

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaia



Faculté de Médecine
Département de Médecine



*Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de
Docteur en médecine*

PRISE EN CHARGE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES AU CHU DE BEJAIA

HAMDI BADRY & LAINSER MASSINISSA

Encadré par

KHELLAF SADEK (*Maitre assistant en Neurologie*)

Soutenu publiquement le 13 juin 2023

Devant le jury composé de :

Pr OUAIL Djamel Eddine ----- Président

Dr TERRA Oussama ----- Examineur

Dr TEBANI Meriem ----- Examinatrice

Juin 2023



LE SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maitres de cette école et de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom d'Allah d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maitres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !



Remerciements

Nos vifs remerciements, vont en particulier :

À Notre maître et promoteur de thèse Docteur KHELLAF.S Maitre-assistant en Neurologie CHU de Bejaïa

Je vous remercie pour vos efforts que vous avez déployés pour faire Sortir ce travail. Votre encadrement, votre soutien et votre aide dans toutes les étapes de réalisation de ce travail nous ont beaucoup marqués. Vous étiez toujours disponible et vos conseils avisés et rigueur scientifique nous ont été précieux pour la concrétisation de ce travail. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Veuillez trouver, dans ce travail le témoignage de notre gratitude et Nos sincères remerciements.

À Notre président de thèse Professeur OUAIL.D Professeur en Médecine interne CHU de Bejaïa

C'est un honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Votre savoir, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont un exemple à suivre. Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et de notre profond respect

À notre maître et juge de thèse Dr. TERRA.O Maitre-assistant en médecine interne CHU de Bejaïa

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Vos

qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué et nous servent d'exemple. Veuillez trouver, dans ce travail notre haute considération et notre respect.

*À notre maître et juge de thèse Dr. TEBBANI. M Maitre-assistante
en médecine interne CHU de Bejaïa*

On vous remercie pour le privilège que vous nous avez accordé en siégeant parmi ce jury. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect.

Un remerciement spécial

Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements et notre grande reconnaissance pour votre collaboration dans ce modeste travail. Votre accueil et votre bienveillance nous ont beaucoup marqués. Vous avez suscité notre admiration pour votre compétence et votre dévouement pour votre profession, vous nous avez beaucoup aidés. Veuillez trouver dans ce travail, notre profonde gratitude et notre Grande estime.

*A toute l'équipe de médecine interne “ personnel médical et
paramédical ”*

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

Merci à tous

Dédicace

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots Qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, le respect, la reconnaissance...

Aussi tout simplement que je dédie ce travail...

A ma très chère mère,

Honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon père,

Je te dédie ce travail, en tant que père et en tant que maitre, le premier de mes maitres. Même si on ne fait pas dans le sentimentalisme ça n'a jamais été notre fort, mais dis-toi que je t'admire et je te respecte, t'es un exemple pour moi et j'espère arriver et même pourquoi pas dépasser tes espérances. Tu m'as toujours mené la vie dur ça y a pas à s'en cacher, je comprends mieux que ce soit pour en arriver là. J'espère que ce modeste travail me fera gagner ton respect en tant que fils et en tant que médecin. A toi que j'aime tant

A mes chers frères et sœurs " Amine, Sabri et Maya ",

Confidents de tous les jours, vous êtes plus que des frères et sœurs. Votre inquiétude, vos encouragements chaleureux m'ont beaucoup marqué durant toutes ces longues années et sont pour moi sources d'inspiration. Vos taquineries font de moi la plus heureux et chanceux au monde. J'espère seulement ne jamais vous décevoir en tant qu'être humain, en tant que médecin et en tant que frères. Je souhaite être exemple de réussite et une fierté pour vous, Ce modeste travail vous est dédié. Je vous aime très fort Merci de votre solidarité et de votre convivialité

A ma moitié,

La découverte d'une vie, je te dédie ce travail, tes sacrifices, ta gentillesse, ta bienveillance sont sans égal, une lumière d'inspiration. Je te remercie pour tes conseils et tes encouragements et Je te souhaite une réussite totale sur tous les plans beaucoup d'amour, Puisse Dieu tout puissant te protège et t'accorde une bonne santé, beaucoup de bonheur et une longue vie. Que dieu réunisse nos chemins pour un long et commun parcours. Sans nom sans limites.

A mes chers amis Islem, Massinissa, Billal, Khellil...,

Merci pour les agréables moments qu'on a passé ensemble, merci pour la sympathie et l'affection que vous m'avez toujours portées qu'elles Demeurent éternelles, puisse dieu vous procurer bonheur, santé et réussite. A tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos éclats de rire, nos disputes, nos bêtises et en témoignage de notre amour et complicité Je vous remercie de m'avoir épaulé et soutenu. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de tranquillité. Je vous aime trop.

A mes belles sœurs DIHYA et IMENE, ainsi que mes nièces NELYA et ALICE-ZINA

Exercice difficile que celui de remercier tout le monde sans en oublier un. Je demande sincèrement pardon à toute personne oubliée et la prie d'accepter ici ma gratitude

BADRY

Dédicace

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots Qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, le respect, la reconnaissance...

Aussi tout simplement que je dédie ce travail...

A ma très chère mère,

Honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon père,

Je te dédie ce travail, Même si on ne fait pas dans le sentimentalisme ça n'a jamais été notre fort, mais dis-toi que je t'admire et je te respecte, t'es un exemple pour moi et j'espère arriver et même pourquoi pas dépasser tes espérances. J'espère que ce modeste travail me fera gagner ton respect en tant que fils et en tant que médecin. A toi que j'aime tant

A mon oncle Mebarki Abdelmalek ,

Aucune dédicace ne peut exprimer mon respect, mon amour éternel, ma reconnaissance et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Ce travail est aussi le fruit de votre soutien tout au long de ma formation. Tu es et tu resteras un deuxième père pour moi. A Toi que j'aime tant

A mes chers frères et sœurs « Loucif, Riad, Sofiane, Katia et Nabila

Confidents de tous les jours, vous êtes plus que des frères et sœurs. Votre inquiétude, vos encouragements chaleureux m'ont beaucoup marqué durant toutes ces longues années et sont pour moi sources d'inspiration. Vos taquineries font de moi la plus heureux et chanceux au monde. J'espère seulement ne jamais vous décevoir en tant qu'être humain, en tant que médecin et en tant que frères. Je souhaite être exemple de réussite et une fierté pour vous, Ce modeste travail vous est dédié. Je vous aime très fort Merci de votre solidarité et de votre convivialité.

A ma moitié,

La découverte d'une vie, je te dédie ce travail, tes sacrifices, ta gentillesse, ta bienveillance sont sans égal, une lumière d'inspiration. Je te remercie pour tes conseils et tes encouragements et Je te souhaite une réussite totale sur tous les plans beaucoup d'amour, Puisse Dieu tout puissant te protège et t'accorde une bonne santé, beaucoup de bonheur et une longue vie. Que dieu réunisse nos chemins pour un long et commun parcours. Sans nom sans limites.

A mes chers amis Islem, Sabri, Billal, Khellil, Salim , Abdelhak

Merci pour les agréables moments qu'on a passé ensemble, merci pour la sympathie et l'affection que vous m'avez toujours portées qu'elles Demeurent éternelles, puisse dieu vous procurer bonheur, santé et réussite. A tous les moments agréables passés ensemble, à tous nos éclats de rire, nos disputes, nos bêtises et en témoignage de notre amour et complicité Je vous remercie de m'avoir épaulé et soutenu. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de tranquillité. Je vous aime trop.

MASSINISSA

Table des matières

I. INTRODUCTION :	1
II. HISTORIQUE :	3
III. EPIDEMIOLOGIE :	7
1. La Sclérose en plaques dans le monde :	7
1.1. Prévalence de la sclérose en plaques :	7
1.2. Incidence de la SEP :	8
2. La SEP au Moyen-Orient et Afrique du Nord :	9
3. La SEP en Algérie :	9
4. Variabilité de l'incidence et de la prévalence mondiales :	11
IV. ETIOPATHOGENIE :	12
1. Facteurs génétiques :	12
1.1 Système HLA :	13
1.2 Système non HLA :	13
2. Facteurs environnementaux :	14
2.1. Vitamine D :	14
2.2. Epstein-Barr Virus :	14
2.3. Tabagisme :	15
2.4. Hygiène :	15
2.5. Obésité :	16
2.6. Stress et inflammation intestinale :	16
V. PHYSIOPATHOLOGIE :	17
1. Immunologie de la SEP :	17
1.1. Acteur en présence :	17
2. Neuropathologie :	20
2.1. Traversée de la barrière hémato-encéphalique (inflammation) :	20
2.2. La démyélinisation et neurodégénérescence :	21
2.3 La remyélinisation :	24
3. Hypothèses physiopathologiques :	24
VI. PRESENTATION CLINIQUE :	27
1. Symptômes et signes physiques :	27
1.1 Signes inauguraux :	27

1.2. Névrite optique rétrobulbaire (NORB) :	28
1.3. Signes moteurs déficitaires et atteinte pyramidale :	28
1.4. Atteinte cérébelleuse et autres atteintes motrices :	29
1.5. Atteinte du tronc cérébral :	29
1.6. Troubles sensitifs :	31
1.7. Troubles sphinctériens et génitaux :	32
1.8. Troubles thymiques et psychiatriques :	32
1.9. Troubles cognitifs :	33
1.10. Fatigue :	34
1.11. Effet de la température :	34
2. Modes d'installation :	34
2.1. La poussée :	34
2.2. La progression :	35
3. Formes cliniques de la SEP :	35
3.1. Selon le mode évolutif :	35
3.2. Selon la présentation radio clinique :	38
3.3. Selon le degré d'activité :	41
4. Evaluation de le handicap :	42
VII. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :	49
1. Examen complémentaire :	49
1.1. La neuro-imagerie :	49
1.2. Étude du liquide céphalorachidien (LCR) :	54
1.3. Électrophysiologie :	55
2. Diagnostic positif :	55
3. Diagnostic différentiel :	58
3.1. Encéphalomyélites aiguës disséminées :	59
3.2. Maladies du spectre de la neuromyérite optique (maladie de DEVIC) :	60
3.3. Maladie du spectre des anticorps anti MOG :	60
3.4. Leucodystrophies de l'adulte :	60
3.5. Syndrome de CLIPPERS :	61
3.6. Syndrome de Susac :	61
3.7. Les vascularites :	62
3.8. Maladie de Behçet :	62

3.9. Sarcoïdose :	63
3.10. Lupus érythémateux disséminé et autres maladies auto-immunes :	63
VIII. FORMES PARTICULIÈRES :	64
1. Forme pédiatrique :	64
2. Sclérose en plaques de la femme enceinte :	65
3. La sclérose en plaques du sujet âgé :	71
IX. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :	73
1. Traitement des poussées de la sclérose en plaques :	73
2. Traitements de fond de la sclérose en plaques :	74
2.1. Armes thérapeutiques :	75
2.2. Stratégie thérapeutique :	87
2.3. Evaluation de l'efficacité thérapeutique :	90
3. Traitements symptomatiques de la sclérose en plaques :	91
3.1. Rééducation neurologique :	91
3.2. Traitement de la spasticité :	92
3.3. Prise en charge des troubles vésicosphinctériens et sexuels :	93
3.4. Traitement de la douleur :	94
3.5. Traitement de la fatigue :	94
3.6. Traitement des effets de la chaleur et des troubles paroxystiques :	95
3.7. Traitement des troubles thymiques et cognitifs :	95
PARTIE PRATIQUE.	96
I. JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE :	97
II. OBJECTIF DE L'ÉTUDE :	97
2.1. Objectif principal :	97
2.2. Objectif secondaire :	97
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES :	97
3.1. Type et lieu de l'étude :	97
3.2. Population d'étude :	97
3.2.1. Situation géographique de la wilaya de Bejaia :	97
3.2.2. Découpage administratif de la wilaya de Bejaia :	98
3.2.3. Critères d'inclusion :	99
3.3. Collecte des données :	99
3.4. Recueil des données :	99

3.5. Analyse statistique :.....	99
IV. RESULTATS :.....	100
A. ANALYSE UNIVARIEE :	100
4.1. Données démographiques :.....	100
4.1.1. Répartition selon le sexe :.....	100
4.1.2. Répartition selon l'âge :.....	100
4.1.3. Répartition selon l'état matrimonial :	101
4.1.4. Lieu de naissance :.....	102
4.1.5 : Répartition selon la consanguinité :.....	103
4.1.6. Répartition selon les comorbidités :.....	103
4.1.7 : Répartition selon l'antécédent familial de la SEP :	104
4.2. Le profil clinique :	104
4.2.1 Répartition selon l'âge de début :	104
4.2.2. Répartition selon l'âge de diagnostic :.....	105
4.2.3. Répartition selon le délai de diagnostic :	105
4.2.4 Répartition selon les formes cliniques :	106
4.2.5 : Répartition selon la sémiologie de début :.....	107
4.2.6 Répartition selon la nécessité d'un bolus de corticoïde au début :	108
4.2.7 Répartition selon le moyenne poussée-année :	109
4.2.8 Répartition selon le score EDSS lors de la dernière consultation :.....	109
4.3 Le profil paraclinique :	110
4.3.1 : Répartition selon l'étude du LCS :	110
4.3.2 Répartition selon le bilan biologique :	112
4.3.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM) :	113
4.3 Prise en charge Thérapeutique :.....	115
4.3.1 Traitement de fond :.....	115
4.3.2 Traitement symptomatique :	117
4.4 Appréciation subjective de l'évolution :.....	118
B. ANALYSE BIVARIEE :.....	118
V. DISCUSSION :	122
5.1. L'âge :.....	122
5.2. La vitamine D :.....	122
5.3. La sémiologie de début :.....	123

