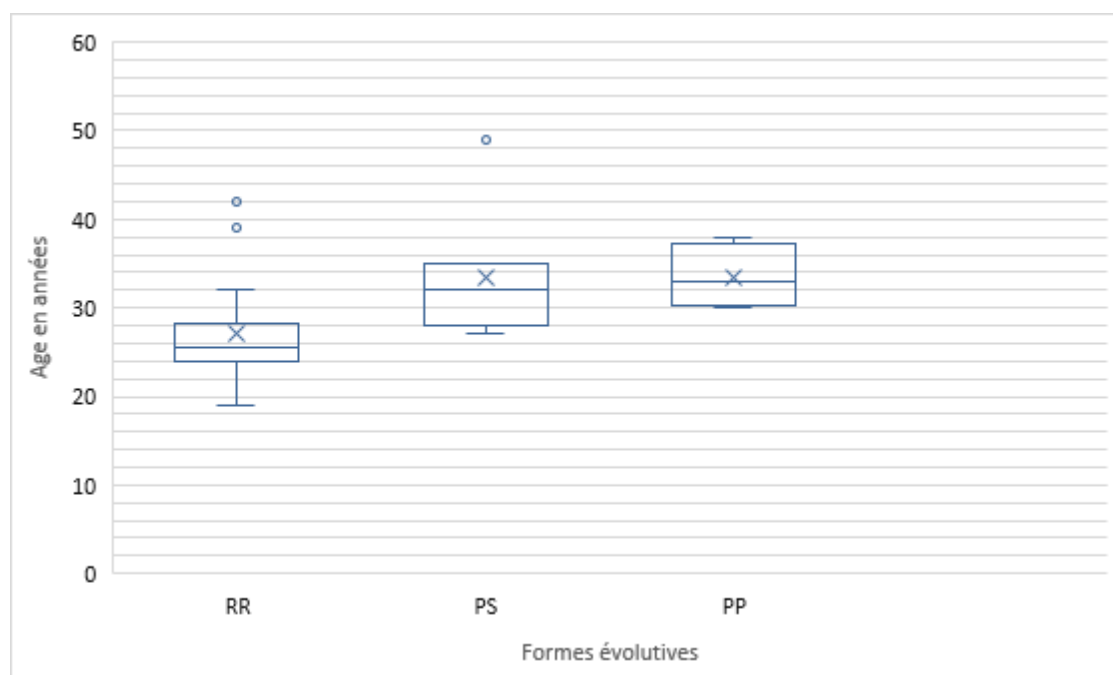


Figure 11 : Distribution des formes évolutives selon l'âge

VIII. TRAITEMENT :

1. Traitement des poussées :

Tous les patients de notre série (100 %) ont été traités pour leurs poussées par des bolus intraveineux de 0,5 à 1 g de méthylprednisolone pendant 3 à 5 jours, avec un traitement de support comprenant des mesures diététiques, un inhibiteur de la pompe à protons et du potassium par voie orale.

Ce traitement a été administré à chaque rechute et a régulièrement permis la réduction des symptômes et la sortie de l'hôpital.

2. Traitement de fond :

28 de nos 30 patients (93,3%) ont bénéficié d'un traitement de fond, 26 parmi eux étaient sous interféron-béta (Rebif, Avonex, ou Betaferon), soit 86,7% des patients.

2 cas recevaient un traitement à l'ocrelizumab (Ocrevus), à noter que ces deux cas étaient diagnostiqués d'une SEP-PP.

3. Traitement symptomatique :

Un traitement symptomatique a été prescrit aux patients présentant divers inconforts, le tableau suivant résume les différentes thérapies symptomatiques dispensées dans notre série.

Tableau XII : Liste des traitements symptomatiques

Symptômes	Traitement	N de cas	%
Douleur	Palier 2 : Paracétamol + tramadol	12	40%
	Antidépresseur tricyclique (Laroxyl)	2	6,7%
	Vitaminothérapie (Hydroxo)	3	10%
Fatigue	Antidépresseurs	3	10%
	Benzodiazépine	2	6,7%
Spasticité	Lioresal (Baclofène)	18	60%
Dépression	Antidépresseur IRSS : escitalopram (Seroplex)	5	16,7%
Trouble de la vidange vésicale	Alfuzosine (Flotral)	4	13,3%
Rééducation fonctionnelle		30	100%

IX. EVOLUTION :

Des évaluations cliniques avec estimation du score EDSS ont été effectuées à chaque admission pour une poussée ou lors de consultations systématiques ; Les données radio-cliniques de surveillance durant la durée d'étude étaient disponibles pour 26 patients soit 86,7%, elles sont résumées dans les tableaux suivants :

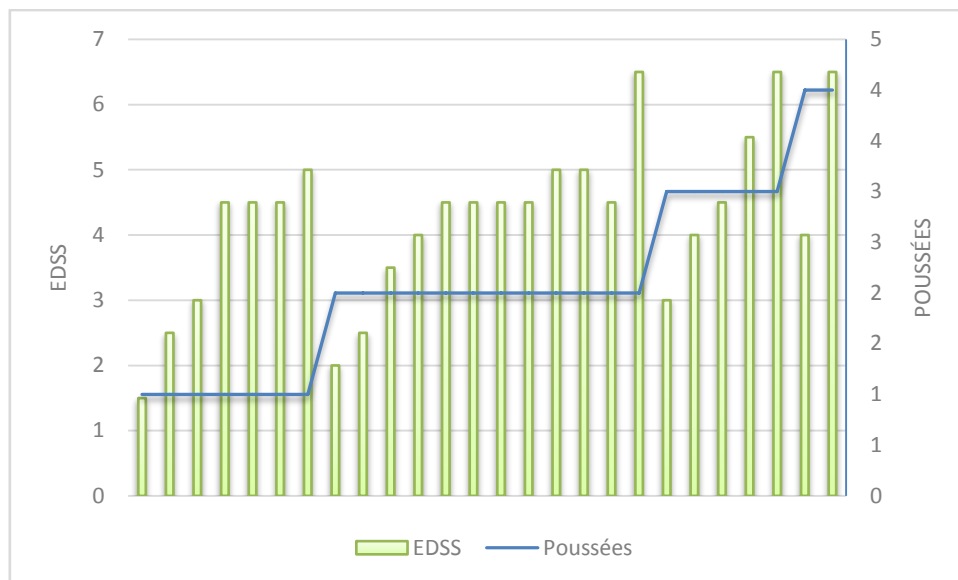


Figure 12 : Nombre de poussées et score EDSS chez les patients surveillés

La moyenne des poussées est de 2 durant la période étudiée avec des extrêmes entre 1 et 4, les scores EDSS enregistrés variaient entre 1 et 6,5 avec une moyenne de $4 \pm 0,5$ (Pour un patient ayant présenté plusieurs poussées, seul le score EDSS maximal a été retenu).

L'évolution est considérée favorable lorsque les symptômes neurologiques s'améliorent (EDSS en baisse) ou atteignent une rémission clinique complète après la première poussée.

Une évolution est stationnaire lorsque le niveau de handicap reste constant (EDSS constant).

L'évolution est défavorable lorsque les symptômes s'aggravent (EDSS croissant), et que les rechutes sont fréquentes. Ceci a été remarqué plus particulièrement chez 4 patients

L'apport de l'IRM dans la prise en charge de la SEP, à propos de 30cas.

progressant d'une forme récurrente-rémittente à une forme secondairement progressive.

L'analyse des examens IRM de référence des 3 patientes ayant un score EDSS de 6,5 a révélé une combinaison constante de lésions sous-tentorielles, de lésions de la moelle épinière et d'atrophie cortico sous corticale.

Tableau XIII : Lésions IRM de référence et EDSS

Lésions IRM	EDSS<3		3≤EDSS≤6		EDSS>6	
Sus-tentorielles	4/4	100%	19/19	100%	3/3	100%
Sous tentorielles	2/4	50%	13/19	68%	3/3	100%
Médullaires	1/4	25%	9/18	50%	3/3	100%
Atrophie cortico sous corticale	0/4	0%	5/18	27,8%	3/3	100%

En matière de conduite thérapeutique, 4 patients ont vu leur traitement adapté en raison de rechutes invalidantes répétées ; 1 patiente a dû arrêter son traitement de fond pendant 3 ans en raison de son désir de grossesse, et lors de la reprise du traitement, elle a présenté 3 rechutes sévères en 1 an, conduisant à une substitution.

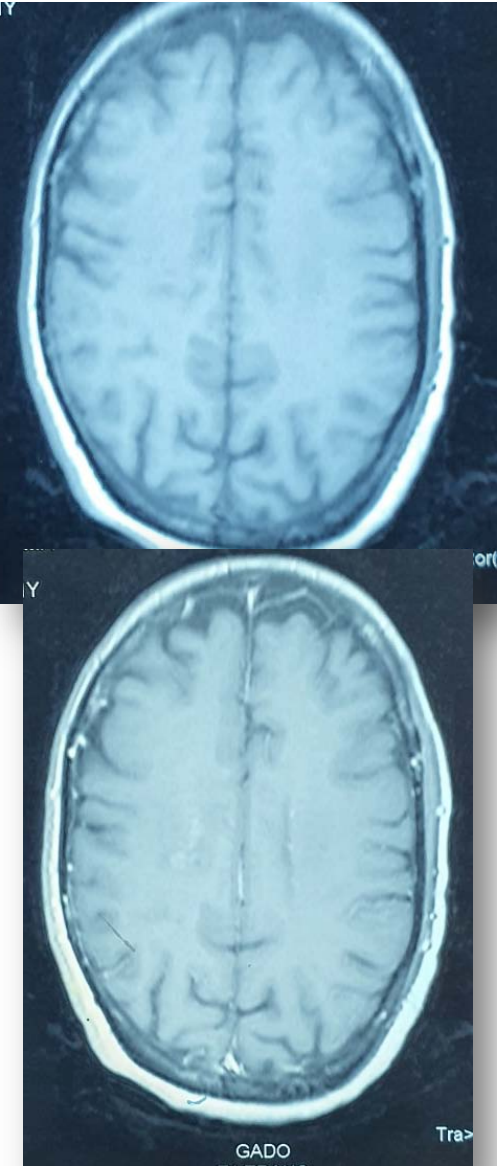
Aucune décision de changement de traitement n'a été prise sur la base de la survenue de nouvelles lésions à l'IRM.

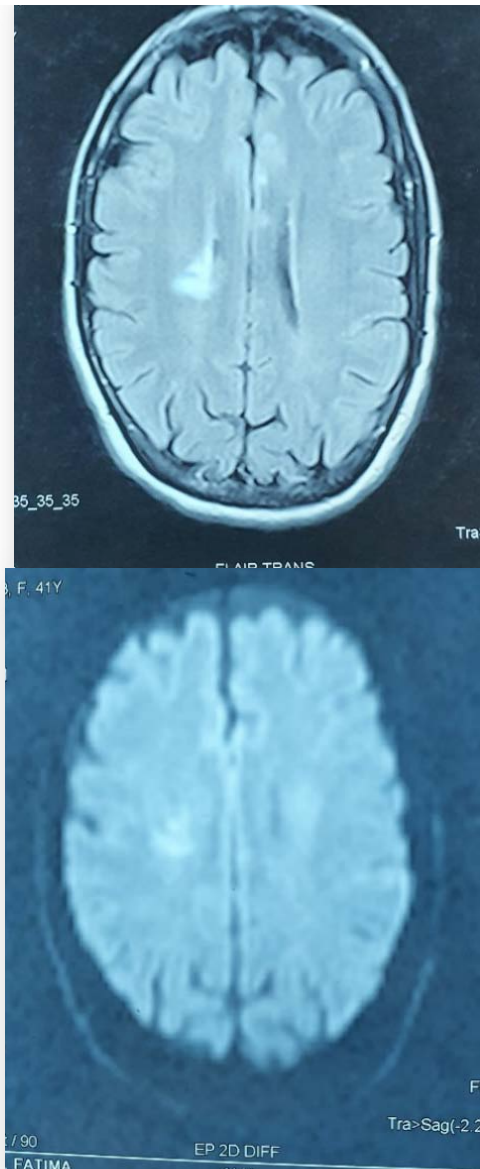
4patients n'ont pas eu de contrôle depuis le début du traitement de fond.



ICONOGRAPHIE:







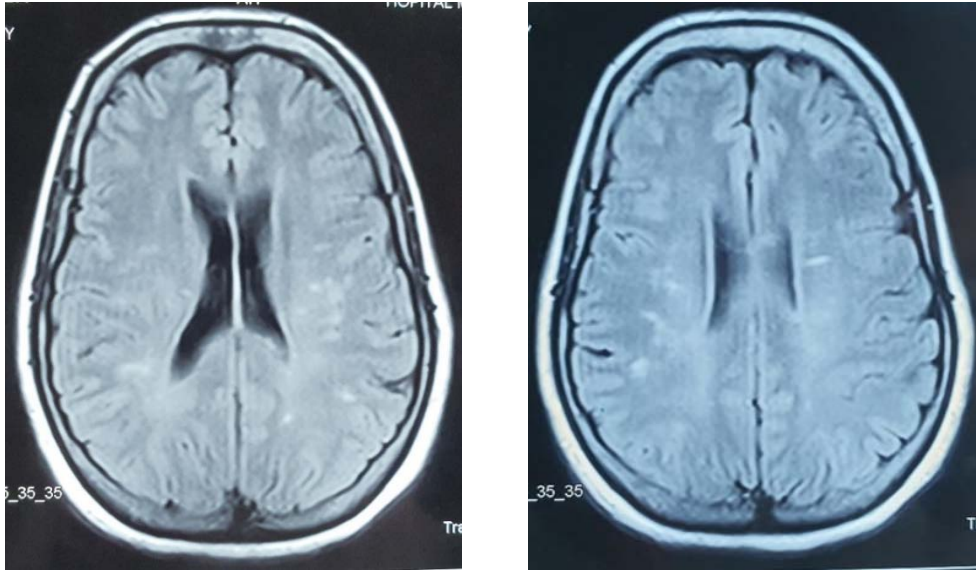
Images IRM axiales chez une patiente de 35ans se présentant pour des paresthésies du MIG :
Anomalies de signal périventriculaires en hyposignal T1, hypersignal T2 FLAIR et diffusion, avecréhaussementau gadolinium



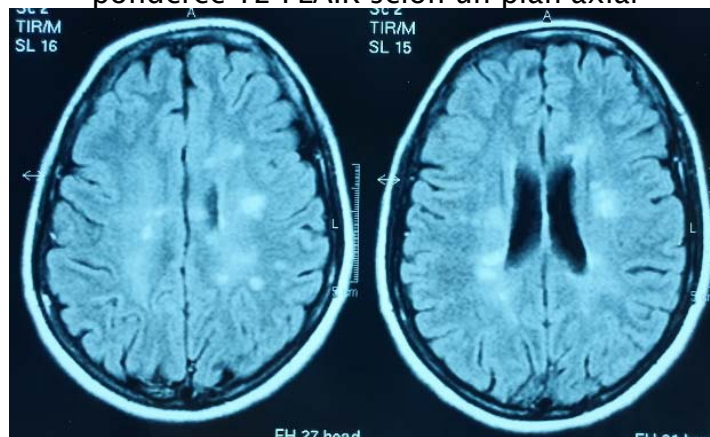
(Adroite) Coupe sagittale médullaire T1 :
Multiples lésions bulbo-médullaires prenant le contraste

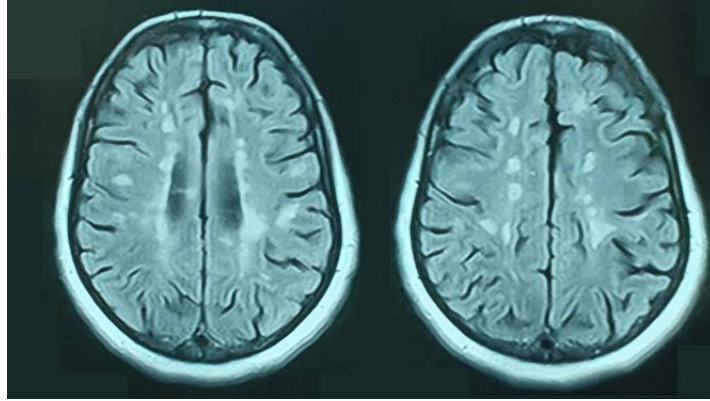


(Agauche) Coupe sagittale médullaire montrant des foyers étagés intra-médullaire en hypersignal T2



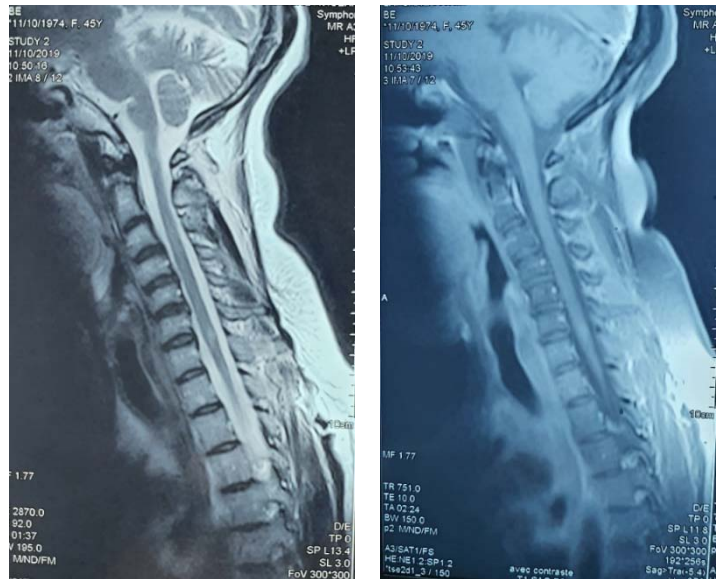
Anomalies de signal de forme ovale de la substance blanche périventriculaire perpendiculaires à l'axe des ventricules latéraux en hypersignal en séquence pondérée T2 FLAIR selon un plan axial

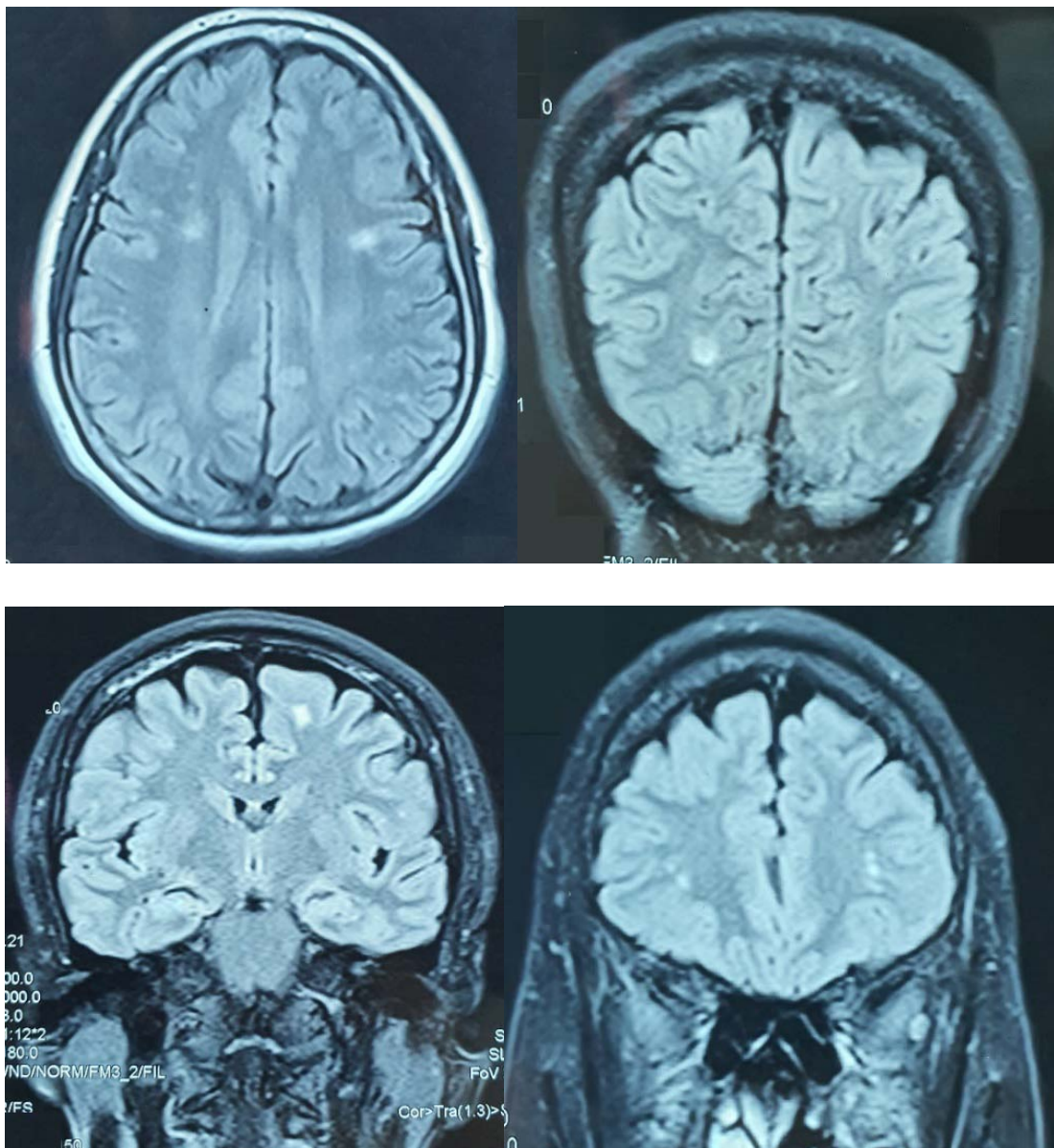




Multiples foyers lésionnels disséminés dans la substance blanche–sus tentorielle, profonde et périventriculaire, de taille et de forme variable (ovale, nodulaire, et doigts de Dawson), perpendiculaires par rapport à la paroi ventriculaire, hyperintenses en T2 flair.

Présence d'une lésion nodulaire en hypersignal T2 à l'étage C6C7 réhaussée après injection du PDC en séquence pondérée T1





IndicationIRM: 42ans,paralysie faciale, Résultat : Images nodulaires en hypersignal FLAIR de siège périventriculaire et sous-cortical

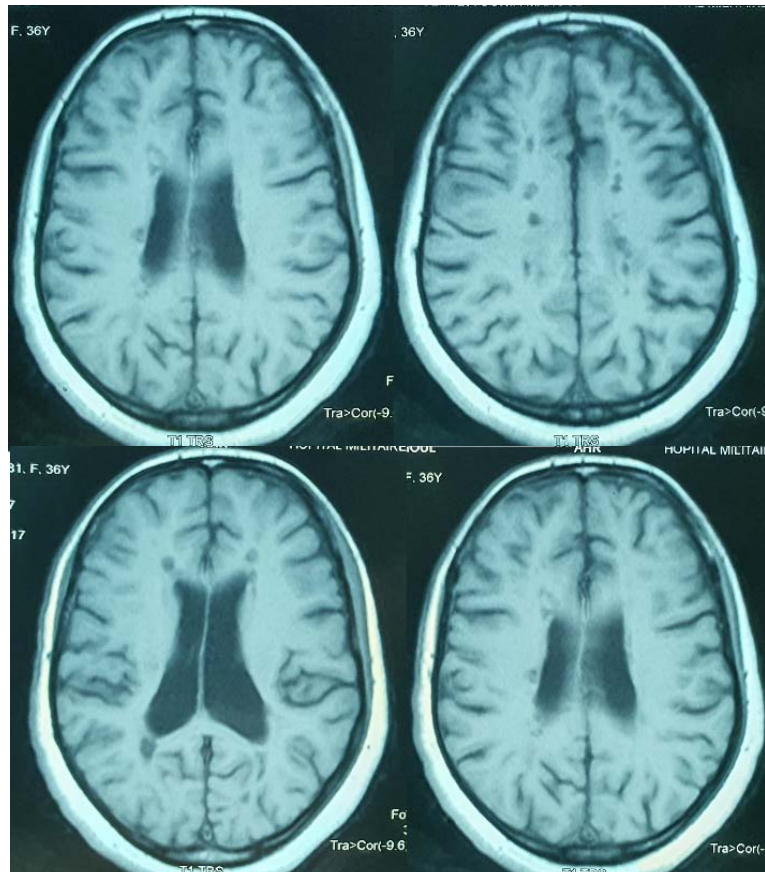
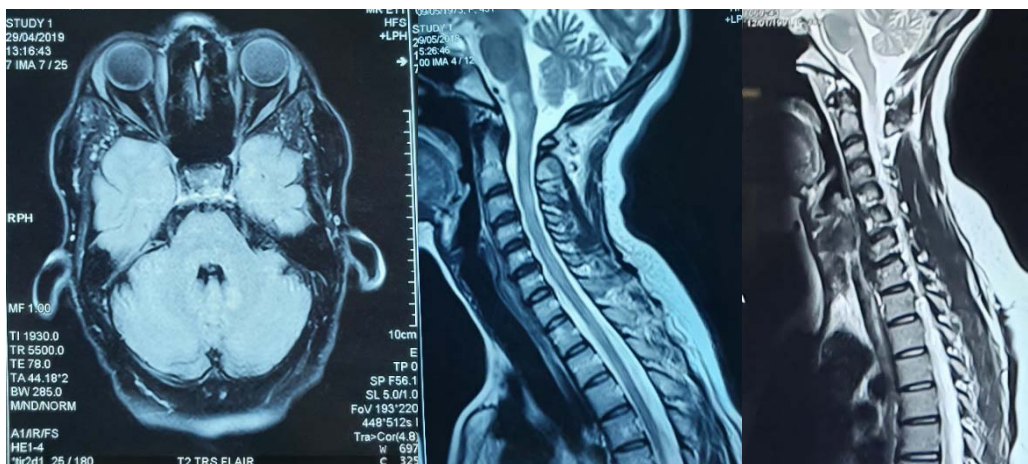
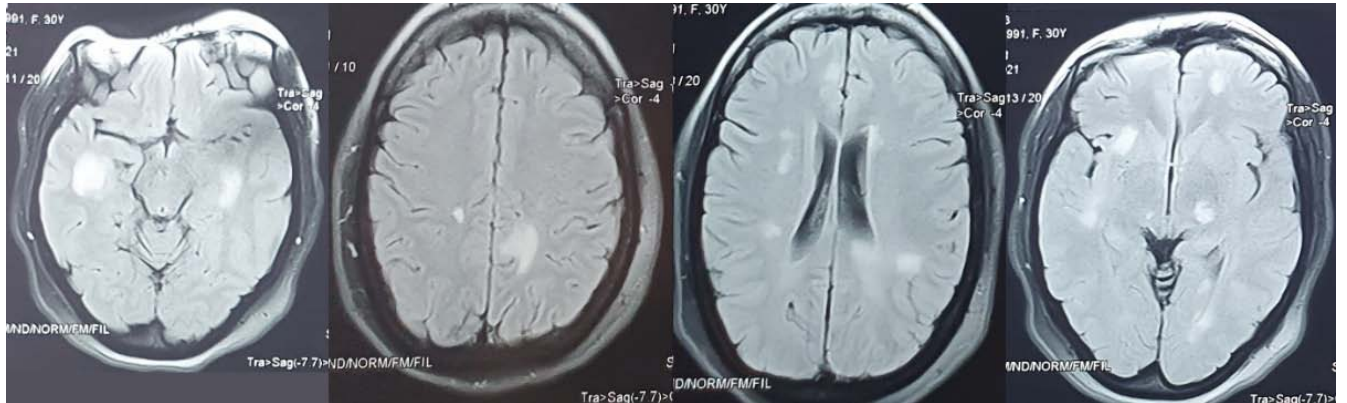


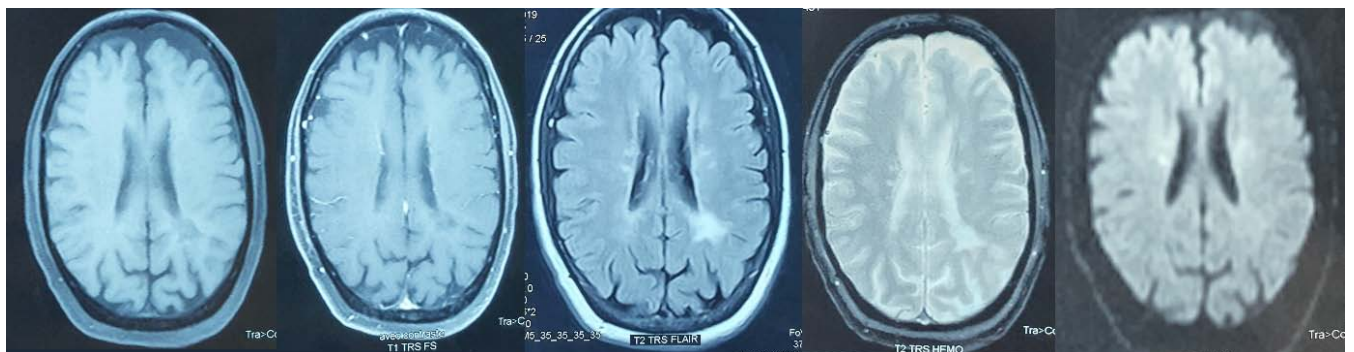
Image IRM T1 axiale : Multiples anomalies de signal de la SB sous corticale et périventriculaire, grossièrement ovoïdes perpendiculaires à la paroi ventriculaire, en hypsignal T1 = Trous noirs



Anomalies de signal de la substance blanche sous-corticale cérébelleuse (hémisphérique), du mésencéphale, et du bulbe, en hypersignal T2 et FLAIR

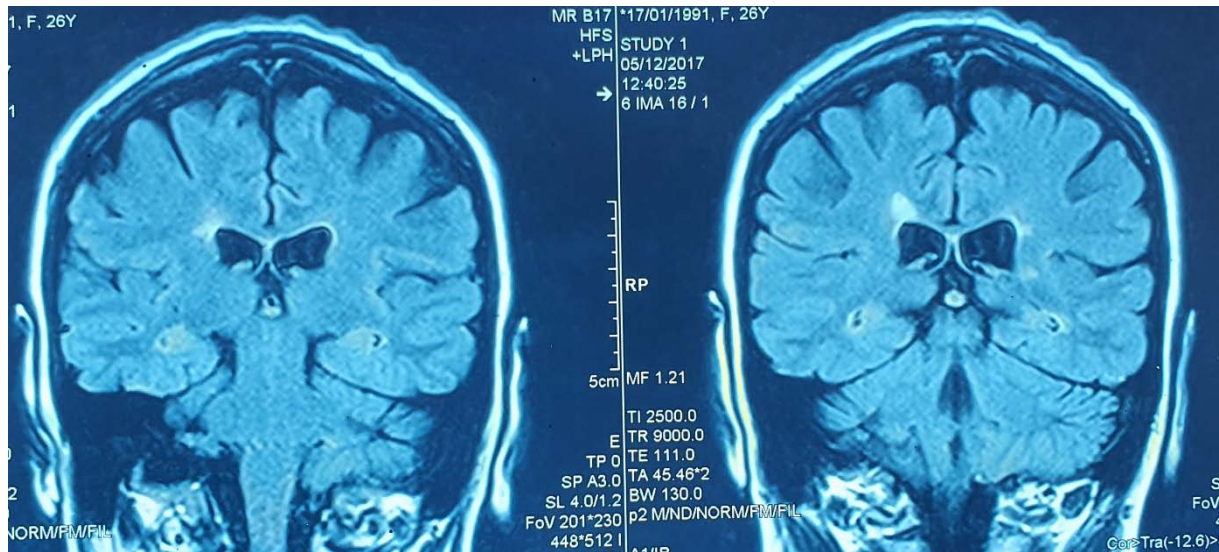


Présence de multiples lésions de la substance blanche sus- et sous-tentorielle, visibles au niveau périventriculaire réalisant un aspect en crête de coq, des centres ovales et semi-ovales, des fibres en U, de la capsule interne droite, du genou du corps calleux, au niveau bitemporal. Elles sont en hypersignal T2 flair.

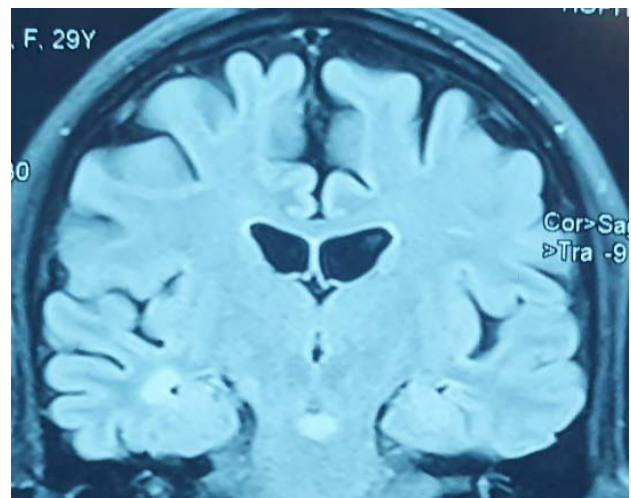
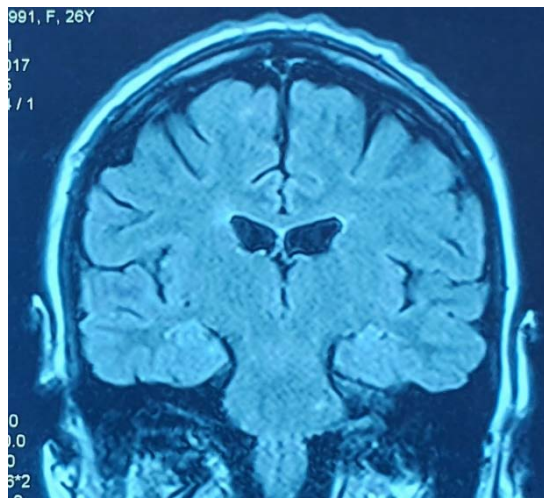


Présence de foyers hypointenses en T1 et hyperintenses en séquence dediffusion, T2 FLAIR et T2 Hemo au niveau de la substance blanche sus-tentorielle en périventriculaire et sous-cortical sans prise de contraste pathologique visible.