5.4. Lésions à l'IRM :	123
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	124
ANNEXE	127
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	128

Liste des tableaux

<i>Tableau I: les pourcentages rapportés par Mc Alpine (1972), qui a revu toutes les séries antérieures à 1972, par Weinshenker et al. (1989) qui a réalisé une étude de population en Ontario et par Comi et al. (2000) dans le cadre d'ETOMS. (44)</i>	<i>27</i>
<i>Tableau II : les formes évolutives de la SEP.(44)</i>	<i>38</i>
<i>Tableau III : : Expanded Disability Status cale (EDSS) d'après Kurtzke, J.F (Kurtzke, 1983).(75).....</i>	<i>43</i>
<i>Tableau IV : Différents Paramètres Fonctionnels évalués dans l'EDSS et scores attribués à chaque paramètre fonctionnel.(75).....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau V : Critères de Mc Donald 2017 pour la forme rémittente récurrente de la SEP. (Source : Pr J. de Sèze).....</i>	<i>57</i>
<i>Tableau VI : Caractéristiques différentielles de l'encéphalomyélite aiguë disséminée et de la SEP. (Source : Dr J.-C. Ouallet).....</i>	<i>59</i>
<i>Tableau VII : Traitement par interféron Beta pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)</i>	<i>67</i>
<i>Tableau VIII : Traitement par acétate de glatiramère pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)</i>	<i>68</i>
<i>Tableau IX : Traitement par le tériflunomide pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)</i>	<i>68</i>
<i>Tableau X : Traitement par le natalizumab pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)</i>	<i>69</i>
<i>Tableau XI : Traitement par le fingolimod pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)</i>	<i>69</i>
<i>Tableau XII : Traitement par le rituximab pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)</i>	<i>70</i>
<i>Tableau XIII : Traitement par l'ocrelizumab pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)</i>	<i>70</i>
<i>Tableau XIV : Traitement par la mitoxantrone pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)</i>	<i>71</i>
<i>Tableau XV : Tableau comparatif entre la SEP classique et la SEP de début tardif.(96).....</i>	<i>72</i>
<i>Tableau XVI : Répartition des patients selon le lieu de naissance.</i>	<i>102</i>
<i>Tableau XVII : Répartition selon résultat IRM au moment de diagnostic.....</i>	<i>114</i>

<i>Tableau XVIII : les paramètres d'évolution et les données cliniques et para cliniques de la maladie, sujets de recherche de corrélation.</i>	<i>119</i>
<i>Tableau XIX : Résultats de l'analyse bivariée.</i>	<i>121</i>

Liste des figures

<i>Figure 1 : Prévalence de la SEP dans le monde selon l'Atlas of MS 3rd edition (www.atlasofms.org 2020)</i>	<i>8</i>
<i>Figure 2 : Epidémiologie de la SEP en Algérie selon l'Atlas of MS (www.atlasofms.org 2020).</i>	<i>10</i>
<i>Figure 3 : Acteurs de l'immunité</i>	<i>17</i>
<i>Figure 4: Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques. IL : interleukine ; TNF : tumour necrosis factor ; ICAM : integrin cellular adhesion molecule ; VCAM : vascular cellular adhesion molecule ; BHE : barrière hématoencéphalique ; IgG : immunoglobulines G ;</i>	<i>19</i>
<i>Figure 5 : IRM cérébrale en Coupe axiale pondération T1 avec injection du gadolinium, montrant des lésions anciennes (black holes), et nouvelles lésions prenant le contraste (témoin de traversée de la BHE).(6)</i>	<i>21</i>
<i>Figure 6 : Aspect macroscopique des plaques démyéliniques au cours de la SEP.</i>	<i>22</i>
<i>Figure 7: Les profils histologiques de la sclérose en plaque (Photographies J.M. Vallat)....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 8 : les hypothèses mécanistiques majeures à l'origine de la SEP.(29).....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 9 : : Différentes formes évolutives de sclérose en plaques (Source : www.academie-medecine.fr).....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 10 : : Critères diagnostiques des SRI(66)</i>	<i>39</i>
<i>Figure 11 : : Anomalies de signal remplissant les caractéristiques des pathologies inflammatoires démyélinisantes en séquence FLAIR (a) T1 sans injection (b) et avec injection (c). La découverte fortuite de ces images chez un patient ayant réalisé une IRM pour un motif non évocateur doit faire suspecter un syndrome radiologiquement isolé.....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 12 : Formes pseudo tumorales ou pseudo leuco dystrophiques en IRM.....</i>	<i>42</i>
<i>Figure 13 : Echelle EDSS .(75).....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 14 : 3 images d'un même patient montrant en IRM l'aspect des lésions cérébrales dans le cas d'une sclérose en plaque, avec trois techniques d'acquisition différentes (même plan de coupe). (Source : banque neuropedia)</i>	<i>50</i>
<i>Figure 15 : Aspect en crête de coq en coupe sagittale d'une IRM cérébrale séquence FLAIR. (Source : Banque de neuropedia.).....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 16 : IRM médullaire montrant quelques lésions démyélinisantes (flèches) qui touchent uniquement l'étage cervical.(74).....</i>	<i>51</i>
<i>Figure 17 : Image en T1 post gadolinium : nombreuses lésions avec un rehaussement en anneau très caractéristiques de SEP. (Source : www.researchgate.net).....</i>	<i>52</i>
<i>Figure 18 : Black holes « trous noirs ». (Source : www.sciencedirect.com).....</i>	<i>52</i>

<i>Figure 19 : Séquence FLAIR montrant des lésions démyélinisantes, sus tentorielles, périventriculaires</i>	<i>53</i>
<i>Figure 20 :Planification d'une grossesse chez une femme ayant une SEP.(102)</i>	<i>65</i>
<i>Figure 21 : Suivi recommandé au cours de la grossesse et dans le post-partum chez une femme ayant une SEP.(102)</i>	<i>66</i>
<i>Figure 22 : Modalités d'accouchement recommandées chez une femme ayant une SEP.(102)</i>	<i>66</i>
<i>Figure 23 :Les modalités d'analgésie/anesthésie recommandées pour l'accouchement.(102)</i>	<i>66</i>
<i>Figure 24 : Prévention spécifique des poussées du post-partum.(102)</i>	<i>66</i>
<i>Figure 25 : L'allaitement chez les personnes atteintes de SEP.(102).....</i>	<i>67</i>
<i>Figure 26 : Traitement d'une poussée pendant la grossesse et pendant l'allaitement.(102) ...</i>	<i>67</i>
<i>Figure 27 : Parcours de soin en cas de poussée de SEP proposé dans le Réseau SEP-Bretagne(Source : Réseau SEP-Bretagne.).....</i>	<i>74</i>
<i>Figure 28 : Historique des traitements de la SEP.(106).....</i>	<i>75</i>
<i>Figure 29 : Les interférons beta.(109).....</i>	<i>77</i>
<i>Figure 30 : Acétate de glatiramere.(109)</i>	<i>78</i>
<i>Figure 31 : Mitoxantrone.(109).....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 32 :Natalizumab (Tysabri®).(109).....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 33 : Fingolimod (Gilenya®).(109).....</i>	<i>82</i>
<i>Figure 34 : Tériflunomide (Aubagio®).(109).....</i>	<i>83</i>
<i>Figure 35 : Diméthyle fumarate (Tecfidera®).(109).....</i>	<i>84</i>
<i>Figure 36 : Anticorps Anti-CD20.(109).....</i>	<i>86</i>
<i>Figure 37 : Changement des traitements de fond dans la SEP.(127).....</i>	<i>89</i>
<i>Figure 38 : L'escalade et l'induction thérapeutique. (source semantic scholar).....</i>	<i>90</i>
<i>Figure 39 : critères DAF-3 et NEDA-4.(130).....</i>	<i>91</i>
<i>Figure 40 : carte géographique de l'Algérie (wikipedia.org).</i>	<i>98</i>
<i>Figure 41 : Communes de la wilaya de Béjaïa.</i>	<i>98</i>
<i>Figure 42 : Répartition des patients selon le sexe</i>	<i>100</i>
<i>Figure 43 : Répartition des patients selon les tranches d'age.....</i>	<i>101</i>
<i>Figure 44 : Répartition des patients selon l'état matrimonial.....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 45 : Répartition selon la consanguinité.</i>	<i>103</i>
<i>Figure 46 : Répartition selon les comorbidités.....</i>	<i>103</i>
<i>Figure 47 : Répartition selon l'antécédent familial de SEP.</i>	<i>104</i>
<i>Figure 48 : Répartition selon l'âge de début.</i>	<i>104</i>

<i>Figure 49 : Répartition selon l'âge de diagnostic.</i>	105
<i>Figure 50 : Répartition selon le délai de diagnostic.</i>	106
<i>Figure 51 : Répartition selon les formes cliniques</i>	106
<i>Figure 52 : Représentation selon le nombre de symptômes initiaux.</i>	107
<i>Figure 53 : Répartition selon la sémiologie de début.</i>	108
<i>Figure 54 : Répartition selon le recours aux corticoïdes au début.</i>	108
<i>Figure 55 : Répartition selon la moyenne poussée-année.</i>	109
<i>Figure 56 : Répartition selon le score EDSS lors de la dernière consultation.</i>	110
<i>Figure 57 : Répartition selon la réalisation de la ponction lombaire.</i>	110
<i>Figure 58 : Répartition selon la distribution oligoclonale</i>	111
<i>Figure 59 : Répartition selon la synthèse intrathécale IgG</i>	111
<i>Figure 60 : Répartition selon la négativité des FAN.</i>	112
<i>Figure 61 : Répartition selon le résultat des sérologies virales.</i>	112
<i>Figure 62 : Répartition selon le dosage de la vitamine D.</i>	113
<i>Figure 63 : IRM de suivi</i>	114
<i>Figure 64 : Résultats d'IRM de suivi</i>	115
<i>Figure 65 : Répartition selon traitement de fond.</i>	116
<i>Figure 66 : Répartition selon les différents traitements de fond.</i>	116
<i>Figure 67 : Traitement symptomatique.</i>	117
<i>Figure 68 : Les différents traitements symptomatiques.</i>	118
<i>Figure 69 : Appréciation subjective de l'évolution.</i>	118

**PRISE EN CHARGE DE LA SCLÉROSE
EN PLAQUES AU CHU DE BEJAIA**

I. INTRODUCTION :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique, auto immune, inflammatoire, démyélinisante et dégénérative du système nerveux central entraînant un handicap parfois sévère. C'est une maladie qui touche davantage l'adulte jeune, entre 20 et 40 ans et une médiane de début à 30 ans, avec une nette prédominance féminine (sex-ratio = 3 femmes pour 1 homme).

A ce jour, l'étiologie de la maladie reste indéterminée, elle est considérée comme maladie multifactorielle, résultant de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux qui déclenchent un processus inflammatoire, ayant pour cible principale la gaine de myéline.

La SEP est définie par la dissémination dans le temps (au moins deux épisodes neurologiques séparés d'au moins un mois) et dans l'espace (au moins deux lésions) des poussées. Les poussées se traduisent par l'apparition de symptômes neurologiques qui ont une durée de plus de 24 heures en l'absence de fièvre ou autres infections associées. Les symptômes neurologiques sont variables allant d'une simple gêne sensitive à une hémiplégie ou paraplégie. Des tableaux de myélite transverse ou de névrite optique rétrobulbaire sont aussi observés. Ces symptômes neurologiques s'installent le plus souvent de deux manières : la poussée dans 85 à 90% et la progression dans 10 à 15% des cas.

Le diagnostic de la SEP repose sur des critères évoluant avec le temps et la meilleure connaissance de la maladie, il reste cependant basé sur un faisceau d'arguments : dissémination des symptômes et/ou des lésions dans le temps et dans l'espace (critères Mc Donald), inflammation du liquide cébrospinal (LCS), absence d'atteinte générale et absence de meilleure explication. La démarche diagnostique implique donc une phase d'élimination de diagnostic différentiel.

Imagerie par résonance magnétique (IRM), qu'elle soit cérébrale ou médullaire, est l'examen d'imagerie de référence pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de SEP, notamment en cas d'absence de signe ou symptôme clinique. Elle est sensible au contenu en eau du parenchyme, ce qui permet de mettre en évidence les lésions œdémateuses, démyélinisées ou gliotiques sous la forme d'hyper signaux sur les séquences pondérées en T2 FLAIR.