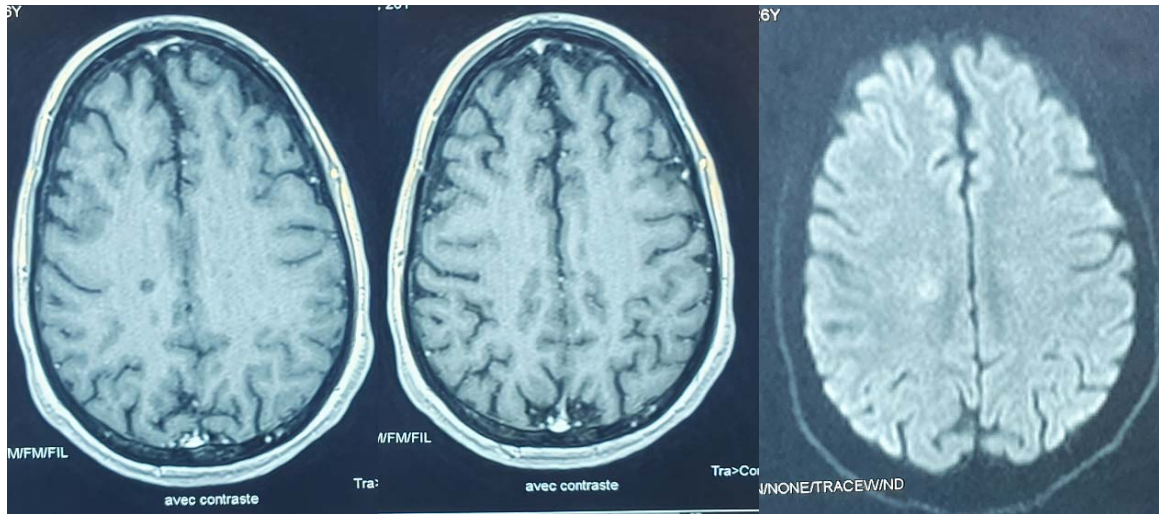
Coupes coronales :



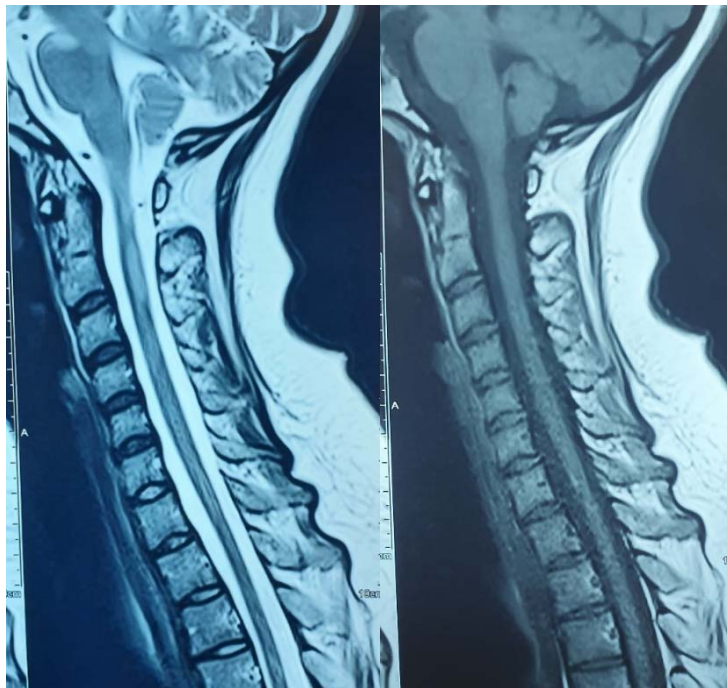
IRM indiquée chez une patiente de 21 présentant une neuropathie optique avec troubles sensitifs montrant : hypersignaux T2 FLAIR des régions paraventriculaires.



Atteinte de l'hémi-protubérance gauche (à gauche) et du pédoncule central (à droite)



Plusieurs foyers lésionnels de la substance blanche périventriculaire en hyposignal T1 non réhaussés par le contraste, et en hypersignal diffusion



Individualisation de 2 lésions médullaires de la jonction bulbomédullaire la plus volumineuse en regard de l'odontoïde et une lésion étendue de C2 à C3, en isosignal T1 et hypersignal T2



DISCUSSION



I. ETUDE THEORIQUE ET DONNEES DE LA LITTERATURE :

1. Historique de la sclérose en plaques :

La conception moderne de la sclérose en plaques est fermement fondée sur les travaux de plusieurs neuroscientifiques au cours de nombreux siècles(12).

La description la plus ancienne enregistrée de la sclérose en plaques (SEP) remonte au 14ème siècle (15,16) : l'observation clinique de (Sainte) Lidwina van Schiedam (1380-1433) (Hollande), correspond de manière frappante aux critères cliniques qui sont aujourd'hui évocateurs de la sclérose en plaques.

A. Découverte précoce : rapports d'autopsie :

Le pathologiste écossais Robert Carswell(17), dans son atlas, Pathological Anatomy : Illustrations of the Elementary Forms of Disease (1838), a décrit deux patients atteints de paralysie, tous deux présentant des lésions le long de la moelle épinière et du tronc cérébral inférieur accompagnées d'une atrophie.

Jean Cruveilhier (1791-1873) a été le premier à rapporter les observations anatomo-cliniques(12,18) d'un patient qui contracterait plus tard des lésions démyélinisantes.

Plus tard en 1849,Frerichs rapporte plusieurs descriptions cliniques de la " Hirnsklerose = Sclérose du cerveau", atteignant préférentiellement des sujets jeunes et caractérisée essentiellement par une paraplégie progressive et des troubles sphinctériens exacerbés par la chaleur du climat(19).

B. Premières observations de Charcot(12,15,17,20) :

Les caractéristiques de cette nouvelle pathologie ont été bien dégagées par Jean-Martin Charcot, neurologue à l'hôpital de la Salpêtrière en 1868, sous la dénomination de "sclérose en plaques", en corrélant les caractéristiques clinico-pathologiques de la maladie chez les patients qu'il examinait de leur vivant et à leur autopsie.

Bien que quelques aspects de ses conclusions aient été révisés par la suite, il a noté l'accumulation et la distribution périvasculaires des cellules, la démyélinisation et l'épargne axonale dans les lésions ou "plaques" de la substance blanche de patients présentant des épisodes intermittents de dysfonctionnement neurologique.

Il a fait la distinction entre le tremblement de la paralysie agitante (appelée plus tard maladie de Parkinson) et celui de la sclérose en plaques. Selon lui, les trois indicateurs les plus fiables de la sclérose en plaques sont : – le tremblement intentionnel, le nystagmus et la parole saccadée – constituant la triade de Charcot.

Dans la seconde moitié du XIXe siècle, des analyses des symptômes de la sclérose en plaques ont commencé à être publiées par le Dr William Moxon en Angleterre en 1873, puis par le Dr Edward Seguin aux États-Unis en 1878.

Après la description de Charcot, Eugène Devic (1858–1930), Jozsef Balo (1895–1979), Paul Ferdinand Schilder (1886–1940) et Otto Marburg (1874–1948) ont décrit des cas particuliers de la maladie.

C. Avancées et recherches :

Au cours des 100 dernières années, de nombreuses avancées historiques importantes ont permis d'identifier la SEP comme étant une maladie inflammatoire multifocale affectant principalement la substance blanche du système nerveux central (SNC) et entraînant une neurodégénérescence progressive chez des hôtes génétiquement sensibles(21).

Avec l'avènement du microscope électronique, des techniques d'immunohistochimie, et d'électrophorèse(19), notre appréciation des modifications pathologiques de la SEP et de ses variantes s'est approfondie.

L'hypothèse selon laquelle la SEP est une maladie auto-immune peut être attribuée aux observations de Thomas Rivers de l'Institut Rockefeller. En 1933, il a démontré que l'injection de cerveau et de moelle épinière de lapin chez des primates entraînait une maladie démyélinisante chez les mammifères(22). Cette maladie, connue sous le nom d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), a servi de modèle animal important pour étudier la SEP.

Schumacker et col (1965)(23) ont défini des critères de diagnostic clinique en se basant sur la notion que la SEP est une maladie disséminée dans le temps et l'espace dans le SNC. Ces critères continuent d'être utilisés et révisés jusqu'à nos jours. Depuis lors, l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'approbation des immunothérapies modificatrices de la maladie, à commencer par l'interféron (IFN)- β 1b en 1993, ont révolutionné notre façon d'examiner et de traiter les patients atteints de SEP (24).

Le travail de pionnier d'Ian Young a permis de prédire avec exactitude la valeur future de l'IRM dans le diagnostic et le suivi de la sclérose en plaques(15) ; En 1981, cette technique d'imagerie a été utilisée pour la première fois pour visualiser le cerveau d'une personne atteinte de sclérose en plaques.

Au cours des 20 dernières années, la SEP est passée d'une maladie incurable à une maladie neurologique traitable avec une dizaine de traitements approuvés à travers le monde (25).

Les progrès de l'immunologie, la neurologie et de la neuro-radiologie ont fourni aux cliniciens des outils puissants pour mieux comprendre les causes sous-jacentes de la SEP, conduisant à de nouvelles avancées thérapeutiques.

2. Epidémiologie :

La SEP est l'une des maladies neurologiques les plus intensément étudiées d'un point de vue épidémiologique(4,26); Des bases de données épidémiologiques fiables sont cruciales pour diriger les politiques de santé pour répondre au mieux aux besoins des atteints de la SEP.

A. Prévalence et incidence

La sclérose en plaques (SEP) est la maladie démyélinisante la plus fréquente(27), sa prévalence mondiale est estimée à 36 personnes pour 100 000, ce qui signifie que 2,8 millions de personnes vivent avec la SEP à travers le monde, soit 1 personne sur 3 000(5). Cette maladie est associée à une charge économique sociétale élevée, qui ne cesse de s'accroître au fil du temps(26).

La prévalence de la sclérose en plaques a augmenté depuis les années 1950, en particulier chez les femmes(26) ; cette constatation pourrait refléter une véritable

augmentation de la charge morbide, mais pourrait également être attribuée à un meilleur accès aux structures médicales, à une plus grande précision du diagnostic et à une augmentation de l'espérance de vie grâce à une meilleure prise en charge.

Au Maroc, le taux de prévalence est de 20 cas par 100 000hab. (17/100 000 selon une étude publiée par Milo et al(28)), elle constitue un motif de consultation fréquent en neurologie.

L'incidence annuelle varie selon les régions d'Europe entre 0,8 et 5,9/100 000(29) ; certaines données laissent penser que l'incidence est en perpétuelle augmentation grâce à l'utilisation de nouveaux critères de diagnostic s'appuyant sur l'IRM.

B. Répartition mondiale :

Plusieurs études ont montré que la prévalence de la SEP croît en s'éloignant de l'équateur(28,30) Ainsi, les taux les plus élevés se trouvent dans la région européenne : Saint-Marin (337 pour 100.000) et l'Allemagne (303 pour 100.000), tandis que la moyenne est de 5/100.000 en Afrique et dans le Pacifique occidental.

Ce concept de gradient de latitude a récemment été remis en question (29,31,32). La répartition géographique inhomogène de la SEP suggère qu'il pourrait y avoir une signification étiologique importante à sa distribution mondiale qui pourrait être discernée par des méthodes d'analyse épidémiologique(4,33).

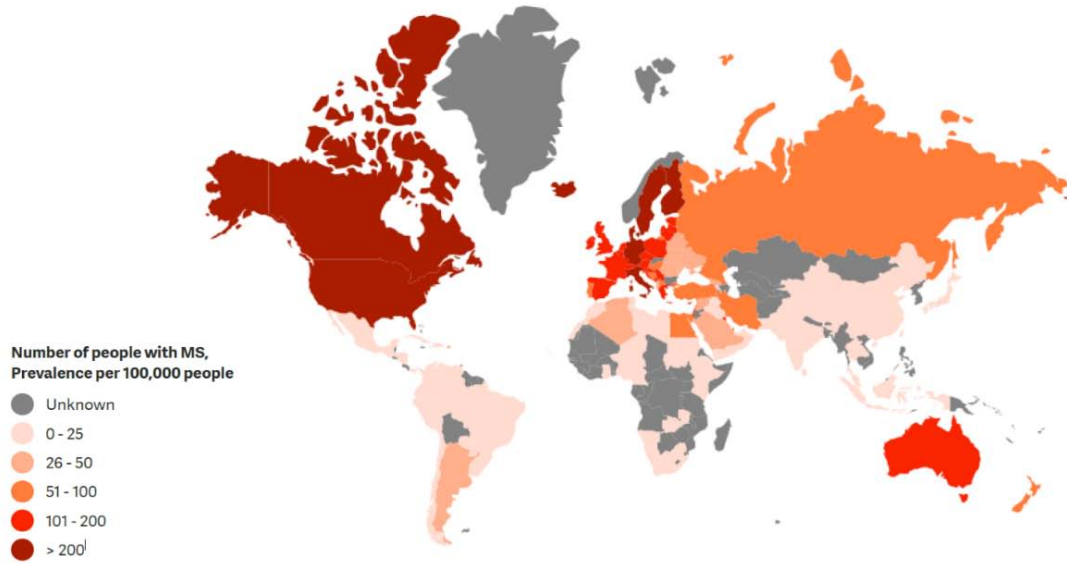


Figure 13 : Prévalence de la SEP (ATLAS de la SEP – 3ème édition)

C. Sexe et âge :

La sclérose en plaques est souvent décrite comme une maladie majoritairement féminine. Effectivement, dans la plupart des études(34-39), elle présente une nette prédominance féminine avec un sexe-ratio (F/H) qui varie entre 1,5 et 3, il a été établi que ce ratio augmente avec le temps(38,40).

Si les femmes courent un risque plus élevé de développer la SEP, les hommes atteints de SEP ont tendance à avoir une évolution plus agressive(38,41), un délai de rémission plus long après une poussée et un développement plus rapide du handicap.

Au Maroc, la première cohorte multicentrique(42) sur l'épidémiologie de la SEP en 2013 a rapporté une sexe-ratio de 2,1 ; Une étude rétrospective par Laajouri et al(43) s'étalant sur 13ans à propos du même sujet à Rabat a trouvé un sexe-ratio de 1,7.

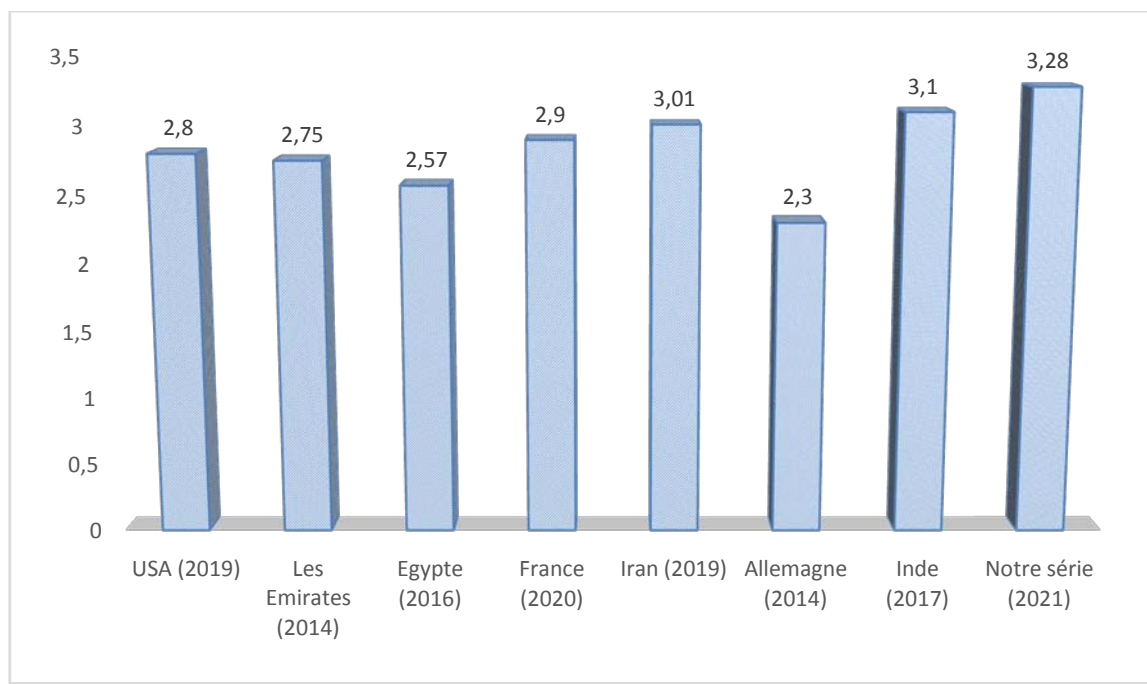


Figure 14 : Sexe-ratios de la SEP à travers le monde(44-49).

Dans notre série, le sexe-ratio était de 3,28, rejoignant les données de la littérature récente(39).

L'âge du début de la SEP correspond à la date d'apparition des premiers symptômes rapportés par les patients, la véritable date est impossible à déterminer car il existe une phase pré-symptomatique qui peut durer de nombreuses années. En outre, il est difficile de dater avec précision le début des formes progressives de la SEP.

La sclérose en plaques peut survenir à tout âge, mais l'âge moyen du diagnostic de sclérose en plaques dans le monde est entre 30 à 33ans(50). Ceci différencie la SEP d'autres affections neurologiques telles que la démence et les accidents vasculaires cérébraux, qui touchent principalement les personnes âgées (65 ans ou plus)(5).

Dans notre série, l'âge de début présente un pic de fréquence (90% des cas) dans la tranche d'âge comprise entre 20 et 39ans. L'âge moyen de début est estimé à 27,63ans qui

est non loin de celui retrouvé dans deux séries marocaines : 29,69 ans(43) et 30,2ans(42), rejoignant les données de Schiess et al(46) : 26,6ans, de Magd et al(47) : 26,1ans et de Bahou et al(51) : 27,1ans.

D. Facteurs de risque :

D.1 Facteurs génétiques :

L'héritabilité accrue au sein des familles(52,53), et la baisse du risque directement proportionnelle au degré de parenté, démontrent que les facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans le développement de la sclérose en plaques.

Environ 15 à 20 % des patients atteints ont des antécédents familiaux de SEP, et lorsque les deux parents sont atteints de SEP, 9 % des enfants développent la maladie(54). Des études de jumeaux ont indiqué que le taux de concordance monozygote est de 30 % (55).

Une étude menée par Sadovnick et al (56), montre que le risque de récurrence de la SEP pour la fratrie de patients atteints de SEP dont les parents indemnes étaient des cousins germains est près de quatre fois plus élevé que lorsque les parents indemnes ne sont pas apparentés.

Dans la présente série, la notion de consanguinité a été retrouvé chez 2patients, soit 6,7% des cas.

Plus de 200 loci ont été associés à la susceptibilité de la SEP à ce jour, la région HLA du chromosome 6 a été impliquée dans le développement dans des dizaines de pathologies auto-immunes(57). Dans la sclérose en plaques, une association avec les sérotypes HLA-DR15 et HLA-DR16 est connue depuis les années 1970, les porteurs de l'allèle HLA

DRB1*15:01 ont environ trois fois plus de chances de développer une SEP que les non-porteurs(58).

D.2 La migration :

La prédisposition génétique et l'accès différentiel aux soins de santé contribuent très probablement aux variations géographiques de l'incidence de la SEP(32).

L'incidence de la SEP chez les migrants tend à être intermédiaire entre celle de leur lieu de naissance et celle de leur résidence finale, et proche de cette dernière lorsque la migration a lieu dans l'enfance(59).

Une différence a toutefois été constatée en fonction de la direction de la migration. Le risque de SEP diminue chez les personnes qui migrent des zones à haut risque vers des zones à faible risque(60,61), mais n'augmente pas systématiquement avec la migration dans la direction opposée(52).

D.3 Facteurs environnementaux :

Les données suivantes proviennent en grande partie d'une revue générale récemment publiée par Belbasis et al(62) ; En effet, elle a fourni une synthèse systématique des méta-analyses et revues publiées, traduisant des décennies de recherche sur les facteurs de risque environnementaux de la SEP.

➤ Exposition solaire, UV et vitamine D :

Plusieurs études de longue durée ont rapporté des différences dans la fréquence de la sclérose en plaques en fonction de la latitude géographique (27). Cette tendance s'explique par une faible exposition à la lumière du soleil et aux rayons ultraviolets,

présumée par l'insuffisance en vitamine D(63,64). En effet, un taux sérique plus élevé de 25(OH)D a été associé de manière significative à une incidence plus faible de la SEP(28).

Plusieurs études(65) ont souligné l'effet de la supplémentation en vitamine D sur la régulation des cellules immunitaires.

➤ **Agents infectieux :**

De nombreux agents bactériens et viraux ont été associés à la SEP. Cependant, le virus d'Epstein-Barr (EBV) était le seul agent viral dont le lien était clairement établi.

Récemment, Hughes et al.(66)ont montré que des anticorps dirigés contre les antigènes bactériens des espèces *Acinetobacter* et *Pseudomonas aeruginosa* étaient significativement élevés, réagissant de manière croisée avec des peptides de la myéline. Il reste à déterminer si ce mimétisme moléculaire peut jouer un rôle dans la SEP, ou si ces agents sont déclencheurs de la SEP(28).

Un risque accru de SEP a été constaté chez les personnes présentant une sérologie positive à *Chlamydia pneumoniae* dans le cadre d'une étude sur la santé des infirmières(67). Mais en dehors de l'EBV, il n'existe actuellement aucune preuve convaincante(68) d'un lien entre un quelconque agent infectieux et la SEP.

➤ **Tabagisme :**

Dans une autre méta-analyse, concentrée uniquement sur le tabagisme et la SEP(69), 14 articles revus ont été analysés et ont montré une association significative(27).

De nombreux mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets négatifs du tabagisme sur la sclérose en plaques – notamment les effets immunomodulateurs, la démyélinisation et la perturbation de la barrière hémato-encéphalique – mais tous restent spéculatifs(62).

Dans la présente série, 4patients étaient tabagiques chroniques, soit 13,3%.

➤ **Autres facteurs de risques :**

Une forte corrélation a été observée avec l'indice de masse corporelle (IMC) des femmes. Un IMC >20 augmente le risque de la SEP, et un IMC \geq 27 multiplie ce risque par 2(70).

La diététique a été étudiée comme un facteur environnemental potentiel contribuant au développement de la SEP. En particulier, l'augmentation marquée de la consommation de sel dans le régime alimentaire occidental a été étudiée avec des résultats intéressants(71).

Le microbiote intestinal a été impliqué dans l'induction de nombreuses pathologies auto-immunes, les altérations à son niveau semblent être associées à un risque accru de rechute chez les sujets atteints de la SEP(72).

L'analyse de Belbasis et al confirme que l'association entre la SEP et plusieurs facteurs de risque anciennement suspectés est nulle ou n'a qu'un très faible effet. Il s'agit notamment de plusieurs vaccinations (tétanos, diphtérie, grippe, BCG, oreillons, rougeole et rubéole, poliomyélite, virus de l'hépatite B et fièvre typhoïde), de facteurs biochimiques, des antécédents traumatiques ou chirurgicaux, de la présence d'allergies, et d'insuffisance veineuse cérébrospinale chronique.

L'absence d'association entre ces facteurs et la SEP pourrait avoir des implications cliniques importantes, permettant d'éviter des actions cliniques non fondées sur des preuves ; Par exemple, au début de 1998, la vaccination contre l'hépatite B a été suspendue en France.

Sur la présente série, 5 patients avaient un diabète sucré, le fait qu'il s'agisse d'un diabète de type 1 ou de type 2 n'était pas indiqué, nous ne pouvons donc pas émettre l'hypothèse d'un terrain d'auto-immunité dans ce groupe de patients.

Sur une revue de la littérature de Eiman et al(73) traitant rôle des miARNs (petites molécules d'ARN non codantes impliquées dans la régulation post-transcriptionnelle des gènes) dans la médiation de l'influence des facteurs environnementaux sur la pathogénicité de la SEP, le miR-155 était reconnu comme un facteur majeur liant la vitamine D, l'EBV et/ou le tabagisme à la SEP.

E. Mortalité et morbidité :

La SEP est la cause neurologique d'invalidité la plus fréquente chez les jeunes adultes(5), la maladie peut durer en moyenne 30 ans(37,74), et atteint son apogée dans les années de vie les plus productives économiquement (64,75), il est prouvé que, 15 ans après son déclenchement, 20 % des patients atteints de la SEP sont alités ou placés en institution(50).

De nombreuses études sur la fréquence des comorbidités dans la population de la SEP suggèrent que les méningiomes, les tumeurs urothéliales, les MICIs, les cataractes précoces et les troubles anxiodépressifs étaient plus fréquents que prévu chez les témoins (76).

Dans notre série, 2 patientes ont été suivies pour troubles dépressifs, le dilemme est de déterminer si ces troubles sont un corollaire de la maladie ou simplement un état comorbide.

De récentes enquêtes ont montré une surmortalité chez les patients atteints de SEP par rapport à la population générale, appariée en fonction de l'âge, du sexe et de la durée du suivi. L'espérance de vie avec la SEP semble être réduite de 7 à 14 ans(27,77), mais cette réduction est de moins en moins évidente dans les dernières études.

En effet, environ 50 à 70 % des décès pourraient être attribués à la SEP, celle-ci étant soit la cause principale(77), soit une cause sous-jacente. Un déficit neurologique progressif

entraîne des handicaps graves, qui accroissent le risque de décès, notamment en augmentant le risque d'infection et de complications cardiovasculaires.

Les décès dus au cancer et au suicide doivent également être mentionnés comme cause de mortalité dans la SEP. Des études antérieures ont démontré un taux de suicide élevé chez les patients atteints de SEP, allant de 1,6 à 7,5 fois celui de la population générale(78).





3. Immunopathogénèse :

3.1 Anatomopathologie(79-86) :

La caractéristique pathologique commune à tous les phénotypes de SEP est la présence de lésions focales ou plaques, qui sont des zones de démyélinisation généralement situées autour des veinules postcapillaires et qui se caractérisent par la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Les plaques se trouvent à la fois dans la substance blanche et dans la substance grise et sont généralement présentes dans tout le SNC, y compris dans le cerveau, le nerf optique, les ganglions de la base, le tronc cérébral et la moelle épinière.

Les caractéristiques histologiques des plaques de SEP active comprennent un bordure floue (nette à la phase chronique), un amas de lymphocytes périveineux, un œdème parenchymateux, une perte de myéline et d'oligodendrocytes, des lésions axonales étendues, et des macrophages chargés de myéline; tandis que les lésions inactives sont clairement circonscrites, hypocellulaires et présentent une démyélinisation bien définie, une densité axonale réduite, une astrogliose et l'absence de cellules digérant les débris de myéline.

1 - Le schéma de la plaque de démyélinisation montre une frontière nette avec le cerveau normal  et les macrophages intersiteux et périvasculaires . L'inflammation périvasculaire chronique  et les astrocytes réactifs stellaires dispersés  sont présents.

2 - La section histologique de la plaque de SP montre une frontière relativement nette entre la plaque à gauche et la substance blanche normale à droite.

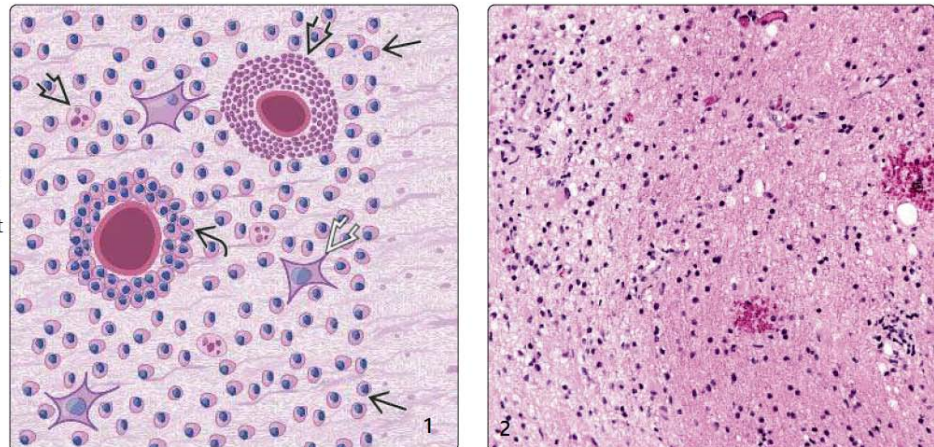


Figure 15 : Vue schématique et histologique d'une plaque de démyélinisation

La démyélinisation est plus extensive dans la matière grise que dans la matière blanche, et la remyélinisation des plaques peut se produire donnant lieu à ce qu'on appelle les plaques d'ombre (shadow-plaques).

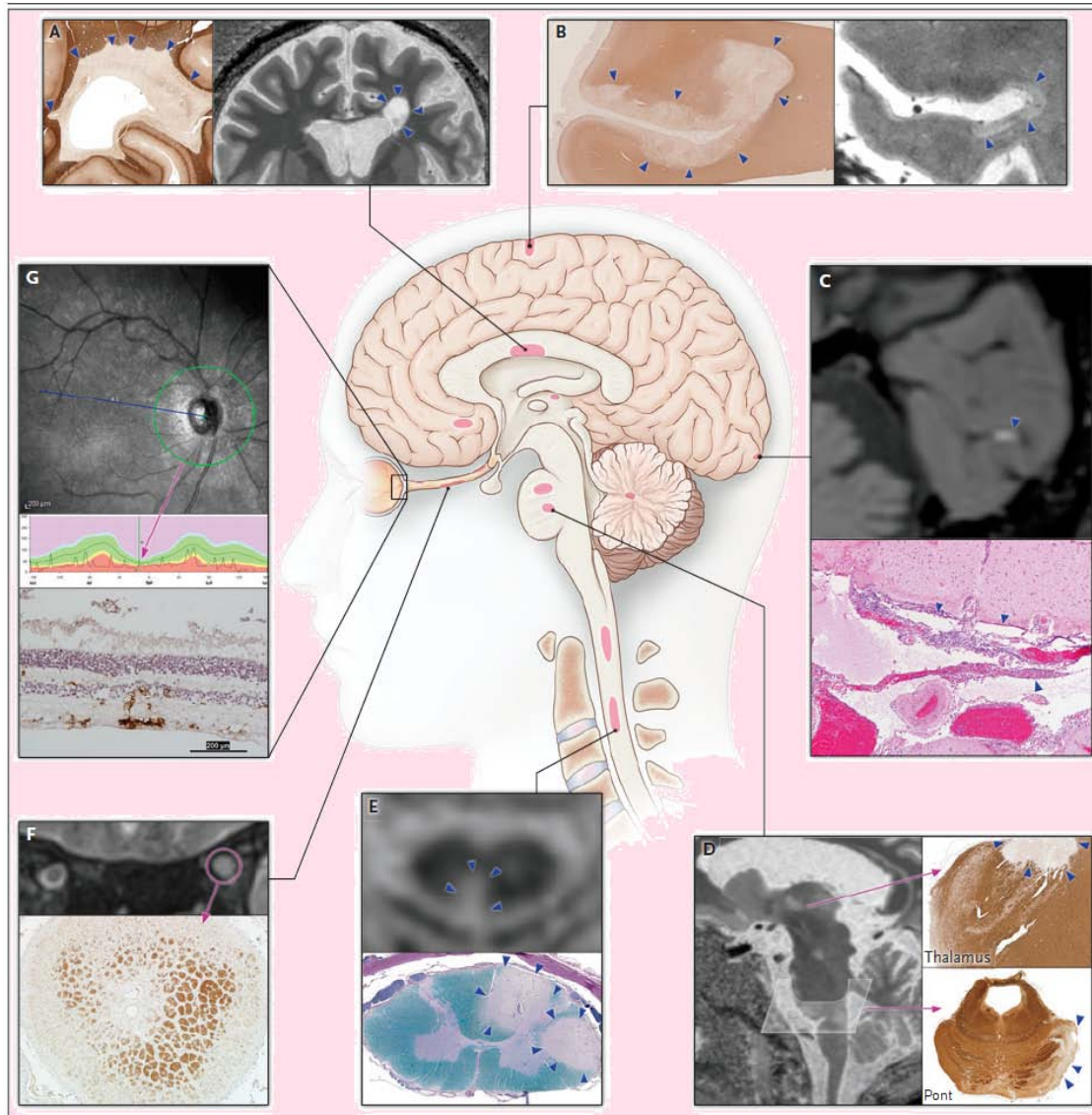
De plus, la neurodégénérescence correspond à une perte neuro-axonale au niveau de la substance blanche d'aspect normal et à une dégénérescence diffuse dans la substance grise cérébrale et médullaire entraînant une perte importante du tissu nerveux et donc une atrophie; De tels changements en l'absence de l'inflammation ont été signalés dans les plaques corticales chroniques, ce qui soulève la question de savoir si l'inflammation et la neurodégénérescence sont des processus indépendants dans la sclérose en plaques.

3.2 Immunologie(7,87-89) :

La plupart des connaissances sur la pathogénèse de la SEP proviennent de l'étude de l'EAE.

La SEP se caractérise par une dysrégulation des interactions entre les cellules effectrices et suppressives du système immunitaire, ce qui aboutit ultimement à des cellules immunitaires adaptatives autoréactives capables de s'infiltrer dans le SNC ; Lorsqu'elles sont réactivées avec des auto-antigènes par les cellules présentatrices d'antigènes, elles attaquent la myéline et les autres composants neuronaux par divers mécanismes effecteurs.

Il y a un certain doute sur le caractère intrinsèque ou extrinsèque du trigger de la SEP dans le SNC, les cellules T auxiliaires (CD4+) et cytotoxiques (CD8+) ont été décrites dans les lésions de la SEP : Les cellules T CD8+ sont les plus fréquentes notamment dans la substance blanche et dans les lésions de démyélinisation corticale de la substance grise, et leur nombre est en étroite corrélation avec les lésions axonales.



La photo montre un schéma de la topographie des lésions, avec des exemples d'imagerie (IRM à haut champs magnétique / OCT (G)) et d'anatomopathologie, dans la substance blanche périventriculaire (encadré A), le cortex sous-pial (B), les leptoméniges (C), le thalamus et le pont (D), la moelle épinière (E), le nerf optique (F) et la rétine (G).

Dans tous les cas, les lésions sont indiquées par des pointes de flèche ou des cercles.

Figure 16(7) : Topographie des plaques de démyélinisation et corrélations radio-anatomopathologiques

La contribution précise des cellules T CD8+, comparée à celle des cellules T CD4+ et d'autres types de cellules, n'est pas encore tout à fait claire à l'heure actuelle.

Les cellules T CD4+, selon les cytokines activatrices, peuvent se différencier en cellules effectrices fonctionnellement différentes, à savoir : les cellules T auxiliaires 1 (Th1), Th2 et Th17. Il a été démontré que Th1 et Th17 induisent l'EAE chez la souris, tandis que Th2 est considérée comme protectrice et anti-inflammatoire.

Plusieurs médicaments immunomodulateurs dirigent le système immunitaire vers la réponse Th2. D'autres (dont l'interféron- β , l'acétate de glatiramère et le fingolimod) agissent en atténuant les réponses Th1 et Th17.

Les bandes oligoclonales du LCR, produites par les lymphocytes B, constituent l'anomalie immunologique la plus courante au cours de la SEP, les mécanismes contrôlant l'activation, la sélection et la maturation de ces cellules font l'objet de spéculations. Les essais cliniques de phase II actuels ont montré que les anticorps monoclonaux anti-CD20, rituximab ou ocrelizumab, sont efficaces pour réduire le taux de rechute de la SEP.

II. DIAGNOSTIC POSITIF :

À ce jour, il n'existe pas de test diagnostique spécifique à la sclérose en plaques (90).

La fondation du diagnostic est d'établir à partir de preuves cliniques, complétées par la biologie et l'imagerie, que l'activité de la maladie, compatible avec une démyélinisation focale, a touché plusieurs parties du SNC et à plus d'une occasion(52).

1. Étude clinique

La manifestation clinique de la SEP est marquée par un grand polymorphisme sur le plan topographique et en termes de gravité, lié à l'organisation spatiale des lésions et à la nature récurrente et éventuellement cumulative de la maladie(29).

1.1 Sémiologie neurologique

❖ Accident neurologique inaugural :

Dans 80 à 85 % des cas de SEP, la première présentation clinique (également appelée syndrome cliniquement isolé (Clinically Isolated Syndrome) ou premier événement démyélinisant(91) se traduit par un symptôme neurologique aigu ou subclinique, évoluant généralement sur plusieurs jours ou semaines(92)et avec un potentiel de récupération complète(93).

Une cohorte 'LORSEP' de 2871 patients dirigée par Debouverie et al (94) à Nancy, ainsi qu'une étude prospective menée par E. Leray et al(95)au niveau de la clinique de la SEP de Rennes ont rapporté des statistiques similaires des syndromes cliniquement isolés regroupés en 4catégories :

Tableau XIII : Syndromes cliniquement isolés :

Symptômes initiaux : Atteinte de	Debouverie et al 2008 (Nancy)	Leray et al 2010 (Rennes)	Romero et al 2015(96) (Espagne)	Oudrer-Tabti et al(97) 2018 Algérie)	Schiess et al((46) (Abu- Dhabi) 2014
Voieslongues isolées	38%	51,3%	43,1%	36%	39%
Tronc cérébral isolé	14%	11,6%	24,2%	6,5%	-
Névrite optique isolée	19%	21,5%	26,9%	13,4%	36%
Symptômes combinés	28%	15,6%	14,8%	40,5%	-

L'atteinte des voies (ou fibres)longues comprend les troubles sensitivo-moteurs, sphinctériens ou sexuels, et l'atteinte du tronc cérébral regroupeles troubles moteurs ou sensitifs de la face, les troubles oculomoteurs, les atteintes vestibulaires et bulbaires.

Dans notre série, comme dans la plupart des études de la littérature, les troubles inauguraux sensitifs étaient en 1er rang de la maladie (76,6% des cas), en ligne avec la série marocaine de de Laajouri (43), les troubles moteurs représentaient 73,3%, et les troubles visuels n'étaient que de 43,3%, ce mode de révélation est plus commun chez la population asiatique(29,74).Ce profil est toutefois différent de celui de la plupart des études menées sur les populations arabes où les troubles moteurs constituent classiquement le symptôme initial(98).

Tableau XIV : Fréquences des signes inauguraux comparées aux données de la littérature

	Notre série (Marrakech 2020)	Laajouri et al – (Rabat 2014)	REMEMBer study – (Mexico 2019)	Magd.Z et al (47) – (Egypte 2016)	Scalfari 2009 (RU)
Troubles moteurs	53%	40%	44,76%	27%	17,9%
Troubles sensitifs	60%	57,1%	33,08%	24%	54,3%
Troubles visuels	30%	22,9%	31,80%	16%	21,5%
Tronc cérébral	–	24,3%	20,12%	15%	20,7%
Cervelet	23%	20%	20,29%	6%	6,3%
Troubles sphinctériens	13%	14,3%	4,26%	–	3,1%

Dans notre étude, contrairement aux autres études maghrébines de Sidhoum et al(99), Oudrer-Tabti et al(97) et Draï et al(100)le mode de révélation le plus fréquent est pluri-symptomatique 70%.Cela peut s'expliquer par une appréciation plus précoce de la symptomatologie initiale dans ces études par rapport à la nôtre.

L'apparition aiguë des troubles sensitifs, tels que des picotements, une hypoesthésie, associés (ou non) à des troubles moteurs et/ou sphinctériens, s'inscrit habituellement dans le contexte d'une myélite partielle aiguë des cordons postérieurs et/ou latéraux, constituant un tableau inaugural évocateur assez fréquent de la SEP(29).

Dans notre série, un tableau inaugural rappelant une myélite partielle aiguë a été retrouvé chez 46,7% des patients, ceci n'est pas caractéristique à la population marocaine en comparant aux registres nationaux.

1.2 Symptomatologie de la phase d'état :

Les manifestations cliniques de la SEP indiquent l'atteinte des systèmes moteur, sensoriel, visuel et autonome, mais il arrive que de nombreux autres signes et symptômes soient présents.

Tableau XV : Signes de la SEP installée

	Notre série	Bedrane et al	Bnouachir et al
Troubles moteurs	73,3%	76,2%	94,2%
Troubles sensitifs	76,6%	46,5%	42,3%
Névrite optique	43,3%	63,4%	63,4%
Troubles vestibulo-cérébelleux	40%	-	69,2%
Troubles génito-sphinctériens	30%	48%	65,3%
Dépression	26,7%	45%	11,5%
Troubles cognitifs	6,7%	21,2%	7,7%
Fatigue	30%	78,2%	-
Céphalées	13,3%	19,3%	-

Tableau XVI : Signe et symptômes décrits de la phase d'état(52,101)

	Signes et symptômes
Nerf optique (Névrite optique)	Baisse unilatérale et douloureuse de l'acuité visuelle Scotome, dyschromatopsie, et déficit pupillaire afférent
Hémisphère cérébral	Déficit moteur Altération des fonctions exécutives (précoce) ; démence (tardive), autres troubles cognitifs Dépression Epilepsie (rare) Déficits corticaux focaux (rare)
Cervelet	Tremblement ; Trouble de l'équilibre Dysarthrie ; Ataxie ; Nystagmus provoqué
Moelle épinière (myélite) : Faisceau pyramidal, spinothalamique et cordonal postérieur	Faiblesse d'un membre, syndrome pyramidal Spasticité Engourdissement et paresthésies Dysfonctionnement vésical, érectile, constipation Signe de Lhermitte
Tronc cérébral : Nerfs crâniens, voies pyramidales, tractus spino-thalamique et colonnes postérieures	Diplopie ; Vertige Troubles de la déglutition, de l'élocution ; Engourdissement ou paralysie faciale Peut mimer une atteinte médullaire
Autres :	Douleur Fatigue Hypersensibilité à la température Phénomène d'Uhthoff

NB : Quelques traits sont spécifiques à la maladie, en particulier le *signe de Lhermitte* (des paresthésies avec décharges électriques, déclenchées par la flexion du cou. Elles se produisent en présence de lésions cervicales hautes de toute origine, mais la sclérose en plaques en est la première cause (40 % des cas)(29) ; et le *phénomène Uhthoff* (aggravation transitoire des symptômes et des signes lorsque la température corporelle augmente, par exemple après un exercice physique ou un bain chaud)(52).

♣ **Atteintes sensitivo-motrices :**

A un moment ou un autre de l'évolution, plus de 80 % des patients présenteront une atteinte pyramidale, un déficit peut se développer progressivement dans un ou plusieurs membres, augmentant avec le temps réalisant une claudication médullaire intermittente franche(29).

La démyélinisation médullaire entraîne une parésie progressive. Chez les individus présentant une démyélinisation étendue à proximité des zones d'entrée des racines dorsales, des signes de motoneurones inférieurs peuvent être présents(93).

L'atteinte du cervelet et de ses connexions produit des symptômes ataxiques, qui surviennent généralement en combinaison avec une lésion corticospinale.

La spasticité des membres est fréquente au cours d'une atteinte pyramidale, et est en règle une source de douleurs, et d'inconfort(102).

La dysesthésie se produit à un certain stade chez presque tous les individus atteints de SEP. Les patients décrivent des paresthésies, des sensations d'engourdissement, des impressions de peau cartonnée, d'eau qui coule sur la peau, etc.

Les déficits sensitifs observés au cours de l'évolution de la SEP prédominent aux membres inférieurs, et affectent le plus souvent la pallesthésie, la graphesthésie, puis la discrimination épicrotique(29). La sensibilité thermique peut également être affectée, ce qui entraîne des symptômes typiques de l'hypersensibilité au froid ou à la chaleur dans la sclérose en plaques.

La douleur est un autre symptôme courant chez les personnes atteintes de SEP avec une prévalence de 66,5% (103) ;Des travaux ont noté qu'elle était plus fréquente chez les femmes(93) ; La douleur peut être le résultat direct de la démyélinisation et de la perte axonale (douleur neurogène), ou une conséquence secondaire d'une autre atteinte de la SEP (douleur nociceptive).

♣ Névrite optique :

La névrite optique démyélinisante idiopathique aiguë est en partie la première manifestation clinique de la SEP chez les femmes(104), elle est retrouvée dans 13,3% de nos patients, valeur inférieure à celle des études maghrébines : 28,7 % pour Draï en Algérie(100), et 29% pour Ammar en Tunisie(105), alors que dans les études européennes, ce taux est nettement plus élevé avec un taux à 56%. Ceci peut être expliqué par une évaluation insuffisante de nos patients sur le plan ophtalmologique ou par une sous-estimation de la part des patients eux-mêmes de leurs déficiences visuelles.

Le diagnostic de la névrite optique est essentiellement clinique ; Les patients signalent généralement une baisse de l'acuité monoculaire aiguë à subaiguë, et des douleurs aux mouvements des yeux évoluant sur plusieurs heures ou plusieurs jours; Les autres signes à rechercher sont un scotome central ou para-central, une dyschromatopsie dans l'axe vert-rouge, et une faible sensibilité aux contrastes (106).

Habituellement, une certaine récupération est attendue dans le mois qui suit l'apparition des symptômes. Le fait de ne pas avoir de douleur oculaire au moment de l'apparition des symptômes ou l'absence d'amélioration de l'acuité visuelle au-delà de ce délai suggère d'autres diagnostics et est associé à un risque moindre de développer une SEP.(106).

En plus du nerf optique, chaque partie des voies optiques peut être affectée, y compris le chiasma, les voies optiques, les radiations et le cortex strié, on peut même retrouver une inflammation oculaire(104); Il s'agit notamment de l'uvéite antérieure/intermédiaire et de la périphlébite rétinienne ; L'uvéite est dix fois plus fréquente chez les patients atteints de SEP que dans la population générale, mais c'est une complication rare et souvent non reconnue(106).

♣ Atteinte du tronc cérébral

Au cours de l'évolution de la maladie, plus de 75 % des patients présentent des troubles par atteinte du tronc cérébral(29).

Oculomotricité et nystagmus(101,104,106,107) :

Les lésions du tronc cérébral génèrent (entre autres) des déficits des voies optiques efférentes, parmi les manifestations les plus courantes de la motricité oculaire, on compte l'ophtalmoplégie internucléaire (INO) 60–68%, la dysmétrie saccadique 80–91% et le nystagmus 36% – 65%.

L'ophtalmoplégie internucléaire, due à des lésions du fascicule longitudinal médian, est presque synonyme de SEP chez un patient jeune, présentant une vision floue ou double sur le regard latéral.

Le nystagmus est très fréquent au cours de la SEP, mais sa signification est variable et parfois mal comprise. Le nystagmus pendulaire (10–18%) est particulièrement évocateur de SEP.

Atteinte vestibulaire et autres paires crâniennes(29,89,93,101,108) :

La surdité est plus volontiers observée chez les personnes dont la maladie est établie. Des symptômes vestibulaires aigus tels que l'ataxie, le vertige positionnel, les vomissements et les maux de tête sont exceptionnellement révélateurs et sont généralement observés en cas de démyélinisation aiguë du tronc cérébral. D'autres sens, tels que le goût et l'odorat, quoique rares, peuvent être impliqués.

L'engourdissement facial unilatéral est un autre symptôme typique du tronc cérébral.

La dysphagie peut se présenter à n'importe quel stade de la SEP. Jusqu'à 43% des patients peuvent être touchés.

Zadro et col (2008) ont constaté que des paralysies isolées des nerfs crâniens étaient présentes chez 10 % des patients et se produisaient plus souvent comme symptôme de présentation que lors d'une rechute de la maladie. Le nerf trijumeau était le plus souvent impliqué, suivi des nerfs faciaux, abducens, oculomoteurs et cochléaires.

♣ Atteinte du cervelet

Les événements liés aux lésions cérébelleuses sont très souvent associés à un stade avancé de la maladie(29), comme c'est le cas dans notre série avec 40% des patients atteints.

Ces lésions peuvent avoir un caractère statique responsable d'une ataxie ou un caractère cinétique caractérisé par une dysmétrie, une adiadicocinésie et une asynergie prédominant dans les membres supérieurs.

Le tremblement cérébelleux est un autre symptôme connexe d'une SEP avancée.

♣ **Troubles neuropsychiques**

Les troubles neuropsychiatriques de la SEP ont été identifiés dès la première description clinique pathologique de Charcot à la fin du XIXe siècle. Ces symptômes peuvent être divisés en deux grands groupes : les troubles cognitifs; et les troubles affectifs et de l'humeur(109).

➤ ***Troubles cognitifs(110-113)***

Le déclin cognitif est un symptôme répandu (40 % à 70 %) et débilitant de la SEP.

La mémoire et la fluidité verbale nécessitent une rapidité dans le traitement des informations ; Dans la SEP, on note un ralentissement de ces processus intellectuels avec des difficultés additionnelles dans les fonctions exécutives et l'analyse visuo-spatiale.

Quoiqu'ils étaient considérés limités aux stades plus avancés de la maladie, de tels troubles ont été décrits dans des syndromes cliniquement isolés (SCI) et dans la SEP précoce récurrente-rémittente (SEP-RR).

Dans notre série, seulement 2 patients (6,7%) rapportaient de tels symptômes.

➤ ***Troubles affectifs et thymiques***

La dépression est un symptôme classique et préjudiciable de la sclérose en plaques, avec une prévalence allant de 27% à 54%(103). Son association avec la SEP est bien plus importante que celle observée chez les patients atteints d'autres maladies chroniques.

Dans notre série, 26,7% des patients accusaient des symptômes de dépression.

Des travaux récents ont suggéré que les troubles anxieux sont également fréquents chez les patients atteints de SEP, mais qu'ils sont souvent négligés et insuffisamment traités(93).

D'autres symptômes neuropsychiatriques chez les patients atteints de SEP comprennent le trouble bipolaire, l'euphorie, le rire pathologique (91,109)et, plus rarement, les psychoses ;Ces signes seraient liés à la charge lésionnelle et/ou à l'atrophie cérébrale avancée(114,115).

♣ **Autres**

➤ ***Dysautonomie***

Chez les patients atteints de SEP, la perturbation du système nerveux autonome peut se manifester par une variété de symptômes cliniques pénibles qui nuisent à la qualité de vie des patients atteints et constituent un défi clinique pour le médecin en raison de la variabilité de leurs présentations cliniques(116).

Les troubles de la miction sont une conséquence fréquente et invalidante de la sclérose en plaques (SEP). Ils gagnent en fréquence et en gravité parallèlement avec l'évolution de la SEP, mais même les formes les plus bénignes de la maladie sont associées à des symptômes urinaires chez 30 % des patients(117).

Le dysfonctionnement vésico-urétral est variable dans le temps, comportant des symptômes essentiellement irritatifs (pollakiurie, incontinence par impériosité), ainsi que des symptômes obstructifs conduisant à une rétention urinaire chronique dans 25 % des cas(118).

Les symptômes gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés, par ordre de fréquence, incluent la constipation, l'incontinence fécale, une combinaison de troubles du transit, ainsi que des problèmes de déglutition tels que la dysphagie, qui peuvent survenir dans près de 21 % des cas(116).

La dysfonction sexuelle est un paramètre courant mais souvent sous-estimé et sa prévalence est presque cinq fois plus élevée que dans la population générale(119).Sa prévalence chez les patients atteints de SEP varie de 50 à 84 % chez les hommes avec des troubles de l'érection et de l'éjaculation et de 34 à 85 % chez les femmes avec une diminution du désir sexuel comme symptôme principal(116).

➤ ***Troubles paroxystiques et symptômes inhabituels(29,120-122)***

Avec une incidence comprise entre 1,6 et 17%, les troubles paroxystiques sont inauguraux de la SEP à 24% des cas, et se caractérisent par des épisodes répétés, soudains et stéréotypés qui peuvent durer de quelques secondes à quelques minutes. Ils ont tendance à se combiner et parfois persister pendant des jours ou des mois après leur apparition.

Plusieurs manifestations pouvant évoluer de manière paroxystique ont déjà été abordées : la névralgie trigéminal, la diplopie paroxystique, le signe de Lhermitte, les vomissements et le vertige. D'autres symptômes peuvent évoluer sur le même mode : la dysarthrie, les dysesthésies, les douleurs, le prurit, la toux, le hoquet, la dyskinésie (y compris la dystonie, la chorée et l'athétose), et la sensation de chaleur...

Les symptômes inhabituels représenteraient le corrélat clinique des lésions corticales, le plus souvent, on classe les crises d'épilepsie focales et divers types d'aphasie dans cette catégorie.

Des travaux récents ont démontré que ces deux groupes de symptômes sont associés au même risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie que les patients atteints d'une poussée classique, mais les données concernant le pronostic à long terme dans ce sous-groupe particulier de patients atteints de SEP font encore défaut.

➤ ***Fatigue(123,124)***

Plus de 80 % des patients atteints de SEP souffrent de fatigue, et au moins 1 patient sur 4 considère que c'est le symptôme le plus accablant de la maladie.

La fatigue peut survenir à n'importe quel stade de la maladie et peut même précéder de plusieurs années le déclenchement de la SEP. C'est une cause majeure de retraite anticipée, de piètre qualité de vie et mauvaise faculté d'adaptation aux situations de stress. Les patients ont tendance à s'habituer à la fatigue et ne la considèrent pas, pour la plupart, comme un symptôme propre de la SEP, de sorte qu'ils ne la rapportent pas en consultation, à moins qu'on ne leur pose des questions à ce sujet, ce qui explique notre taux à 30%.

1.2.1 Histoire naturelle et formes évolutives(2,125) :

Selon les premiers phénotypes de SEP formellement définis, proposés en 1996 par Lublin et Reingold(126), Environ 85 % des patients sont atteints d'une SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) et présentent des rechutes cliniques avec de divers degrés de récupération. Parmi ces patients, 50 % entrent dans une phase progressive, connue sous le nom de SEP progressive secondaire (SEP-PS).

Environ 15 % des patients ont une évolution clinique progressive depuis le début, sans rechutes, connue sous le nom de SEP progressive primaire (SEP-PP).

Dans notre série, 13,3% des patients présentaient une SEP-PP contre 86,7% qui avaient une SEP-RR ou SEP-PS en ligne avec les données de la littérature.

L'apport de l'IRM dans la prise en charge de la SEP, à propos de 30cas.

Dans les pays du Maghreb, la fréquence des formes progressives est un peu plus élevée par rapport aux pays occidentaux ; ceci n'a pas été le cas dans notre série.

Tableau XVII : Comparaison des formes cliniques de la SEP.

	Notre série	Bertado- Cortés et al	Laajouri et al	Magd et al	Oudrer- Tabti et al
SEP-RR	63,3%	87,76%	80%	74,6%	82,8%
SEP-SP	23,4%	9,11%	7,10%	16%	
SEP-PP	13,3%	1,18%	11,4%	3%	17,2%

La nomenclature utilisée pour décrire ces différentes phases de la SEP est utile pour catégoriser l'évolution de la maladie, mais on pense qu'elle reflète un continuum et non pas des entités séparées au sein de la maladie.

Cependant, les limites des phénotypes purement cliniques, dépourvus de corrélats radiologiques et biologiques, sont devenues évidentes. La révision de 2013 des formes cliniques de la SEP (127), a recommandé de conserver ces phénotypes de base, et a amélioré leur caractérisation en introduisant de nouveaux descripteurs de l'activité et de la progression.

Le comité des révisions a également fait état de deux nouveaux schémas pathologiques : le syndrome radiologiquement isolé (SRI) et le syndrome cliniquement isolé (SCI). Bien que le SRI ne soit pas considéré comme un phénotype distinct de la SEP, la fréquence croissante de cette découverte fortuite a sensibilisé la communauté de la SEP.

Tableau XVIII : Phénotypes de la SEP.

Sous-types de description clinique 1996	Sous-types de description clinique 2013
---	---

L'apport de l'IRM dans la prise en charge de la SEP, à propos de 30cas.

<p>Sclérose en plaques rémittente récurrente (SEP-RR) – épisodes d'aggravation aiguë du dysfonctionnement neurologique avec récupération totale ou partielle et sans progression apparente de la maladie</p>	<p>Syndrome clinique isolé (SCI) : désigne un premier épisode de démyélinisation dans le SNC ; Lorsqu'il est actif* et remplit les critères diagnostiques actuels de la SEP, il devient une SEP-RR.</p> <p>La sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) peut également être active* ou non active*, elle peut être davantage caractérisée comme <u>aggravée</u> : définie par une incapacité accrue confirmée au cours d'une période déterminée suivant une rechute OU <u>stable</u> : sans preuve d'augmentation de l'incapacité.</p>
<p>La SEP-PP : une détérioration constante de la fonction neurologique depuis le début des symptômes sans rechute ni rémissions</p> <p>La SEP-SP : après une phase initiale de rechute et de rémission, la maladie devient plus en plus progressive, avec ou sans rechutes</p>	<p>La SEP-PP et SP peuvent davantage être caractérisées par : Leur statut d'activité* Leur schéma de progression :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Avec progression : preuve de l'aggravation de la maladie avec une mesure objective, confirmée sur une période de temps déterminée, avec ou sans rechutes. ○ OU Sans progression : sans de telles preuves.
<p>SEP progressive récurrente (SEP-PR) : aggravation constante du dysfonctionnement neurologique dès le début avec des rechutes aiguës occasionnelles avec ou sans rétablissement complet</p>	<p>Forme éliminée : les personnes chez qui on avait diagnostiqué auparavant une SEP progressive récurrente seraient désormais considérées comme primaires progressives : actives (au moment des poussées ou des nouvelles lésions IRM) ou non actives</p>

L'activité est déterminée par les rechutes cliniques évaluées au moins une 1fois par an et/ou par l'activité à l'IRM (lésions prenant le contraste ; nouvelles lésions T2 qui s'étendent sans équivoque).

L'utilisation répandue de l'IRM a fait que des découvertes fortuites suggérant la SEP sont parfois identifiées chez certaines personnes qui ne présentent aucun symptôme clinique. Cette situation est appelée "syndrome radiologiquement isolé" (SRI).

Les lésions démyélinisantes typiques qui caractérisent le SRI doivent être soigneusement différenciées des maladies cérébro-vasculaires des petits vaisseaux et des lésions non spécifiques de la substance blanche (surtout chez les patient migraineux)(128).

Il n'existe pas de critères de diagnostic acceptés pour les SRI, mais les critères d'Okuda 2009(129) ont été employés dans des études de recherche et peuvent également être appliqués en clinique.

À l'heure actuelle, il est jugé capital que le diagnostic de SEP ne soit posé que chez un patient présentant une symptomatologie évocatrice de démyélinisation(127). Toutefois, les patients atteints de SRI courent un risque important de développer la SEP et doivent être informés et suivis d'une façon appropriée.

Formes évolutives de la SEP (2013)

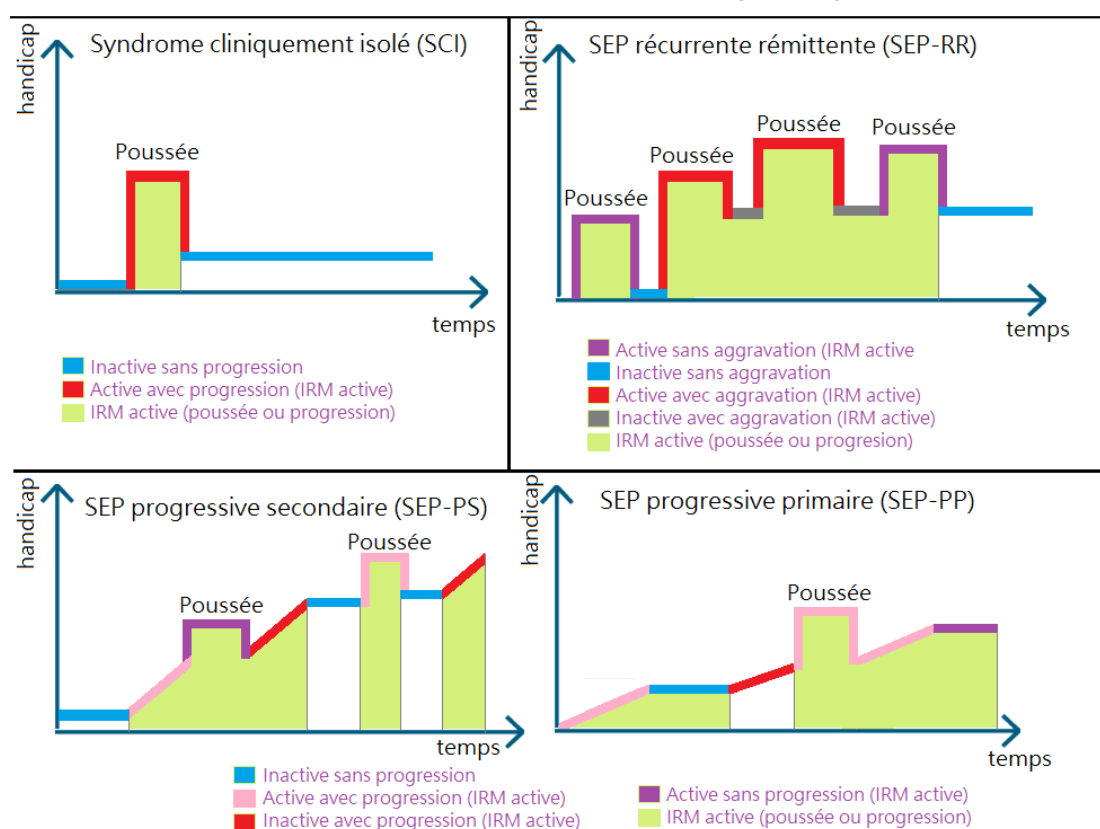


Figure 17: Schématisation des formes évolutives :

Leray et al(95) ont émis l'hypothèse que la survenue précoce d'un handicap irréversible est une étape clé du processus pathologique et ont défini deux phases dans l'évolution de la SEP en utilisant deux scores DSS (Disability Status Scale) de Kurtzke comme

références : une " phase 1 " précoce, tributaire principalement de l'inflammation focale, s'étendant du début de la maladie jusqu'au score d'irréversibilité DSS 3 ; et une " phase 2 " plus tardive, davantage liée à la neurodégénérescence diffuse et indépendante de l'inflammation locale, entre le niveau d'irréversibilité DSS 3 et DSS 6.

Ce concept de sclérose en plaques à deux phases, soutenu par l'IRM, a des implications évidentes pour les stratégies thérapeutiques futures, renforçant le concept de fenêtre d'opportunité thérapeutique, comme le préconisent Coles et al(130).

2. Étude biologique

Aucun marqueur biologique validé ayant une sensibilité et une spécificité suffisantes pour être utilisé dans le diagnostic de la sclérose en plaques n'existe actuellement, ce qui reflète probablement l'hétérogénéité génétique et environnementale de la maladie(7)

2.1 Étude du liquide céphalorachidien (LCR)(54,125,131) :

L'étude du LCR est la méthode d'investigation la plus fiable pour différencier les troubles inflammatoires infectieux et non infectieux du SNC ; Les altérations pathologiques reflétées par le LCR peuvent être extrêmement bénéfiques dans le diagnostic des patients présentant des résultats d'IRM atypiques.

Outre son rôle dans le diagnostic différentiel, l'analyse du LCR est un outil de diagnostic particulièrement important et utile dans les stades précoces de la SEP tels que le SRI et le SCI.

En cas de suspicion de SEP, il convient de rechercher les bandes oligoclonales spécifiques du LCR (non présentes dans le sérum apparié), qui sont présentes chez 90 % des patients atteints de SEP. La présence de ces bandes peut servir à démontrer la dissémination dans le temps dans le cadre des critères de McDonald's.

Le LCR des patients atteints de SEP présente généralement un taux de glucose normal, de 0 à 5 lymphocytes (principalement des cellules T), une protéinorachie normale à légèrement élevée, avec augmentation de la synthèse des IgG en plus des bandes oligoclonales.

Dans notre série, une synthèse intrathécale des IgG a été retrouvée chez 8patients, soit dans 26,7% des cas.

2.2 Bilan biologique(125,131,132) :

Le bilan minimal permettant d'exclure les diagnostics différentiels comprend : Vitamine B12, folate, anticorps antinucléaires, ANCA, fonction thyroïdienne, VIH, et sérologie syphilitique.

Une VS constamment élevée ne doit pas être ignorée, d'autres tests sanguins doivent être envisagés en fonction de la présentation clinique.

Dans notre série, la totalité des patients a bénéficié d'un bilan immunologique similaire sans anomalies notables ; L'élévation de la protéine C-réactive dans notre série est surtout attribuable aux infections qui ont décompensé la maladie lors des poussées.

3. Étude électrophysiologique:(125,132)

Les enregistrements de potentiels évoqués sont des tests sensibles pour la SEP mais n'ont pas une spécificité comparable. Dans certains cas, la conduction retardée des potentiels évoqués visuels, auditifs et sensoriels, en plus du ralentissement du temps de la conduction motrice centrale, peut contribuer à fournir des preuves pour la dissémination dans l'espace.

Dans la présente série, la neuropathie optique était suspectée par PEV dans 8cas (26,7%).

4. La tomodensitométrie (TDM) :

La SEP présente plusieurs aspects différents au scanner chez les patients présentant des signes cliniques d'atteinte cérébrale(133).

En pratique, lorsque le diagnostic de la SEP est évoqué, le premier examen à demander est une IRM encéphalique. La TDM, nettement moins sensible dans la détection des lésions, ne convient plus au diagnostic quand l'IRM est disponible.

Si l'IRM ne peut être réalisée, un scanner peut être demandé afin de rechercher des signes orientateurs ou éliminer un diagnostic différentiel.

La tomodensitométrie (TDM) ne révèle des anomalies focales que chez un tiers des patients atteints de SEP cliniquement définie, des anomalies IRM peuvent être observées avec un scanner pratiquement normal. Les caractéristiques détectées par la TDM(134-136) dans le contexte de la SEP sont peu spécifiques, et comprennent :

- Les plaques : lésions focales hypodenses de manière homogène.
- L'atrophie cérébrale (avec élargissement ventriculaire) peut être évidente chez les personnes atteintes de SEP chronique.
- Certaines plaques peuvent présenter un renforcement au contraste en phase active.

Néanmoins, la sensibilité de la TDM dans la SEP est considérablement moindre en l'absence d'activité clinique de la maladie.

De nombreuses séries(133,137,138) ont été publiées montrant une augmentation significative de la détection des plaques de démyélinisation chez les patients atteints de SEP en utilisant des doses élevées de produit de contraste intraveineux avec ou sans acquisitions retardées.

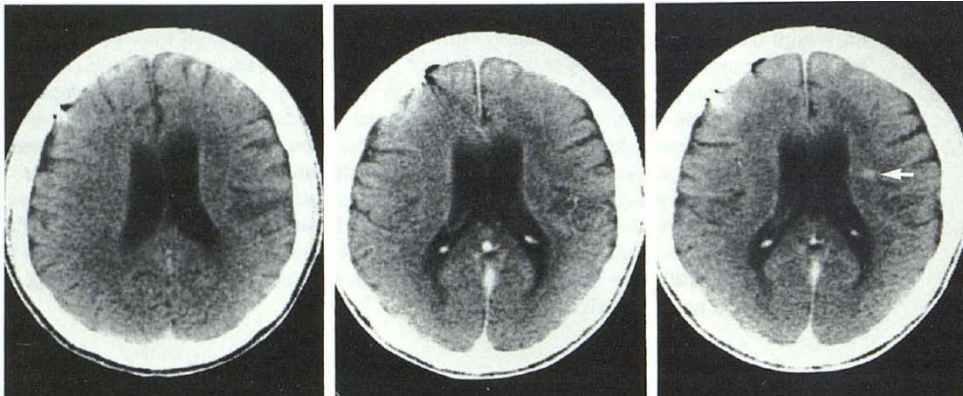


Figure 18: Scanner cérébral en coupes axiales : de gauche à droite : sans contraste ; avec une dose de produit de contraste et un délai d'acquisition standards ; et enfin avec une forte dose de produit de contraste et un délai retardé(138). Le rehaussement de la lésion (flèche) n'est pas démontré dans les premiers 2scans.

Un scanner normal et une maladie de courte durée ont été positivement corrélés avec un petit nombre de crises(139). Il n'existe cependant aucune corrélation entre les résultats du scanner avec l'âge du début de la maladie et le niveau de handicap neurologique.

5. L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) :

L'imagerie par résonance magnétique conventionnelle (IRMc) est une technique de diagnostic fiable et précise, apportant des preuves positives chez environ 95% des patients atteints de SEP cliniquement définie(140).

Les critères révisés les plus récents de McDonald's pour le diagnostic de la SEP s'appuient sur cette technique d'imagerie pour établir la dissémination temporo-spatiale (voir chapitre suivant).

Au cours de la dernière décennie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est devenue un biomarqueur fondamental de la SEP. Bien supérieure aux autres modalités d'imagerie, notamment la tomodensitométrie (140), elle contribue largement à plusieurs

dimensions de la maladie, dont le diagnostic, le pronostic et l'évaluation de la réponse au traitement(141).

5.1 Techniques :

Les avancées matérielles et technologiques de l'IRM ont permis d'obtenir des images de haute qualité dans un laps de temps limité.

Les protocoles d'acquisition de l'IRM dans la SEP varient considérablement d'un centre à l'autre, reflétant la préférence des praticiens et la disponibilité locale des matériaux. Des protocoles simples permettent d'économiser le coût et le temps par rapport à d'autres plus complets, et sont susceptibles de diagnostiquer 90 % des cas de sclérose en plaques(140).

Le protocole type que nous proposons et qui rejoint pour l'essentiel les protocoles recommandés, associe :

- Sagittal : TSE T1, T2 (corps calleux et moelle cervicale)
- Axial : Flair / T1 pré- et post-contraste + Diffusion
- Coronal : T2

La dose classique d'agent de contraste est de l'ordre de (0,1mmol/kg), elle doit être injectée avant la première image IRM.

Les examens IRM doivent être de qualité adéquate, comporter peu d'artefacts et être effectués sur des appareils disposant d'un champ magnétique minimal de 1,5 T. L'utilisation d'acquisitions 3D ou 2D avec des coupes fines et sans espace entre les coupes augmentera le rendement du diagnostic(142). Les séquences ainsi obtenues présentent les caractéristiques suivantes :

i-1. Séquences pondérées en T1

Les séquences d'impulsions pondérées en T1 mesurent la magnétisation longitudinale et fournissent une excellente définition structurelle, comme le contraste entre les structures à prédominance grasseuse (c'est-à-dire la myéline) qui sont considérées comme blanches, et les structures à prédominance aqueuse (c'est-à-dire le cortex) qui apparaissent sombres(143). Elle offre donc offre un bon contraste anatomique : (la SG est grise, la SB est blanche, le LCS est noir, la graisse est blanche).

À la différence de la séquence pré-contraste, la séquence post-contraste fournit des éléments de diagnostic essentiels. En effet, la prise de contraste d'une lésion témoigne d'un passage osmotique du gadolinium et donc de l'existence d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

i-2. Séquences T2

La séquence T2 donne un contraste inversé par rapport à la séquence T1 (la SG est blanche, la SB est grise, le LCS est blanc, la graisse est blanche).

La plupart des événements pathologiques sont caractérisés par une inflation hydrique, ils présentent un signal similaire à celui du LCR et apparaissent hypo-intenses en T1 et surtout hyper-intenses en T2.