L'analyse du LCS permet de mettre en évidence l'inflammation du SNC qui se traduit par l'existence de bandes oligoclonales (BOC) et/ou un index IgG augmenté correspondant à une synthèse intrathécale des IgG. Cependant, cet examen n'est pas systématique si les critères

diagnostiques sont déjà remplis car il peut aussi être normal, mais il aide à éliminer les diagnostics différentiels.

Les traitements ont pour but d'accélérer la récupération des symptômes des poussées, de limiter la fréquence des poussées et la progression de la maladie et d'améliorer les symptômes résiduels. Ils comportent : un traitement des poussées (corticoïdes à fortes doses), des traitements symptomatiques et des traitements de fond qui agissent tous sur la réponse immune soit de façon immunomodulatrice (interférons beta) ou immunosuppressive (immunosuppresseurs de première et deuxième génération).

PARTIE THEORIQUE

II. HISTORIQUE :

Il est évident qu'une affection présentant des symptômes compatibles avec un diagnostic de sclérose en plaques peut être observée parmi les affections considérées comme des "paraplégies" ; un terme général désignant tout trouble neurologique progressif caractérisé par une déficience motrice.(1)

La description la plus ancienne suggérant une sclérose en plaques est peut-être celle de **Sainte Ludwina de Schiedam**, qui vivait en Hollande à la fin du quatorzième siècle. Les archives du Vatican contiennent une documentation contemporaine très complète sur sa vie et ses symptômes, rassemblée en vue de son éventuelle canonisation. À l'âge de seize ans, **sainte Ludwina** fait une chute en faisant du patinage, premier signe de faiblesse dans les jambes. Elle s'est partiellement remise de cette chute, mais a ensuite connu des épisodes récurrents de perte d'équilibre, de faiblesse et de troubles de la vue, entrecoupés de rémissions.(2)

Quelque trois cents ans plus tard, **Augustus d'Este** (1794-1848), petit-fils illégitime du roi George III d'Angleterre et cousin de la reine Victoria, a tenu un journal pendant 26 ans, dans lequel il a consigné l'évolution progressive des symptômes que nous pouvons aujourd'hui diagnostiquer avec certitude comme étant la sclérose en plaques. Son premier symptôme fut un épisode de déficience visuelle transitoire, probablement une névrite optique, ressentie à l'âge de 28 ans lors d'un séjour dans les Highlands d'Écosse. Il a ensuite développé des épisodes récurrents de symptômes moteurs et de faiblesse des membres inférieurs, compromettant sa capacité à marcher, et est décédé à l'âge de 54 ans. Sa maladie a été considérée par les contemporains comme une "paraplégie, de type fonctionnel et pas encore organique", une terminologie générale pour une paralysie progressive qui pourrait encore se rétablir.(1)

En 1842, **Jean Cruveilhier**, anatomiste français, fut le premier à décrire les lésions anatomo-pathologiques de la SEP ; c'était le cas d'une femme qui avait présenté une faiblesse progressive des membres inférieurs, associée à des troubles visuels et de la déglutition, qu'il a expliqué par des lésions de la partie supérieure de la moelle épinière.(3)

En 1849, la description clinique de la SEP faite par **Cruveilhier** fut complétée par le pathologiste Allemand **Friedrich Von Friedrich** en décrivant une affection qu'il nomme Hirnsklerose (sclérose du cerveau). Il était le premier à diagnostiquer Hirnsklerose chez des patients vivants.(4)

C'est durant **la moitié du XIXe siècle** que la sclérose en plaques a été définie par la communauté scientifique. Il faudra attendre **le 14 mars 1868** pour que le **Docteur Jean Martin Charcot** fasse une description claire et précise des lésions observées sur le plan clinique et anatomique. Lui et son collègue **Alfred Vulpian** utiliseront alors le terme "sclérose en plaques" pour la première fois.(4)

Jusqu'à la première guerre mondiale, on prête à la sclérose en plaques une origine bactérienne ou infectieuse. C'est **Pierre Marie**, l'un des élèves de Charcot, qui met cette théorie en avant : il pensait en effet que la réaction inflammatoire du système nerveux observée chez les patients était due à une infection. Aucune preuve concrète n'a encore été apportée jusqu'à présent, même si le concept d'une origine infectieuse est encore aujourd'hui défendu par certains chercheurs.(1)

En 1925, **Koritschoner et Schweinburg** ont remis en cause l'origine infectieuse de la sclérose en plaques en évoquant l'origine immunologique de cette dernière, puis **Rivers, Sprunt et Berry** en 1933. Le concept d'auto-immunité en tant que mécanisme physiopathologique dans la SEP, n'a été reconnu qu'aux alentours des années 1960, permettant ainsi une révolution thérapeutique de la sclérose en plaques.(5)

En **1942, Kabat et al.** ont confirmé l'inflammation au niveau du LCR en objectivant une augmentation des gammaglobulines par rapport aux sujets témoins. **John W. Prineas** en 1970 montra la présence de lymphocytes et de plasmocytes au niveau des lésions et des macrophages et de la microglie autour des axones démyélinisés confortant ainsi la théorie immune locale vis-à-vis d'un antigène inconnu.(5). La mise en évidence du rôle du système HLA dans la susceptibilité génétique à la maladie au milieu des années 1970 était un argument en faveur d'une cause immunologique, primitive ou secondaire à un facteur environnemental.

En 1969, 1er essai clinique dans le traitement des poussées : utilisation de l'acétylcholine (ACTH) pour stimuler la production de cortisone.(6)

Kurtzke, Proposa **en 1955** une première version de son échelle de handicap, la « Established Disability Status scale » (EDSS). **En 1969**, 1er essai clinique dans le traitement des poussées : utilisation de l'acétylcholine (ACTH) pour stimuler la production de cortisone.(6)

En 1955, **Mc Alpine** releva la dissémination dans l'espace et dans le temps ; En 1983 **Poser** a inclus dans ses critères diagnostiques, l'apport des examens complémentaires, en particulier l'étude du LCR.(6)

En 1993 1ère prescription d'interférons dans le traitement de la forme rémittente de la maladie (ils réduisent la fréquence des poussées et la progression du handicap

Par ailleurs, l'IRM trouve toute sa place dans les critères de McDonald 2001, révisés en 2005 puis en 2010 et enfin en 2017.(7-9)

III. EPIDEMIOLOGIE :

1. La Sclérose en plaques dans le monde :

1.1. Prévalence de la sclérose en plaques :

La sclérose en plaques (SEP) est la première cause de handicap non traumatique de l'adulte jeune, Les premiers symptômes sont généralement rapportés entre 20 et 30 ans, tandis que l'âge moyen du diagnostic est plutôt entre 30 et 40 ans. La SEP touche davantage de femmes, avec un sex-ratio de 1 homme pour 3 femmes pour sa forme la plus fréquente (la forme rémittente, qui concerne 85% des malades). De plus, la maladie ne touche pas seulement les adultes, au moins 30 000 personnes de moins de 18 ans vivent avec la maladie dans le monde.(10)

D'après la dernière estimation faite par la MSIF (Multiple Sclerosis International Federation) en 2020, toutes les 5 minutes, une personne, quelque part dans le monde, reçoit un diagnostic de SEP et il existerait 2,8 millions de personnes vivants avec la sclérose en plaques dans le monde, ce qui équivaut à une prévalence de 1 personne sur 3000, ou 36 pour 100 000 personnes. Ce nombre estimé a augmenté par rapport aux 2,3 millions de personnes recensées en 2013.(10)

On admet habituellement un gradient nord-sud avec, par exemple, une prévalence élevée en Amérique du Nord et en Europe (supérieure à 100 pour 100 000 habitants) et une prévalence faible en Asie de l'Est et en Afrique subsaharienne (environ 2 pour 100 000 habitants). En effet, pour chaque augmentation de 10 degrés de latitude, l'incidence de la SEP augmenterait de 30 à 50 %.(11)

Selon une étude Américaine, on pensait que le gradient Nord-Sud est lié à la vitamine D (réduction de l'ensoleillement au nord), mais ce gradient observé dans la prévalence de la SEP pourrait être aussi dépendant des dépenses de santé nationales (l'accès aux soins).(12)

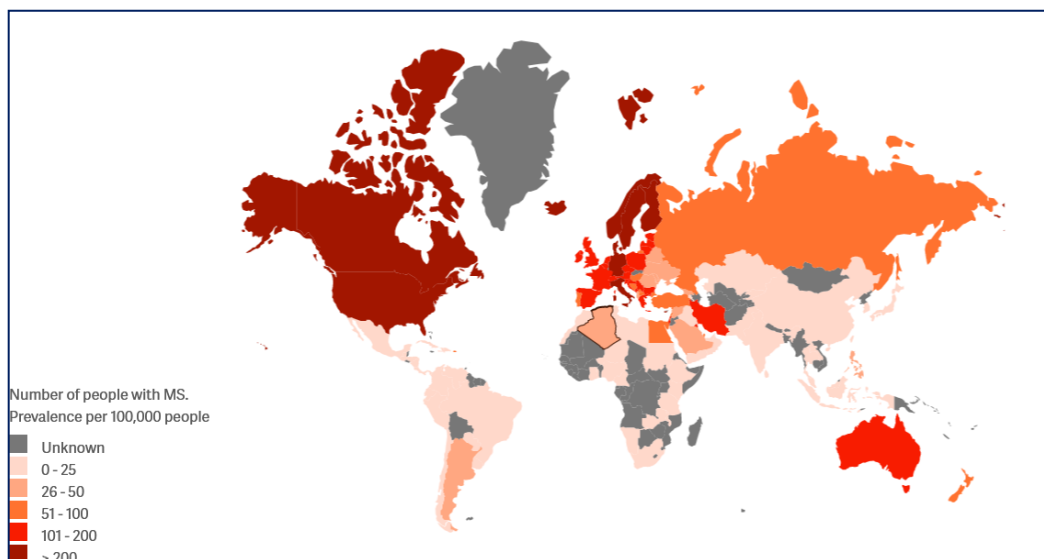


Figure 1 : Prévalence de la SEP dans le monde selon l'Atlas of MS 3rd edition (www.atlasofms.org 2020)

1.2. Incidence de la SEP :

L'incidence de la maladie est plus difficile à déterminer. Elle a été étudiée dans deux populations différentes, en Islande et en Sicile. Elle est de 4,2/100.000 dans la première, de 2,3/100.000 dans la seconde.(11)

Une revue récente de l'épidémiologie de la SEP en Europe rapporte une incidence moyenne de 4,3/100.000/an. Pour la période 1993-1997, une incidence identique de 4,3/100.000/an a été rapportée dans la région de Dijon. Pour toute la population française, ce chiffre signifierait la survenue de 2580 nouveaux cas par an. En Belgique, il y aurait ainsi 430 nouveaux cas de SEP par an.(11)

Dans de nombreux pays, l'incidence semble augmenter, sans chiffres concrets, plusieurs facteurs sont susceptibles de contribuer à cette augmentation, notamment l'amélioration des méthodes de comptage au niveau national et mondial, l'amélioration du diagnostic, l'allongement de la durée de vie des personnes atteintes de la SEP et la croissance démographique mondiale.(11)

2. La SEP au Moyen-Orient et Afrique du Nord :

Actuellement, grâce à l'amélioration des moyens diagnostiques humains et matériels, La prévalence au cours de la dernière décennie est de l'ordre de 30 à 84/100 000 dans la plupart des pays de la région MENA.(13)

l'Afrique du Nord s'est avéré être une zone de moyenne prévalence (entre 20 et 30 cas/100 000 habitants)(10)

L'épidémiologie de la SEP a connu des changements significatifs au cours des dernières décennies dans le monde, mais aussi en Afrique du Nord. En effet, cette région est passée d'une zone de faible prévalence à une zone de moyenne, voire haute prévalence en une quarantaine d'années.(14)

En Tunisie, les premiers rapports concernant la prévalence de la SEP ont indiqué des taux bas de l'ordre de 3,34 pour 100 000 habitants en 1977. Mais, d'après l'étude d'Ammar et al. concernant les patients suivis pour SEP à Tunis entre 1974 et 2000, la prévalence était estimée à 20,1 par 100 000 en 2000.(14)

Le Maroc appartient à une zone de moyenne prévalence avec une fréquence de l'ordre de 20 pour 100 000. En Libye, une seule étude publiée en 1985 a rapporté une prévalence de l'ordre de 5,9 pour 100 000.(14)

3. La SEP en Algérie :

En Algérie 15 000 personnes sont atteintes de la SEP dont 67% sont de sexe féminin et 100 enfants âgés de moins de 18 ans. La prévalence est estimée à 36 pour 100 000 habitants, la classant ainsi comme une zone de moyenne prévalence. Quant à l'incidence, elle est estimée à 400 cas par an (33 cas sont recensés chaque mois). 66% des patients ont une forme rémittente récurrente et 10% ont une forme progressive primaire pour un âge moyen de diagnostic à 30 ans.(Figure2) (10)

Une étude a estimé le taux de prévalence, en 2005, dans la wilaya de Blida à 12.5 pour 100 000 habitants, le sex-ratio (F/H) à 1.8, l'âge moyen de début était de 24 ans, la SEP RR était observée dans 70% des cas. Une deuxième enquête a été faite quatre ans plus tard (en 2009), où elle a montré une nette augmentation de la prévalence qui était estimée à 20 pour 100 000 habitants. Une étude faite en 2018, La prévalence dans la commune de Blida a été estimée à 39,7/100000 habitants avec un sexe ratio F/H de 2.26 et un âge moyen de début de 29.70 ± 9.81 ans.et la forme rémittente était la plus fréquente (76,38%).(15)

La prise en charge de la sclérose en plaques au CHU de Bejaia

A Batna, une étude allant du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2015 et portant sur une série de 394 patients suivis au CHU de Batna. Le taux de prévalence était de 32,65 et celui de l'incidence de 4,23 pour 100 000 habitants. Les formes rémittentes : 49 %, progressives primaires : 22,08 %, secondairement progressives : 26,4 % et le syndrome cliniquement isolé : 2,29 % et des délais médians d'apparition du handicap relativement courts. La charge lésionnelle à l'IRM de la dernière consultation a révélé un nombre de lésions ≥ 9 dans 65,5 % avec des lésions actives dans 61,4 % des cas.(16)

Le 1^{er} mai 2018, la prévalence de la SEP dans la commune de Tlemcen était de 41,5/100 000 habitants. Le sex-ratio était de 3,05. L'âge moyen d'apparition était de $28,15 \pm 6,1$ ans. Des antécédents familiaux de SEP ont été trouvés chez 12,6 %. 72,7 % avaient une SEP récurrente-rémittente, 20,9 % avaient une forme progressive secondaire et 69,3 % une SEP progressive primaire. la prévalence de la SEP dans la ville de Tlemcen a presque doublé en six ans, classant la ville dans une zone à haut risque.(17)

A Bejaia, une étude a été réalisée sur une période de 4 ans, allant de janvier 2015 à décembre 2018. 109 patients atteints de SEP ont été recueillis, dont 71 (65%) femmes et 38 (35%) hommes avec un sex Ratio (F/H) de 1,86. L'âge moyen des patients était de 38,7 ans avec des extrêmes entre 17 et 65 ans. L'âge moyen d'apparition de la maladie était de 31 ans (de 11 à 53 ans). Le délai de diagnostic de la SEP était de 2,9 ans. La forme de SEP la plus fréquente était la forme rémittente (80%), puis la forme progressive secondaire (12%) et enfin la forme progressive primaire dans 8% des cas.(18)

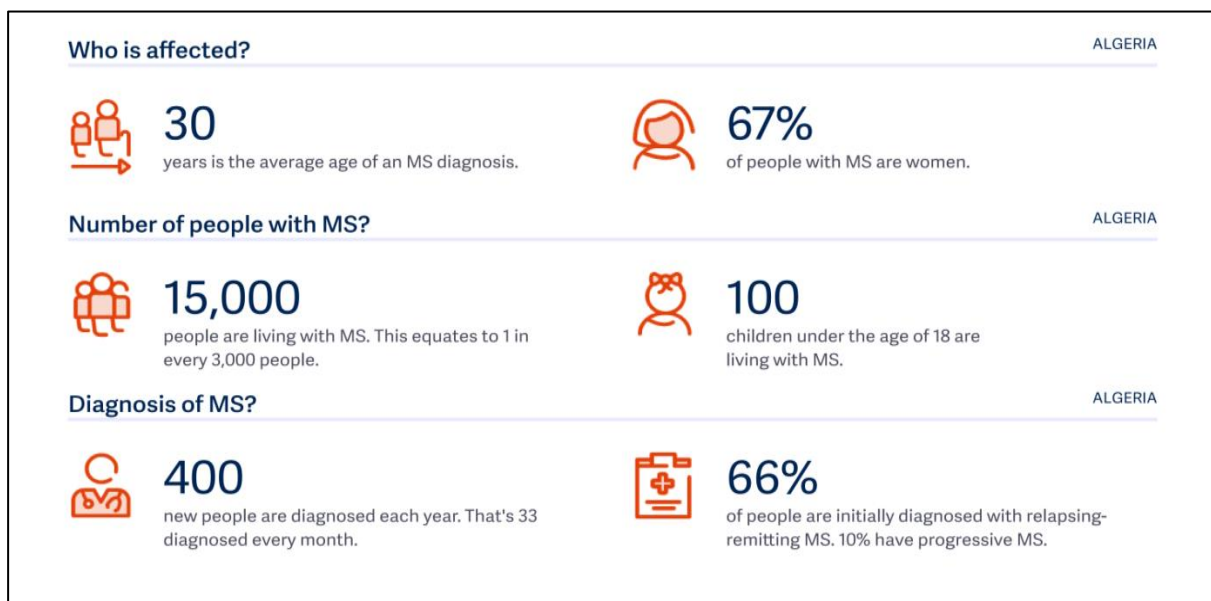


Figure 2 : Epidémiologie de la SEP en Algérie selon l'Atlas of MS (www.atlasofms.org 2020).

4. Variabilité de l'incidence et de la prévalence mondiales :

En plus du gradient nord-sud, la prévalence et l'incidence de la SEP augmentent dans de nombreux pays du monde. Cette constatation a été faite dans la majorité des pays d'Europe, en Amérique du nord, les pays du moyen orient, l'Afrique du nord et en Amérique du sud. Cette variation est aussi liée à l'amélioration du diagnostic, à un meilleur recensement des cas, à une meilleure connaissance de la SEP par les médecins.(11)

D'autres facteurs sont évoqués comme la modification des facteurs environnementaux, de l'hygiène de vie, la diminution de maladies infectieuses. Diverses questions scientifiques sont aussi abordées au fur et à mesure des découvertes comme l'ensoleillement, la vitamine D et dernièrement le microbiote.(11)

IV. ETIOPATHOGENIE :

A ce jour, l'étiologie de la maladie reste indéterminée. La sclérose en plaques est considérée comme une maladie multifactorielle résultant de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux.

1. Facteurs génétiques :

Il est très important de préciser, ici, la différence entre la susceptibilité génétique et le caractère héréditaire de maladies à transmission mendéliennes. Il est fréquent en effet, de considérer comme synonyme génétique et hérédité. Nous allons expliquer, ici, pourquoi ces deux termes ne sont pas synonymes.

La génétique correspond à l'influence des gènes dans une maladie. Le mot héréditaire correspond au fait qu'une maladie se transmette dans une famille de génération en génération. Les maladies héréditaires sont généralement rares, liées à la transmission dans une famille d'une mutation, c'est-à-dire d'une anomalie dans un gène. La mutation est responsable d'une dysfonction du gène et la protéine qui est codée par ce gène anormal ne peut accomplir sa fonction. Un seul gène est nécessaire pour que la maladie se développe, et pour simplifier on peut dire que si l'on a reçu le gène malade, tout est joué à la naissance. Il suffit d'attendre l'âge à laquelle la maladie débute généralement, pour développer cette maladie. Il n'y a donc aucun facteur après la naissance qui entre en jeu, c'est-à-dire qu'une maladie héréditaire se développe sans l'influence d'un facteur d'environnement (infection, vaccination, exposition toxique) que l'on peut rencontrer au cours de notre vie. Enfin si l'on se réfère aux maladies dominantes, il existe dans une famille de nombreux cas.

La susceptibilité génétique peut s'opposer, point par point, à cette description des maladies héréditaires. La susceptibilité génétique est bien portée par des gènes, mais ceux-ci sont normaux dans leur fonctionnement. Pour se développer les maladies comme la SEP nécessitent l'association d'un facteur génétique et d'un facteur d'environnement. Sans la conjonction des deux, il n'y a pas de maladie. Tout revient à dire qu'à la naissance nous ne sommes pas égaux face aux maladies et que cela est bien porté par des facteurs génétiques. Pour qu'une maladie se développe, il faut ensuite tout au long de sa vie rencontrer des facteurs de notre environnement. Cette association susceptibilité génétique/facteurs d'environnement, finalement, se retrouve dans toutes les maladies qui n'ont pas une composante héréditaire et au-delà de la SEP, on peut citer l'hypertension artérielle, les cancers, les maladies

neurodégénératives. La susceptibilité génétique est généralement portée par plusieurs gènes, et l'on considère que dans la SEP, près d'une centaine de gènes sont impliqués. Enfin, il y a peu ou pas d'autres membres d'une même famille atteint.

En conclusion, la SEP n'est pas héréditaire car la susceptibilité génétique est portée par une quinzaine de gènes qui ne sont jamais transmis en bloc. Même si un parent atteint de la maladie transmet de nombreux gènes de susceptibilité à ses enfants, tout n'est pas joué à la naissance, puisque, ensuite, pour développer la maladie, il faut que l'enfant rencontre différents facteurs d'environnement, environnement qui par définition est différent de celui de son parent atteint. Les médecins traitants ont donc pris l'habitude à la consultation de répondre non à la question : « Docteur, la SEP est-elle héréditaire ? ». En fonction du temps et de la volonté des patients, ils peuvent aller un petit plus dans le détail et introduire la notion d'augmentation du risque de développer la maladie lorsque qu'un membre de la famille est atteint.(19)

Les gènes incriminés peuvent être localisés soit dans une région génétique HLA (humain Leucocyte Antigen) ou dans une région non HLA.

1.1 Système HLA :

La SEP a une composante génétique certaine probablement polygénique, dans une récente méta-analyse sur l'association des allèles HLA-DRB1 (sur le chromosome 6p21) avec le risque de SEP dans les pays d'Afrique du Nord et du Moyen-Orient, les principaux résultats ont montré que l'haplotype DRB1*15 était associé de façon significative à la SEP. Les haplotypes DRB1*03 et DRB1*04 prédisposaient à la SEP, tandis que les haplotypes DRB1*07 et DRB1*11 protégeaient plutôt contre la maladie.(14)

1.2 Système non HLA :

Diverses régions non-HLA ont été mises en évidence en tant que facteurs de la susceptibilité génétique comme le gène de l'IL7RA (interleukine 7 receptor alpha) et l'IL2RA (interleukine2 receptor alpha). Ces deux cytokines influencent directement la réponse immunitaire, impliquée notamment dans la survie et l'activation de certaines sous-populations de lymphocytes T régulatrices.(20)

Le nombre de cellules T régulatrices, qui expriment l'IL2RA et suppriment les cellules T auto réactives, est diminué dans le sang des patients SEP, par contre la concentration des IL2RA (variante soluble de l'IL2RA) est augmentée. En 2011, l'international Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) a publié une étude au cours de laquelle ont été analysés plus de 450.000 SNPs (Single Nucleotide Polymorphismes) répartis tout le long du génome, de près de

10.000 patients et plus de 17.000 individus sains. Cette étude a ainsi permis d'identifier 52 variants de prédisposition génétique à la SEP, en plus du gène du complexe HLA. Dans le cas de la SEP, plusieurs de ces SNP seraient plus présent dans la population de patients que dans la population d'individus sains. On qualifie ainsi ces SNPs de facteurs génétiques associés à la prédisposition à la maladie. Chaque facteur pris individuellement ne confère qu'un très faible risque de développer la maladie. En revanche, l'interaction entre plusieurs de ces facteurs prédispose génétiquement à la maladie.(21)

2. Facteurs environnementaux :

Tout comme pour la génétique, de nombreux facteurs environnementaux peuvent être impliqués dans l'étiopathogénie de la SEP. En effet, la prévalence de cette maladie est d'autant plus faible quand on se rapproche de l'équateur et plus élevée quand les latitudes augmentent (dans l'hémisphère nord comme dans l'hémisphère sud)

2.1. Vitamine D :

Dans une étude pionnière, Munger et al. ont démontré que l'augmentation des niveaux de vitamine D, en particulier avant l'âge de 20 ans, est associée à une diminution du risque de SEP plus tard dans la vie et des données ultérieures sur la supplémentation et l'exposition au soleil ont confirmé le rôle de la vitamine D dans la réduction du risque de SEP(22). En outre, un régime riche en poissons gras contenant de la vitamine D réduit également le risque de SEP chez les personnes ayant une faible exposition au soleil. Dans une autre étude, de faibles niveaux de vitamine D chez la mère au cours du premier trimestre ont doublé le risque de SEP chez la progéniture. Il est intéressant de noter que des études épidémiologiques sur l'exposition au soleil en Australie ont révélé une association entre une faible exposition maternelle au cours du premier trimestre et le risque de SEP chez les enfants. Quoi qu'il en soit, il semble que la vitamine D et/ou l'exposition au soleil à l'adolescence soit un modulateur important du risque futur de sclérose en plaques, et qu'une supplémentation en vitamines pendant cette période puisse atténuer le risque de SEP jusqu'à un certain point.(20)