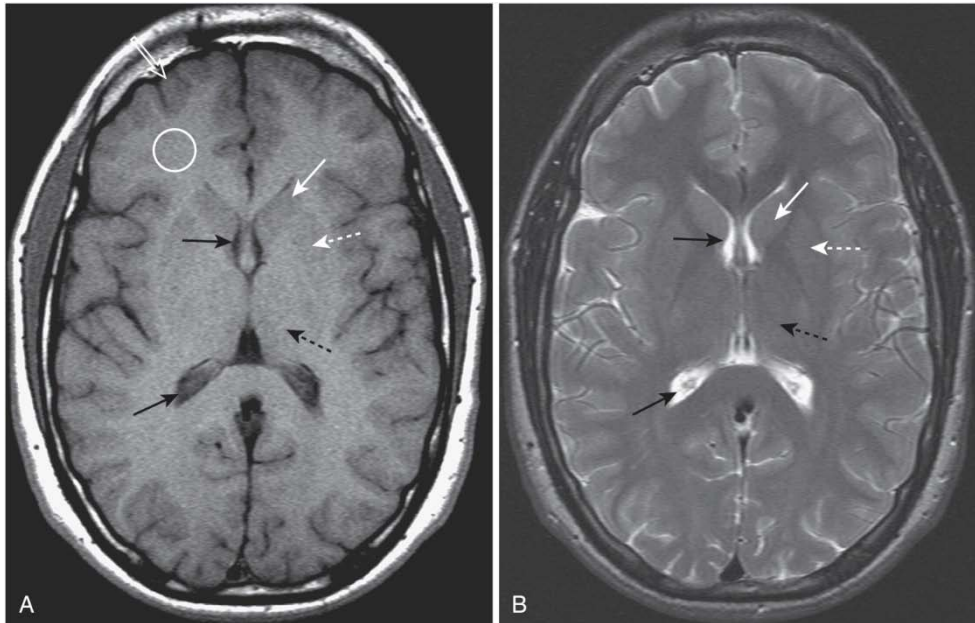


Figure 19: IRM cérébrale normale en T1 et T2

Images axiales pondérées en T1 (A) et en T2 (B) montrent que le LCR dans les ventricules latéraux est sombre en T1 et clair en T2 (flèches noires pleines). La matière grise, est en fait grise sur les images pondérées en T1 (flèche blanche ouverte), et la matière blanche, qui contient les voies axonales myélinisées, est blanche (cercle blanc). Ensemble, les noyaux caudés (flèches blanches pleines) et lenticulaires (flèches blanches pointillées) forment les ganglions de la base. Le thalamus (flèches noires pointillées) est situé plus en arrière.

La séquence FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) est une séquence pondérée en T2 dans laquelle le signal des liquides est neutralisé par une inversion-récupération, de sorte que les espaces sous-arachnoïdiens et le contenu des ventricules sont noirs. Cela permet de mettre en évidence les lésions en hypersignal contiguës à ces structures et qui n'étaient pas visibles sur les séquences T2 car elles ont été confondues avec l'hypersignal du LCR.

i-3. Séquences médullaires et des nerfs optiques :

La valeur diagnostique des lésions médullaires est devenue de plus en plus évidente et se reflète dans les modifications les plus récentes des critères de diagnostic. Environ 50 à 90 % des patients atteints de SEP présentent des lésions de la moelle épinière(144), pour lesquelles l'exploration IRM constitue désormais un élément essentiel du diagnostic.

Les protocoles recommandés pour l'IRM médullaire en contexte clinique comprennent à la fois les balayages sagittal et axial.

Pour l'imagerie sagittale, les séquences de spin-écho conventionnelles ou rapides à double écho (pondérées en T2 et en densité de protons, soit en combinaison ou indépendamment) sont généralement considérées comme la référence(145).

Pour l'imagerie axiale, les séquences possibles sont des séquences d'écho de spin rapide pondérées en T2 (2D ou 3D). Une couverture axiale complète du cordon cervical permet de détecter plus de lésions (9 à 22 %) que les scans sagittaux seuls et peut également exclure les lésions en cas d'anomalies douteuses lors de ces derniers(145).

Le consensus international d'un récent consortium d'imagerie (MAGNIMS) a recommandé l'ajout du nerf optique comme cinquième domaine de considération pour accroître la sensibilité et la spécificité du diagnostic(146)et être en mesure d'exclure d'autres diagnostics dans les neuropathies optiques atypiques(142)mais cette recommandation n'a pas encore été adoptée.

L'imagerie du nerf optique devrait inclure des séquences coronales STIR (suppression non sélective du signal de la graisse) ou des séquences pondérées en T2 avec suppression du signal de la graisse, à haute résolution et épaisseur de coupe fine.

Dans notre série, tous les patients ont eu un examen systématique des nerfs optiques, 83,3% ont bénéficié d'une IRM médullaire.

5.2 Sémiologie radiologique :

La sémiologie lésionnelle est décrite comme étant un hyposignal, un hypersignal ou un iso-signal se rapportant au tissu cérébral normal. Un même tissu réagit de façon variable selon la séquence choisie.

La myéline est riche en lipides, elle se présente donc comme un hyposignal T2 et un hypersignal T1. Les processus pathologiques tels que la démyélinisation et la perte axonale réduisent la teneur en graisse des structures neuronales et augmentent celle de l'eau, deux phénomènes qui sont par conséquent visibles comme des zones d'hyposignal sur les images pondérées en T1(143) et d'hypersignal pondéré en T2.

a) Définitions :

La caractéristique pathologique de la SEP est la démyélinisation focale dans des régions appelées « plaques » ou « lésions », qui présentent des degrés variables d'inflammation, de démyélinisation, de gliose et des lésions axonales(147). Dans ce chapitre, nous utiliserons le terme "lésions" au lieu de "plaques" pour éviter la redondance avec la désignation "sclérose en plaques".

Une lésion dans la sclérose en plaques est définie comme une zone d'hypersignal focal sur une séquence pondérée en T2 (T2, T2-FLAIR ou similaire) ou une séquence pondérée en densité de protons (PD). Les lésions typiques de la sclérose en plaques sont de forme ronde à ovoïde et leur diamètre varie de quelques millimètres à plus d'un ou deux centimètres. En règle générale, elles doivent avoir un axe longitudinal d'au moins 3 mm pour

répondre aux critères de diagnostic, bien que la topographie soit également prise en compte(142).

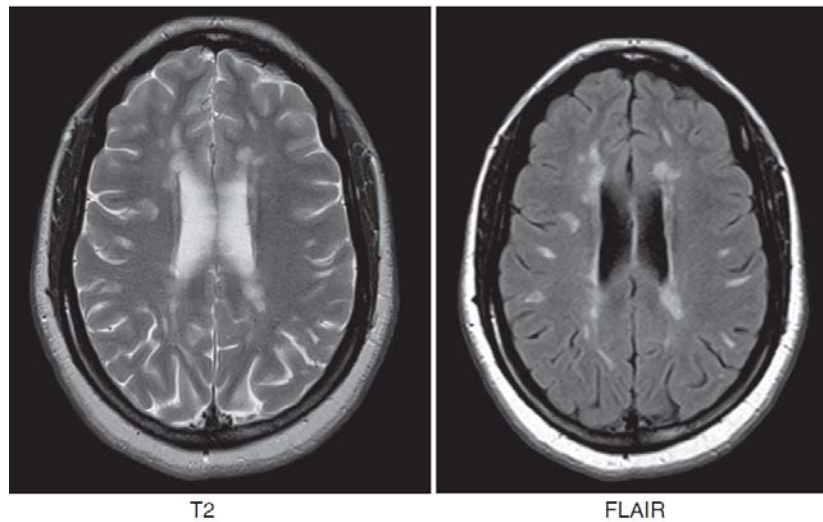


Image : Coupe axiale IRM on pondération T2 et FLAIR montrant des lésions de la substance blanche en hypersignal suggestives de la SEP

Ces lésions doivent être visibles sur au moins deux coupes consécutives pour exclure les artefacts, bien que dans les acquisitions avec une épaisseur de coupe plus ou moins importante, des lésions plus petites peuvent être visibles sur une seule coupe.

Dans notre série, les plaques de démyélinisation ont été observées sous forme d'hypersignal T2 chez l'ensemble des patients ayant une IRM cérébrale ou médullaire anormale.

Le nombre de plaques était très variable, leurs tailles variaient de 3mm à plus de 30mm.

Les lésions de la sclérose en plaques se développent généralement dans les deux hémisphères, mais leur distribution est souvent légèrement asymétrique dans les premiers stades. Bien que les lésions puissent se produire dans n'importe quelle région du SNC, elles ont tendance, en comparaison à d'autres troubles démyélinisants, à affecter des régions spécifiques de la substance blanche, telles que la substance blanche périventriculaire et

juxta-corticale, le corps calleux, les zones infratentorielles (en particulier la protubérance et le cervelet) et la moelle épinière (de préférence le segment cervical)(142).

Les lésions en hypersignal pondérées en T2 sont la pierre angulaire du diagnostic, ayant une valeur assez significative pour prédire la conversion d'un syndrome cliniquement isolé (CIS) en une SEP cliniquement définie(143).

b) Lésions périventriculaires :

Une lésion périventriculaire est une lésion de la substance blanche cérébrale apparaissant en hypersignal en pondération T2, qui touche les ventricules latéraux en butée (sans substance blanche intercalée entre eux), y compris les lésions du corps calleux (et la jonction calloso-marginale 'en crête de coq'), et excluant les lésions des structures profondes de la substance grise(148).

Les lésions périventriculaires de la SEP sont caractéristiques de leur distribution le long des veines médullaires profondes (périvasculaires), leur axe principal étant ainsi perpendiculaire aux ventricules latéraux. Elles sont de forme axialement ovoïde et sont communément appelées "doigts de Dawson"(142).

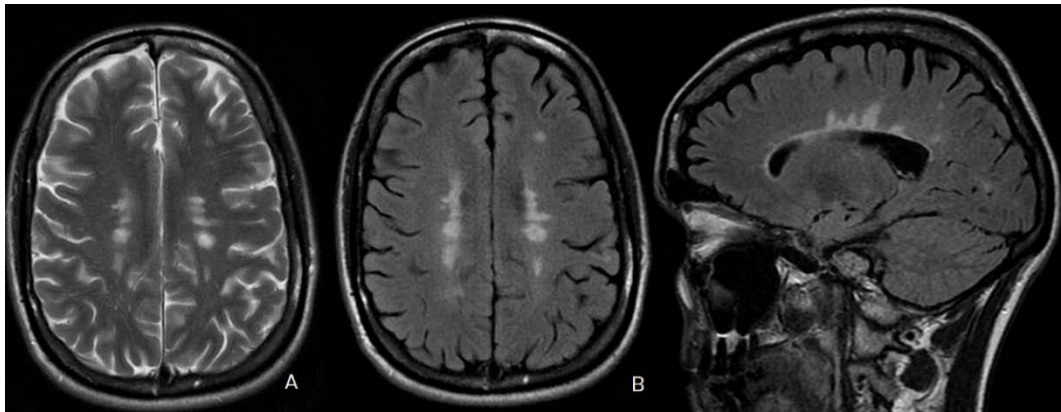


Image: IRM cérébrale axiale en pondération T2 ; axiale et sagittale en pondération T2 FLAIR

⇒ Hypersignaux de la substance blanche bilatéraux, en particulier dans une distribution périventriculaire (doigts de Dawson), l'apparence étant caractéristique de la SEP.

Les séquences T2-FLAIR (de préférence 3D) ont une grande sensibilité pour détecter ces lésions et pour les distinguer des espaces périvasculaires élargis.

Une confusion fréquente contribuant à des erreurs de diagnostic est la classification incorrecte des lésions de la substance blanche qui sont proches, mais en fait séparées de la surface ventriculaire par une substance blanche d'apparence normale, comme lésions périventriculaires(149). Les lésions touchant les troisième et quatrième ventricules, et les lésions du mésencéphale touchant l'aqueduc cérébral ne doivent pas être comptées comme périventriculaires(142).

c) Lésions corticales et juxta-corticales :

Semblable aux lésions périventriculaires, une lésion juxta-corticale est définie comme une lésion de la substance blanche en hypersignal T2 contiguë au cortex sans interposition de substance blanche normale. Elles sont mieux détectées en utilisant une séquence T2-FLAIR (3D)(142,143). Elles impliquent généralement les fibres en U et peuvent être localisées dans tous les lobes cérébraux.

Les lésions corticales sont définies comme des anomalies focales situées entièrement dans le cortex ou chevauchant le cortex et la substance blanche sous-jacente, des études récentes en IRM suggèrent la participation d'une inflammation leptoméningée pouvant être mieux caractérisée en utilisant des séquences IRM spécialisées(142) : DIR (double inversion recovery), PSIR (phase-sensitive inversion recovery), et MP-RAGE (magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo).

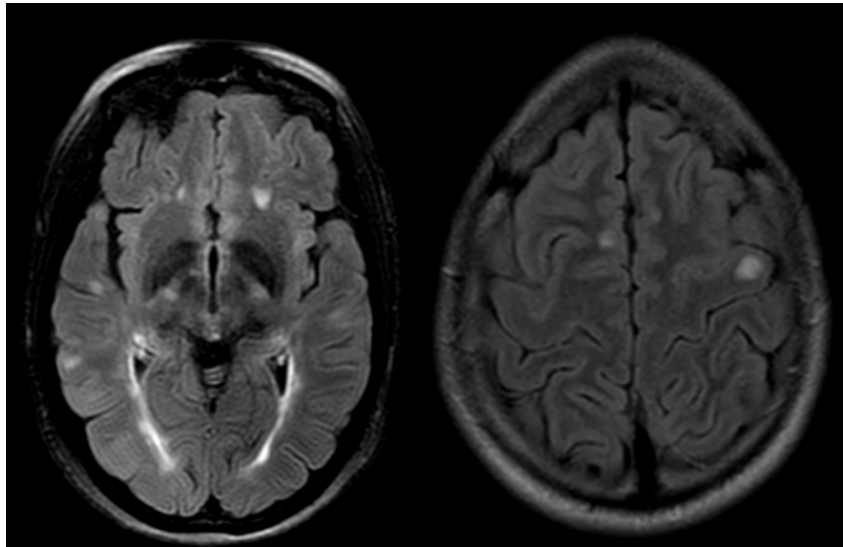


Image : Lésions juxta-corticales en coupe axiale en pondération T2 FLAIR

Les révisions de 2017 des critères de McDonald préconisent qu'en plus des lésions juxta-corticales, les lésions corticales peuvent être utilisées pour remplir les critères IRM pour la dissémination spatiale(148), Néanmoins, l'importance d'exclure les artefacts ainsi que les lésions corticales dues à d'autres processus autres que la SEP est mise en avant(9).

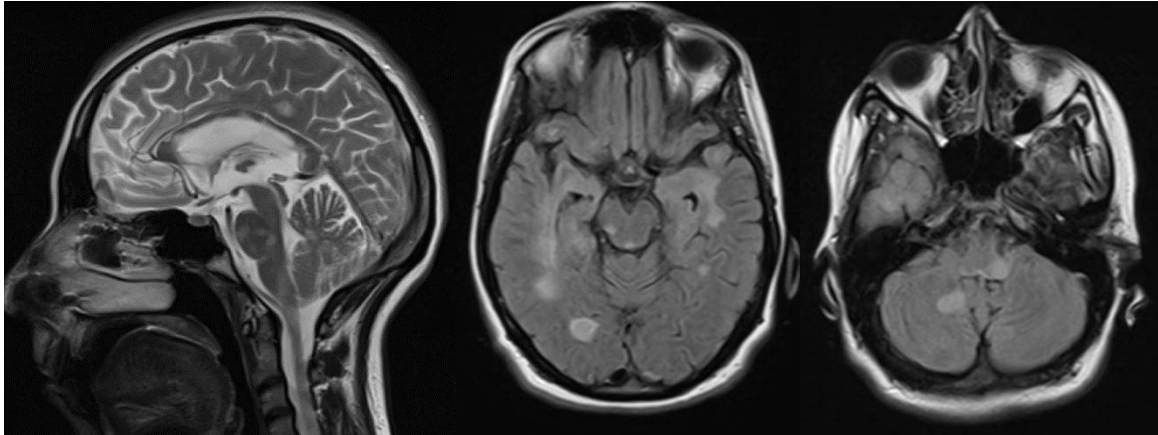
d) Lésions infratentorielles :

Une lésion infratentorielle est toute lésion telle que définie ci-dessus, située dans le tronc cérébral, les pédoncules cérébelleux ou le cervelet; les séquences conventionnelles pondérées en T2 restent les plus sensibles pour la détection de telles lésions en raison de leur résistance aux artefacts de flux(143).

Dans la protubérance annulaire, la plupart des lésions sont contiguës aux citernes ou concernent le plancher du quatrième ventricule (affectant souvent le fascicule longitudinal médian), la surface pontine et le tractus trigéminé intra-pontique (régions riches en myéline et proches du LCR) ; Dans le mésencéphale, les lésions de la SEP sont souvent situées dans les pédoncules cérébraux et à proximité de la matière grise péri-aqueductale, tandis que

dans le bulbe rachidien, elles ont généralement une localisation paramédiane uni- ou bilatérale(142).

Les lésions de la SEP peuvent se produire dans n'importe quelle partie de la substance blanche cérébelleuse et des pédoncules, impliquant fréquemment les pédoncules cérébelleux moyens et supérieurs



Images :Multiples foyers lésionnels en hypersignal T2/FLAIR de la substance blanche sup-tentorielle, dumésencéphale, de la protubérance et du cervelet bilatéralement. Certaines lésions sont orientées perpendiculairement aux ventricules

Nos résultats coïncident avec ceux de la littérature ; les plaques étaient principalement situées au niveau périventriculaire (96,7%), suivies par les régions corticales et sous corticales (83,3%), puis par le tronc cérébral (56,7%) et enfin par le cervelet (26,7%).

Il convient de noter que la répartition des lésions démyélinisantes ne différait pas entre les patients féminins et masculins.

e) Lésions médullaires :

Tous les patients susceptibles d'être atteints de SEP doivent bénéficier d'une IRM cérébrale. Si les résultats sont sans équivoque et qu'il n'y a pas de signe clinique d'atteinte de la moelle épinière, l'IRM médullaire n'est pas indiquée.

En revanche, en cas d'IRM cérébrale non concluante, de phénotype clinique progressif ou de symptomatologie faisant appel à la moelle épinière, ou quand les critères de dissémination dans le temps ou l'espace ne sont pas remplis, l'IRM médullaire peut être utilisée pour mettre en évidence de nouvelles lésions.

Des lésions de la moelle épinière peuvent être observées chez 30 à 40 % des patients avant ou au moment de l'apparition des symptômes, et chez près de 90 % des patients aux stades avancés de la SEP (143); en général, les lésions médullaires et cérébrales coïncident, mais dans 25 % des cas, les lésions sont présentes exclusivement dans la moelle épinière (140).

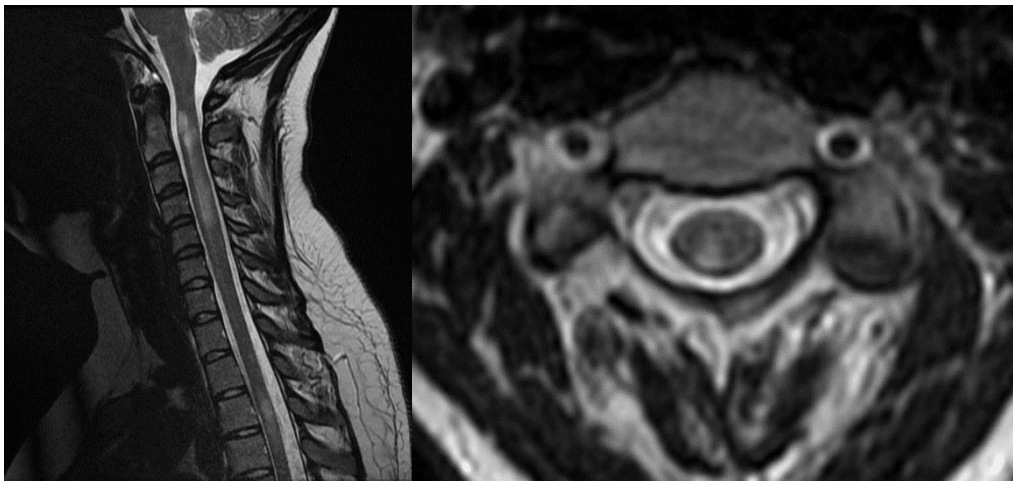


Image : Une IRM montrant de multiples lésions hyperintenses du cordon médullaire en séquence T2 sagittale (à gauche), Hypersignal de la colonne dorsale droite en coupe axiale pondérée T2 (droite).

Les lésions de SEP sont souvent multiples, petites (mais d'au moins 3 mm), couvrant moins de deux segments vertébraux (surtout dans la portion cervicale) et occupent généralement moins de la moitié de la surface de la moelle. Sur les images axiales, la plupart des lésions sont situées à la périphérie, au niveau des colonnes latérales ou dorsales, mais elles peuvent affecter la substance blanche antérieure ou la substance grise centrale. Les lésions focales strictement confinées à la matière grise sont inhabituelles dans la SEP.

Pour être sûrs qu'il ne s'agit pas d'artefacts, les lésions doivent être identifiables sur deux plans ou au moins deux séquences [T2 + STIR (short tau inversion recovery) ou PD (Proton density)](142).

Dans notre série, le siège cervical présentait la localisation préférentielle des plaques médullaires (sur 100% des IRMs pathologiques).

f) **Lésions rehaussant le gadolinium et implication de la barrière hémato-encéphalique(142,143) :**

Le rehaussement au gadolinium occupe une place essentielle dans le bilan des patients présumés atteints de sclérose en plaques ; la dissémination dans le temps peut être mise en évidence par la présence simultanée de lésions rehaussées et non rehaussées au gadolinium à n'importe quel moment chez les patients atteints d'un syndrome démyélinisant(148).

Dans la phase inflammatoire aiguë, un événement pathologique méconnu déclenche une inflammation localisée du SNC, avec une rupture de la BHE et des altérations périvasculaires permettant le passage du gadolinium, de sorte que les lésions sont rehaussées sur les séquences T1(89).

Le rehaussement des nouvelles lésions inflammatoires démyélinisantes est une caractéristique de courte durée (2 à 8 semaines, bien que généralement <4 semaines) dans

la plupart des cas. Les séquences pondérées en T1 fréquemment utilisées dans l'évaluation de routine de la SEP comprennent l'écho de spin (T1SE) et l'écho de gradient (T1EG), tous les deux pouvant être utilisés pour évaluer le rehaussement après l'administration de gadolinium.

L'IRM conventionnelle peut distinguer les lésions aiguës ou actives et les lésions chroniques ou non actives on se reposant sur ce principe(147) ; une lésion réhaussée est définie comme une zone mesurant moins 3 mm avec une plage nette d'hypersignal sur les images pondérées en T1 obtenues au moins 5 minutes après l'administration de l'agent de contraste.

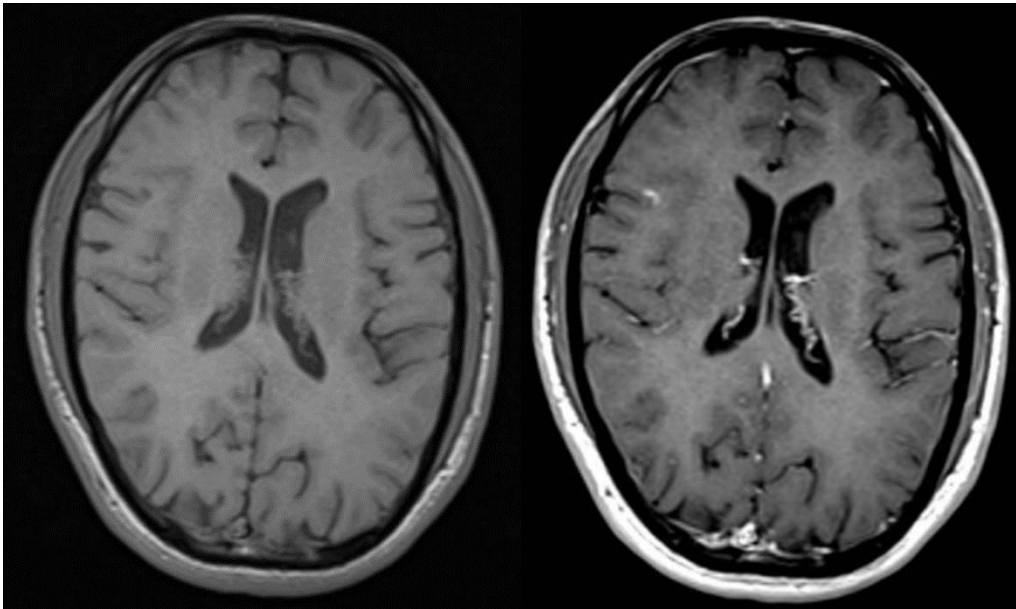


Image : une lésion juxtacorticale (lobe frontal droit) démontre un rehaussement de contraste

L'évaluation précise du rehaussement du signal nécessite des images de pré-contraste ; l'hypersignal T1 spontané (par exemple, en cas de calcification ou d'hémorragie) est très rare dans les lésions de la SEP ; le rehaussement au gadolinium doit être confirmé par une anomalie correspondante sur les images T2 ou T2-FLAIR, et s'il est absent, il

représente plus probablement un artefact de flux provenant des vaisseaux voisins ou une télangiectasie capillaire.

On observe des motifs punctiformes, nodulaires, linéaires et en couronne (anneau). Une couronne incomplète proéminente (anneau ouvert ou fer à cheval) de rehaussement avec le segment " ouvert " non rehaussé faisant face au cortex peut être présente, en particulier dans les lésions " pseudo-tumorales " de grande taille.

Après la phase aiguë, la BHE est restaurée et une phase de 3 à 6 mois de progression des lésions commence.

La résorption de l'œdème et la remyélinisation peuvent être précoces ; 40 à 60 % des hyposignaux T1 aigus associés à des lésions rehaussées par le gadolinium reviennent à l'isosignal T1 dans les 6 à 12 mois. Cependant, les autres lésions persistent sous la forme de " trous noirs " chroniques et sont généralement confinées à des zones supra-tentorielles, reflétant une démyélinisation et une perte axonale graves et irréversibles.

Dans les séquences pondérées en T1 de notre série, les plaques étaient en isosignal dans 43,3% de cas et hyposignal dans 56,7% des cas ; Après injection de gadolinium, nous avons noté une prise de contraste dans 53,3% des lésions.

g) Atrophie et neurodégénération(143) :

L'atrophie généralisée du cerveau et de la moelle épinière est considérée comme une manifestation centrale et une découverte très pertinente dans la SEP.

Plusieurs sources de preuves(52,95,147,150,151) soutiennent une composante neurodégénérative du processus pathologique qui est quelque peu indépendante de la démyélinisation inflammatoire.

La faible corrélation entre les « lésions » de la moelle épinière et du cerveau et l'atrophie peut suggérer qu'elles progressent de manière assez indépendante(152).

Observées longitudinalement, toutes les composantes du SNC – y compris le cerveau, le nerf optique et la moelle épinière – subissent une perte tissulaire irréversible à un rythme plus élevé que celui attendu avec le vieillissement normal.

La mesure la plus utile et la plus fréquemment utilisée de l'atrophie de la moelle épinière est la surface moyenne de la section transversale au niveau du cordon cervical supérieur.

L'atrophie du cerveau peut être facilement mesurée à l'aide d'une grande variété de méthodes d'IRM(142). Qualitativement, l'atrophie peut être mieux appréciée comme l'élargissement des espaces sous arachnoïdiens en conjonction avec la réduction du volume des tissus.

L'atrophie peut être quantifiée de manière simple en mesurant la largeur ventriculaire, ou la surface du corps calleux en coupe transversale, des techniques de segmentation informatique entièrement automatisées s'appuyant sur des images à haute résolution pondérées en T1 sont généralement appliquées ; bon nombre de ces techniques permettent également d'évaluer séparément, par compartiment, la matière blanche par rapport à la matière grise et l'atrophie régionale. Malheureusement, les mesures de l'atrophie ne sont pas encore utilisées en routine au chevet des patients en raison de divers défis techniques et de l'absence de consensus sur une technique normalisée.

Dans notre série, on a noté la présence d'une atrophie cérébrale dans 40% des cas (12patients), une atrophie du corps calleux dans 13,3% et une atrophie médullaire chez seulement 2 cas.

h) Lésions du nerf optique :

Les critères MAGNIMS 2016(146)ont avancé le nerf optique comme cinquième localisation anatomique dans le cadre de la dissémination dans l'espace ; cependant, ils ne

peuvent toujours pas être utilisés pour répondre aux critères McDonald 2017 révisés(148)en raison d'une spécificité insuffisante. Néanmoins, l'imagerie du nerf optique permet de vérifier son implication dans la sclérose en plaques et d'exclure d'autres diagnostics dans les neuropathies optiques atypiques.

Les lésions aiguës typiques du nerf optique sont caractérisées par un hypersignal T2, un œdème associé et un rehaussement du contraste.

Toutefois, ces résultats ne sont pas spécifiques à la sclérose en plaques, car ils peuvent se produire dans d'autres affections inflammatoires, notamment les troubles du spectre de la neuromyéélite optique(NMOSD), les pathologies ischémiques ou infectieuses. Les lésions post-aiguës ou chroniques présentent également un hypersignal T2 sur fond d'atrophie du nerf optique(142).



Image : IRM axiale orbitale en pondération T1 et injection de gadolinium chez un patient souffrant de névrite optique aiguë de l'œil gauche

Dans notre série, l'étude des nerfs optiques a été réalisée systématiquement. Des hypersignaux T2 et une atrophie du nerf optique ont été retrouvées dans 6,7% des cas.

5.3 Corrélation radio-clinique et paradoxe de l'IRM :

Alors que les images pondérées en T2 ont une sensibilité élevée pour révéler une nouvelle activité de la maladie et une accumulation de lésions dans le temps(153), la corrélation entre les données IRM et la prédiction de l'évolution clinique est modeste (154,155), et n'est retrouvée que chez les patients présentant une atteinte très précoce, principalement en raison de son manque intrinsèque de spécificité(156).

En outre, le diagnostic différentiel entre la SEP et d'autres affections inflammatoires ou cérébrovasculaires peut être difficile à établir sur l'IRM cérébrale pondérée en T2, surtout si les patients présentent en même temps des signes cliniques évoquant une atteinte du système nerveux central(157).

La disparité entre le tableau clinique et les images pondérées T2 s'explique par plusieurs faits : Premièrement, les examens en séquence T2 sont pathologiquement non spécifiques ; ils ne peuvent pas discerner les causes potentielles de l'hypersignal, telles que l'inflammation, l'œdème, la démyélinisation, la dégénérescence Wallerienne et la perte axonale(155). Deuxièmement, l'IRM conventionnelle ne peut pas quantifier les lésions tissulaires dans un tissu cérébral d'apparence normale ; Troisièmement, il peut y avoir une réparation (remyélinisation) et une régression des lésions(158,159).Quatrièmement, l'atrophie cérébrale progressive, qui comprend un élargissement ventriculaire et sulculaire(160)qui réduit faussement les lésions T2 en les enveloppant de tissus d'apparence normale proches du LCR.

Le paradoxe clinico-radiologique de la (SEP) (156,161,162), fait référence à la faible corrélation entre la charge lésionnelle observée à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et le handicap clinique ; La résolution de ce paradoxe, en plus de permettre un diagnostic précoce, est probablement le principal objectif de la recherche en matière d'IRM chez les patients atteints de SEP(157).

Comme pour la charge lésionnelle T2, la plupart des lésions rehaussées par le gadolinium ne concordent pas avec le statut clinique(163).). Cependant, un rehaussement continu du contraste est associé à un risque élevé de rechute et peut être un indicateur du développement d'un handicap cumulatif à long terme(162), ce qui est particulièrement pertinent pour les lésions à rehaussement annulaire(164).

En effet, dans notre étude, seules 5 des 19 (26,3%) IRM réalisées dans un contexte d'aggravation de la symptomatologie ont trouvé de nouvelles lésions T2.

La charge des lésions hypointense T1 (trous noirs) et l'atrophie cérébrale sont mieux corrélées avec le développement du handicap que d'autres mesures IRM conventionnelles des lésions. Il a été démontré(155) que les mesures de l'atrophie du SNC sont des indicateurs puissants de l'altération clinique et de la progression de la maladie à long terme..

Des études IRM volumétriques (non conventionnelles)(115,165) ont recherché des corrélations entre le handicap et l'atrophie du cerveau entier, des substances blanche et grise cérébrales et de la moelle épinière cervicale, Cohen et al ont démontré que, parmi ces paramètres, l'atrophie de la moelle épinière cervicale est la mieux corrélée avec le handicap physique

Dans une étude menée par Tomas et al(166), il a été constaté que la force d'association entre l'IRM volumétrique du cerveau et les mesures cognitives augmente avec la progression de la maladie lorsqu'un certain seuil de changements structuraux cérébraux a été atteint. C'est-à-dire que les corrélations entre l'IRM cérébrale et les mesures cognitives sont beaucoup plus fortes chez les patients présentant une charge de morbidité élevée (une longue durée de la maladie, des scores d'invalidité élevés, une charge lésionnelle élevée ou une atrophie cérébrale importante).

Au moins 50 % de la charge lésionnelle des patients atteints de SEP à un stade avancé ne peut être visualisée à l'aide des techniques d'IRM conventionnelles actuellement disponibles(163).

5.4 Apport de l'IRM non conventionnelle :

L'imagerie conventionnelle à 1,5 T ne permet pas de capturer toute l'étendue de l'activité de la SEP(167). Autres limitations : l'absence d'association entre la charge des lésions en IRM conventionnelle et les différentes caractéristiques cliniques de la maladie, l'incapacité à détecter l'étendue des atteintes dans le tissu cérébral d'apparence normale, la difficulté à évaluer l'atrophie cérébrale et les lésions de la matière grise(163).

De nouvelles techniques d'imagerie sont désormais développées pour combler ce manque de connaissances(2) ; Ces mesures IRM peuvent être subdivisées en gros en celles qui évaluent la macrostructure (par exemple, les volumes cérébraux), la microstructure (par exemple, l'imagerie par transfert de magnétisation et l'imagerie du tenseur de diffusion), les caractéristiques métaboliques (comme la spectroscopie des protons et la perfusion) et l'évaluation fonctionnelle (IRM fonctionnelle : IRMf)(6).

- IRM à champ magnétique élevé et ultra-élevé(163,168-170) :

L'utilisation de champs magnétiques à haute et ultra-haute intensité est l'un des moyens possibles d'accroître la sensibilité des séquences d'IRM conventionnelles pour détecter une pathologie inflammatoire occulte chez les patients atteints de SEP.

L'IRM 3T est plus sensible pour détecter les lésions de la substance blanche, surtout pour les lésions des régions corticales, infratentorielles et périventriculaires.

Des études d'IRM à ultra haut champ sont en train de voir le jour avec des résultats plus prometteurs, car elles montrent un gain net dans la capacité à visualiser les lésions de la matière grise et leur localisation.

La présence du signe de la veine centrale sur l'imagerie de susceptibilité magnétique pondérée T2* ou FLAIR*, obtenue avec une IRM 7T, pourrait être une caractéristique distinctive des lésions de la substance blanche de la sclérose en plaques, permettant d'éliminer les diagnostics différentiels.