2.2. Epstein-Barr Virus :

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un herpès virus lymphotrope humain ubiquitaire dont le rôle causal dans plusieurs cancers est bien établi. Des études récentes ont fourni des preuves épidémiologiques et mécanistiques convaincantes du rôle causal de l'EBV dans la sclérose en

plaques du fait de l'existence d'un mimétisme moléculaire entre les antigènes de l'EBV et ceux de la myéline. La sclérose en plaques est la maladie inflammatoire et neurodégénérative chronique la plus répandue du système nerveux central. On pense qu'elle est déclenchée chez les individus génétiquement prédisposés par un agent infectieux, l'EBV étant le principal candidat. La manière dont un virus ubiquitaire qui entraîne généralement des infections latentes bénignes peut favoriser le cancer et les maladies auto-immunes dans les populations à risque n'est pas entièrement comprise.(23)

2.3. Tabagisme :

Le tabagisme en tant que facteur de risque de la SEP a été suggéré à partir d'une analyse groupée de plusieurs petites études qui ont montré un OR de $\sim 1,5$,(24) cette découverte a ensuite été confirmée dans une grande étude cas-témoins Il existe une relation dose-réponse claire, dans laquelle la dose cumulée de tabac est liée à une augmentation du risque (25). Les niveaux de nicotine dans le sérum (≥ 10 ng/mL), reflétant le tabagisme dans les échantillons "pré-MS", présentaient un schéma similaire d'augmentation du risque. La seconde exposition à la fumée a également été associée à un risque accru de SEP, ce qui suggère que même une "irritation pulmonaire" mineure peut être importante. Si l'association est due à une irritation non spécifique, on pourrait même considérer un facteur tel que la pollution de l'air comme un déclencheur de la neuroinflammation du SNC, ce qui a d'ailleurs reçu un certain soutien récemment, bien qu'il faille des études de réplication plus importantes pour être définitif.(26) Toutefois, une méta-analyse récente a montré que le risque de SEP était augmenté chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, et de façon intéressante, également, chez les gros fumeurs par rapport aux fumeurs classiques. Par ailleurs, il semble que les patients fumeurs développent une maladie plus sévère que les non-fumeurs. Bien que ces données restent fragiles sur le plan scientifique, le bon sens indique qu'il est peut-être intéressant de conseiller le sevrage tabagique aux patients atteints de SEP. Cela peut avoir un intérêt dans leur maladie et cela de toute manière, un intérêt pour réduire les comorbidités tout au long de leur vie.(19)

2.4. Hygiène :

De façon populationnelle, il semble qu'une hygiène excessive durant l'enfance augmenterait le risque de développer une SEP et que les parasitoses infantiles auraient un effet protecteur.(26) Au début de la décennie, le professeur J.-F. Bach a remarqué l'inversion des probabilités de développer une maladie infectieuse et auto-immune dans les sociétés occidentales. Il existe une chute vertigineuse des parasitoses, tuberculose, etc., mais il y a aussi augmentation du risque

de diabète de type I, SEP, etc. La théorie de l'hygiène consiste à dire que bien que permettant une augmentation de l'espérance de vie, une meilleure hygiène, voire une hygiène trop importante dès le plus jeune âge, pourrait favoriser les maladies auto-immunes. Des données immunologiques soutiennent cette hypothèse : notamment, une équipe argentine a clairement démontré que les Argentins atteints de parasitoses intestinales produisaient plus de lymphocytes T régulateurs, c'est-à-dire les lymphocytes qui contrôlent leurs «collègues agressifs» (auto réactifs) pour le SNC.(19)

2.5. Obésité :

L'obésité crée l'environnement optimal pour les maladies auto-immunes. En outre, l'inflammation interne qui tend à se développer chez les personnes obèses est susceptible d'aggraver la progression de la maladie. Des expériences menées sur des souris atteintes de SEP ont montré que leur paralysie s'est améliorée après un régime méditerranéen.(27)

2.6. Stress et inflammation intestinale :

Des données cliniques montrent que le stress serait associé à un plus grand risque d'apparition et d'aggravation de la pathologie. Cependant, le risque diffère en fonction du type de stress utilisé dans les modèles murins de SEP, et peu d'études se sont intéressées à évaluer des stratégies de réduction du stress dans ceux-ci. De plus, des travaux récents montrent que l'inflammation intestinale serait impliquée dans la mise en place de la réaction auto-immune. Il apparaît donc pertinent de savoir si cette inflammation intestinale (caractérisée par une augmentation de l'expression de la protéine MAdCAM-1 « Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule-1 ») peut prédire l'apparition et l'évolution de la SEP.(28)

V. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. Immunologie de la SEP :

La sclérose en plaques est considérée comme une maladie auto-immune. Les premiers arguments impliquant le système immunitaire dans le développement de la SEP proviennent des modèles animaux d'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE), d'autres arguments forts étayant le rôle de l'auto-immunité dans le développement de la SEP proviennent des études neuropathologiques, génétiques et immunologiques, mais aussi de l'utilisation de molécules immunomodulatrices comme traitement de la maladie. (29)

1.1. Acteur en présence :

Sur les dix dernières années, la physiopathologie de la SEP a connu des progrès qui n'avaient jamais été réalisés auparavant. Il faut retenir que la plupart des cellules de la cascade immunitaire peuvent être impliquées dans cette maladie (Figure 3). Il n'en reste pas moins qu'il existe des acteurs majeurs, tels les lymphocytes TCD4, T régulateurs, les lymphocytes B, les lymphocytes T CD8 ou les macrophages (Figure 4).(19)



Figure 3 : Acteurs de l'immunité

A. L'immunité innée :

Dans la SEP, deux composantes issues du système immunitaire inné semblent être importantes dans l'inflammation locale :

Cellules natural killer (NK) : plusieurs études ont montré un rôle pathogénique de ces cellules, via leur activité cytolytique et pro-inflammatoire envers diverses composantes immunitaires telles que les LB ou les LT.(30)

Neutrophiles et mastocytes : Les neutrophiles sont généralement absentes des lésions de SEP. Cependant, la cytokine IL-8, importante dans le recrutement des neutrophiles est détectée au sein du LCR. Les mastocytes ont été détectés au sein des méninges, des plexus choroïdes, du

parenchyme cérébral ainsi qu'en bordure de lésions de SEP, en particulier au sein des lésions chroniques actives.(31)

Macrophages : représentent la majorité des cellules infiltrant les lésions de SEP. La déplétion périphérique des macrophages entraîne une réduction du score de la maladie.(32)

B. Immunité adaptative :

Lymphocyte T CD4 : Depuis plus de 50 ans, le lymphocyte T CD4 est considéré comme la cellule auto réactive, c'est-à-dire la cellule qui attaque le système nerveux central. Les arguments sont multiples, à la fois les données venant de l'étude anatomopathologique des plaques chez des patients atteints de SEP, mais aussi l'analyse du liquide céphalorachidien qui montre que des cellules sont à plus de 90 % de lymphocytes T activés récemment. Enfin, il est possible de transférer l'encéphalomyélite expérimentale d'une souris atteinte, à une souris saine, juste en injectant à la souris saine les lymphocytes T CD4. Ces lymphocytes T CD4 peuvent, en s'activant, s'engager dans différentes voies, notamment la voie TH2 qui serait une voie anti-inflammatoire et donc protectrice contre la sclérose en plaques, mais aussi la voie TH1 ou voie pro-inflammatoire. Récemment, il a été découvert une nouvelle voie, la voie TH17. La modulation de la différenciation TH1/TH2 est probablement un mécanisme d'action principal des interférons. Les T régulateurs sont connus depuis le début des années 2000, leur rôle serait de maintenir quiescent les cellules auto réactives présentes chez un individu.(33)

Lymphocytes T CD8 : Les LT CD8+, par leurs effets cytotoxiques, sont mieux armés pour induire directement des lésions au sein du SNC, notamment les lésions axonales. En condition inflammatoire et pathologique, les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes expriment le CMH I et représentent ainsi une cible potentielle pour la lyse par les LT CD8+.(34)

C. Immunité humorale :

La sclérose en plaques est aussi une maladie du **lymphocyte** comme en témoigne de façon la plus éclatante, la présence du profil oligoclonal dans le liquide céphalorachidien. Il existe d'autres arguments, notamment anatomopathologiques et la classification du Lucchinetti (35) définit le groupe 2 où la maladie est essentiellement médiée par la présence d'anticorps et du complément. Le lymphocyte B et l'immunité humorale sont l'objectif des traitements ciblant la molécule **CD20** (rituximab et l'ocrelizumab) diminuant de façon drastique le nombre de poussées et de nouvelles lésions à l'IRM.(33)

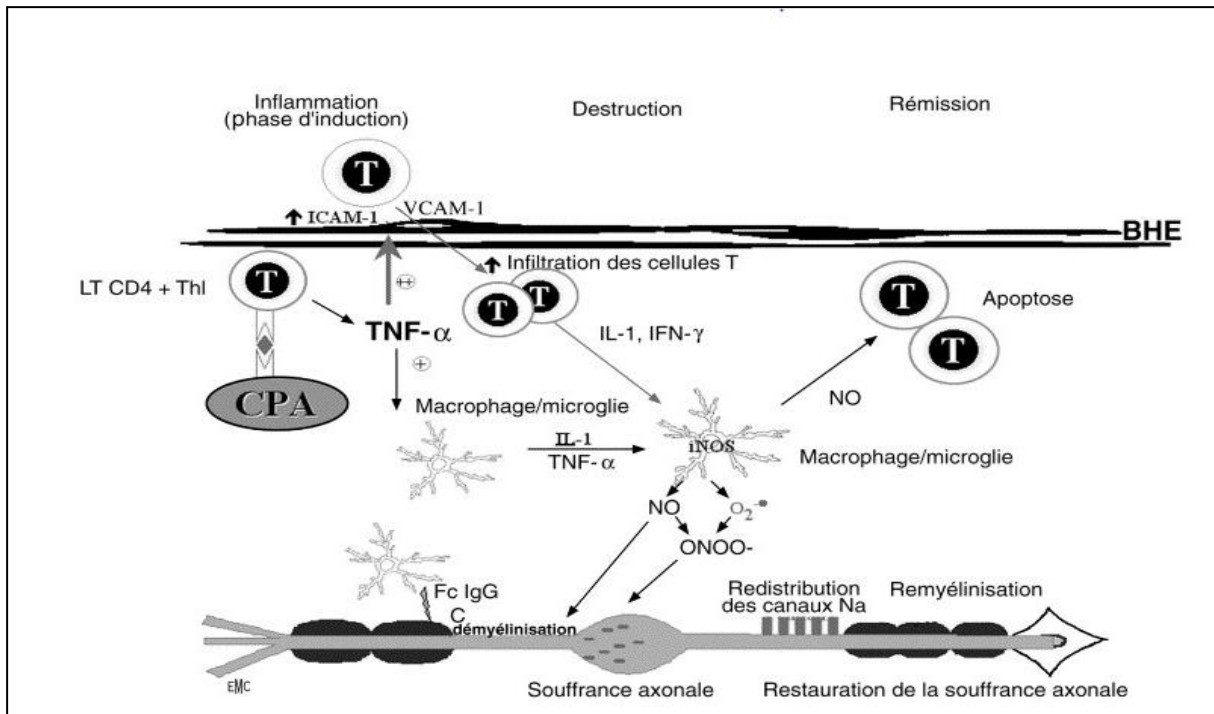


Figure 4: Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques. IL : interleukine ; TNF : tumour necrosis factor ; ICAM : integrin cellular adhesion molecule ; VCAM : vascular cellular adhesion molecule ; BHE : barrière hépatoencéphalique ; IgG : immunoglobulines G ;

En résumé, la physiopathologie de la maladie se déroule en quatre grandes étapes (29) qui sont détaillées ci-dessous :

- Dans un premier temps, la démyélinisation est généralement légère (sans atteinte initiale des axones). La conduction de l'influx nerveux est ralentie et perturbée.
- Une remyélinisation, est le processus de propagation des cellules précurseurs d'oligodendrocytes pour former des oligodendrocytes afin de créer de nouvelles gaines de myéline sur des axones démyélinisés dans le SNC, elle explique donc la récupération clinique après une poussée (handicap réversible)
- La démyélinisation peut en revanche s'aggraver. La conduction de l'influx nerveux est très ralentie et perturbée.
- Au fil du temps, une atteinte et une destruction (neurodégénérescence) de l'axone lui-même peut se produire, expliquant les séquelles après les poussées (handicap irréversible).

2. Neuropathologie :

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune qui entraîne des lésions dans le système nerveux central. Initialement, considérée comme une maladie de la substance blanche, touchant les faisceaux de fibres myélinisées dans les lésions focales (les plaques), la sclérose en plaques touche aussi la substance grise, avec des lésions corticales et des noyaux gris centraux dont l'identification est relativement récente. La répartition des différentes composantes de la maladie, que sont l'inflammation, la démyélinisation et la neurodégénérescence, varie selon les patients, les stades de la maladie et l'âge. En particulier, l'inflammation prédomine dans les phases rémittentes de la maladie, au sein des plaques disséminées dans le système nerveux central. En revanche, la phase progressive de la maladie est moins inflammatoire et est caractérisée par l'accumulation d'une atteinte neurodégénérative diffuse. (23)

2.1. Traversée de la barrière hémato-encéphalique (inflammation) :

Chez un sujet sain, les vaisseaux sanguins qui transportent le sang jusqu'au système nerveux central n'autorisent pas le passage de certaines molécules. En effet, les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins sont fermement juxtaposées par des « jonctions serrées ». Elles interdisent le passage de composants de grande taille, comme les protéines (albumine, globulines), les micro-organismes et les cellules circulantes (érythrocytes, leucocytes) vers les tissus nerveux. Ces cellules endothéliales sont entourées par une membrane basale (péricytes) qui elle-même est entourée par des prolongements astrocytaires : les pieds astrocytaires. Tout ce complexe forme donc la barrière hémato-encéphalique (BHE).(37)

Néanmoins, cette barrière perd son intégrité dans la SEP, et devient perméable, probablement par ouverture des jonctions serrées, laissant filtrer les cellules immunitaires auto-réactives au sein du parenchyme cérébral. Cette rupture de la BHE est visible à l'IRM par le rehaussement des lésions par le gadolinium (Figure 5).(19)

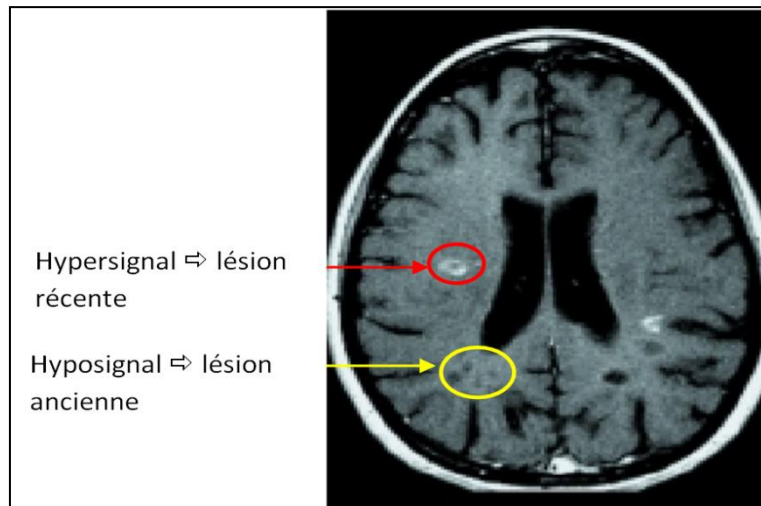


Figure 5 : IRM cérébrale en Coupe axiale pondération T1 avec injection du gadolinium, montrant des lésions anciennes (black holes), et nouvelles lésions prenant le contraste (témoin de traversée de la BHE).(6)

Une fois la BHE traversée, les cellules se trouvent dans la substance blanche et l'activation des LT par reconnaissance de l'antigène provoque la libération de cytokines, en particulier pro-inflammatoires, (l'IFN- γ , le TNF- α ou la lymphotoxine α). Ces molécules agissent sur la microglie et les macrophages péri vasculaires, provoquant leur activation et la libération de monoxyde d'azote (NO). Il s'agit d'un radical libre impliqué dans la mort des oligodendrocytes induite par la microglie.(37)

Cette inflammation est toujours présente à tous les stades de la maladie, En particulier, l'inflammation prédomine dans les phases rémittentes de la maladie, au sein des plaques disséminées dans le système nerveux central. En revanche, la phase progressive de la maladie est moins inflammatoire et est caractérisée par l'accumulation d'une atteinte neurodégénérative diffuse.(38)

2.2. La démyélinisation et neurodégénérescence :

L'inflammation induit des lésions tissulaires focales (les plaques) et des lésions diffuses (Figure 6). Les plaques, caractérisées par une démyélinisation segmentaire et une atteinte axonale (transsection, perte axonale), surviennent dans les phases rémittentes de la maladie. Lors des phases progressives, la topographie des lésions tissulaires se modifie : l'atteinte tissulaire devient diffuse, touchant la substance blanche mais aussi le cortex avec des lésions démyélinisantes sous-piales. (38)

La présence de larges lésions démyélinisantes et confluentes dans la substance grise et blanche du système nerveux central (SNC) sont la caractéristique de la maladie inflammatoire associant la démyélinisation avec la destruction oligodendrocytaire. Bien que la démyélinisation puisse

être intense et totale, les axones sont préservés largement et la perte neuronale est variable d'un patient à l'autre et d'une lésion à l'autre chez un même patient. Ces lésions surviennent dans un décor inflammatoire fait de macrophages, de lymphocytes T, lymphocytes B et de plasmocytes. Cette inflammation débute près des veines post-capillaires.(39)

Les lésions démyélinisantes ainsi initialement péri veineuses vont confluer et s'étendre vers la substance blanche d'apparence normale. La démyélinisation est associée à une activation astrocytaire au stade de lésion active pouvant aboutir à des lésions gliotiques cicatricielles et inactives. L'atteinte de la substance blanche apparemment normale peut-être très étendue et aboutir à un véritable dommage axonal diffus (neurodégénérescence), dont le mécanisme, incomplètement, élucidé pourrait être multiple alliant des phénomènes de dégénérescence, d'activation microgliale diffuse et de réarrangement de la distribution des canaux sodiques le long des axones.(40)

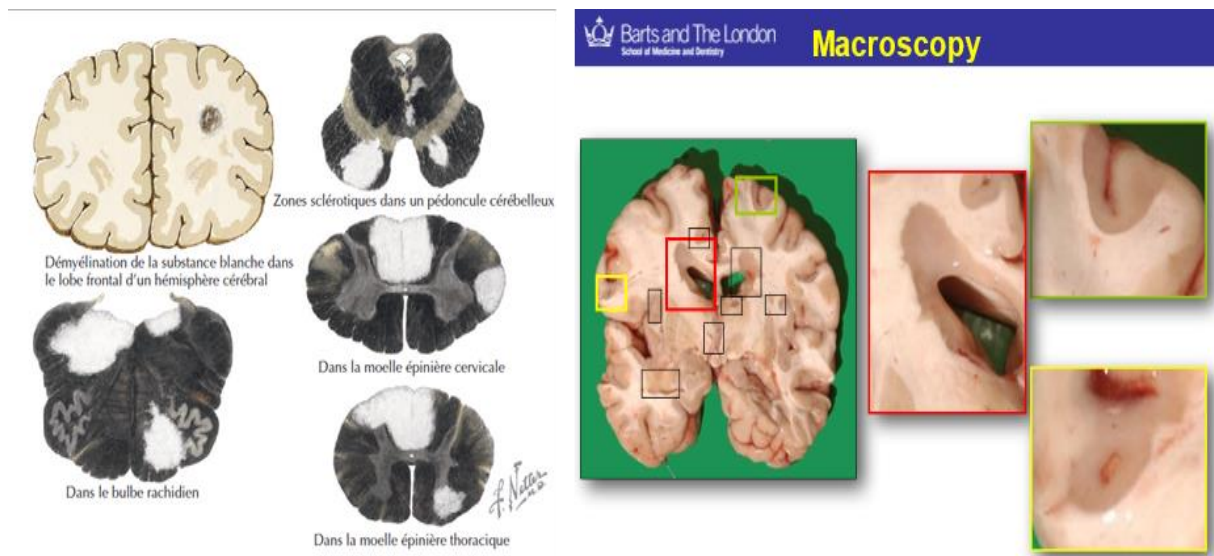


Figure 6 : Aspect macroscopique des plaques démyéliniques au cours de la SEP.

L'examen microscopique révèle un aspect histologique qui est différent en fonction de l'âge divers d'atteinte axonale. (Figure 7) On distingue :

Des plaques récentes ou « actives », le processus de démyélinisation est en cours. Elles sont caractérisées par des infiltrats de lymphocytes T (CD8>CD4) activés, de macrophages phagocytant les débris myéliniques et d'un œdème témoignant la rupture de la BHE (barrière hémato-encéphalique). (19)

Des plaques anciennes ou « chroniques », non actives, qui sont des lésions anciennes, «hypo cellulaires» dépourvues de macrophages, où le processus de démyélinisation est terminé caractérisé par la perte des oligodendrocytes. Ce sont les lésions les plus fréquemment retrouvées sur les séries d'autopsie.

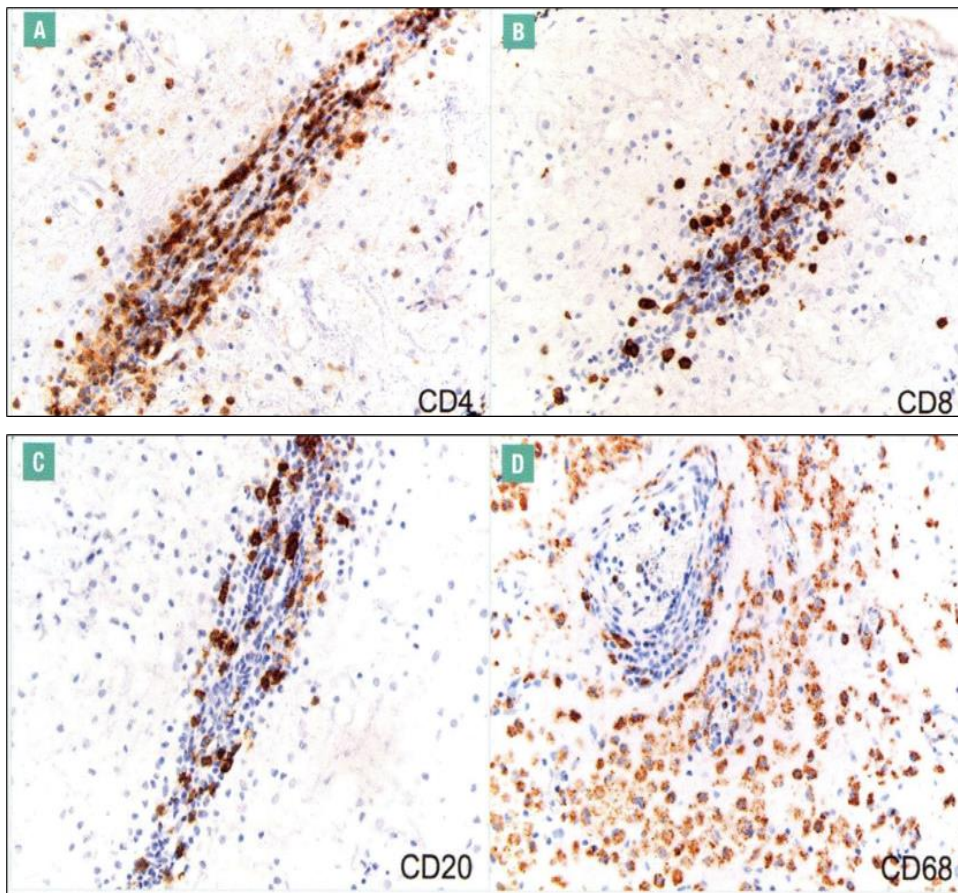


Figure 7: Les profils histologiques de la sclérose en plaque (Photographies J.M. Vallat)

2.3 La remyélinisation :

L'examen histopathologique d'une plaque peut révéler des signes de remyélinisation concomitants à des signes de démyélinisation active. Ces signes de remyélinisation sont caractérisés par un amincissement et une irrégularité des gaines de myéline, ces plaques, plus au moins, remyélinisées sont dites « plaques fantômes ». Dans certains cas, la remyélinisation est tellement complète qu'il est difficile de distinguer la plaque fantôme de la substance blanche normale.(41)

Cependant, les plaques fantômes sont rarement observées à l'examen post-mortem lorsque celui-ci est réalisé après une longue évolution de la maladie. Cela suggère une diminution des capacités de remyélinisation au cours de l'évolution de la maladie et du vieillissement de l'individu.(41)

3. Hypothèses physiopathologiques :

Les nombreuses données concernant l'implication des différents acteurs de l'immunité dans la physiopathologie de la SEP ont permis de mettre en place différentes hypothèses mécanistiques pour expliquer le déclenchement de la maladie. Ces différentes hypothèses ont l'avantage d'essayer de relier les données neuropathologiques, génétiques, épidémiologiques et immunologiques collectées chez l'homme et chez l'animal (Figure 8).(42)

La théorie qui a dominé la connaissance sur la SEP durant les dernières décennies est celle impliquant des LT Th1 autoréactifs. Les LT Th1 autoréactifs seraient activés en périphérie par mimétisme moléculaire suite à la présentation d'épitopes de l'EBV proches de ceux de la myéline. Cette activation leur permettrait ensuite de migrer à travers la BHE, par des mécanismes de migration spécifique encore mal décrits, et de rejoindre le SNC au sein duquel ils exerceraient une action délétère notamment par création d'un environnement inflammatoire et recrutement d'autres cellules du système immunitaire.(19)

La deuxième hypothèse se base sur un défaut de régulation existant chez les patients SEP. Ainsi, certains auteurs proposent que l'activation en périphérie des LT, par mimétisme moléculaire avec l'EBV, ne soit pas contenue par la régulation. Une première vague de migration dans le SNC mettrait alors en jeu des LTTh17 qui entreraient par les plexus choroïdes de façon dépendante de CCR6, et qui après activation des cellules endothéliales, permettraient l'entrée d'autres LTTh17 et Th1 au sein du SNC.(29)