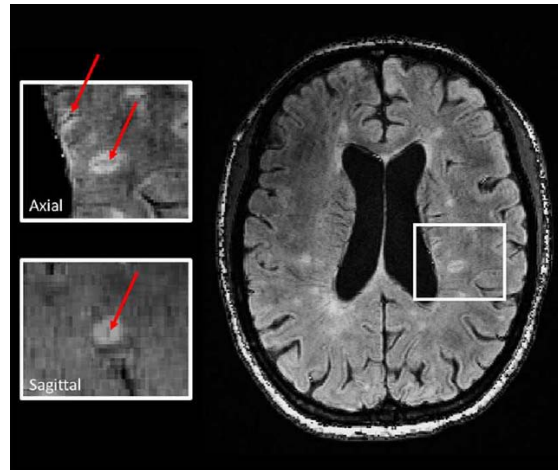


Image : Coupe axiale 3 T FLAIR-SWI représentative d'un individu atteint de sclérose en plaques récurrente-rémittente. Le signe de la veine centrale (flèches rouges) est présent dans la majorité des lésions de la sclérose en plaques

- Imagerie par transfert d'aimantation(11,147,163,171-173) :

Pour évaluer le transfert d'aimantation, on applique une impulsion de radiofréquence hors résonance à une fréquence différente de la fréquence de Larmor des protons de l'eau libre. Cette impulsion sature les protons liés aux macromolécules mais pas ceux de l'eau libre. Les protons saturés liés aux macromolécules transfèrent partiellement leur magnétisation aux protons de l'eau libre. Certains protons de l'eau libre deviennent ainsi saturés. Lorsqu'une autre impulsion de radiofréquence est appliquée, cette fois à la fréquence de Larmor des protons de l'eau libre, le signal provenant de l'eau libre est réduit en raison de la pré-saturation de certains protons de l'eau libre. La différence entre les signaux obtenus avec et sans l'impulsion hors résonance peut être comparée et est appelée le ratio de transfert d'aimantation (RTA).

La chute du RTA indique une capacité réduite des macromolécules du SNC à échanger la magnétisation avec les molécules d'eau environnantes, reflétant ainsi une perte axonale et myélinique.

Elle a été largement utilisée pour évaluer les caractéristiques et l'évolution des lésions de la SEP et du tissu cérébral d'apparence normale.

Les mesures dérivées de l'ITA sont reproductibles, sensibles aux fluctuations de la maladie, et sont corrélées avec le degré d'invalidité et de la déficience cognitive.

L'analyse régionale par l'ITA d'autres structures du SNC (ME et NO) s'est également révélée prometteuse chez les patients de la SEP, avec des valeurs de RTA anormales par rapport à des témoins sains.

- Imagerie de diffusion (ID) (145,147,171,174-176):

L'imagerie pondérée par diffusion (ID ou DWI) est une forme d'imagerie par RM basée sur la mesure in vivo du mouvement brownien aléatoire des molécules d'eau dans un voxel de tissu. Pour simplifier, les tissus très cellulaires ou ceux qui présentent un œdème cellulaire ont des coefficients de diffusion plus faibles.

L'Imagerie de diffusion est sensible aux processus pathologiques qui, en modifiant l'intégrité des tissus, entraînent un changement de la perméabilité des barrières "restrictives" au mouvement de l'eau et une perte d'anisotropie tissulaire.

Le coefficient de diffusion apparent (ADC, ou CDA) est une mesure de l'ampleur de la diffusion (des molécules d'eau) dans les tissus, ses valeurs sont calculées automatiquement par le logiciel, puis affichées sous la forme d'une carte paramétrique qui reflète le degré de diffusion des molécules d'eau.

Dans la substance blanche cérébrale, les molécules d'eau ont tendance à diffuser plus librement dans la direction des fascicules axonaux qu'en travers de ceux-ci. Cette dépendance directionnelle de la diffusivité est appelée anisotropie. L'imagerie du tenseur de diffusion (ITD) est une technique d'IRM qui utilise la diffusion anisotrope pour estimer l'organisation axonale du cerveau ; ainsi, peuvent être mesurées la diffusibilité (D) et la fraction d'anisotropie (FA).

Dans la SEP, les plaques présentent des valeurs de D et de ADC plus élevées et une FA plus faible que la substance blanche controlatérale normale. Des anomalies similaires ont également été observées dans le tissu cérébral d'apparence normale des patients atteints de SEP, ce qui suggère la présence de subtils changements microstructuraux qui dépassent la résolution de l'IRM. Des corrélations modérées ont été observées entre les mesures globales d'imagerie pondérées en séquence de diffusion et les handicaps neurologiques et les troubles cognitifs.

Le modèle NODDI (Neurite orientation dispersion and density) fournit un modèle simplifié mais sophistiqué d'IRM de diffusion, qui sépare le signal provenant de trois compartiments tissulaires différents : l'eau intraneurite, l'eau extraneurite et le liquide céphalorachidien, apportant de nouvelles descriptions pertinentes des altérations microstructurales de la SEP.

- La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) (11,143,147,171):

La technique de la spectroscopie par résonance magnétique (généralement abrégée en spectroscopie RM ou SRM) permet d'interroger les tissus pour déterminer la présence et la concentration de divers métabolites.

Le principe de base qui permet la SRM est que la distribution des électrons au sein d'un atome fait que les noyaux de différentes molécules subissent un champ magnétique légèrement différent. Il en résulte des fréquences de résonance légèrement différentes, qui renvoient à leur tour un signal légèrement différent.

Le spectre de la résonance magnétique des protons du cerveau humain normal, supprimé de l'eau, à long temps d'écho, révèle quatre résonances (ou pics) principales : une à 3,2 ppm des tétraméthylamines (principalement des phospholipides contenant de la choline), une à 3,0 ppm de la créatine et de la phosphocréatine (réserve énergétique), une à 2,0 ppm des groupes N-acétyl (principalement du N-acétylaspartate, et une à 1,3 ppm de la résonance méthylique du lactate).

Bien que techniquement plus exigeants, des métabolites supplémentaires (notamment les lipides et le myoinositol) peuvent être détectés à l'aide de techniques de mesure à temps d'écho court ; d'autres métabolites sont actuellement à l'étude, notamment les glutamate/glutamine utilisés dans tout le SNC comme neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs.

La SRM permet une étude neurochimique continue et quantitative sur les principaux aspects pathologiques de la sclérose en plaques : La démyélinisation active produit des changements dans les résonances de la choline (reflétant la dégradation de la myéline et la libération de phospholipides membranaires) ; L'inflammation dévie le métabolisme vers l'anaérobiose et augmente le signal des lactates ; Les lésions axonales peuvent être quantifiées par la mesure des changements du signal du N-acétylaspartate (NAA) localisé exclusivement dans les neurones.

Les niveaux de glutamate peuvent être élevés dans les lésions aiguës, ce qui suggère un lien entre l'atteinte axonale dans les lésions actives et l'excitotoxicité du glutamate, les

concentrations de glutamate/glutamine dans la substance blanche d'apparence normale sont en corrélation avec les scores de handicap de la SEP, elles peuvent servir comme indicateur de la rapidité avec laquelle l'incapacité s'accumule.

Enfin, la SRM a été utilisée cliniquement comme outil diagnostique complémentaire utile pour différencier les lésions de démyélinisation bizarres/tumorales de la pathologie néoplasique.

- Images pondérées en fonction de la sensibilité ou SWI (Susceptibility weighted imaging) (143,163,177,178):

L'imagerie pondérée par susceptibilité (SWI) est une séquence d'IRM particulièrement sensible aux composés qui déforment le champ magnétique local, ce qui la rend utile pour détecter les dérivés du sang, le calcium, etc.

SWI est une séquence d'IRM 3D à haute résolution spatiale et à vitesse entièrement corrigée par écho de gradient. Contrairement à la plupart des autres séquences conventionnelles, la SWI tire parti de l'effet sur la phase ainsi que sur la magnitude. Elle utilise les différences de susceptibilité magnétique des tissus pour générer un contraste unique, différent de celui de la densité de spin, T1, T2 et T2*.

Cette technique permet d'améliorer le contraste en IRM ; dans la SEP, cette séquence a récemment été exploitée pour explorer davantage la relation entre les veines et l'inflammation. L'une des principales découvertes est la capacité de détecter couramment le signe de la veine centrale dans les lésions en hypersignal de la substance blanche en T2* ;

En effet, dans une étude réalisée par Gabr et al (179), 90% des lésions de la SEP montraient des veines pénétrantes, en accord avec les données disponibles indiquant une prévalence de 69 à 89% de veines dans les lésions de la SEP.

- Séquences d'IRM fonctionnelle (11,163,171):

L'IRMf aide à cartographier les régions d'activation cérébrale pendant les tâches motrices, sensibles, visuelles ou cognitives. L'activation corticale est étudiée en IRMf par l'effet bold (Blood oxygenation level dependent), qui mesure la différence locale entre le débit cérébral et la consommation d'oxygène.

Les patients atteints de SEP peuvent présenter un rétablissement des symptômes alors que les lésions tissulaires s'accumulent progressivement. L'un des facteurs susceptibles d'expliquer cette différence est la capacité du cerveau à compenser la détérioration ou la perte des tissus, un phénomène connu sous le nom de "plasticité cérébrale".

L'imagerie par RM fonctionnelle (IRMf) peut être utilisée pour détecter la réorganisation fonctionnelle en montrant une augmentation de l'ampleur ou de la portée régionale de l'activation pendant l'exécution d'une tâche chez les patients atteints de SEP par rapport aux témoins

Le niveau des anomalies de l'IRMf est en corrélation avec la charge lésionnelle telle qu'évaluée par l'IRMc, ce qui soutient l'idée que les changements fonctionnels représentent une consommation progressive de la capacité de réserve cérébrale.

- IRM de perfusion (147,172):

Grâce à l'IRM, l'évaluation de la perfusion du tissu cérébral in vivo est désormais possible. Les lésions aiguës de la SEP sont caractérisées par une augmentation de la perfusion, alors que la matière blanche et grise d'apparence normale est caractérisée par une perfusion réduite.

Par rapport à la TEP, cette technique présente un rapport signal/bruit et un rapport contraste/bruit, une meilleure résolution spatiale et anatomique.

Les anomalies de perfusion observées à l'IRM de perfusion ont été mis en corrélation avec un handicap clinique et une déficience neuropsychologique.

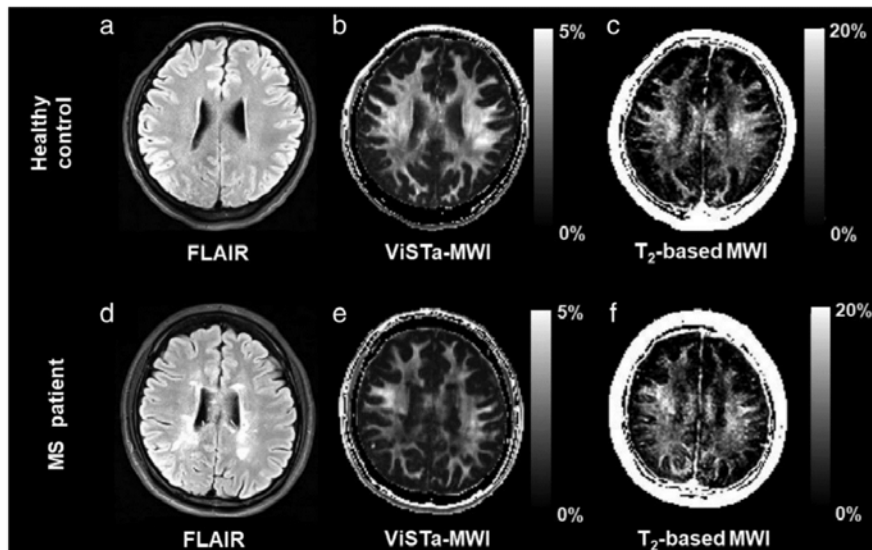
- L'imagerie de l'eau de la myéline ou MWI (myelin water imaging) (172,180-183):

Étant donné le rôle important que jouent la détérioration et la perte de la myéline dans la SEP, le développement, la validation et la mise en œuvre de techniques d'IRM pour l'imagerie de la myélinisation ont suscité un grand intérêt.

L'imagerie de l'eau de la myéline (MWI) est un biomarqueur de la myéline par IRM. Cette méthode peut générer une carte in vivo de la fraction d'eau de la myéline dans le cerveau entier en 10 minutes environ.

Des séquences avec des impulsions préparatoires supplémentaires ont été utilisées pour annuler le signal des protons d'eau libre (ViSTa : suppression des signaux longs T1), cette méthode est appliquée à des patients atteints de SEP et révèle que les lésions chroniques avec démyélinisation présentent une réduction significative du signal (ViSTa) par rapport à la matière blanche environnante.

Les plaques de SEP montrent une diminution variable de la fraction d'eau de la myéline (FEM), les lésions les plus anciennes présentant la plus grande perte de myéline.



IMAGE(182) : Exemples d'images d'un témoin sain (rangée supérieure) et d'un patient atteint de SEP (rangée inférieure). Le ViSTa-MWI ((b) et (e)) et le MWI basé sur le T2 ((c) et (f)) sont affichés avec les images FLAIR ((a) et (d)). Les images MWI montrent une FEM réduite chez le patient atteint de SEP.

La différence de la FEM entre les nouvelles et les anciennes lésions suggère qu'il y a une démyélinisation moins avancée dans les nouvelles lésions ou peut-être une remyélinisation en cours qui finit par abandonner dans les lésions plus anciennes

Dans la SEP, une diminution de 30 à 50 % de la FEM est observée dans les lésions de la SEP et une diminution de 7 à 15 % dans la substance blanche d'apparence normale est observée dans la SEP. Cette réduction de la FEM de la substance blanche d'apparence normale est expliquée par la perte de l'intégrité de la myéline plutôt que par une augmentation de l'œdème ou de l'inflammation.

- IRM au sodium ^{23}Na (181,184):

L'IRM au ^{23}Na quantifie la concentration tissulaire en sodium total (CST), qui représente la moyenne pondérée de la ^{23}Na intracellulaire et extracellulaire. L'accumulation intra-axonale d'ions ^{23}Na , déterminée par le dysfonctionnement de la pompe à Na/K, augmente la CST.

Chez les patients atteints de SEP, l'augmentation de la CSI peut refléter un dysfonctionnement axonal, ce qui permet de mieux comprendre le métabolisme axonal avant la génération de dommages stables et irréversibles. Comme l'accumulation de CSI est un phénomène réversible qui se produit spontanément dans un certain nombre de neurones dans des conditions physiologiques, elle pourrait être une cible présumée pour des interventions thérapeutiques.

- Nouveaux produits de contraste (185,186):

Plus récemment, de nouveaux agents de contraste IRM composés de particules de fer, connus sous le nom de USPIO (Ultrasmall particles of iron oxide) ou de SPIO (Super-paramagnetic iron particles of oxide), ont été utilisés pour détecter la présence de macrophages dans les lésions "actives" de la SEP.

Chez les patients atteints de SEP récurrente et rémittente, il a été démontré que certaines lésions peuvent se rehausser uniquement au gadolinium, d'autres seulement avec l'USPIO, et d'autres encore avec les deux. En outre, les mêmes lésions peuvent changer leur pattern d'amélioration au fil du temps. Ces résultats indiquent que de nouveaux produits de contraste pourraient fournir des informations complémentaires à celles offertes par les IRM au gadolinium, avec la possibilité de dépendre la pluriformité du processus inflammatoire de la SEP.

- La tomographie par émission de positrons (TEP) (181,187):

La TEP est une technologie prometteuse pour mesurer la réparation des lésions aiguës en relation avec la myéline, la microglie et d'autres processus pathologiques. Le manque de disponibilité des traceurs, l'expertise requise pour la mise en œuvre, les coûts élevés, la faible résolution spatiale et l'exposition aux irradiations restent des obstacles à la mise en œuvre dans les essais cliniques multicentriques.

La tomographie par émission de positrons du cerveau est une technique d'imagerie fonctionnelle qui utilise des substances radioactives appelées radiotraceurs pour mesurer le métabolisme cérébral et la distribution d'agents radiomarqués exogènes dans le cerveau.

Avant la généralisation de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la TEP était la méthode privilégiée d'imagerie fonctionnelle du cerveau.

La TEP est activement utilisée pour la SEP et d'autres syndromes démyélinisants acquis, mais surtout à des fins de recherche sur la pathogénie plutôt que de diagnostic. Ils utilisent des radioligands spécifiques de l'activité microgliale. Actuellement, la protéine translocatrice de 18 kDa (TSPO) est largement utilisée.

- L'imagerie rétinienne (181):

La tomographie par cohérence optique (OCT) est une technique d'imagerie non invasive, peu coûteuse et reproductible qui génère des images à haute résolution de la rétine, permettant de quantifier la plupart des couches individuellement. Dans la SEP, des études pathologiques ont montré que 80 % des cas présentent une perte de la couche nucléaire des cellules ganglionnaires, et 40 % une perte de la couche nucléaire interne (amacrine et cellules bipolaires).

6. Démarche et critères diagnostiques de la SEP :(13,54,90,125,148)

Sur la base des critères de Schumacher(23) en 1965, cinq principes sous-tendent le diagnostic de la SEP :

- (1) Identification d'un syndrome de démyélinisation "typique" lié à la SEP,
- (2) Preuve objective de l'implication du système nerveux central (SNC),
- (3) Démonstration de la dissémination dans l'espace,
- (4) Démonstration de la dissémination dans le temps,
- (5) "Absence de meilleure explication" autre que la SEP.

Comme aucune caractéristique clinique ou aucun test de diagnostic n'est suffisant pour diagnostiquer la SEP, plusieurs critères de diagnostic ont été proposés incluant une combinaison d'études cliniques et paracliniques(188), sur les mêmes fondations des critères de Schumacher.

Afin de réduire le risque de faux positifs, des critères diagnostiques ont été proposés. À proprement parler, les critères de Paty (189) et de Fazekas (190) ont été proposés comme critères diagnostiques, tandis que les critères de Barkhof (191) ont été présentés comme des critères prédictifs d'une évolution vers une SEP "cliniquement définie" après une première atteinte aiguë monofocale du système nerveux central.

La première étape de la démarche d'évaluation consiste à identifier un syndrome clinique évocateur de la sclérose en plaques. Les symptômes et les signes constatés dépendent généralement de la localisation de la lésion. Les névrites optiques, les syndromes du tronc cérébral tels que l'ophtalmoplégie internucléaire, les syndromes cérébelleux et la myélite transverse sont considérés comme typiques et devraient inciter à poursuivre les

recherches. Les présentations impliquant une fonction cognitive supérieure, une hémiparésie ou une maladie psychiatrique sont rares.

En effet, le diagnostic de la sclérose en plaques se fonde sur un éventail d'arguments, dont aucun, pris individuellement, n'est spécifique. Les critères de McDonald (récemment révisés en 2017) sont désormais les critères acceptés pour le diagnostic de la SEP, ils s'appliquent principalement aux patients présentant un syndrome clinique isolé typique, et permettent de mettre en évidence la dissémination temporelle et spatiale des lésions dans le SNC ; le diagnostic définitif de la sclérose en plaques peut maintenant être posé dès le premier épisode neurologique si les critères IRM et/ou les potentiels évoqués visuels sont satisfaits.

Au-delà des critères de dissémination dans l'espace et le temps, une évaluation approfondie doit être menée afin d'écarter les diagnostics différentiels. La portée de l'évaluation dépend généralement de la présentation clinique, de l'évolution des symptômes et des facteurs de risque du patient.

Tableau XIV: Révision des critères de diagnostic de la SEP de McDonald de 2017(148)

Présentation clinique (Poussées)	Lésions (preuves cliniques objectives ou IRM)	Données supplémentaires nécessaires pour établir le diagnostic de la sclérose en plaques
≥2	≥2	Aucune. La dissémination dans l'espace (DS) et dans le temps (DT) ont été respectées
≥2	1	Un de ces critères : - DS : Poussée supplémentaire impliquant un site différent du SNC - DS : ≥1 lésion T2 typique de la SEP dans ≥2 zones du SNC : périventriculaire, juxta-corticale/corticale, infratentorielle ou moelle épinière
1	≥2	L'un de ces critères : - DT : Poussée supplémentaire ou présence simultanée de lésions IRM réhaussées et non réhaussées typiques de la SEP. - DT : Nouvelle lésion ou lésion réhaussée à l'IRM par rapport à l'examen de base ou bandes oligoclonales spécifiques au LCR
1	1	- DS : Poussée supplémentaire impliquant un site différent du SNC ou DS sur IRM ET l'un de ces critères : - DT : Poussée supplémentaire ou présence simultanée de lésions IRM réhaussées et non réhaussées typiques de la sclérose en plaques. - DT : Nouvelle lésion ou lésion réhaussée par l'IRM par rapport à l'examen de base - Bandes oligoclonales spécifiques au LCR
0 (progression dès le début)		1 année de progression du handicap (rétrospective ou prospective) ET deux de ces critères : - ≥1 lésion symptomatique ou asymptomatique typique de la SEP - ≥2 lésions de la moelle épinière - Bandes oligoclonales spécifiques
Si les critères de McDonald 2017 sont satisfaits et qu'il n'y a pas de meilleure explication pour la présentation clinique, le diagnostic est celui de la sclérose en plaques. Si la SEP est suspectée en raison d'un syndrome cliniquement isolé mais que les critères McDonald 2017 ne sont pas complètement remplis, le diagnostic est possible. Si, au cours de l'évaluation, un autre diagnostic apparaît qui explique mieux la présentation clinique, il ne s'agit pas d'une SEP.		

Dans notre série, une seule patiente a été déclarée atteinte de SEP lors de sa première poussée sur la base d'une seule IRM cérébrale validant les critères de Poser (>9 lésions démyélinisantes) et les critères de McDonald 2017 (lésions rehaussées et non rehaussées à l'IRM + bandes oligoclonales dans le LCR).

III. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : (90,131,132)

Une récente série de cas multicentrique de Solomon et al (149) a établi que toute une série d'affections peuvent être confondues avec la sclérose en plaques.

En dehors des NMOSD, la cause la plus fréquente d'erreur de diagnostic était une mauvaise interprétation de symptômes non spécifiques, de signes neurologiques ou de résultats d'IRM dans des troubles courants (par exemple, la migraine) qui, lorsqu'ils sont examinés attentivement, ne répondraient pas aux critères de McDonald chez la plupart des patients.

Un diagnostic abusif de la SEP entraîne des risques évitables et potentiellement dangereux pour les patients, ce qui souligne l'importance d'une application appropriée des critères de McDonald.

Dans notre contexte, faire le diagnostic différentiel reste délicat lors de la première poussée, surtout par rapport à la maladie de Behçet dans sa forme parenchymateuse et le neurolupus.

1. Maladies inflammatoires démyélinisantes idiopathiques

Miller et al (192) ont proposé une classification des maladies démyélinisantes inflammatoires idiopathiques, comme présenté sur ce tableau :

Tableau XV : Classification des maladies démyélinisantes inflammatoires idiopathiques

Classification des maladies démyélinisantes inflammatoires idiopathiques
Lors du premier événement <ul style="list-style-type: none">• SCI (CIS)• ADEM• NMO monophasique• Maladies monophasiques inclassables (à moins que la maladie n'évolue), y compris la variante fulminante de Marburg, la sclérose concentrique de Balò et les présentations pseudo-tumorales
Après des événements cliniques ou radiologiques ultérieurs <ul style="list-style-type: none">• SEP*• NMO en rechute• ADEM récurrente
Non classifié (à moins que la maladie n'évolue) ; par exemple, névrite optique récurrente ou myélite transverse sans dissémination dans l'espace ; ou présentation clinique monofocale avec une IRM qui sembler normale <i>plus</i> des antécédents suggérant un événement distinct du SNC sans signes objectifs.
* : La SEP inclut toutes les maladies démyélinisantes inflammatoires idiopathiques répondant éventuellement aux critères de dissémination dans le temps et l'espace selon les critères de McDonald, mais pas les NMO et rarement les ADEM récurrentes.

1.1 Syndromes de démyélinisation focale :

❖ La myélite transverse :

La myélite transverse "idiopathique" présente généralement un phénotype clinique assez différent de celui d'une poussée médullaire de la SEP.

Dans environ 80 % des cas, le tableau clinique habituel suggère une implication de toute l'étendue transversale de la moelle épinière, il associe donc une paralysie, une perte de

sensibilité et des troubles sphinctériens à progression rapide, souvent accompagnés de rachialgies ; la fièvre et le méningisme peuvent être présents. Objectivement, on trouve un tableau de paraparésie ou de paraplégie flasque du choc spinal avec un niveau sensitif et une bande d'hyperesthésie, d'allodynie ou d'hyperpathie.

Dans la SEP, les lésions partielles de la moelle sont beaucoup plus typiques avec troubles sensitifs purs dans les deux jambes ; le choc spinal est assez rare.

❖ **La névrite optique :**

Le syndrome de névrite optique clinique n'est pas toujours une manifestation de démyélinisation inflammatoire idiopathique ; et même lorsqu'il l'est, il ne signifie pas nécessairement qu'il s'agit d'une SEP.

Les causes primaires identifiables comprennent la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), qui provoque généralement une névrite optique bilatérale à progression rapide, très grave (et généralement permanente) chez les jeunes hommes.

La NOHL peut être détectée par une ophtalmoscopie soigneuse, montrant des vaisseaux tortueux avec dilatation capillaire et télangiectasie, sans augmentation de la perméabilité vasculaire visible à l'angiographie à la fluorescéine, contrastant avec la névrite optique. Ces changements ne sont pas constants, et l'analyse de l'ADN mitochondrial est la voie appropriée pour confirmer le diagnostic.

❖ **Neuromyéélite optique (NMO) et Maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD)(193,194) :**

La NMO, également appelé "syndrome de Devic", est une maladie auto-immune rare du SNC, caractérisée par des lésions inflammatoires principalement dans la moelle épinière et les nerfs optiques. Elle est pathogéniquement distincte de la SEP, et représente environ 1% des troubles démyélinisants.

La névrite optique ou l'inflammation du chiasma optique contigu entraîne une déficience visuelle aiguë et des douleurs oculaires. La myélite entraîne des degrés variables de déficits sensitivo-moteurs et sphinctériens. Le hoquet, les nausées ou les vomissements incoercibles peuvent survenir en cas d'atteinte encéphalique ou du tronc cérébral.

Sa physiopathologie correspond à une canalopathie due à des anticorps contre l'aquaporine 4 astrocytaire. La désignation "maladies du spectre de la neuromyérite optique" (NMOSD) a été proposée en 2015 conformément aux nouveaux critères de diagnostic combinant la sérologie AQP4-IgG et les données clinico-radiologiques.

En IRM, les lésions considérées comme hautement suggestives des NMOSD sont les lésions du tronc cérébral dorsal, les lésions diencephaliques entourant le troisième ventricule et l'aqueduc cérébral, elles sont souvent asymptomatiques mais peuvent parfois présenter des signes d'atteinte hypothalamique.

La plupart des médicaments immunomodulateurs utilisés dans la SEP sont inefficaces ou même nocifs dans les NMOSD, ce qui souligne la nécessité d'une distinction minutieuse et précise de la SEP.

1.2 Syndromes de démyélinisation disséminée :

a) L'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) :

L'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) est une maladie inflammatoire démyélinisante du SNC à médiation immunitaire qui est classiquement monophasique, mais qui peut parfois être récurrente, ce qui rend sa distinction avec la SEP très difficile.

Le mécanisme exact de l'ADEM n'est pas complètement compris, mais elle a été associée à des facteurs environnementaux tels que certains organismes infectieux et des immunisations chez des individus génétiquement sensibles.

Le tableau clinique est généralement celui d'une encéphalopathie aiguë ou subaiguë qui peut aller de la léthargie au coma, accompagnée d'autres signes focaux ou multifocaux selon le site du SNC affecté.

L'implication des nerfs crâniens, le méningisme, les crises épileptiques, l'atteinte corticale et la nature multifocale de la maladie suggèrent tous une ADEM plutôt qu'une SEP.

L'IRM révèle des lésions bilatérales multiples et étendues en hypersignal T2 dans tout le cerveau, avec un rehaussement variable du contraste. Elle est plus fréquente en pédiatrie et touche de préférence les sujets masculins que féminins.

Cependant, environ 30 % des patients qui répondent aux critères de l'ADEM lors de la présentation initiale recevront plus tard un diagnostic de SEP.

Bien que le rétablissement spontané soit la règle, une issue fatale est observée chez environ 10 à 20 % des patients (réalisant l'encéphalopathie hémorragique de Weston Hurst).

b) Variantes présumées de la sclérose en plaques :

✦ *Maladie de Schilder :*

La sclérose myélinoclastique diffuse de Schilder peut être confondue, à un stade précoce, avec la SEP en raison de lésions de la substance blanche assez comparables ; généralement d'apparition infantile, elle a une évolution progressive avec des épisodes d'activité accélérée.

Elle peut présenter des caractéristiques IRM similaires à celles de la sclérose en plaques pseudo-tumorale, c'est-à-dire de grandes lésions accompagnées d'un œdème diffus et d'un rehaussement périphérique au contraste ; les autres lésions caractéristiques comprennent une démyélinisation étendue, confluyente ou diffuse du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral, avec une perte axonale prononcée et souvent une cavitation.

Les manifestations neurologiques comprennent celles observées dans la SEP, bien que la démence, l'altération de la conscience, la cécité corticale et la surdité puissent être discriminantes.

✦ ***Sclérose concentrique de Balò :***

La sclérose concentrique de Balò est pathologiquement caractérisée par l'alternance d'anneaux concentriques de démyélinisation et de myéline d'aspect normal, visible parfois de façon remarquable à l'IRM. Des épisodes de démyélinisation inflammatoire répétée au même endroit, avec des périodes intermédiaires de réparation de la myéline, expliquent probablement cette architecture.

Elle suit un schéma d'évolution monophasique avec une progression rapide, mais aucun phénotype clinique particulier n'est généralement associé.

✦ ***Sclérose aiguë de Marburg :***

La maladie de Marburg représente essentiellement une SEP au caractère particulièrement agressif et fulgurant, souvent rapidement fatale, survenant parfois après un ou deux cas isolés d'épisodes de démyélinisation.

Elle se présente comme une altération rapidement progressive de la conscience conduisant au coma, qui se termine généralement en quelques semaines par la décérébration et la mort. En IRM, les lésions supratentorielles, infratentorielles et de la moelle épinière progressent également rapidement, par ailleurs les corticostéroïdes ne sont pas bénéfiques dans le traitement de la maladie, contrairement à la sclérose en plaques classique.

2. Maladies inflammatoires idiopathiques non démyélinisantes

2.1 Le neuro-Behçet (NB):

La maladie de Behçet est une vascularite chronique multi-systémique, évoluant par poussées, qui touche les veines de toutes tailles et, dans une moindre mesure, les artères. L'atteinte neurologique est observée chez 3 à 9 % des patients.

Bien que l'âge d'apparition de la maladie soit similaire à celui de la sclérose en plaques, le NB se manifeste le plus souvent chez les hommes. Les symptômes fréquents de la SEP, tels que la névrite optique, l'ophtalmoplégie internucléaire et les symptômes sensoriels, sont peu fréquents dans le NB.

La maladie de Behçet présente des tableaux cliniques caractéristiques, classés en parenchymateux (atteinte cérébrale, médullaire, et du tronc cérébral) et non parenchymateux (thrombose veineuse, anévrisme/dissection intracrânienne et syndrome méningé aigu). Le système nerveux périphérique pourrait également être affecté sous la forme d'une neuropathie périphérique, d'une mononeuropathie multiple et d'une myopathie/myosite.

Lorsque les caractéristiques cliniques sont difficiles à distinguer, l'étude du LCR et les caractéristiques de l'IRM peuvent être utiles, les grandes lésions mésodiencephaliques sont assez typiques du NB. En revanche, les plaques périventriculaires et calleuses ovoïdes, typiques de la SEP, ne sont pas observées dans le NB. Toutefois, il faut garder à l'esprit que les deux troubles peuvent être observés en même temps.

2.2 Le neuro-lupus :

Le Lupus érythémateux disséminé (LED) est un trouble multisystémique qui revêt différentes formes : arthrite, éruption malaire, photosensibilité, sérites, troubles rénaux, neurologiques, hématologiques et immunologiques (anticorps antinucléaires, anti-Sm, anticorps antiphospholipides, anti-SSA, anticardiolipines, anti-NRNP, anti-bêta2GPI, anticoagulant lupique et anti-SSB). Différents degrés d'atteinte neurologique peuvent être observés chez environ 10 à 50 % des patients.

Dans de rares cas, l'atteinte neurologique est initiale et se manifeste par divers symptômes : céphalées, troubles psychotiques, démence, méningite aseptique et crises d'épilepsie. Comme la SEP, le LED touche principalement les jeunes adultes et les femmes.

Des poussées avec scotome ou des déficits neurologiques focaux pourraient suggérer une SEP; de même, les lésions IRM de la substance blanche périventriculaire et sous-corticale et les bandes oligoclonales qui peuvent être présentes dans le LCR peuvent imiter la SEP.

Les symptômes systémiques du LED doivent être recherchés chez les patients suspects, l'implication vasculaire cérébrale pourrait être démontrée par une angiographie, les taux d'autoanticorps seront également utiles pour le diagnostic.

Il existe dans la littérature certains cas où la SEP et le LED peuvent se produire ensemble.

2.3 La neuro-sarcoïdose :

La sarcoïdose affecte le système nerveux chez environ 5% des patients. Une évolution progressive chronique et une sensibilité aux stéroïdes laissent généralement supposer une sclérose en plaques.

L'atteinte du nerf optique est particulièrement associée ; d'autres lésions des paires crâniennes, en particulier le nerf facial, ainsi que l'atteinte de la moelle épinière, peuvent rappeler à des degrés divers la sclérose en plaques. Les anomalies cognitives et neuropsychiatriques, ainsi que l'atteinte périphérique, permettent d'écartier cette dernière.

Pour la distinguer de la SEP, un bilan diagnostique comprenant une radiologie pulmonaire, un dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de la protéine C réactive (CRP), de la calcémie et la ponction lombaire sont obligatoires. Si nécessaire, une biopsie doit être effectuée pour le diagnostic histopathologique.

2.4 Les syndromes paranéoplasiques :

Les syndromes neurologiques paranéoplasiques ont été décrits assez récemment et comprennent des troubles à médiation immunitaire associés au cancer, mais sans effet d'invasion directe, de métastases, de complications de traitement ou d'infections opportunistes.

Les présentations neurologiques classiques comprennent l'encéphalomyélite paranéoplasique, l'encéphalite limbique, l'opsoclonie–myoclonie–ataxie, avec des altérations cognitives et comportementales à développement subaigu et des mouvements oculaires saccadés. Ces maladies n'entraînent pas de problème de diagnostic différentiel avec la SEP. Cependant, la dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique, la myélite paranéoplasique et les rétinoopathies peuvent imiter cliniquement une SEP, bien que leurs résultats d'IRM ne se ressemblent pas.

3. Maladies infectieuses :

3.1 Maladie de Lyme :

La maladie de Lyme pourrait avoir un profil très similaire à celui de la sclérose en plaques.