La troisième hypothèse proposée récemment implique les LT CD8+ et a l'avantage de lier la génétique, l'environnement et le système immunitaire. Dans cette hypothèse, l'infection à EBV serait mal contrôlée par les LTCD8+ des patients à cause d'un déficit fonctionnel d'origine génétique. Le virus pourrait alors infecter les cellules endothéliales de la BHE, entraînant une perméabilisation de la barrière. Des LB autoréactifs et infectés par l'EBV pourraient alors gagner le parenchyme cérébral et y survivre. Ils seraient alors responsables de la survie de LT autoréactifs en apportant des signaux de costimulation et présenteraient des autoantigènes à ces LT autoréactifs médiant ainsi les dommages et entretenant la réaction inflammatoire locale. Cela entraînerait aussi la génération de follicules lymphoïdes ectopiques au sein du SNC.(43)

La dernière hypothèse ne fait intervenir le système immunitaire qu'en second, la physiopathologie de la maladie s'expliquant alors par une dégénérescence primaire des oligodendrocytes par des mécanismes inconnus, menant à un relargage de peptides de la myéline en périphérie puis à une activation du système immunitaire entretenant ensuite les dommages.(43)

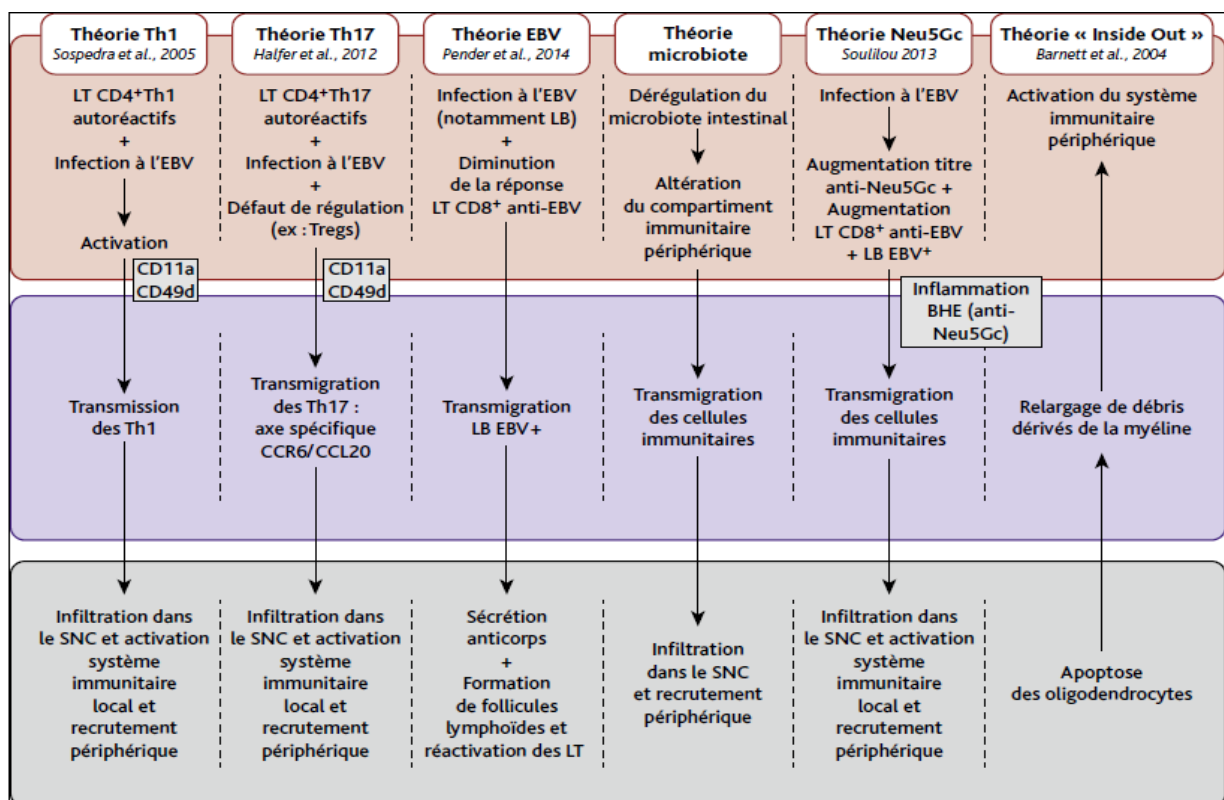


Figure 8 : les hypothèses mécanistiques majeures à l'origine de la SEP.(29)

En conclusion, malgré une quantité très importante de données générées par l'étude de la maladie, aucun mécanisme clair ne se dégage pour expliquer son développement.

Les études sont de plus rendues difficiles du fait qu'il s'agit d'une maladie touchant le SNC, auquel l'accès reste très restreint. Les études neuropathologiques n'apportant pas d'analyses dynamiques de la situation, elles restent d'interprétation délicate. Les études doivent donc se focaliser sur des compartiments accessibles tels que le sang ou le LCR, dont l'environnement inflammatoire est certainement très différent de celui du SNC.

Cependant, l'implication de l'immunité est claire et met en jeu un enchevêtrement de différents sous-types cellulaires ayant eux-mêmes des effets multiples.

VI. PRESENTATION CLINIQUE :

1. Symptômes et signes physiques :

La clinique de la SEP est caractérisée par la variété topographique des signes et symptômes rencontrés, liée à la dissémination des lésions dans l'espace, et le profil évolutif récurrent et à terme tout au moins cumulatif. Ces caractéristiques correspondant à une atteinte du système nerveux central (SNC) disséminée dans l'espace et dans le temps sont à la base des critères diagnostiques de la maladie.(44)

1.1 Signes inauguraux :

Les proportions de patients présentant tel ou tel signe ou symptômes au début de la maladie sont connues à partir de séries cliniques hospitalières, rétrospectives, sujettes à différents biais, d'études de population, par exemple, de l'étude ETOMS. Les résultats des études anciennes et récentes ne concordent pas toujours, l'attention se portant sur des signes négligés auparavant comme les troubles sphinctériens, les formes bénignes étant mieux diagnostiquées et le recrutement des centres spécialisés s'élargissant. Enfin les signes inauguraux sont différents selon les régions du monde.(44)

Tableau I: les pourcentages rapportés par Mc Alpine (1972), qui a revu toutes les séries antérieures à 1972, par Weinshenker et al. (1989) qui a réalisé une étude de population en Ontario et par Comi et al. (2000) dans le cadre d'ETOMS. (44)

Étude	Névrite optique	Déficit moteur	Troubles sensitifs	Tronc cérébral	Ataxie	Troubles sphinctériens
Mc Alpine	22 %	40 %	21 %	17 %	–	5 %
Weinshenker	17,2 %	20,1 %	45,4 %	12,9 %	13,2 %	–
Comi	31,7 %	34,1 %	48,3 %	22,6 %	–	–

La plupart des séries classent aux trois premiers rangs les troubles moteurs, visuels et sensitifs avec une plus grande fréquence pour ces derniers dans les séries récentes. Dans 30 à 53 % des cas, le début est poly symptomatique associant le plus souvent un tableau de type myélite et une atteinte du tronc cérébral. En Asie, les névrites optiques constituent le mode d'entrée le plus habituel.(44)

La première poussée de SEP réalise habituellement un des tableaux suivants débutant chez un patient trois fois plus souvent une femme qu'un homme, entre 20 et 40 ans, en moyenne vers 30 ans :

1.2. Névrite optique rétrobulbaire (NORB) :

Elle débute le plus souvent par une douleur lors des mouvements oculaires, en particulier vers le haut, et l'apparition en quelques heures d'une baisse d'acuité visuelle, parfois jusqu'à une amaurose totale. Une diminution plus progressive de la vision est possible, mais au-delà de 2 semaines il faut rechercher d'autres diagnostics. Au champ visuel, un scotome central ou para central est retrouvé et des defects controlatéraux sont présents dans les deux tiers des cas. Le fond d'œil peut objectiver un flou du bord nasal et une hyperhémie de la papille (33 % des cas), mais il est souvent normal au début. La vision des couleurs est classiquement altérée avec une dyschromatopsie d'axe vert-rouge souvent précoce. L'atteinte peut être bilatérale, mais dans ces cas, l'atteinte du second œil débute habituellement après celle du premier. La récupération peut être complète ou laisser des séquelles, elle est le plus souvent bonne et semble maximale en 2 mois en moyenne. Après 6 mois, le déficit visuel est souvent définitif. Après 6 mois environ, 5 % des patients, traités ou non par corticoïdes, conservent une acuité visuelle inférieure à 4/10. L'IRM des nerfs optiques peut aider au diagnostic différentiel par rapport aux névrites optiques ischémiques. Le diagnostic différentiel principal est cependant la NORB idiopathique. Dans ce cas il n'y a pas de lésions dans d'autres régions du SNC. On observe beaucoup plus rarement des NORB à rechutes, sans autre atteinte du SNC. (19)

1.3. Signes moteurs déficitaires et atteinte pyramidale :

L'atteinte pyramidale est très fréquente au cours de la sclérose en plaques. À un moment ou un autre de l'évolution, plus de 80 % des patients présentent une atteinte pyramidale et l'atteinte est constante dans les formes évoluées progressives ou rémittentes avec séquelles. Plusieurs tableaux sont retrouvés fréquemment. Lors des phases progressives de la maladie, primaires et secondaires, la constitution insidieuse d'un déficit paraparétique est très fréquente. C'est le mode de début le plus habituel des formes progressives primaires. Il peut être précédé d'une véritable claudication intermittente médullaire : le patient ressentant une faiblesse des membres inférieurs après quelques minutes de marche. Pendant longtemps, le déficit peut prédominer à un membre inférieur, mais des signes pyramidaux sont retrouvés de façon bilatérale. L'évolution se fait vers une paraplégie spasmodique ou vers une tétra parésie. Plus rarement, l'atteinte monoparétique inférieure progressive se complètera par un déficit du membre supérieur homolatéral, réalisant une hémiplégie progressive.(45)

La spasticité peut être associée au déficit à des degrés variables. Elle peut dominer la gêne fonctionnelle, que ce soit au stade de déficit monoparétique discret avec une marche fauchante, ou au stade paraparétique, avec des contractures fréquentes et douloureuses. L'atteinte pyramidale est responsable de l'hyperréflexie qui est le plus souvent présente, mais une aréflexie tendineuse a été notée dans certains cas de SEP. Elle pourrait être due à l'atteinte des cordons postérieurs. Une amyotrophie progressive des mains est également parfois observée dans certaines formes progressives évoluées. Une atteinte de la corne antérieure ou l'association à une atteinte périphérique ont été mises en cause dans quelques cas.(46)

1.4. Atteinte cérébelleuse et autres atteintes motrices :

Moins fréquents que les troubles pyramidaux lors de la poussée inaugurale, les troubles liés à une atteinte cérébelleuse leur sont très fréquemment associés à un stade évolué de la maladie, réalisant la marche cérébellospasmodique, dite « en canard ». L'analyse de leur fréquence est rendue difficile car de nombreuses séries ne les distinguent pas de l'ensemble des troubles moteurs ou des troubles vestibulaires. Il est du reste difficile d'apprécier l'étendue de l'atteinte cérébelleuse chez les patients très déficitaires. L'atteinte cérébelleuse prédomine parfois sur l'atteinte pyramidale. L'atteinte statique peut être responsable d'une ataxie à la marche. Une ataxie du tronc peut être notée de façon isolée. L'atteinte cinétique prédomine aux membres supérieurs ou y est plus facilement observée. Elle peut se caractériser par une dysmétrie, une adiadicocinésie et une asynergie. Elle est fréquemment associée au tremblement cérébelleux. Le tremblement est en effet un signe majeur des atteintes cérébelleuses évoluées de la SEP. (47)

Des tableaux parkinsoniens ont été rapportés mais semblent le fait d'une association fortuite. La survenue de mouvements toniques hémicorporels, décrite par Matthews, est très évocatrice de SEP, constituant le mouvement anormal le plus fréquent bien que rare dans l'absolu. La physiopathologie et le siège de la lésion restent l'objet de débats. Bien que des cas de dystonie non paroxystiques associés à des lésions démyélinisantes des noyaux gris aient été rapportés, le lien avec la SEP n'est en revanche pas absolument certain. Des cas d'hémiballisme associé à une plaque du noyau sous-thalamique ont été rapportés. (24)

1.5. 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.