Le tableau le plus fréquent de la méningite (ou méningo–encéphalite), de la paralysie faciale et/ou de la radiculopathie douloureuse présente peu de problèmes. En revanche, dans la maladie de Lyme dite tertiaire, les modes plus progressifs, dont la paraparésie spastique, l'ataxie cérébelleuse et les atteintes récurrentes des nerfs crâniens, peuvent conduire à une ambiguïté diagnostique.

L'IRM peut montrer des lésions multifocales de la substance blanche, et le LCR peut contenir des bandes oligoclonales, quoique la cellulorachie est constamment élevée. Les

tests sérologiques sur le sang et le LCR ainsi que la réaction en chaîne par polymérase (PCR) sont utilisés pour faire part.

3.2 Myélopathie liée à HTLV1 :

La parésie spastique tropicale ou myélopathie associée au HTLV-1 est une infection qui peut être transmise par voie sanguine ou sexuelle.

Les signes neurologiques les plus courants sont la paraparésie à progression lente avec réflexes ostéotendineux vifs, les myalgies et les troubles sphinctériens.

Sur le plan radiologique, on peut observer des zones de démyélinisation supratentorielle et/ou d'atrophie de la moelle épinière.

De rares cas de myélite associée au HTLV-1 et de NMO concomitante ont été signalés dans les zones endémiques. Il peut être difficile de distinguer cette forme de la SEP-PP, mais l'absence de bandes oligoclonales et la détection des anticorps HTLV-1 dans le LCR et le sérum pourraient être utiles.

3.3 Neurosyphilis :

La neurosyphilis, malgré sa fréquence décroissante, elle est toujours mentionnée avant tout par respect historique ; elle est rarement confondue avec la SEP à l'époque de l'IRM.

Sur le plan clinique, elle peut affecter n'importe quel site du SNC ou les racines du système nerveux périphérique. Les lésions des nerfs crâniens, l'ataxie et les troubles sphinctériens peuvent rappeler la SEP. Les anomalies pupillaires sont caractéristiques, et la névrite optique syphilitique est généralement indolore.

3.4 Manifestations neurologiques de l'infection au VIH :

Environ 10 à 20 % des patients séropositifs présentent initialement des symptômes neurologiques.

L'atteinte neurologique peut être due à un effet direct de l'agent pathogène (méningite, encéphalopathie, myélopathie, neuropathie périphérique etc.) ou indirectement à des infections opportunistes, des néoplasies, des maladies vasculaires et la toxicité des médicaments.

Il est plus facile de diagnostiquer une affection neurologique secondaire chez les patients qui ont déjà été déclarés séropositifs. Cependant, chez ceux dont le diagnostic n'a pas été établi et qui présentent une myélopathie pour la première fois, le SEP-PP peut être incorrectement diagnostiquée car les résultats radiologiques peuvent également être déroutants : Une paraparésie spastique à progression lente et des lésions de la substance blanche à l'IRM peuvent être trompeuses. Le diagnostic est établi par test sérologique.

3.5 Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) :

Il s'agit d'une rare infection opportuniste du SNC causée par le virus JC (John Cunningham).

Des symptômes moteurs ou cognitifs apparaissent selon le site du SNC concerné. Les manifestations radiologiques caractéristiques sont des lésions bilatérales, le plus souvent supratentorielles de grande taille, diffuses, asymétriques, en hypersignal en T2 et FLAIR.

Il convient de s'interroger sur le statut sérologique, les antécédents de chimiothérapie, d'hémopathies, ou toute autre forme d'immunosuppression.

Tant sur le plan radiologique, la présence de lésions bilatérales étendues de la substance blanche avec peu ou pas de prise de contraste, que sur le plan clinique, les constatations d'aphasie, de convulsions et d'encéphalopathie à progression rapide pourraient indiquer des caractéristiques atypiques de la SEP.

4. Maladies héréditaires :

L'adrénoleucodystrophie et la leucodystrophie métachromatique peuvent toutes deux présenter un profil proche de celui de la SEP progressive. La maladie est généralement d'évolution lente, mais un mode à rémission est reconnu.

Le passé familial, les signes abdominaux, la pigmentation de la peau ou d'autres caractéristiques 'addisoniques' et l'absence de bandes oligoclonales devraient stimuler la recherche d'acides gras à très longue chaîne et/ou d'anomalies des enzymes leucocytaires ; en outre, l'IRM dans les leucodystrophies a généralement une spécificité partielle. Les preuves électrophysiologiques de neuropathies périphériques permettent également d'identifier ces troubles en cas de confusion.

Les maladies mitochondriales peuvent également entraîner une présentation neurologique multifocale, récurrente et rémittente. Elles présentent des caractéristiques cliniques particulières et les bandes oligoclonales sont généralement absentes ; parmi ces atteintes, la maladie de Leber (citée ci-dessus) est généralement facile à distinguer de la SEP.

5. Signaux d'alertes suggérant un diagnostic différentiel :

Miller et al(192) ont dressé une liste de signaux d'alerte cliniques ou radiologiques qui peuvent suggérer des diagnostics autres que la SEP. Nous ne citerons que les grands signaux d'alerte qui indiquent de manière décisive un autre diagnostic particulier autre que la SEP

Tableau XVI: Signes et symptômes constituant des signaux d'alerte* d'un diagnostic différentiel

Signe, symptôme ou constatation	Exemples de diagnostics alternatifs
<u>Clinico-biologiques :</u>	
Lésions osseuses	Histiocytose, maladie d'Erdheim-Chester
Atteinte pulmonaire	Sarcoïdose, granulomatose lymphomatoïde
Atteinte rénale	Vascularite ; maladie de Fabry, lupus
Manifestations monofocales persistantes	Lésion structurelle (par exemple, malformation de Chiari), tumeur cérébrale
Neuropathie périphérique	Carence en vitamine B12, adrénoleucodystrophie, leucodystrophie métachromatique, maladie de Lyme
Polyradiculopathie	Méningites chroniques, y compris la sarcoïdose et la tuberculose ; maladie de Lyme
Les xanthomes des tendons Rash Livedo reticularis Ulcères muqueux	Xanthomatose cérébro-endineuse LED, lymphome à cellules T, maladie de Lyme. Syndrome des antiphospholipides, LED, Sd de Sneddon. La maladie de Behçet
Thrombose veineuse cérébrale	Maladie de Behçet, vascularite, méningite chronique, syndromes des antiphospholipides.
Infarctissements, Avortements spontanés ou récurrents	Maladies emboliques, purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, syndrome des antiphospholipides
Signes cardiaques	AVC multiples, endocardite avec abcès cérébraux
Myopathie, rétinopathie Arthrite, polyarthralgie, myalgie Amyotrophie	Encéphalomyopathie mitochondriale Lupus érythémateux disséminé, maladie de Lyme, fibromyalgie Sclérose latérale amyotrophique, syringomyélie
Diabète insipide, Trouble hypothalamique	Sarcoïdose, histiocytose, neuromyélie optique
Manifestations hématologiques	Purpura thrombocytopénique thrombotique, carence en B12, maladie de Wilson, carence en cuivre, leucémies
IRM :	
Rehaussement simultané de toutes les lésions. Rehaussement méningé Hypersignaux T2 des noyaux dentés	Vascularite, lymphome, sarcoïdose Méningite chronique, sarcoïdose, lymphomatose, vascularite du système nerveux central (SNC) Xanthomatose cérébro-tendineuse

Hypersignal T1 du pulvinar	Maladie de Fabry, encéphalopathie hépatique, toxicité du manganèse
Lésions du tronc cérébral étendues et infiltrantes	Maladie de Behçet, gliome du pont

* : Liste non exhaustive

La conception de notre étude, qui élimine d'emblée tous les patients dont la SEP n'est pas confirmée, ne nous permet pas de nous prononcer sur la contribution de l'IRM dans le diagnostic différentiel.

IV. EVOLUTION ET PRONOSTIC

1. Histoire naturelle et évolution spontanée :

La SEP se caractérise par une alternance de phases de " dérapage " du système immunitaire avec une augmentation de l'activité immunitaire contre la myéline. Ce phénomène se traduit par un ou plusieurs symptômes correspondant à une poussée inflammatoire.

La définition de la poussée est l'apparition d'un nouveau symptôme pendant au moins 24 heures en l'absence de fièvre. Deux poussées doivent être espacées d'un intervalle d'au moins 30 jours pour être comptabilisées indépendamment l'une de l'autre.

La plupart du temps, cette phase est suivie d'une accalmie, caractérisée par une destruction atténuée de la myéline avec une absence de symptômes : cette période de repos est appelée phase de rémission, pendant laquelle le système nerveux tente de guérir et donc de limiter les séquelles définitives.

Dans 85 % des cas, l'affection débute par un syndrome cliniquement isolé (SCI) durant un certain nombre de jours, avec au premier plan des troubles sensitivo-moteurs ou une

névrite optique. L'évolution des symptômes suit initialement deux schémas principaux : soit des épisodes d'aggravation soudaine qui durent de quelques jours à quelques mois (appelés rechutes, exacerbations, poussées, attaques ou flambées) suivis d'une amélioration (SEP-RR : 85 % des cas), soit une aggravation progressive dans le temps indépendamment des rechutes sans période de récupération (SEP-PP : 10-15 % des cas), ce dernier mode d'évolution est marqué par une expression clinique éminemment médullaire.

Une combinaison de ces deux schémas peut également se produire ou les personnes peuvent commencer par des rechutes et des rémissions qui deviennent ensuite progressives par la suite (SEP-PS).

Au fil du temps, les poussées finissent par s'atténuer et l'évolution de la maladie aboutit souvent à une lente installation de séquelles(195), ce qui entraîne une accumulation de handicaps.

Le pronostic et le déroulement habituel de la SEP sont hétérogènes et imprédictibles pour un individu donné. L'évolution de la maladie peut être totalement bénigne, sans aucun handicap, ou au contraire particulièrement grave, menant à une infirmité permanente. Sur une grande série de patients, on estime que la moitié des patients auront des difficultés à marcher après 8 ans d'évolution, auront besoin d'une canne après 15 ans et d'un fauteuil roulant après 30 ans.

Plus de la moitié des patients meurent de leur maladie ou d'une de ses complications. Cependant, en général, la sclérose en plaques reste plus inquiétante en raison du handicap qu'elle entraîne que de la réduction de la longévité.

2. Echelles d'évaluation clinique :

Des études ont montré que des niveaux croissants de handicap ont un effet négatif à la fois sur la qualité de vie des patients et sur celle des soignants(196). En outre, les coûts globaux associés à la SEP augmentent à mesure que les handicaps s'accroissent(197).

Des systèmes de scoring sont essentiels pour évaluer la gravité de la maladie et sa progression, tant lors du suivi individuel des patients que dans les essais cliniques. Plusieurs indexes ou systèmes de scoring ont été conçus pour mesurer le handicap clinique et les déficits fonctionnels.

2.1 Echelle EDSS :

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) a été introduite au début des années 1980 par Kurtzke(198) et est l'outil le plus utilisé et le plus connu pour évaluer le handicap de la SEP dans les essais cliniques(199).

Mesuré sur une échelle de 0 (fonction neurologique normale) à 10 (décès dû à la SEP), le bas de l'échelle (jusqu'à 4,0) mesure la déficience de huit systèmes fonctionnels, le milieu de l'échelle (4,0-7,0) se concentre sur la fonction ambulatoire, et le haut de l'échelle (7,0-9,5) évalue largement la capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne.

La partie inférieure de l'échelle est obligatoirement définie par les notes des systèmes fonctionnels suivants : pyramidal, cérébelleux, tronc cérébral, sensoriel, digestif et vésical, visuel, cérébral et autres(200).

Tableau XVII: Cotation du handicap dans la sclérose en plaques (échelle de KURTZKE/EDSS) :

Échelle EDSS	
0.0	Examen neurologique normal (tous scores à 0).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'une des fonctions (cf infra).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions.
2.0	Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (1 fonction, score 2 ; les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap fonctionnel minime dans 2 fonctions (2 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap fonctionnel modéré dans une fonction ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulateur (1 fonction score 3, les autres 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 fonctions score 2 ; les autres à 0 ou 1).
3.5	Totalement ambulateur ; comme 3.0, mais atteintes combinées différentes (1 fonction score 3 et 1 ou 2 score 2, ou 2 fonctions score 3 ; ou 5 fonctions score 2 ; les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction à 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut 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 : une fonction à 4, les autres à 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 4.0. Le patient peut marcher sans aide, ni repos 300 m environ.
5.0	Peut marcher seul 200 m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère

L'apport de l'IRM dans la prise en charge de la SEP, à propos de 30cas.

	pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction à 5, les autres à 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5.
5.5	Peut marcher 100 m seul, sans aide, ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale.
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire.
6.5	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20 m sans s'arrêter.
7.0	Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert, est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour.
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 ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras.
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger.
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
10	Décès lié à la SEP.

2.2 Echelle EDMUS :

En France, l'EDSS de Kurtzke a été intégrée par le projet EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis)(201) dans la pratique médicale et les travaux de recherche sur la SEP (sous EDMUS Grading Scale), grâce à des définitions précises et concises pour les différents stades, ne mélangeant pas les systèmes fonctionnels et les aptitudes ambulatoires. Cette échelle est validée, rapide et facile à évaluer.

Tableau XVIII : L'échelle EGS (EDMUS Grading Scale) :

0	Examen neurologique normal.
1	Aucune gêne fonctionnelle. Minimales anomalies à l'examen neurologique.
2	Gêne fonctionnelle minime et autre que locomotrice ; peut courir.
3	Périmètre de marche (PM) illimité d'une traite, mais ne peut courir ; ou gêne significative, autre que locomotrice
4	Marche sans aide ; PM limité mais > 500 mètres d'une traite.
5	Marche sans aide ; PM < 500 mètres d'une traite.
6	Marche avec aide permanente ; PM < 100 mètres d'une traite.
7	Confiné à l'intérieur ; quelques pas à l'aide des murs et meubles ; PM < 20mètre d'une traite
8	Confiné au fauteuil ; incapable de faire un pas ; mouvements utiles des membres supérieurs
9	Confiné au lit, totalement dépendant.

2.3 Echelle MSFC :

Le Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC)(202) proposé par la "National MS Society's Clinical Outcomes Assessment Task Force" est une échelle de performance multidimensionnelle à trois composantes pour évaluer le degré de handicap des patients atteints de SEP.

Les tests suivants ont été identifiés dans trois dimensions cliniques : Timed 25-Foot Walk (T25W)" pour la fonction des membres inférieurs et la déambulation, "9-Hole Peg Test (9HPT)" pour la fonction des bras et l'habileté manuelle, et "Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT-3)" pour la fonction cognitive et l'attention.

Le score composite global est calculé en additionnant les scores de chaque test.

Les mesures des fonctions visuelles, sensorielles, digestives, vésicales et sexuelles ne sont pas incluses et il se peut que le test échoue en raison de la fatigue.

Le MSFC est sensible aux changements cliniques sur des intervalles de 1 et 2 ans (J S Fischer) ; certaines études indiquent qu'il est plus sensible que l'EDSS(203); et sa validité est acceptable (c'est-à-dire qu'il est en corrélation avec d'autres indicateurs de maladie, notamment le EDSS, et l'IRM)(204,205).

V. Evaluation de la qualité de vie :

La qualité de vie (QoL : quality of life) est un concept multidimensionnel qui englobe les domaines inclus dans la définition de l'OMS de la santé qui est le complet bien-être physique, mental et social et pas seulement l'absence de maladie ou d'infirmité(206).

Les patients atteints de SEP ont tendance à déclarer une qualité de vie inférieure à celle de la population générale(207). Le suivi de la qualité de vie est donc d'un intérêt capital.

Bien que les indicateurs de qualité de vie puissent potentiellement refléter de nombreux effets de la SEP qui ne sont pas pris en compte dans l'évaluation du handicap basée sur l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)(208), il est difficile de valider leur lien avec la maladie en question. Une méthode potentielle de validation consiste à évaluer la "réactivité" ou la "sensibilité au changement", c'est-à-dire l'association entre le changement de handicap et le changement dans l'indicateur de qualité de vie(209).

Le questionnaire international sur la qualité de vie de la SEP (MusiQoL) est un instrument de qualité de vie multidimensionnel, bien validé, spécifique à la SEP, auto-administré et basé sur le patient(210), comprenant 31 questions dans 9 dimensions (sous-échelles) : activités de la vie quotidienne, bien-être psychologique, symptômes, relations avec les amis, relations avec la famille, vie sentimentale et sexuelle, adaptation, rejet et relations avec le système de santé.

Un autre questionnaire similaire est le 36-Item Short-Form (SF-36) qui comprend 36 items avec deux scores de synthèse standardisés : sommaire de la composante physique et sommaire de la composante mentale ; Les deux questionnaires ont la même réactivité(209).

1. Facteurs pronostiques cliniques :

La sclérose en plaques se caractérise par une grande variabilité du pronostic entre les patients. Moins de 5% des patients développent un handicap très grave au cours des cinq premières années suivant l'apparition de la maladie et 10 à 20% des patients restent indemnes sans être traités pendant plus de 20 ans(211).

Parmi les différents facteurs de pronostic, les caractéristiques des poussées dans les premières années de la maladie et du passage à la phase progressive semblaient les plus fiables(212) ; Les caractéristiques cliniques précoces de la SEP qui affecteraient le pronostic sont énumérées dans le tableau XIX.

Les formes progressives de la sclérose en plaques se caractérisent cliniquement par l'accumulation de handicaps neurologiques, indépendamment des rechutes(127), le temps médian entre le début de la maladie et atteindre des scores d'incapacité irréversible est significativement plus court que dans la SEP-RR, avec la plupart des patients ayant développé une incapacité légère à modérée au moment du diagnostic(94,211).

La déficience cognitive se produit à tous les stades et dans tous les sous-types de la SEP, les niveaux les plus graves de déficience cognitive se produisant dans la phase progressive(213). Le profil typique de la déficience concerne la vitesse de traitement de l'information, la mémoire et les fonctions exécutives

Tableau XIX : Caractéristiques cliniques précoces affectant le pronostic de la SEP(41,214,215) :

Meilleur pronostic	Mauvais pronostic
<ul style="list-style-type: none">• Névrite optique ou symptômes sensoriels isolés comme syndrome cliniquement isolé• Parcours initial de poussée-rémission• Intervalle long avant la deuxième rechute• Absence de handicap après 5 ans• Sexe féminin• Âge de début précoce• Rétablissement complet après le premier épisode neurologique	<ul style="list-style-type: none">• Atteinte des systèmes efférents dans le syndrome clinique isolé ou SCI "multifocal• Taux de rechute élevé au cours des 2 à 5 premières années et court intervalle entre les rechutes• Handicap substantiel après 5 ans• Sexe masculin• Début progressif d'emblée• Rétablissement incomplet des rechutes.

2. Valeurs pronostique et prédictive de l'IRM :

❖ Lésions IRM au moment du diagnostic :

L'absence de lésions IRM lors de l'épisode inaugural (SCI) constitue un élément de bon pronostic(91) .

Une étude de corrélation clinico-radiologique étendue sur 30 ans à propos des syndromes cliniquement isolés de la SEP, réalisée par Chung et al(216), a montré que le

nombre de lésions IRM s'avérait être un meilleur prédicteur que les scores EDSS, et que la localisation des lésions était plus importante que leur nombre.

Bien que les lésions périventriculaires et juxta-corticales soient très importantes dans le diagnostic de la SEP(148), il est toutefois important de noter que ce sont les lésions précoces infratentorielles et de la substance blanche profonde qui ont la plus grande valeur pronostique à long terme.

Par exemple, chez les personnes présentant une ou plusieurs lésions infratentorielles à 1 an avaient 5 fois plus de chances de décéder de la SEP que le reste de la cohorte. Inversement, l'absence simultanée des lésions infratentorielles et de la substance blanche profonde (sur l'examen de référence et à 1 an) donnait une probabilité de 87% de scores EDSS ≤ 3.5 à 30 ans. Les lésions infratentorielles ont déjà été associées à des issues moins favorables chez les personnes atteintes de SEP, après un suivi moyen de 7,7 ans(217).

❖ **IRM de contrôle :**

Une IRM de contrôle annuelle peut être proposée et sera comparée aux IRM antérieures, à la recherche de nouvelles lésions T2, de lésions réhaussant le gadolinium, et pour évaluer la charge lésionnelle et l'atrophie cérébrale.

L'IRM de contrôle est à prévoir en cas d'aggravation clinique ou de doute sur une pathologie secondaire ou intercurrente, et dans le but d'initier un traitement.

En cas de syndrome clinique isolé, l'IRM de contrôle est recommandée pour évaluer la dissémination dans le temps :

- 6-12 mois pour SCI à haut risque (par exemple ≥ 2 lésions ovoïdes sur la 1^{ère}IRM)
- 12-24 mois pour la SCI à faible risque (IRM cérébrale normale)

Les corrélations entre la charge lésionnelle T2 et l'expanded disability status scale (EDSS) restent décevantes.

Fisniku et al(154) ont montré que l'augmentation de la charge lésionnelle T2 sur 20 ans était significativement plus importante chez les patients développant une forme secondairement progressive de la maladie par rapport à ceux conservant une évolution rémittente. Dans cette cohorte, il existe aussi une corrélation significative entre la progression de la charge lésionnelle T2 au cours des 5 premières années suivant le SCI et l'aggravation du handicap évalué par l'EDSS.

Les « trous noirs » persistants sur les séquences pondérées T1 représenteraient des zones associées à une perte axonale sévère. Ils sont corrélés de façon plus robuste avec le handicap clinique que la charge lésionnelle T2(218,219).

Enfin, les mesures d'atrophie, facilitées par des techniques semi-automatisées, tant au niveau cérébral que médullaire, semblent être prédicteurs de la progression clinique et du handicap moteur ou cognitif(111,112,220,221)

Dans notre série, des IRM de contrôle ont été réalisées chez 26 patients (86,7%). Elles ont permis d'apprécier : la charge lésionnelle (apparition de nouvelles lésions en T2, augmentation en taille des lésions préexistantes), l'activité lésionnelle (disparition ou apparition de nouvelle prise de contraste), et l'atrophie ; aucune corrélation avec l'efficacité du traitement n'a pu être recherchée selon les données exploitées

❖ **L'activité et la progression(2) :**

L'ajout des descripteurs de l'activité et de la progression aux phénotypes établis de la SEP améliore la caractérisation de la dynamique de la maladie sur une période donnée et améliore la pronostication, les décisions de traitement ainsi que la recherche.

Une évaluation annuelle de l'activité clinique et IRM chez les patients en phase de rechute-rémission est suggérée et est jugée satisfaisante, mais aucun consensus n'est atteint sur la fréquence appropriée de l'IRM chez les patients en phase progressive.

En raison de la corrélation entre l'activité de l'IRM du cerveau et de la moelle épinière, il n'est pas recommandé d'effectuer des examens annuels de surveillance de l'IRM de la moelle épinière pour détecter l'activité, sauf en cas de nouveaux symptômes médullaires (157).

L'inclusion de la nouvelle terminologie descriptive donne alors lieu à divers phénotypes de SEP, tels que SEP-RR-active, chez les patients atteints de SEP-RR avec une activité clinique ou une activité IRM ou SEP-PP-non active chez les patients atteints de SEP-PP sans poussée aiguë ni activité IRM dans une période donnée.

Le descripteur de la progression de la maladie s'applique soit aux patients atteints de SEP-SP soit aux patients atteints de SEP-PP. Étant donné que la progression de la SEP n'est pas uniforme et que les patients peuvent rester relativement stables dans le temps, il est recommandé d'évaluer chaque année la progression.

VI. TRAITEMENT :

Un traitement définitif n'existe pas encore, bien entendu, mais partant de la pénurie thérapeutique d'il y a quelques années, nous sommes passés à des horizons thérapeutiques assez prometteurs.

Une approche active, globale et multidisciplinaire, centrée sur le patient atteint de sclérose en plaques, est préconisée à tous les stades de la maladie afin de minimiser la morbidité, de maximiser la qualité de vie et d'adopter une philosophie de bien-être(222).

Les différents traitements prescrits, médicaux et non médicaux, cherchent à contenir la fréquence et l'intensité des rechutes susceptibles de laisser des séquelles neurologiques, ainsi qu'à améliorer les symptômes invalidants, afin de permettre au patient atteint d'avoir à peu près la même espérance de vie que la population générale.

Une attitude consensuelle est adoptée lors des poussées. Hormis le cas échéant, de nouvelles molécules ont été développées pour offrir des thérapies étiopathogéniques aux patients atteints de SEP. Le traitement symptomatique est lui aussi indispensable en cas de gêne fonctionnelle.

La panoplie thérapeutique est composée de 3 volets en fonction de l'objectif thérapeutique recherché :

- Les traitements des poussées, qui visent à maîtriser leurs intensité et durée.

- Le traitement de fond qui cherche à freiner l'évolution naturelle de la maladie et à retarder l'apparition du handicap(195).
- Les traitements symptomatiques, qui soulagent les différents symptômes que le patient peut présenter pendant mais surtout entre les rechutes.

1. Traitement des poussées (125):

Une poussée est définie comme un épisode aigu de déclin neurologique qui dure plus de 24 heures. Il ne doit y avoir aucune autre explication ou preuve d'une "pseudo-poussée" déclenchée par une infection requérant le traitement de l'agent causal(91).

La plupart des patients souffrant de poussées/rechutes ont besoin d'une IRM pour faciliter les décisions de traitement et fournir une référence pour les futurs examens IRM.

Les symptômes sensitifs légers isolés ne sont généralement pas traités, sauf s'ils entraînent un stress important.

Le traitement des poussées de SEP est aujourd'hui basé sur de fortes doses de corticostéroïdes (bolus).

Ces substances ont des propriétés anti-inflammatoires, anti-allergiques et immunosuppressives. Elles réduisent très rapidement (mais temporairement) la durée et l'intensité des poussées et accélèrent la récupération neurologique post-poussée, sans affecter la guérison, la fréquence des nouvelles poussées ou tout handicap permanent consécutif à une poussée(223).

La molécule couramment utilisée pour traiter les rechutes est la méthylprednisolone. Elle est utilisée à une dose de 500 mg à 1 g par jour en perfusion intraveineuse lente sur 3 heures pendant 3 jours à 5 jours d'affilée.

Les preuves actuelles suggèrent qu'il n'y a pas de différence dans les issues à moyen et long terme entre les patients recevant des stéroïdes par voie orale ou intraveineuse. Toutefois, si les patients présentent des poussées sévères, un diabète sucré ou des antécédents psychiatriques, ou si le traitement par corticostéroïdes oraux a échoué, ils peuvent être hospitalisés pour recevoir de la méthylprednisolone par voie intraveineuse.

Un traitement à long terme avec des corticostéroïdes n'influence pas l'évolution de la SEP et, de plus, s'accompagne d'effets secondaires lourds ; ils doivent être réservés au traitement des poussées lorsqu'elles se produisent, sans hésiter à administrer des doses élevées sous forme de "bolus".

Les échanges plasmatiques (plasmaphérèse) peuvent être utilisés à court terme pour les poussées sévères si les corticostéroïdes sont contre-indiqués ou inefficaces.

2. Traitement de fond :

a) Principes généraux :

Les objectifs du traitement modificateur de la maladie sont de réduire la fréquence des rechutes et de ralentir, voire d'arrêter la progression de la maladie.

Aujourd'hui, les thérapies modificatrices de la maladie disponibles sont immunomodulatrices (modifiant l'équilibre de certains systèmes immunologiques tels que le réseau de cytokines) ou immunosuppresseives (interférant avec le cycle cellulaire des cellules immunocompétentes ou modifiant la distribution de ces cellules dans l'organisme).

Ces traitements ont été approuvés pour les patients atteints de sclérose en plaques récurrente et rémittente et de syndrome cliniquement isolé. En général, les traitements ciblent la neuroinflammation et peuvent avoir un effet indirect sur la neurodégénérescence ; en revanche, leur efficacité pour réduire le développement de l'atrophie cérébrale dans les essais cliniques a été modérée, au mieux(148).

b) Stratégie thérapeutique :

Ces dernières années, la littérature a mis en évidence l'intérêt de commencer un traitement de fond à un stade précoce chez les patients atteints du syndrome clinique isolé (SCI), dans le but d'améliorer l'issue de la maladie à long terme.

Par ailleurs, la diversité des traitements disponibles, avec des modes d'action, des dosages et des voies d'administration, des tolérances et des rendements différents, a considérablement élargi l'arsenal thérapeutique et donc le champ d'action.

La stratégie la plus couramment utilisée est l'escalade thérapeutique, qui consiste à passer d'un traitement dit de première ligne (indiqué chez les patients naïfs à tout traitement ou sans critère de gravité spécifique, dans les formes actives de la maladie) à un traitement dit de deuxième ligne en cas d'échec ou dans le cas d'une maladie très active (au moins deux rechutes graves au cours de la dernière année chez un patient sans traitement de fond), voire à un traitement de troisième ligne. Il est également envisageable de passer à un autre traitement de première ligne avec un mécanisme d'action différent.

Avec ces deux principes de traitement (traitement précoce et changement de thérapie), l'objectif est d'essayer d'atteindre le statut "NEDA" (No Evidence of Disease Activity).

Le NEDA décrit un état dans lequel un patient ne présente plus de rechutes ou de progression du handicap (NEDA 1 et 2, respectivement) et n'a pas de nouvelles lésions T2 ou T1 gado+ sur l'IRM (NEDA 3), d'atrophie cérébrale (NEDA 4) ou de biomarqueurs du LCR tels que les neurofilaments (NEDA 5)(224).

- Traitements de première ligne :
 - Interférons β (IFN- β)(225) :

Quoique son mécanisme d'action ne soit pas entièrement compris, l'IFN- β (Avonex®, Betaseron®, Extavia®, Rebif®) atténue la dégradation de la barrière hémato-encéphalique et module la fonction des cellules T, des cellules B et des cytokines.

L'IFN- β 1b a été la première thérapie modificatrice de la maladie (DMT) et a été introduite pour le traitement de la SEP-RR au milieu des années 1990 ; puis l'IFN- β 1a est devenu disponible comme option thérapeutique.

Il s'agit de traitements immunomodulateurs administrés par injections sous-cutanées ou intramusculaires, à des fréquences variables selon le produit, allant d'un jour sur deux à une semaine sur deux.

La tolérance est généralement bonne, mis à part la survenue éventuelle de symptômes grippaux chez la moitié des patients après les injections, surtout au début du traitement

- **Acétate de glatiramère AG (Copaxone®)(226,227):**

Il est aussi un traitement immunomodulateur injectable, son mécanisme d'action est là encore peu clair, mais il est probablement dû à la stimulation des cellules T régulatrices. La dose initiale est de 20 mg/jour ou 3 fois par semaine, administrée par injection sous-cutanée.

Aucun syndrome pseudo-grippal ni aucun autre effet indésirable systémique important n'a été observé, mais il pourrait y avoir des effets secondaires cutanés.

Étant donné que les IFN et l'acétate de glatiramère ont un profil de sécurité favorable à long terme, ils restent le traitement de première ligne le plus courant pour la plupart des praticiens, malgré la disponibilité récente de nouveaux médicaments par voie orale. Leur efficacité est similaire et ils réduisent les rechutes de 30 %.

○ **Le Fumarate de diméthyle (Tecfidera®) (228,229):**

Le fumarate de diméthyle est un ester de l'acide fumarique, un immunomodulateur oral biquotidien nouvellement approuvé pour la SEP récurrente.

La dose de départ est de 120 mg deux fois par jour pendant 7 jours, suivie d'une augmentation de la dose d'entretien à 240 mg deux fois par jour. L'excrétion hépatique ou rénale est minimale.

Son mécanisme d'action n'est pas complètement clair, mais il est attribué à des effets sur le stress oxydatif et à la modulation du facteur nucléaire exerçant une action anti-inflammatoire.

Deux grands essais contrôlés par placebo portant sur le fumarate de diméthyle ont montré une réduction de 45 à 50 % du taux de rechute annualisé.

Il peut provoquer des bouffées vasomotrices chez environ 50 % des patients au début du traitement, ainsi que des troubles digestifs. Le principal effet indésirable grave est la survenue rare d'une lymphopénie prolongée, qui induit un état immunosuppresseur pouvant conduire à des infections opportunistes, en particulier des leuco-encéphalopathies multifocales progressives

○ **Tériflunomide (Aubagio®) (54,230):**

Le tériflunomide est un immunosuppresseur sélectif aux propriétés anti-inflammatoires qui agit de manière très sélective sur les lymphocytes activés. Il est administré par voie orale en dose quotidienne. Les effets indésirables sont principalement des troubles digestifs, un amincissement transitoire des cheveux et des anomalies biologiques, dont une rare augmentation des transaminases.

Dans le cadre de l'essai TEMSO, on a constaté une réduction de 31 % du taux annuel de rechutes, une réduction de 21 % de la progression du handicap et une réduction de 76 % du nombre de nouvelles lésions T2 ou de lésions en extension en IRM dans la cohorte à dose élevée.

- **Ocrelizumab (Ocrevus®) (231):**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-CD20 administré par cures semestrielles. Cetairement immunosuppresseur provoque une déplétion sélective et prolongée des lymphocytes B. Il augmente légèrement le risque de certaines infections, notamment les infections broncho-pulmonaires.

C'est le seul traitement de fond qui a démontré qu'il ralentissait la progression de la maladie chez les patients atteints de sclérose en plaques primaire progressive.

- Traitements de deuxième ligne :

- **Natalizumab (Tysabri®) (54,232):**

Le natalizumab est un anticorps monoclonal anti-intégrine humanisé recombinant qui empêche les lymphocytes de traverser la barrière hémato-encéphalique. Il est administré en perfusion mensuelle de 300 mg, uniquement dans les établissements hospitaliers spécialisés.

Il est indiqué en monothérapie comme traitement de fond pour les formes très actives de la SEP récurrente-rémittente chez les patients adultes uniquement. Les effets indésirables comprennent les infections, notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), qui peut entraîner une invalidité grave ou la mort.

Il a été démontré que le natalizumab réduit le taux de progression du handicap, le taux de rechute annualisé et le nombre de nouvelles lésions à l'IRM de 54 %, 68 % et 92 % respectivement.

○ **Fingolimod :**

Le fingolimod (Gilenya®) a été le premier agent oral disponible sur le marché pour le traitement de la SEP-RR. La dose est de 0,5 mg une fois par jour.

C'est un modulateur des récepteurs de sphingosine 1-phosphate, qui bloquent certains lymphocytes hors de la circulation sanguine, dans les ganglions lymphatiques. Ce traitement a démontré une efficacité supérieure à celle du placebo et de l'IFN-β1a à faible dose dans les études de phase III, avec une suppression profonde de l'activité inflammatoire (en termes de lésions IRM et de rechutes) et des effets sur l'atrophie cérébrale et la progression du handicap.

Son utilisation a été limitée en raison d'un risque de troubles de la conduction cardiaque au début du traitement, de troubles visuels et d'un éventuel risque accru d'infection.

○ **Ocrelizumab (Ocrevus®) :**

L'ocrelizumab est également indiqué pour le traitement de deuxième ligne, en particulier dans les formes progressives récentes avec un handicap léger, ayant une activité inflammatoire clinique ou radiologique.

Il était prescrit comme traitement de seconde ligne chez 2 patients de notre série présentant une forme progressive..

○ **Autres :**

L'alemtuzumab est un autre anticorps monoclonal anti-CD52 qui provoque une déplétion profonde et prolongée de tout le clone de lymphocytes auto-réactifs avec un effet prolongé dans le temps. Ses complications sont infectieuses, mais surtout auto-immunes.

La cladribine est un immunosuppresseur administré par voie orale. Elle exerce également un effet inducteur, qui se traduit par une efficacité prolongée sur les poussées durant plusieurs années. L'alemtuzumab et la cladribine sont actuellement peu utilisés en pratique courante.

- Traitements de troisième ligne et de sauvetage :

Dans les formes secondaires progressives (SEP-SP), la progression continue du handicap est précédée d'une lente phase de poussées; à ce stade, on peut encore utiliser des immunomodulateurs, qui présentent un certain intérêt. Mais lorsque la progression est continue, le traitement par immunomodulateurs doit être arrêté, car il devient inefficace.

Un traitement à base de cyclophosphamide peut être proposé, si l'évolution du handicap est très rapide sur quelques mois, avec des lésions actives à l'IRM. Ce traitement devra être arrêté si aucune stabilisation du handicap n'est obtenue.

Chez les patients atteints d'une maladie agressive qui ne répondent pas au traitement, les autres options comprennent l'immunosuppression à la mitoxantrone (anthracyclines), ou une chimiothérapie à forte dose suivie d'une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. L'utilisation de ces stratégies est limitée par leur moindre tolérance et les effets indésirables potentiellement graves qu'elles peuvent entraîner.

Quant aux formes progressives primaires, les solutions médicamenteuses sont limitées, elles font donc l'objet d'une prise en charge pluridisciplinaire avec la médecine physique et la réadaptation fonctionnelle et les traitements symptomatiques.

3. Traitement symptomatique (89,148,151):

Une gestion optimale des symptômes est fondamentale pour améliorer la qualité de vie des patients et pour compléter l'effet bénéfique des thérapies de maintien à long terme.

Les symptômes les plus couramment rencontrés dans la SEP comprennent la fatigue, les symptômes de spasticité, les douleurs neuropathiques, les troubles urinaires, les troubles de l'humeur et du sommeil. De nombreux patients se plaignent de plusieurs symptômes, dont beaucoup peuvent être entreliés. Les évaluations de routine permettent de dépister les symptômes persistants à l'aide d'échelles validées.

Il est important de combiner les approches pharmacologiques et non pharmacologiques pour traiter des symptômes spécifiques.

Les mesures générales de bien-être et la gestion des comorbidités doivent toujours être discutées avec les patients, notamment en ce qui concerne les dyslipidémies, l'hypertension artérielle et le contrôle du diabète, l'alimentation saine, la perte de poids, l'arrêt du tabac, la supplémentation en vitamine D, la gestion de l'ostéoporose et le bien-être émotionnel(233). Si des traitements médicamenteux sont disponibles pour certains symptômes, les données sont insuffisantes et peu d'essais bien conçus font exception, comme les études sur la dalfampridine visant à améliorer la capacité de marche, qui constituent un modèle utile pour l'avenir(234).

- Troubles de la marche et de l'équilibre(89) :

La réadaptation fonctionnelle reste l'un des piliers de la gestion à long terme des troubles de la marche, avec une mise en œuvre précoce et une réévaluation régulière.

Depuis 2013, la fampririne (Fampyra®) peut être proposée pour améliorer "la capacité de déambulation des patients souffrant de troubles de la marche (EDSS 4-7)". En raison de son mode d'action spécifique (inhibition des canaux potassiques), cet agent présente un grand intérêt en raison de sa capacité à améliorer la conduction nerveuse dans les zones de démyélinisation. La posologie est de 1 comprimé de 10 mg matin et soir en dehors des repas.

L'exercice physique doit être considéré comme un moyen sûr et efficace de réadaptation chez les patients atteints de SEP. Les preuves existantes(235) montrent qu'un programme d'exercice supervisé et individualisé améliore la condition physique, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie des patients atteints de SEP.

En ce qui concerne les troubles de l'équilibre, l'auto-réhabilitation supervisée par un kinésithérapeute semble être bénéfique ; La prévention des chutes est par ailleurs un élément clé d'une meilleure gestion des troubles moteurs(236).

- Spasticité :

La spasticité se manifeste le plus souvent par des raideurs, des douleurs et des spasmes.

Elle requiert une approche pluridisciplinaire et une sélection rigoureuse des traitements. La physiothérapie reste la pierre angulaire de sa gestion, avec des étirements et des positions passives, et avec un renforcement musculaire. Il est également possible d'utiliser la cryothérapie et la stimulation électrique fonctionnelle comme traitement physique d'appoint.

Pour la spasticité généralisée : le traitement de première ligne peut consister en : baclofène(Lioresal), tizanidine, gabapentine (surtout pour les spasmes associés) ; en deuxième ligne : dantrolène(Dantrium), diazépam et clonazépam (la nuit) ; en troisième ligne : ajout de cannabidiol ou de tétrahydrocannabinol ; et en quatrième ligne : pompe à baclofène, injections de phénol.

Pour la spasticité focale : des injections locales de toxine botulique peuvent être indiquées.

- Troubles vésico-sphinctériens :

Les troubles urinaires doivent être surveillés et traités afin de prévenir les atteintes du tractus urinaire supérieur.

Outre l'interrogatoire, une évaluation urodynamique et radiologique s'avère souvent nécessaire.

Le traitement des troubles mictionnels vise à assurer la continence et à maintenir la vidange complète de la vessie. La première mesure consiste à mettre en place des règles hygiéno-diététiques simples (limitation de la consommation d'eau à partir de 18 à 19h).

En cas d'hyperactivité vésicale se traduisant par des envies impérieuses d'uriner, des anticholinergiques (Vesicare® ou Ceris®) sont utilisés. En cas de dysurie, des alpha-bloquants (Xatral®, Josir®) peuvent être prescrits. Les patients présentant des résidus post-mictionnels peuvent bénéficier de plusieurs auto-sondages quotidiens intermittents, éventuellement suivis d'injections intravésicales de toxine botulique.

En cas de nycturie, un spray de desmopressine peut être prescrit.

Les infections urinaires symptomatiques doivent être traitées afin d'éviter la pyélonéphrite et limiter la spasticité.

Pour les problèmes gastro-intestinaux fréquemment associés, l'optimisation des habitudes alimentaires (hydratation, fibres, ...) doit être proposée dans un premier temps. Pour lutter contre la constipation, des laxatifs ou des lavements viendront grandement améliorer ces symptômes.

Un nouveau dispositif, le Péristeen®, est apparu récemment. Il s'agit d'un dispositif d'irrigation transanale qui introduit de l'eau tiède dans le côlon, permettant l'évacuation de toutes les matières fécales.

- Troubles sexuels :

En dépit de leur fréquence élevée, ils ne sont pas systématiquement traités du fait qu'ils sont rarement signalés spontanément par les patients. Leur dépistage lors de la consultation est donc primordial.

Chez la femme, le traitement proposé vise à améliorer la lubrification avec des gels spécifiques et à réduire les troubles de la sensibilité périnéale à travers la physiothérapie du plancher pelvien(237).

Chez l'homme, la dysfonction érectile peut être traitée par des inhibiteurs de la phosphodiesterase administrés par voie orale (Cialis®, Viagra®), d'injections intracaverneuses de prostaglandines (Edex®) ou de méthodes mécaniques (pompe, prothèses).

Enfin, une prise en charge psychologique concomitante est souvent indispensable sous forme de thérapie cognitivo-comportementale (en cas de dépression sous-jacente),

- Fatigue (123,238):

La fatigue est un symptôme ayant beaucoup de répercussions sur la qualité de vie des patients atteints de SEP ; sa gestion doit intégrer toutes ses dimensions : physique, cognitive et psychosociale.

Les personnes atteintes de SEP peuvent ressentir deux types de fatigue : périphérique et centrale. La fatigue périphérique est associée à la fatigabilité liée à l'activité physique, qui

est atténuée par le repos ; La fatigue centrale est subjective et est associée à une baisse de l'éveil et de l'attention.

Un dépistage et un traitement agressifs de la fatigue sont recommandés.

Il convient d'insister sur la prise de conscience des facteurs déclenchants tels que la chaleur, le stress ou le surmenage. Il est également conseillé d'utiliser des techniques d'économie d'énergie et de suivre des entraînements aérobiques. Il est utile d'éduquer la famille et les soignants, car la fatigue liée à la SEP peut survenir de manière inopinée.

Les médicaments utilisés pour la fatigue ne sont pas toujours très fructueux dans le cas de la SEP. L'amantadine (Mantadix®) apporte des avantages à court terme pour certains aspects de la fatigue. La L-carnitine (Levocarnil®) a également été proposée, mais son efficacité n'est pas constante.

Le Modafinil (Modiodal®) peut avoir un effet "d'éveil" chez certains patients. Et bien entendu, l'utilisation de médicaments accroissant la fatigue devrait être limitée autant que possible.

- Douleur :

Une évaluation de la douleur à l'aide d'une échelle visuelle analogique est avant tout essentielle. En plus d'être psychologique, le traitement est médicamenteux et doit être établi et adapté à la cause :

Pour les douleurs neuropathiques : première ligne : amitriptyline, duloxétine, gabapentine, prégabaline ; deuxième ligne : tramadol, crème de capsaïcine (si elle est localisée).

Pour la névralgie du trijumeau : première ligne : carbamazépine, oxcarbazépine ; deuxième ligne : lamotrigine, gabapentine, prégabaline, baclofène.

Pour les douleurs musculo-squelettiques : analgésie courante, baclofène (en cas de spasticité)

Pour les douleurs liées à la névrite optique rétrobulbaire : corticothérapie orale ou intraveineuse.

- Troubles de l'humeur :

La prise en charge psychothérapeutique par un psychologue ou un psychiatre peut se révéler très utile pour aider le patient souffrant de symptômes dépressifs. Le traitement médical comprend des antidépresseurs qui inhibent la recapture de la sérotonine, l'amitriptyline pour la labilité émotionnelle, le dextrométhorphan et la quinidine pour les symptômes pseudobulbaires.

- Symptômes paroxystiques :

Le traitement des symptômes paroxystiques dépend de leur degré d'interférence avec la routine et le confort ordinaires ou de leur caractère bénin qui peut être toléré.

La plupart des médicaments utilisés pour traiter les symptômes paroxystiques appartiennent au groupe des médicaments antiépileptiques ou des antidépresseurs tricycliques comme Neurontin®, Keppra®, Tegretol®, Elavil® ou Deseryl®.

Plusieurs de ces traitements peuvent être utilisés à des doses bien plus faibles (avec moins d'effets secondaires) que la dose thérapeutique pour la maladie pour laquelle ils ont été initialement utilisés. Par ailleurs, certaines personnes découvrent que leur prise permet d'améliorer la qualité du sommeil.

- Autres :

La valeur de la réadaptation dans les cas de dysfonctionnement cognitif est désormais mieux appréciée(239). Cette appréciation est couplée à une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents liés à la connectivité(240) et à des approches plus innovantes du traitement, comme la télé-réadaptation(241).



CONCLUSION



La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire à médiation immunitaire. Elle est la deuxième cause, par ordre de fréquence, de déficience neurologique chez les jeunes adultes, après les traumatismes crâniens, détruisant la myéline et les axones à des degrés variables et entraînant un handicap physique et déclin cognitif important.

La maladie se manifeste généralement entre l'adolescence et la sixième décennie, avec un pic à environ 35 ans. La SEP présente une forte préférence féminine, bien reconnue, et sa distribution géographique est fascinante : elle est rarement présente dans les régions équatoriales.

L'étiologie exacte est mal connue, bien que l'on pense que des facteurs génétiques et acquis y contribuent. La SEP résulterait d'une réponse auto-immune à médiation cellulaire contre les composants de la myéline du patient. Les voies de la substance blanche sont touchées, notamment celles des hémisphères cérébraux, de l'infra-tentorium et de la moelle épinière. Les lésions de la SEP, appelées plaques, peuvent se former dans la substance blanche du SNC à n'importe quel endroit ; les présentations cliniques peuvent donc être diverses : atteinte du tronc cérébral et des nerfs crâniens (névrite optique, ophtalmoplégie inter-nucléaire), atteinte du cervelet (ataxie), atteinte du cerveau et de la moelle épinière (déficits sensitifs ou paresthésies des membres, signes du motoneurone supérieur), fatigue, dépression, et déclin cognitif.

L'évolution clinique de la SEP peut suivre différents profils, et cette observation a conduit à la classification de types distincts de SEP. La forme la plus courante est appelée SEP récurrente-rémittente, dans laquelle la progression implique des symptômes de dysfonctionnement neurologique fréquemment suivis d'une récupération clinique partielle ou complète.

Le pronostic est variable et dépend du pattern de SEP dont souffre le patient (par exemple, la forme progressive primaire a un pronostic plus défavorable que la forme rémittente).

L'IRM a révolutionné l'investigation, le diagnostic, l'élimination du diagnostic différentiel et même le traitement de la SEP ; Habituellement, l'IRM est la seule modalité d'imagerie nécessaire pour l'examen des patients atteints de SEP, et elle surpasse de loin tous les autres tests en ce qui concerne sa valeur prédictive positive.

Sur le plan clinique, la SEP a toujours été diagnostiquée par la démonstration d'une atteinte de la substance blanche disséminé dans le temps et l'espace.

Avec l'augmentation des options de traitement de la SEP et l'amélioration des techniques d'imagerie, de nouveaux critères de diagnostic ont été suggérés, permettant de poser un diagnostic dès la survenue de la première poussée, associée à des résultats d'IRM évocateurs. Ces critères ont été baptisés "critères de MacDonald", leur dernière révision a été réalisée en 2017.

Les mesures IRM conventionnelles de l'atrophie et de la charge lésionnelle T2 sont de mauvais prédicteurs de l'évolution ultérieure de la maladie dans de nombreux cas, une situation souvent appelée le "paradoxe clinico-radiologique". Néanmoins, les techniques d'IRM avancées permettent de quantifier plusieurs processus pathologiques in vivo et offrent un aperçu de la physiopathologie de la SEP au-delà des lésions de la substance blanche. En étudiant ce qui se passe sous la surface visible de la pathologie de la SEP, ces techniques aident non seulement à démêler le paradoxe clinico-radiologique, mais fournissent également des mesures précoces des anomalies fonctionnelles et structurelles des tissus avant l'apparition d'une neurodégénérescence irréversible.



RESUME



RESUME

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante inflammatoire du système nerveux central qui, du fait de facteurs génétiques et environnementaux, manifeste une symptomatologie polymorphe et entraîne progressivement de lourds déficits neurologiques.

Patients et méthodes : Notre étude rétrospective a inclus une série de 30 patients atteints de SEP, recueillis dans le service de neurologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de 6 ans (mai 2014 – décembre 2020). L'objectif de ce travail est de mettre en évidence la contribution de l'IRM dans la SEP en matière de processus diagnostique, d'approche thérapeutique et de suivi.

Résultats : Cliniquement, le tableau clinique évocateur le plus fréquent était celui d'une myélite partielle (46,7%), la symptomatologie de la phase d'état était dominée par les manifestations sensitivo-motrices (76,6 et 73,3 %) et les troubles visuels (43,3 %). La forme récurrente-rémittente était la plus fréquente (63,3 %), suivie de la forme progressive secondaire (23,4 %) et enfin de la forme progressive primaire (13,3 %).

Sur le plan radiologique, toutes les IRM cérébrales ont permis de détecter des anomalies lésionnelles, contre seulement 52 % des IRM de la moelle épinière. Les plaques étaient constamment retrouvées chez nos patients, elles apparaissaient en hypersignal sur les séquences T2 et T2 FLAIR. Sur la séquence T1, des hyposignaux ont été observés sur 56,7 % des IRM, dont 53,3 % présentaient une prise de contraste ; Au niveau cérébral, les plaques étaient fréquemment localisées dans les zones périventriculaire (96,7 %), et cortico-sous-corticales (83,3 %) ; Au niveau médullaire, les plaques étaient constamment localisées au niveau cervical. L'atrophie est la deuxième anomalie suggestive, elle était présente dans 26,7% des cas au niveau cortical et dans 6,7% au niveau de la moelle épinière.

Une IRM de suivi a été réalisée chez 25 patients, 24% parmi-eux dans le cadre de la surveillance dans et 76% à la suite d'une aggravation des symptômes, des lésions nouvelles ont été trouvées dans seulement 44% des cas.

Discussion : L'IRM a révolutionné la prise en charge de la sclérose en plaques. Son rôle déterminant dans le processus de diagnostic est actuellement bien défini par les critères de McDonald's récemment révisés. L'IRM a permis de mieux comprendre l'histoire naturelle de la SEP et de la distinguer des autres affections du SNC. Bien que certaines mesures d'IRM conventionnelles soient quelques peu corrélées avec le niveau d'handicap physique et cognitif, elles restent insuffisantes pour prédire l'évolution. En effet, grâce à leur capacité à détecter les anomalies infra-IRM classique, les nouvelles techniques non conventionnelles sont développées pour suivre l'évolution des lésions au niveau individuel, permettant ainsi une prise en charge personnalisée.

Conclusion : Nous retenons de cette étude l'intérêt de l'IRM conventionnelle dans le diagnostic de la SEP, désormais possible dès la première poussée, cependant, elle ne permet pas de saisir toute l'étendue de l'activité de la SEP, de nouvelles techniques d'IRM non conventionnelle particulièrement fonctionnelles sont désormais développées pour répondre au paradoxe de l'IRM.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system which, due to genetic and environmental factors, manifests a polymorphic symptomatology and progressively leads to severe neurological deficits.

Patients and methods: we report a retrospective study conducted on a series of 30 MS cases, gathered in the neurology department of the Avicenne military hospital in Marrakech, over a period of 6 years (May 2014 – December 2020). The aim of this work is to highlight the contribution of MRI in MS in terms of diagnostic process, therapeutic approach and follow-up.

Results: The most common evocative clinical picture was that of partial myelitis (46.7%), the state phase symptomatology was dominated by sensory-motor manifestations (76.6 and 73.3%) and visual disturbances (43.3%). The relapsing-remitting form was the most frequent (63.3%), followed by the secondary progressive form (23.4%) and finally the primary progressive form (13.3%).

In terms of imaging, all cerebral MRI scans detected lesional abnormalities, compared to only 52% of spinal cord MRIs. Plaques were constantly found in our patients, appearing as hyperintensities on the T2 and T2 FLAIR sequences. On the T1 sequence, hypointensities were observed on 56.7% of the MRI scans, of which 53.3% showed contrast; Within the brain, plaques were frequently found in the periventricular (96.7%) and juxtacortical areas (83.3%); in the spinal cord, plaques were consistently localized in the cervical area. Atrophy is the second suggestive anomaly it was present in 26.7% of cases in sustentorial and in 6.7% in spinal cord.

A follow-up MRI was performed in 25 patients, 24% of them as part of routine surveillance in and 76% following worsening of symptoms, new lesions were found in only 44% of cases.

Discussion: MRI has revolutionized the management of multiple sclerosis. Its pivotal role in the diagnostic process is currently well defined by the recently revised McDonald's criteria. MRI has led to a better understanding of the natural history of MS and has helped to distinguish it from other CNS conditions. Thanks to their ability to detect infra-cMRI anomalies, new non-conventional techniques are being developed to monitor the evolution of lesions at the individual level, thus enabling personalized management.

Conclusion: We retain from this study the value of conventional MRI in the diagnosis of MS, now possible from the first attack, however, it does not capture the full extent of MS activity, new imaging techniques are now developed to address this paradox of MRI.

ملخص

مقدمة: التصلب اللويحي

المتعدد أو تصلب الصفاق هو مرض التهابي يصيب الجهاز العصبي المركزي، بسبب عوامل وراثية وبيئية، يظهر أعراضاً متنوعاً الأشكال الويحي تدريجياً العجز عصبي شديد.

المرضى والأساليب: أبلغنا عن دراسة بأثر رجعي أجريت على سلسلة من 30 مريضاً مصاباً بالتصلب اللويحي

المتعدد، تم جمعهم في قسم طب الأعصاب في مستشفى نورماندي العسكري في مراكش، على مدى 6 سنوات (ماي 2014 - دجنبر 2020).

الهدف من هذا العمل هو تسليط الضوء على دور التصوير بالرنين المغناطيسي في عملية التشخيص النهائي للعلاج المتابعة عند مرضى التصلب العصبي المتعدد.

نتائج: كانت الصور السريرية الأكثر شيوعاً هي التهاب النخاع الجزئي (46.7%)، وكان تلاً عن اضطراب السيطرة على الحركة الحسية والحركية

(76.6 و 73.3%) والاضطراب البصري (43.3%). كان الشكل المتكرر الانتكاس والأكثر شيوعاً (63.3%)

، يليها الشكل لتندرجي الثاني (23.4%) وأخيراً الشكل لتندرجي الأولي (13.3%).

فيما يتعلق بالتصوير بالرنين المغناطيسي، كشفت جميع فحوصات الدماغ عن خلل نسيجي، مقارنة بـ 52% فقط من فحوصات الحبل الشوكي.

تم العثور على اللويحات باستمرار في مريضانا، حيث ظهر تعلق شفاف طكثافة في تسلسل T2 FLAIR و T2.

في تسلسل T1، لوحظ وجود إشارات منخفضة في 56.7% من الفحوصات، منها

53.3% أظهر امتصاص الغادولينيوم؛ في الدماغ، وجد تلوحيات بشكل متكرر في المناطق المحيطة بالبطين (96.7%) والمناطق المجاورة للقشرة

(83.3%). في النخاع الشوكي، تواجدهم للويحات باستمرار في منطقة العنق الضمور هو التحليل الموحي الثاني حيث كان موجوداً في

26.7% من الحالات في الدماغ و 6.7% في النخاع الشوكي.

تم إجراء متابعة التصوير بالرنين المغناطيسي عند 25 مريضاً، 24% منهم كجزء من المراقبة الروتينية

76% بعد تقاها لأعراض، تم العثور على آفات جديدة في 44% فقط من الحالات.

الخلاصة: أحدث التصوير بالرنين المغناطيسي ثورة في إدارة مرضى التصلب اللويحي المتعدد.

يلعب الرنين المغناطيسي دوراً محورياً في عمليات التشخيص ويساعد على تمييز مرضى التصلب العصبي المتعدد عن مرضى الجهاز العصبي المركزي الأخرى. تمت

تطوير تقنيات متطورة جديدة لمراقبة تطور مرضى التصلب اللويحي

المتعدد علالمستو بالفردى، وبالتالىتمكينالإدارة علالمستو والشخصى. نحتفظمنهذهالدراسةبقيمةالتصوير بالرنينالمغناطيسىالتقليدىفيعمليةتشخى صمرضىالتصلىبالمتعدد، علأملتطوير المزيدمنالتقنىاتللحدیثةللمتابعة.



ANNEXES



Scores Fonctionnels de l'échelle EDSS(200)

Fonction pyramidale	
0	Normale
1	Signes anormaux sans handicap
2	Handicap minime
3	Paraparésie ou hémiparésie légère ou modérée
4	Paraparésie ou hémiparésie marquée ; tétraparésie modérée ; ou monoplégie
5	Paraplégie, hémiplégie, ou tétraparésie marquée
6	Tétraplégie

Fonction cérébelleuse	
0	Normale
1	Anormale sans handicap
2	Légère ataxie
3	Ataxie modérée des membres ou du tronc
4	Ataxie sévère des quatre membres
5	Impossibilité de réaliser des mouvements coordonnés en raison de l'ataxie
X	À ajouter quand le déficit moteur (grade 3 ou plus du score pyramidal) interfère avec l'examen

Fonction sensitive	
0	Normale
1	Diminution du sens vibratoire ou seulement altération de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau, affectant un ou deux membres
2	Légère diminution au touché-piqué ou au sens de position, et/ou diminution modérée du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution du sens vibratoire (ou de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau) dans trois ou quatre membres
3	Diminution modérée au touché-piqué ou au sens de position, et/ou perte du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution légère du sens tactile nociceptif et/ou diminution modérée de tous les tests proprioceptifs de trois ou quatre membres.
4	Diminution marquée au touché-piqué ou perte de la proprioception, isolées ou associées dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou diminution sévère de la proprioception dans plus de deux membres
5	Perte (essentiellement) de la sensibilité dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou perte de la proprioception de l'ensemble du corps en-dessous de la

L'apport de l'IRM dans la prise en charge de la SEP, à propos de 30cas.

	tête
6	Perte de la sensibilité en-dessous de la tête

Fonction du tronc cérébral	
0	Normale
1	Signes uniquement
2	Nystagmus modéré ou autre handicap léger
3	Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée, ou handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4	Dysarthrie marquée ou autre handicap marqué
5	Incapacité de déglutir ou parler

Fonction sphinctérienne	
0	Normale
1	Légère dysurie, impériosité ou rétention
2	Dysurie, impériosité modérées, rétention urinaire ou constipation modérée, ou incontinence urinaire rare
3	Incontinence urinaire fréquente
4	Nécessite des sondages quasi-constants
5	Perte de fonction urinaire

Fonction visuelle	
0	Normale
1	Scotome avec acuité visuelle corrigée $> 0,67$
2	Scotome sur l'œil le plus atteint avec une acuité visuelle entre 0,34 et 0,67
3	Large scotome sur l'œil le plus atteint, ou réduction du champ visuel, avec acuité visuelle comprise entre 0,2 et 0,33
4	Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel, acuité visuelle entre 0,1 et 0,2 ; ou grade 3 avec acuité visuelle du meilleur œil $< 0,3$
5	Acuité visuelle de l'œil le plus atteint $< 0,1$; ou grade 4 avec acuité visuelle du meilleur œil $< 0,3$
6	Grade 5 avec acuité visuelle du meilleur œil $< 0,3$
X	À ajouter quand il y a pâleur temporale

Fonction cérébrale	
0	Normale
1	Altération isolée de l'humeur (n'affecte pas le score EDSS)
2	Diminution légère de l'idéation
3	Diminution modérée de l'idéation
4	Diminution marquée de l'idéation
5	Démence

Autres fonctions	
0	Normales
1	Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP

FICHE D'EXPLOITATION

Numéro :

A- Identité

- Nom et prénom :
- Sexe :
- Age :
- Origine :
- Date d'admission :
- N° d'entrée :
- Date ou n° d'IRM :

B- Clinique :

1- Antécédents :

- Personnels :
 - Auto-immunité
 - Tabagisme
 - Alcoolisme
 - Diabète
 - Infection récente
 - Autres
- Familiaux :
 - Cas similaire

- Consanguinité

2- La symptomatologie :

- Age de début :
- Nature de l'épisode :
 - Découverte fortuite (lésions radiologiques asymptomatiques)
 - Episode neurologique inaugural mono-symptomatique
 - Pluri-symptomatique
- Sémiologie de l'épisode :

	Episode inaugural	Au cours de l'évolution
○ Troubles marche/équilibre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Déficit moteur :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Déficit sensitif :		
▪ Paresthésies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Dysesthésies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Douleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Troubles génito-sphinctériens :		
▪ Incontinence urinaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Rétention urinaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Constipation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Incontinence anale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Impuissance sexuelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ FCP :		
▪ Diplopie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Baisse acuité visuelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Troubles du champ visuel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Vertige	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Dysarthrie/déglutition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Hoquet /nausée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Nystagmus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Autres :		
○ Troubles comportementaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
○ Troubles psychiatriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

L'apport de l'IRM dans la prise en charge de la SEP, à propos de 30cas.

- Fatigue
- Céphalée
- Autres

3- Examen physique :

- a. Syndrome pyramidal
- b. Syndrome cordonal postérieur
- c. Syndrome spinothalamique
- d. Syndrome cérébelleux
- e. Syndrome vestibulaire
- f. Atteinte oculomotrice
- g. Atteinte des autres paires crâniennes à préciser :
- h. Troubles cognitifs à préciser :
- i. Troubles de l'humeur :
- j. Fond d'œil :

Oui	Non
-----	-----

 - Normal
 - Œdème
 - Pâleur
 - Autres :

Autres :

4- Regroupement syndromique :

- a. Myélite partielle
- b. Névrite optique
- c. Autres :

C- Biologie :

- VS :

CRP

 - Non faite
 - Normale
 - Augmentée
- Immunologie :
 - TPHA/VDRL :
 - Anticorps anti-nucléaires :

L'apport de l'IRM dans la prise en charge de la SEP, à propos de 30cas.

- Electrophorèse des protéines sériques :
 - Non faite
 - Normale
 - Anomalie à préciser
- Prélèvement LCR :
 - Non fait
 - Normal
 - Hypercytose modérée
 - Hyperprotéinorachie
 - Electrophorèse :
 - Non faite
 - Normale
 - Hyperγglobulinémie
 - Profil oligoclonal

D- ELECTROPHYSIOLOGIE :

- Potentiels évoqués visuels : Oui Non
 - Normaux
 - Perturbés Anomalie :
- EEG : Oui Non
 - Normal
 - Anomalie :

E- IMAGERIE :

✓ Nombre d'IRM réalisées :

✓ Protocole IRM :

	T1	T1 Gad	T2	T2 Flair	Diffusion	Coupes		
						Axiale	Coronale	Sagittale
IRM cérébrale								
IRM médullaire Cervico-thoracique								

- Anomalies à l'IRM cérébrale :
 - a) IRM normale :
 - b) Lésions parenchymateuses :
 - I. Lésions de démyélinisation de la substance blanche : Oui Non

- i. Siège :
1. Sus tentorielles :
 - a. Juxta-corticales :
 - b. Corps calleux : avec atrophie
 - c. Périventriculaires (VL) :
 - d. Jonction SB-SG :
 - e. SB profonde
 2. Sous tentorielles :
 - a. TC mésencéphale / pont / Bulbe
 - b. Contact V4
 - c. Pédoncules cérébelleux
 - d. Hémisphères cérébelleux
 3. Voies / nerfs optiques :
- ii. Taille : maximale : minimale :
- iii. Nombre :
- iv. Forme :
1. Rondes / nodulaires :
 2. Ovalaires :
 3. Linéaires :
 4. Aspect confluent / en plage
 5. Aspect pseudo-tumoral
 6. Axe perpendiculaire / V
- v. Signal :
1. T1 : iso Hypo Hyper
 2. T2 : iso Hypo Hyper
 3. Flair : iso Hypo Hyper
 4. T1 + gado :
 - Absence de prise de contraste
 - Prise annulaire
 - Homogène Hétérogène
- vi. Autres :
1. Lésions d'âges différents
 2. Œdème péri-lésionnel

3. Effet de masse

II. Lésions associées :

c) Atrophie cérébrale : Oui Non

d) Atrophie des nerfs optiques Oui Non

• Lésions médullaires :

✓ Nombre :

✓ Type de lésion :

○ Démyélinisation

○ Atrophie médullaire

✓ Segment :

○ Cervical

○ Thoracique

✓ Forme :

○ Arrondie /nodulaire

○ Ovale

✓ Signal :

○ T1 iso Hypo

○ T2 iso Hyper

○ T1 gado

Absence de prise de contraste

Prise annulaire

Homogène Hétérogène

F- Formes cliniques :

▪ CIS :

▪ SEP-PP :

▪ SEP-RR :

▪ SEP-PS :

G- Traitement :

a. Des poussées

▪ Type :

▪ Durée :

b. De fond :

▪ Type :

▪ Durée :

H- Surveillance post thérapeutique :

▪ Rythme :

- Clinique :
 - Stabilisation de l'état
 - Régression des symptômes
 - Persistance des symptômes
- IRM cérébrale/médullaire :
 - Aspect stable
 - Régression des lésions
 - Progression des lésions

I- Evolution – pronostic :



BIBLIOGRAPHIE



1. **Eshaghi A, Marinescu RV, Young AL, Firth NC, Prados F, Cardoso MJ, et al.**
Progression of regional grey matter atrophy in multiple sclerosis. 2018;13.
2. **Klineova S, Lublin FD.**
Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. sept 2018;8(9):a028928.
3. **Cheng Q, Cheng X-J, Jiang G-X.**
Multiple sclerosis in China—history and future. Mult Scler J. juin 2009;15(6):655-60.
4. **Weinshenker BG.**
EPIDEMIOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS. Neurol Clin. 1 mai 1996;14(2):291-308.
5. **Atlas of MS 3rd edition.**
The Multiple Sclerosis International Federation; 2020 sept. (Part 1 : Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings).
6. **Chard D, Trip SA.** Resolving the clinico-radiological paradox in multiple sclerosis. F1000Research. 12 oct 2017;6:1828.
7. **Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis.**
Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 11 janv 2018;378(2):169-80.
8. **Cotton F, Kremer S, Hannoun S, Vukusic S, Dousset V.**
OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. J Neuroradiol. juin 2015;42(3):133-40.
9. **Kwiatkowski A.**
Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques. Prat Neurol – FMC. 1 avr 2019;10(2):11&25.
10. **Arnett PA, Higginson CI, Randolph JJ.**
Depression in multiple sclerosis: Relationship to planning ability. J Int Neuropsychol Soc. sept 2001;7(6):665-74.
11. **Filippi M, Grossman RI.**
MRI techniques to monitor MS evolution: The present and the future. Neurology. 23 avr 2002;58(8):1147-53.
12. **Pearce JMS.**
Historical Descriptions of Multiple Sclerosis. Eur Neurol. 2005;54(1):49-53.
13. **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. juill 2001;50(1):121-7.
14. **Filippi M, Horsfield MA, Adèr HJ, Barkhof F, Bruzzi P, Evans A, et al.**
Guidelines for using quantitative measures of brain magnetic resonance imaging abnormalities in monitoring the treatment of multiple sclerosis: Guidelines for Quantitative MRI in MS. Ann Neurol. avr 1998;43(4):499-506.
15. **Lublin F.**
History of modern multiple sclerosis therapy. J Neurol. sept 2005;252(S3):iii3-9.
16. **Orrell RW.**
Multiple Sclerosis: The History of a Disease. J R Soc Med. juin 2005;98(6):289.

17. **Murray TJ.**
Robert Carswell: the first illustrator of MS. *Int MS J.* sept 2009;16(3):98-101.
18. **Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ, Jean-Martin Charcot**
The Father of Neurology. *Clin Med Res.* 1 mars 2011;9(1):46-9.
19. **Hickey WF.**
The pathology of multiple sclerosis: a historical perspective. 1999;8.
20. **Murray TJ.**
Multiple sclerosis: the history of a disease. New York: Demos Medical Pub; 2005. 580 p.
21. **Nylander A, Hafler DA.**
Multiple sclerosis. *J Clin Invest* avr 2012;122(4):1180-8.
22. **Rivers TM, Sprunt DH, Berry GP.**
OBSERVATIONS ON ATTEMPTS TO PRODUCE ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS IN MONKEYS. *J Exp Med.* 1 juill 1933;58(1):39-53.
23. **Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, Mcdowell F, et al.**
PROBLEMS OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS: REPORT BY THE PANEL ON THE EVALUATION OF EXPERIMENTAL TRIALS OF THERAPY IN MULTIPLE SCLEROSIS. *Ann N Y Acad Sci.* 31 mars 1965;122:552-68.
24. **Arnason BGW.**
Interferon beta in multiple sclerosis. *Neurology.* 1 avr 1993;43(4):641-641.
25. **Abbas S, Naveed DrS, Qamar F, Jawed S.**
Multiple Sclerosis (MS) – Demyelinating Disorder; It's Overview, Indications, Etiology, Pathophysiology and Clinical Pharmacotherapy. *WORLD J Pharm Pharm Sci.* 1 août 2015;
26. **Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al.**
Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primer.* 8 nov 2018;4(1):1-27.
27. **Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G.**
Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* janv 2016;172(1):3-13.
28. **Milo R, Kahana E.**
Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* mars 2010;9(5):A387-94.
29. **Ouallet J-C, Brochet B.**
Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC – Neurol.* oct 2004;1(4):415-57.
30. **Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei IAF, Taylor BV.**
Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* nov 2019;90(11):1193-200.
31. **Koch-Henriksen N, Sorensen PS.**
Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the Northern hemisphere? *J Neurol Sci.* déc 2011;311(1-2):58-63.

32. **Ascherio A, Munger KL.**
Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol.* avr 2007;61(4):288-99.
33. **Etemadifar M, Nikanpour Y, Neshatfar A, Mansourian M, Fitzgerald S.**
Incidence and prevalence of multiple sclerosis in persian gulf area: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* mai 2020;40:101959.
34. **Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF.**
Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: Race, sex, and geography. *Ann Neurol.* janv 2004;55(1):65-71.
35. **Houzen H, Niino M, Kikuchi S, Fukazawa T, Nogoshi S, Matsumoto H, et al.**
The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *J Neurol Sci.* juill 2003;211(1-2):49-53.
36. **MH, Williams DB, Day S, Macaskill P, McLeod JG.**
Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J Neurol Sci.* sept 2003;213(1-2):1-6.
37. **Briggs FBS, Yu JC, Davis MF, Jiangyang J, Fu S, Parrotta E, et al.**
Multiple sclerosis risk factors contribute to onset heterogeneity. *Mult Scler Relat Disord.* févr 2019;28:11-6.
38. **Bove R, Chitnis T.**
Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clin Immunol.* 1 nov 2013;149(2):201-10.
39. **Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al.**
Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.* déc 2013;13(1):128.
40. **Ascherio A, Munger KL.**
Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* juin 2007;61(6):504-13.
41. **Confavreux C, Vukusic S.**
Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain.* 1 mars 2006;129(3):606-16.
42. **Araqi-Houssaini A, Lahlou I, Benkadmira Y, Elotmani H, Hajjaj I, Kissani N, et al.**
Multiple sclerosis severity score in a cohort of Moroccan patients. *Mult Scler J.* mai 2014;20(6):764-5.
43. **LAAJOURI S BOURAZZAA.**
Profil épidémiologique, clinique et évolutif de la sclérose en plaque. A propos de 70 cas. [RABAT]: UNIVERSITE MOHAMMED V – SOUISSI; 2014.
44. **Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al.**
The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology.* 5 mars 2019;92(10):e1029-40.

45. **Azami M, YektaKooshali MH, Shohani M, Khorshidi A, Mahmudi L.**
Correction: Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE. 9 juill 2019;14(7):e0219466.
46. **Schiess N, Al-Kendi F, Szolics M.**
P055 – Characteristics of a cohort of MS patients in Abu Dhabi. Mult Scler Relat Disord. 1 nov 2014;3(6):760.
47. **Zakaria M, Zamzam DA, Abdel Hafeez MA, Swelam MS, Khater SS, Fahmy MF, et al.**
Clinical characteristics of patients with multiple sclerosis enrolled in a new registry in Egypt. Mult Scler Relat Disord. nov 2016;10:30-5.
48. **Leprieur A.**
Sclérose en plaques: la maladie et les avancées thérapeutiques. :139.
49. **Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göppfarth D.**
Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland: Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. Nervenarzt. août 2014;85(8):990-8.
50. **Shah Z, Wasay M, Chaudhry BZ, Fredrikson S.**
Multiple sclerosis in Pakistan: Current status and future perspective. J Neurol Sci. nov 2020;418:117066.
51. **Bahou YG, Mohammad J, Al-Nimri T, Ababneh A.**
Characteristics of a Series of Multiple Sclerosis (MS) Patients Observed at the National MS Beta-Interferon Committee in Jordan Over a One Year Period (August 2009 – August 2010). Jordan Med J. juin 2013;47(2):120-30.
52. **Compston A, Coles A.**
Multiple sclerosis. The Lancet. 25 oct 2008;372(9648):1502-17.
53. **Korn T.**
Pathophysiology of multiple sclerosis. J Neurol. déc 2008;255(S6):2-6.
54. **Wesley S, Hafler D.**
Multiple Sclerosis. In 2020. p. 961-86.
55. **Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD.**
Genetics of multiple sclerosis. :7.
56. **Sadovnick AD, Yee IML, Ebers GC.**
Recurrence risks to sibs of MS index cases: Impact of consanguineous matings. Neurology. 27 mars 2001;56(6):784-5.
57. **Baranzini SE, Oksenberg JR.**
The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. Trends Genet. 1 déc 2017;33(12):960-70.
58. **Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O.**
Multiple sclerosis. The Lancet. 1 mars 2018;391.
59. **Gale CR, Martyn CN.**
Migrant studies in multiple sclerosis. Prog Neurobiol. déc 1995;47(45):425-48.

60. **Dean G.**
Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South–African–born and in white immigrants to South Africa. *Br Med J.* 17 juin 1967;2(5554):724-30.
61. **Hammond SR, English DR, McLeod JG.**
The age–range of risk of developing multiple sclerosis: Evidence from a migrant population in Australia. *Brain.* 1 mai 2000;123(5):968-74.
62. **Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I.**
Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta–analyses. *Lancet Neurol.* mars 2015;14(3):263-73.
63. **Mubeen H, Jabeen S, Shoaib S, Shoaib MW, Raza S.**
Multiple sclerosis: Genetic factors, risk and prevalence. :3.
64. **Alonso A, Hernan MA.**
Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology.* 8 juill 2008;71(2):129-35.
65. **ToboreTO.**
Towards a comprehensive etiopathogenetic and pathophysiological theory of multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 3 mars 2020;130(3):279-300.
66. **Hughes LE, Smith PA, Bonell S, Natt RS, Wilson C, Rashid T, et al.**
Cross–reactivity between related sequences found in *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* nov 2003;144(1-2):105-15.
67. **Marrie RA.**
Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol.* déc 2004;3(12):709-18.
68. **Lane M, Yadav V. Multiple Sclerosis.**
In: *Textbook of Natural Medicine.* Elsevier; 2020. p. 1587–1599.e3.
69. **Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV.**
Smoking and multiple sclerosis: an updated meta–analysis. *PLoS One.* 13 janv 2011;6(1):e16149.
70. **Hedström AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al.**
Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology.* 11 mars 2014;82(10):865-72.
71. **Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J.**
Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2015;86(1):26-31.
72. **Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, et al.**
Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun.* 28 juin 2016;7(1):12015.
73. **Mohammed EM.**
Environmental Influencers, MicroRNA, and Multiple Sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis.* janv 2020;12:117957351989495.

74. **Tian D-C, Zhang C, Yuan M, Yang X, Gu H, Li Z, et al.**
Incidence of multiple sclerosis in China: A nationwide hospital-based study. *Lancet Reg Health – West Pac.* août 2020;1:100010.
75. **Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P.**
A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess.* 2002;6(10).
76. **Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al.**
A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: Overview. *Mult Scler J.* mars 2015;21(3):263-81.
77. **Scafari A, Knappertz V, Cutter G, Goodin DS, Ashton R, Ebers GC.**
Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 9 juill 2013;81(2):184-92.
78. **Sadovnick AD, Eisen K, Ebers GC, Paty DW.**
Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology.* 1 août 1991;41(8):1193-1193.
79. **Lassmann H.**
Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 3 janv 2018;8(3):a028936.
80. **Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al.**
Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol.* 2015;78(5):710-21.
81. **Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H.**
Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 1 févr 2015;14(2):183-93.
82. **Luchetti S, Fransen NL, van Eden CG, Ramaglia V, Mason M, Huitinga I.**
Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol (Berl).* 1 avr 2018;135(4):511-28.
83. **Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, Hametner S, Grigoriadis N, Deretzi G, et al.**
Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *Mult Scler.* :11.
84. **Frohman EM, Racke MK, Raine CS.**
Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *N Engl J Med.* 2 mars 2006;354(9):942-55.
85. **Petrova N, Carassiti D, Altmann DR, Baker D, Schmierer K.**
Axonal loss in the multiple sclerosis spinal cord revisited. *Brain Pathol.* 2018;28(3):334-48.
86. **Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al.**
Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 8 déc 2011;365(23):2188-97.
87. **Machado-Santos J, Saji E, Tröscher AR, Paunovic M, Liblau R, Gabriely G, et al.**
The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain.* 1 juill 2018;141(7):2066-82.

88. **Dendrou CA, Fugger L, Friese MA.**
Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* sept 2015;15(9):545-58.
89. **Narayan RN, Stüve O, Shah A.**
Multiple Sclerosis. In: *Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation.* Elsevier; 2021. p. 983–1005.e5.
90. **Solomon AJ.**
Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis: Contin Lifelong Learn *Neurol.* juin 2019;25(3):611-35.
91. **Tsang BK–T.**
Multiple sclerosis – diagnosis, management and prognosis. :8.
92. **Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M.**
Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* mai 2005;4(5):281-8.
93. **Hoang P, Carr, Shepherd R.**
Multiple Sclerosis. In 2010. p. 335-50.
94. **Debouverie M, Pittion–Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F,**
for the LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population–based cohort. *Eur J Neurol.* sept 2008;15(9):916-21.
95. **Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al.**
Evidence for a two–stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 1 juill 2010;133(7):1900-13.
96. **Otero–Romero S, Ramió–Torrentà LI, Pericot I, Carmona O, Perkal H, Saiz A, et al.**
Onset–adjusted incidence of multiple sclerosis in the Girona province (Spain): Evidence of increasing risk in the south of Europe. *J Neurol Sci.* déc 2015;359(1-2):146-50.
97. **Oudrer–Tabti ArezkiM.**
Profil clinico–épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques à Oran [Thèse pour l'obtention du Doctorat en Sciences Médicales]. [Oran]: Faculté de médecine d'Oran; 2018.
98. **Benamer HTS, Ahmed ESM, Al–Din AS, Grosset DG.**
Frequency and clinical patterns of multiple sclerosis in Arab countries: A systematic review. *J Neurol Sci.* mars 2009;278(1-2):1-4.
99. **Sidhom Y, Damak M, Riahi A, Hizem Y, Mrissa R, Mhiri C, et al.**
Clinical features and disability progression in multiple sclerosis in Tunisia: Do we really have a more aggressive disease course? *J Neurol Sci.* août 2014;343(1-2):110-4.
100. **DRAI R.**
Etude clinique et Profil évolutif des patients suivis pour une Sclérose en plaques au niveau du CHU de Blida, avec une estimation de la prévalence dans la commune de Blida. [BLIDA]: UNIVERSITE SAAD DAHLEB; 2018.
101. **Shaw C, Chapman C, Butzkueven H.**
How to diagnose multiple sclerosis and what are the pitfalls. *Intern Med J.* déc 2009;39(12):792-9.

102. **Bedrane .BZ et al**
103. **Drulovic J, Basic–Kes V, Grgic S, Vojinovic S, Dincic E, Toncev G, et al.**
The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross–Sectional Survey. *Pain Med.* août 2015;16(8):1597-602.
104. **Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, McColl R, Galetta S.**
The neuro–ophthalmology of multiple sclerosis. :11.
105. **Ammar N, Gouider–Khouja N, Hentati F.**
Etude comparative des aspects cliniques et paracliniques de la sclérose en plaques en Tunisie. *Rev Neurol.* 2009;(162):6-7.
106. **Balcer L.**
Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management. *Clin Ophthalmol.* déc 2010;1409.
107. **Tilikete C, Jasse L, Pelisson D, Vukusic S, Durand–Dubief F, Urquizar C, et al.**
Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis and oculopalatal tremor. *Neurology.* 10 mai 2011;76(19):1650-7.
108. **Zadro I, Barun B, Habek M, Brinar VV.**
Isolated cranial nerve palsies in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* nov 2008;110(9):8868.
109. **Tauil CB, Von Glehn F, Nonato–Rodrigues R, Gomes JRAA, Brandão CO, Santos LMB dos, et al.**
From Charcot’s descriptions to the current understanding of neuropsychiatric symptoms in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* juill 2019;77(7):521-4.
110. **Sumowski JF, Benedict R,ENZINGER C, Filippi M, Geurts JJ, Hamalainen P, et al.**
Cognition in multiple sclerosis. *Neurology.* 6 févr 2018;90(6):278-88.
111. **Deloire MSA.**
Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 avr 2005;76(4):519-26.
112. **Deloire MSA, Ruet A, Hamel D, Bonnet M, Dousset V, Brochet B.**
MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis. *Neurology.* 29 mars 2011;76(13):1161-7.
113. **Filippi M, Rocca MA, Benedict RHB, DeLuca J, Geurts JJG, Rombouts SARB, et al.**
The contribution of MRI in assessing cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 7 déc 2010;75(23):2121-8.
114. **Colasanti A, Guo Q, Giannetti P, Wall MB, Newbould RD, Bishop C, et al.**
Hippocampal Neuroinflammation, Functional Connectivity, and Depressive Symptoms in Multiple Sclerosis. *Biol Psychiatry.* 1 juill 2016;80(1):62-72.
115. **Sanfilipo MP, Benedict RHB, Weinstock–Guttman B, Bakshi R.**
Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 14 mars 2006;66(5):685-92.
116. **Pintér A, Cseh D, Sárközi A, Illigens BM, Siepmann T.**
Autonomic Dysregulation in Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 24 juill 2015;16(8):16920-52.

117. **Wintner A, Kim M, Bechis S, Kreydin E.**
Voiding Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 26 avr 2016;36(02):212-8.
118. **de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph P-A, Perrouin-Verbe B,**
International Francophone Neuro-Urological expert study group (GENULF). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler J.* août 2007;13(7):915-28.
119. **Balsamo R, Arcaniolo D, Stizzo M, Illiano E, Autorino R, Natale F, et al.**
Increased risk of erectile dysfunction in men with multiple sclerosis: an Italian cross-sectional study. *Cent Eur J Urol.* 2017;70(3):289-95.
120. **Bsteh G, Ehling R, Walchhofer L-M, Hegen H, Auer M, Wurth S, et al.**
Paroxysmal and unusual symptoms as first clinical manifestation of multiple sclerosis do not indicate benign prognosis—The PaSiMS II study. :9.
121. **Freiha J, Riachi N, Chalah MA, Zoghaib R, Ayache SS, Ahdab R.**
Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis—A Review of the Literature. *J Clin Med.* 25 sept 2020;9(10).
122. **R E, G B, F DP, H H, M A, K O, et al.**
Rethinking the importance of paroxysmal and unusual symptoms as first clinical manifestation of multiple sclerosis: They do matter. *Mult Scler Relat Disord.* 27 juill 2016;9:150-4.
123. **Veauthier C, Hasselmann H, Gold SM, Paul F.**
The Berlin Treatment Algorithm: recommendations for tailored innovative therapeutic strategies for multiple sclerosis-related fatigue. *EPMA J.* 24 nov 2016;7(1).
124. **Arewasikporn A, Turner AP, Alschuler KN, Hughes AJ, Ehde DM.**
Cognitive and Affective Mechanisms of Pain and Fatigue in Multiple Sclerosis. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc.* juin 2018;37(6):544-52.
125. **Leddy S, Dobson R.**
Multiple sclerosis. *Medicine (Baltimore).* 1 juill 2020;
126. **Lublin FD, Reingold SC,**
National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis*. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology.* 1 avr 1996;46(4):907-11.
127. **Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al.**
Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.
128. **Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH.**
Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet.* 1 avr 2017;389(10076):1336-46.
129. **Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al.**
Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 3 mars 2009;72(9):800-5.

130. **Coles AJ, Cox A, Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, et al.**
The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: Evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol.* janv 2006;253(1):98-108.
131. **Omerhoca S, Yazici Akkas S, Kale Icen N.**
Multiple sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Arch Neuropsychiatry.* 2018;
132. **Scolding NJ, Pasquini M, Reingold SC, Cohen JA, International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis:, Atkins H, et al.** Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain.* 1 nov 2017;140(11):2776-96.
133. **Vinuela F, Fox A, Debrun G, Feasby T, Ebers G.**
New perspectives in computed tomography of multiple sclerosis. *Am J Roentgenol.* 1 juill 1982;139(1):123-7.
134. **Haughton V, Ho K, Williams A, Eldevik O.**
CT detection of demyelinated plaques in multiple sclerosis. *Am J Roentgenol.* 1 févr 1979;132(2):213-5.
135. **Gyldensted C.** Computer tomography of the cerebrum in multiple sclerosis. *Neuroradiology.* 1 oct 1976;12(1):33-42.
136. **Hershey LA, Gado MH, Trotter JL.**
Computerized tomography in the diagnostic evaluation of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1979;5(1):32-9.
137. **Brooks DJ, Carr DH, Legg NJ.**
The role of delayed computed tomographic scanning using high doses of contrast material in detecting cerebral demyelination in patients with multiple sclerosis in relapse and remission. *Br J Radiol.* 1 mars 1987;60(711):295-7.
138. **Spiegel S, Vinuela F, Fox A, Pelz D.**
CT of multiple sclerosis: reassessment of delayed scanning with high doses of contrast material. *Am J Roentgenol.* 1 sept 1985;145(3):497-500.
139. **Quattrini A, Paggi A, Ortenzi A, Di Bella P, Cianci F, Forastieri L.**
CT and EEG investigations in 100 patients with multiple sclerosis (MS). *Ital J Neurol Sci.* 1 févr 1981;2(1):25-34.
140. **Lövblad K-O, Anzalone N, Dörfler A, Essig M, Hurwitz B, Kappos L, et al.**
MR Imaging in Multiple Sclerosis: Review and Recommendations for Current Practice. *Am J Neuroradiol.* juin 2010;31(6):983-9.
141. **Cortese R, Collorone S, Ciccarelli O, Toosy AT.**
Advances in brain imaging in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* janv 2019;12:175628641985972.
142. **Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al.**
Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain.* 1 juill 2019;142(7):1858-75.

143. **Hemond CC, Bakshi R.**
Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* mai 2018;8(5):a028969.
144. **Kaunzner UW, Gauthier SA.**
MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. *Ther Adv Neurol Disord.* juin 2017;10(6):247-61.
145. **Moccia M, Ruggieri S, Ianniello A, Toosy A, Pozzilli C, Ciccarelli O.**
Advances in spinal cord imaging in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* janv 2019;12:175628641984059.
146. **Filippi M, Maria A Rocca, Olga Ciccarelli.**
MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 1 mars 2016;15(3):292-303.
147. **Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Brück W, Chen JT, Comi G, et al.**
Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* avr 2012;11(4):349-60.
148. **Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al.**
Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* févr 2018;17(2):162-73.
149. **Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, Applebee A, Skidd PM, Howard DB, et al.**
The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology.* 27 sept 2016;87(13):1393-9.
150. **Granberg T, Fan Q, Treaba CA, Ouellette R, Herranz E, Mangeat G, et al.**
In vivo characterization of cortical and white matter neuroaxonal pathology in early multiple sclerosis. *Brain.* 1 nov 2017;140(11):2912-26.
151. **Macaron G, Ontaneda D.**
Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines.* 29 juill 2019;7(3):56.
152. **Cohen AB, Neema M, Arora A, Dell'Oglio E, Benedict RHB, Tauhid S, et al.**
The Relationships among MRI-Defined Spinal Cord Involvement, Brain Involvement, and Disability in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging.* 2012;22(2):122-8.
153. **Rudick RA, Lee J-C, Simon J, Fisher E.**
Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. *Ann Neurol.* août 2006;60(2):236-42.
154. **Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel 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.* 1 mars 2008;131(3):808-17.
155. **Zivadinov R, Leist TP.**
Clinical-Magnetic Resonance Imaging Correlations in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging.* oct 2005;15:10S-21S.

156. **Barkhof F.**
MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler J.* août 1999;5(4):283-6.
157. **Bot JCJ, Barkhof F.**
Spinal-Cord MRI in Multiple Sclerosis: Conventional and Nonconventional MR Techniques. *Neuroimaging Clin N Am.* févr 2009;19(1):81-99.
158. **Barkhof F, Brück W, De Groot CJA, Bergers E, Hulshof S, Geurts J, et al.**
Remyelinated Lesions in Multiple Sclerosis: Magnetic Resonance Image Appearance. *Arch Neurol.* 1 août 2003;60(8):1073.
159. **Inglese M, Grossman RI, Filippi M.**
Magnetic Resonance Imaging Monitoring of Multiple Sclerosis Lesion Evolution. *J Neuroimaging.* 2005;15(s4):22S-29S.
160. **Bakshi R, Dandamudi VSR, Neema M, De C, Bermel RA.**
Measurement of Brain and Spinal Cord Atrophy by Magnetic Resonance Imaging as a Tool to Monitor Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging.* 2005;15(s4):30S-45S.
161. **Davis FA.**
The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis: novel implications of lesion size. *Mult Scler J.* avr 2014;20(4):515-6.
162. **Zivadinov R.**
Role of MRI in multiple sclerosis I: inflammation and lesions. *Front Biosci.* 2004;9(1-3):665.
163. **Zivadinov R.**
Chapter 18 – Role of Neuroimaging in Multiple Sclerosis. In: Minagar A, éditeur. *Multiple Sclerosis* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2016. p. 443-78.
164. **Davis M, Auh S, Riva M, Richert ND, Frank JA, McFarland HF, et al.**
Ring and nodular multiple sclerosis lesions: A retrospective natural history study. *Neurology.* 9 mars 2010;74(10):851-6.
165. **Lin X, Tench CR, Morgan PS, Constantinescu CS.**
Use of combined conventional and quantitative MRI to quantify pathology related to cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 avr 2008;79(4):437-41.
166. **Uher T, Krasensky J, Sobisek L, Dusankova JB, Seidl Z, Havrdova EK, et al.**
Cognitive clinico-radiological paradox in early stages of multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(1):81-91.
167. **Karussis D.**
Multiple Sclerosis. In: *International Encyclopedia of Public Health.* Elsevier; 2017p. 145-79
168. **Simon B, Schmidt S, Lukas C, Gieseke J, Träber F, Knol DL, et al.**
Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol.* juill 2010;20(7):1675-83.

169. **Kilsdonk ID, Lopez-Soriano A, Kuijter JPA, de Graaf WL, Castelijns JA, Polman CH, et al.**
Morphological features of MS lesions on FLAIR* at 7 T and their relation to patient characteristics. *J Neurol.* 1 juill 2014;261(7):1356-64.
170. **Filippi M, Evangelou N, Kangarlu A, Inglese M, Mainero C, Horsfield MA, et al.**
Ultra-high-field MR imaging in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry.* 1 janv 2014;85(1):60.
171. **Rovira À, León A.**
MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: An overview. *Eur J Radiol.* sept 2008;67(3):409-14.
172. **Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, et al.**
MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol.* juill 2008;7(7):615-25.
173. **Liu Z, Pardini M, Yaldizli Ö, Sethi V, Muhlert N, Wheeler-Kingshott CAM, et al.**
Magnetization transfer ratio measures in normal-appearing white matter show periventricular gradient abnormalities in multiple sclerosis. *Brain.* 1 mai 2015;138(5):1239-46.
174. **Schmierer K, Wheeler-Kingshott CAM, Boulby PA, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, et al.**
Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *NeuroImage.* 1 avr 2007;35(2):467-77.
175. **Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC.**
NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *NeuroImage.* juill 2012;61(4):1000-16.
176. **Grussu F, Schneider T, Tur C, Yates RL, Tachrount M, İlanuş A, et al.**
Neurite dispersion: a new marker of multiple sclerosis spinal cord pathology? *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(9):663-79.
177. **Walsh AJ, Blevins G, Lebel RM, Seres P, Emery DJ, Wilman AH.**
Longitudinal MR Imaging of Iron in Multiple Sclerosis: An Imaging Marker of Disease. *Radiology.* janv 2014;270(1):186-96.
178. **Khalil M, Langkammer C, Pichler A, Pinter D, Gatteringer T, Bachmaier G, et al.**
Dynamics of brain iron levels in multiple sclerosis: A longitudinal 3T MRI study. *Neurology.* 16 juin 2015;84(24):2396-402.
179. **Gabr RE, Pednekar AS, Kamali A, Lincoln JA, Nelson FM, Wolinsky JS, et al.**
Interleaved susceptibility-weighted and FLAIR MRI for imaging lesion-penetrating veins in multiple sclerosis: Interleaved SW-FLAIR Imaging. *Magn Reson Med.* sept 2018;80(3):1132-7.
180. **Laule C, Moore GRW.**
Myelin water imaging to detect demyelination and remyelination and its validation in pathology. *Brain Pathol.* 2018;28(5):750-64.
181. **Oh J, Ontaneda D, Azevedo C, Klawiter EC, Absinta M, Arnold DL, et al.**
Imaging outcome measures of neuroprotection and repair in MS: A consensus statement from NAIMS. *Neurology.* 20 févr 2019;10.1212/WNL.0000000000007099.

182. **Lee J, Hyun J, Lee J, Choi E, Shin H, Min K, et al.**
So You Want to Image Myelin Using MRI: An Overview and Practical Guide for Myelin Water Imaging. *J Magn Reson Imaging*. févr 2021;53(2):360-73.
183. **Oh S-H, Bilello M, Schindler M, Markowitz CE, Detre JA, Lee J.**
Direct visualization of short transverse relaxation time component (ViSta). *NeuroImage*. déc 2013;83:485-92.
184. **Solanky BS, Prados F, Yiannakas MC, Bassan V, Kanber B, Ourselin S, et al.**
Associations between tissue sodium concentration, age and cross-sectional area in the healthy spinal cord. :3.
185. **Vellinga MM, Oude Engberink RD, Seewann A, Pouwels PJW, Wattjes MP, van der Pol SMA, et al.**
Pluriformity of inflammation in multiple sclerosis shown by ultra-small iron oxide particle enhancement. *Brain*. 1 mars 2008;131(3):800-7.
186. **Filippi M, Rocca MA.**
Novel MRI approaches to assess patients with multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. juin 2010;23(3):212-7.
187. **Hagens M, van Berckel B, Barkhof F.**
Novel MRI and PET markers of neuroinflammation in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. juin 2016;29(3):229-36.
188. **Poser CM, Brinar VV.**
Diagnostic criteria for multiple sclerosis: an historical review. *Clin Neurol Neurosurg*. juin 2004;106(3):147-58.
189. **Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al.**
MRI in the diagnosis of MS: A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*. 1 févr 1988;38(2):180-180.
190. **Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, et al.**
Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*. 1 déc 1988;38(12):1822-1822.
191. **Barkhof F.**
Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1 nov 1997;120(11):2059-69.
192. **Miller D, Weinshenker B, Filippi M, Banwell B, Cohen J, Freedman M, et al.**
Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler J*. nov 2008;14(9):1157-74.
193. **Fujihara K, Bennett JL, Seze J de, Haramura M, Kleiter I, Weinshenker BG, et al.**
Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 3 sept 2020;7(5).
194. **Kuchling J, Paul F.**
Visualizing the Central Nervous System: Imaging Tools for Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Neurol*. 2020;11.

195. **Goodin DS, Reder AT, Bermel RA, Cutter GR, Fox RJ, John GR, et al.**
Relapses in multiple sclerosis: Relationship to disability. *Mult Scler Relat Disord.* mars 2016;6:10-20.
196. **Ertekin Ö, Özakbaş S, İdiman E.**
Caregiver burden, quality of life and walking ability in different disability levels of multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2014;34(2):313-21.
197. **Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J, the MSCOI Study Group, et al.**
New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler J.* juill 2017;23(8):1123-36.
198. **Kurtzke JF.**
Historical and Clinical Perspectives of the Expanded Disability Status Scale. *Neuroepidemiology.* 2008;31(1):1-9.
199. **van Munster CEP, Uitdehaag BMJ.**
Outcome Measures in Clinical Trials for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 1 mars 2017;31(3):217-36.
200. **Kurtzke JF.**
Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1 nov 1983;33(11):1444-1444.
201. **Amato MP, Grimaud J, Achiti I, Bartolozzi ML, Adeleine P, Hartung H-P, et al.**
European validation of a standardized clinical description of multiple sclerosis. *J Neurol.* déc 2004;251(12):1472-80.
202. **Tiftikçioğlu Bİ.**
Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC): Scoring Instructions. *Arch Neuropsychiatry.* 2018;55(Suppl 1):S46-8.
203. **Ozakbas S, Ormeci B, İdiman E.**
Utilization of the multiple sclerosis functional composite in follow-up: relationship to disease phenotype, disability and treatment strategies. *J Neurol Sci.* 15 mai 2005;232(1):65-9.
204. **Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T.**
Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 25 mars 2014;14:58.
205. **Rudick RA, Cutter G, Reingold S.**
The Multiple Sclerosis Functional Composite: a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler J.* 1 oct 2002;8(5):359-65.
206. **Gil I, Martín A, Conrad R, Pérez MÁ.**
Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *Open Access.* :21.
207. **Amtmann D, Bamer AM, Kim J, Chung H, Salem R.**
People with multiple sclerosis report significantly worse symptoms and health related quality of life than the US general population as measured by PROMIS and NeuroQoL outcome measures. *Disabil Health J.* 1 janv 2018;11(1):99-107.

208. **Mitchell AJ, Benito-León J, González J-MM, Rivera-Navarro J.**
Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol.* 1 sept 2005;4(9):556-66.
209. **Baumstarck K, Butzkueven H, Fernández O, Flachenecker P, Stecchi S, Idiman E, et al.**
Responsiveness of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire to disability change: a longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes.* 29 juill 2013;11(1):127.
210. **Simeoni M, Auquier P, Fernandez O, Flachenecker P, Stecchi S, Constantinescu C, et al.**
Validation of the Multiple Sclerosis International Quality of Life questionnaire. *Mult Scler J.* mars 2008;14(2):219-30.
211. **Scafari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al.**
The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain.* juill 2010;133(7):1914-29.
212. **Vukusic S, Confavreux C.**
Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators: *Curr Opin Neurol.* juin 2007;20(3):269-74.
213. **Langdon DW.**
Cognition in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* juin 2011;24(3):244-9.
214. **Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P.**
Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 1 avr 2003;126(4):770-82.
215. **Keegan BM.**
MULTIPLE SCLEROSIS. 2001;20.
216. **Chung KK, Altmann D, Barkhof F, Miszkiel K, Brex PA, O'Riordan J, et al.**
A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance Imaging Observational Study of Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes. *Ann Neurol.* janv 2020;87(1):63-74.
217. **Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Río J, Auger C, et al.**
Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 23 nov 2010;75(21):1933-8.
218. **Truyen L, Waesberghe JHTM van, Walderveen MAA van, Oosten BW van, Polman CH, Hommes OR, et al.**
Accumulation of hypointense lesions (« black holes ») on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 1 déc 1996;47(6):1469-76.
219. **Sahraian MA, Radue E-W, Haller S, Kappos L.**
Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(1):1-8.
220. **Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Grossi P, Favaretto A, Atzori M, et al.**
Widespread cortical thinning characterizes patients with MS with mild cognitive impairment. *Neurology.* 26 janv 2010;74(4):321-8.
221. **Leguy S, Combès B, Bannier E, Kerbrat A.**
Prognostic value of spinal cord MRI in multiple sclerosis patients. *Rev Neurol (Paris).* oct 2020;S0035378720306718.

222. **Bogosian A, Morgan M, Bishop FL, Day F, Moss–Morris R.**
Adjustment modes in the trajectory of progressive multiple sclerosis: a qualitative study and conceptual model. *Psychol Health*. 4 mars 2017;32(3):343-60.
223. **Thrower BW.**
Relapse Management in Multiple Sclerosis. *The Neurologist*. janv 2009;15(1):1-5.
224. **Dobson R, Giovannoni G.**
Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol*. janv 2019;26(1):27-40.
225. **Wingerchuk DM, Carter JL.**
Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease–Modifying Therapies and Treatment Strategies. *Mayo Clin Proc*. févr 2014;89(2):225-40.
226. **Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R.**
Three times weekly glatiramer acetate in relapsing–remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(6):705-13.
227. **Dhib–Jalbut S.**
Mechanisms of action of interferons and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*. 23 avr 2002;58(8 suppl 4):S3-9.
228. **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*. 20 sept 2012;367(12):1098-107.
229. **Linker RA, Lee D–H, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P, et al.**
Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. mars 2011;134(3):678-92.
230. **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*. 6 oct 2011;365(14):1293-303.
231. **Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar–Or A, Comi G, et al.**
Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 janv 2017;376(3):209-20.
232. **Polman CH, Miller DH, Wajgt A, Sandrock AW.**
A Randomized, Placebo–Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;12.
233. **Marrie RA, Hanwell H.**
General Health Issues in Multiple Sclerosis: Comorbidities, Secondary Conditions, and Health Behaviors. *Contin Lifelong Learn Neurol*. août 2013;19(4):1046.
234. **Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al.**
A phase 3 trial of **extended** release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. oct 2010;68(4):494-502.
235. **Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M.**
Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol*. 16 sept 2017;17(1):185.

236. **Gunn H, Markevics S, Haas B, Marsden J, Freeman J.**
Systematic Review: The Effectiveness of Interventions to Reduce Falls and Improve Balance in Adults With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* oct 2015;96(10):1898-912.
237. **Lúcio A, D'Ancona C, Lopes M, Perissinotto M, Damasceno B.**
The effect of pelvic floor muscle training alone or in combination with electrostimulation in the treatment of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 1 nov 2014;20(13):1761-8.
238. **Mostert S, Kesselring J.**
Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 1 avr 2002;8(2):161-8.
239. **Goverover Y, Chiaravalloti ND, O'Brien AR, DeLuca J.**
Evidenced-Based Cognitive Rehabilitation for Persons with Multiple Sclerosis: An Updated Review of the Literature From 2007 to 2016. *Arch Phys Med Rehabil.* févr 2018;99(2):390-407.
240. **Meijer KA, Eijlers AJC, Douw L, Uitdehaag BMJ, Barkhof F, Geurts JJG, et al.**
Increased connectivity of hub networks and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology.* 30 mai 2017;88(22):2107-14.
241. **Charvet LE, Yang J, Shaw MT, Sherman K, Haider L, Xu J, et al.**
Cognitive function in multiple sclerosis improves with telerehabilitation: Results from a randomized controlled trial. Friede T, éditeur. *PLOS ONE.* 11 mai 2017;12(5):e0177177.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي .

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلاً وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم .

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب
والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو .

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة
الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 239

سنة 2021

**مساهمة التصوير بالرنين المغناطيسي
في تصلب الصفائح
حول 30 حالة
الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/12/06
من طرف

السيد زكرياء وكريم

طبيب داخلي

المزداد في 16 يناير 1996 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التصوير بالرنين المغناطيسي، تصلب الصفائح، الفحص بالأشعة

اللجنة

الرئيس

ح. قصيف

السيد

المشرف

أستاذ في الطب الباطني

ع. محسن

السيد

أستاذ في الفحص بالأشعة

أ. عثمان

السيد

أستاذ في الفحص بالأشعة

ن. لوهاب

السيدة

الحكام

أستاذة في أمراض الجهاز العصبي