1.5.1. Troubles oculomoteurs : La diplopie est fréquente au cours de la SEP : 5 à 43 % des cas dans les séries anciennes. La diplopie est souvent associée à une poussée. Elle peut persister après celle-ci. Elle peut être paroxystique, durant quelques secondes et se répéter irrégulièrement. Cette diplopie paroxystique, ou claudicante, peut être le premier symptôme. Les autres symptômes oculomoteurs sont un flou visuel qui disparaît à la fermeture d'un œil. Ces symptômes peuvent être liés à une paralysie isolée d'un nerf crânien, une paralysie de regard ou une anomalie des poursuites. Une atteinte isolée d'un nerf crânien, au niveau de la portion fasciculaire du nerf ou de son noyau est rapportée dans 10 à 20 % de certaines séries, mais elle serait en fait plus rare, un examen minutieux permettant de révéler des signes associés, comme un nystagmus. La SEP représenterait 2,7 % des causes d'atteinte isolée d'un nerf oculomoteur et il faut la rechercher en particulier chez un sujet jeune. Le nerf oculomoteur le plus fréquemment lésé est le VI, puis le III. L'atteinte isolée du IV semble exceptionnelle.(48)

Les anomalies du regard volontaire sont fréquentes. Elles incluent les anomalies du regard conjugué, soit des saccades volontaires, soit de la poursuite, qui sont souvent infra cliniques. Les lésions de la bandelette longitudinale postérieure (BLP) sont responsables de l'ophtalmoplégie internucléaire antérieure (OIA) appelée par Larmande paralysie supra nucléaire du droit interne. L'OIA n'est pas responsable de diplopie dans le regard de face ; celle-ci apparaît dans le regard latéral et est liée à une paralysie incomplète de l'adduction homolatérale à la lésion, associée à un nystagmus ataxique de l'autre œil en abduction. L'OIA peut cliniquement ne se traduire que par quelques secousses nystagmiques ataxiques et être vue par l' électrooculogramme (EOG) qui révèle l'atteinte des saccades.(49)

1.5.2. Nystagmus : Le nystagmus est très fréquent au cours de la SEP, mais sa signification est variable et parfois mal comprise. Le nystagmus pendulaire est particulièrement évocateur de SEP. Il peut être uni ou bilatéral, et alors conjugué ou non. Il peut survenir dans tous les plans. Il est fréquemment associé à l'OIA ce qui a fait douter de son origine dentato-rubro-olivaire et a suggéré une origine proche des noyaux oculomoteurs. (18)

1.5.3. Atteinte vestibulaire : Les vertiges vrais sont exceptionnellement révélateurs. En revanche, des signes d'instabilité d'origine vestibulaire sont plus fréquents. La surdité est exceptionnelle, même si quelques cas associant surdité et acouphènes ont été rapportés. Dans ces cas, l'atteinte semble distale sur le VIII.(50)

1.5.4. Autres fonctions des paires crâniennes : La névralgie du trijumeau peut survenir au cours d'une SEP et parfois être révélatrice : 2 à 3 % des cas de névralgies du V sont liés à une SEP et près de 2 % des SEP ont une névralgie du V. Le risque est très supérieur à celui de la population générale. Elle est alors souvent indiscernable d'une névralgie essentielle, tout au moins au début, sauf par son âge de survenue, plus jeune, et son caractère bilatéral dans 14 % des cas. L'IRM permet de faire la différence si elle montre le conflit vasculonerveux associé à la névralgie essentielle. La réponse à la thérapeutique est proche de celle des formes idiopathiques. L'atteinte faciale de type périphérique n'est pas rare, inaugurale dans 4,8 % des cas et survenant dans 10 % des cas au cours de l'évolution. (26)

La dysarthrie de la SEP peut être d'origine diverse : cérébelleuse, paralytique, mixte, spastique. L'atteinte de la déglutition est rare.(51)

Les troubles olfactifs sont rarement l'objet de plaintes, mais ils seraient fréquents, et associés à des lésions frontales inférieures, et temporales.(52)

1.6. Troubles sensitifs :

Ils sont très variés et fréquents dès le début de la maladie. Les patients décrivent des paresthésies, des dysesthésies, des sensations d'engourdissement, de marche sur du coton, sur des épines, sur des braises, des impressions de peau cartonnée, d'eau qui coule sur la peau, etc. La topographie peut être distale, aux pieds, aux mains ou de répartition médullaire avec un niveau supérieur variable, souvent thoracique. Les signes sensitifs objectifs peuvent fréquemment manquer.(53)

Le signe de Lhermitte est un symptôme fréquent de paresthésies à type de décharge électrique ou de piqûres, déclenchées par la flexion du cou. Il s'observe en cas de lésion cervicale haute de toute origine, mais la SEP en est la cause la plus fréquente. Il surviendrait dans 40 % des cas à un moment ou un autre de l'évolution.(54)

Les douleurs sont très fréquentes au cours de la SEP. La prévalence est variable selon les méthodologies utilisées allant de 29 à 55 %. Ces douleurs sont représentées pour moitié par des douleurs de type neuropathique. Les contractures et les douleurs lombaires sont également fréquentes.(54)

Myélite aiguë : Une para parésie aiguë s'installe en quelques heures à quelques jours, associée à des troubles sensitifs surtout subjectifs ayant un niveau supérieur métamérique. En cas de

myélite transverse, le tableau réalise une paraplégie d'installation rapide. Souvent les troubles sont plus modérés, parfois dominés par les symptômes sensitifs et seul l'examen neurologique peut révéler l'atteinte pyramidale.(44)

1.7. Troubles sphinctériens et génitaux :

Longtemps sous-estimés, les troubles vésicosphinctériens sont actuellement reconnus comme l'une des causes les plus importantes du handicap dans la SEP. Les troubles les plus fréquents sont la miction impérieuse (85 %) responsable d'une incontinence à un moment ou un autre dans deux tiers des cas, la pollakiurie (82 %), l'incontinence urinaire (63 %), la dysurie (49 %), l'interruption du débit (43 %), une sensation de miction incomplète (34 %) et l'énurésie (14 %) qui surviennent à des degrés divers chez environ 75 % des patients. Outre la gêne fonctionnelle, ces troubles exposent au risque d'infections urinaires répétées, favorisées parfois par les traitements immunosuppresseurs, et de retentissement sur le haut appareil. Ces troubles sont liés à une hyperréflexie du détrusor, par perte des contrôles inhibiteurs spinaux sur les voies sacrées parasympathiques et/ou une vidange incomplète de la vessie, par contraction insuffisante du détrusor et/ou dyssynergie vésicosphinctérienne.(55)

L'hyperréflexie sphinctérienne peut être liée à l'atteinte pyramidale. Les explorations urodynamiques permettent de mettre en évidence l'hyperréflexie du détrusor et/ou la dyssynergie vésicosphinctérienne.(56)

Les troubles de l'évacuation rectale et la constipation sont fréquemment associés aux troubles urinaires dans le cadre des formes spinales. L'incontinence fécale a été rapportée dans 29 % d'une série non sélectionnée et la constipation dans 51 %.vLes troubles sexuels sont également très fréquents, jusqu'à 82 % chez l'homme et 52 % chez la femme dans la même étude. Les troubles de l'érection sont associés aux troubles urinaires et à une atteinte pyramidale des membres inférieurs. Ces troubles sont liés à l'atteinte spinale mais la part des phénomènes psychiques peut être importante. Chez la femme, les plaintes les plus fréquentes sont représentées par la perte de la libido, une diminution de la lubrification vaginale, une insensibilité locale et l'absence d'orgasme.(57)

1.8. Troubles thymiques et psychiatriques :

La dépression est très fréquente au cours de la SEP, de 25 à 55 % des cas selon les séries. Deux conceptions se sont heurtées. SurrIDGE, dans un travail fameux, a soutenu que la dépression n'est

pas plus fréquente dans la SEP que dans d'autres affections invalidantes, la dystrophie musculaire dans son étude, et donc essentiellement réactionnelle. D'autres considèrent que les patients atteints de SEP sont plus souvent déprimés qu'ils devraient l'être compte tenu de leur handicap. Plusieurs arguments vont dans ce sens : l'apparition des troubles dépressifs avant les troubles neurologiques, l'existence d'une relation de la dépression avec l'activité de la maladie mais pas avec le niveau de handicap, et d'une corrélation entre troubles affectifs et certaines données d'imagerie. Une étiologie multifactorielle de la dépression associée à la SEP est cependant probable.(58)

L'euphorie décrite classiquement dans la SEP est caractérisée par un état permanent d'optimisme et de satisfaction malgré un état d'invalidité dont le patient est conscient. Son incidence a été estimée entre 0 et 65 % des cas selon les séries. Elle est plus fréquente dans les stades évolués de la maladie. Il a été suspecté un lien entre le degré d'atteinte cérébrale (lésions frontales, limbiques et des ganglions de la base) et l'euphorie. Parmi les autres troubles, signalons le rire ou pleurer pathologique.(58)

1.9. Troubles cognitifs :

De nombreuses études ont montré que les troubles cognitifs sont fréquents atteignant suivant les études, de 40 à 70 % des cas. Ces troubles intéressent notamment l'attention, la mémoire, le raisonnement, le maniement des concepts, l'abstraction, la vitesse de traitement de l'information, les fonctions visuospatiales et le transfert inter hémisphérique. Les troubles mnésiques touchent principalement le stockage, mais aussi le rappel différé. On note une grande variabilité interindividuelle concernant le type et la sévérité de l'atteinte cognitive. Selon les études, 10 % environ des patients présenteraient un véritable tableau de démence affectant plusieurs domaines cognitifs alors que la majorité ne présente que des déficits cognitifs partiels prédominant sur tel ou tel domaine. Il n'existe qu'une faible corrélation des troubles avec le degré du handicap moteur. Des cas de SEP d'expression purement cognitive sans atteinte neurologique ont été rapportés et, à l'inverse, des patients très handicapés peuvent avoir un bilan cognitif normal.(59)

Aphasie et alexie : Peu de cas d'aphasie ont été rapportés dans la SEP, le plus souvent de survenue aiguë lors de poussées d'allure pseudo vasculaire, après ou à l'occasion de crises comitiales partielles. La localisation de larges lésions sur les voies de connexion entre les centres du langage peut expliquer ces aphasies.(60)

1.10. Fatigue :

Longtemps sous-estimée et négligée, la fatigue a fait l'objet de nombreuses études récentes. Elle toucherait près de 75 à 95 % des patients à un moment ou un autre. Elle a été définie par un panel d'experts nord-américains comme « une perte subjective d'énergie physique et/ou mentale qui est perçue par l'individu ou les personnes la prenant en charge comme interférant avec ses activités habituelles et souhaitées ». Deux types ont été définis : la fatigue aiguë apparue depuis moins de 6 semaines et la fatigue chronique persistante, qui est présente plus de 50 % du temps depuis plus de 6 semaines.(61)

1.11. Effet de la température :

En 1890, Uhthoff a étudié des patients atteints de SEP présentant une amblyopie à l'effort. Ce phénomène a été attribué par la suite à une élévation de la température corporelle. De nombreux patients (80 % selon certains auteurs) signalent une aggravation de leurs troubles ou la réapparition de symptômes de poussées antérieures à l'occasion de poussées de chaleur ou d'efforts physiques. D'autres rapportent une accentuation de la fatigue. Le mécanisme supposé est celui d'un bloc de conduction favorisé par la chaleur. Les effets de la chaleur peuvent être dramatiques. Des décès ont été rapportés à une exposition au soleil dans la SEP. L'exposition au froid peut améliorer certains patients, mais d'autres voient leur état s'aggraver par le froid.(62)

2. Modes d'installation :

2.1. La poussée :

Une poussée est caractérisée par l'apparition aiguë de nouveaux symptômes neurologiques ou l'aggravation rapide de manifestations préexistantes (en dehors de toute fièvre ou fatigue). Elle survient dans 85 à 90 % des cas. Elle atteint son maximum en quelques heures ou quelques jours, puis les signes se stabilisent dans la majorité des cas, elle est suivie d'une régression des signes débutant après quelques jours ou quelque semaine. Cette régression peut être totale, mais elle peut être incomplète, laissant persister un handicap résiduel. Ainsi définie doit être

distinguée des aggravations transitoires en relation avec un facteur intercurrent tel que l'hyperthermie ou la fatigue.(63)

Leur fréquence est variable. Le risque de poussée est plus grand dans les cinq années qui suivent la découverte de la maladie ; un malade sur deux rechute dans les deux ans qui suivent la première poussée ; trois sur quatre dans les cinq premières années. Les poussées ont souvent une apparence spontanée ; mais leur survenu est parfois favorisée par événement tel qu'un traumatisme, une vaccination ou surtout une infection intercurrente. Le risque semble augmenter après un épisode infectieux dont la survenu aurait pu être prévenu par une vaccination.(63)

La grossesse est marquée par une diminution du nombre des poussées en fin de grossesse et par leur augmentation dans les trois premiers mois de post partum. Au total, il n'y a pas d'influence de la grossesse sur la progression de la maladie.(63)

2.2. La progression :

La progression est définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins un an des symptômes neurologique. Elle survient dans 10 à 15 % des cas.(63)

La progression d'handicap est le plus souvent évaluée par l'EDSS ; en sachant qu'il existe de très grandes variations d'un patient a un autre, les études ont montré qu'une perturbation de la marche apparait en moyenne après dix ans d'évolution ; qu'une aide unilatérale est nécessaire après quinze à vingt ans d'évolution. Elle est relativement indépendante des poussées, témoigne d'une évolution insidieuse des lésions, qui peut survenir secondairement dans les formes progressives secondaire ou d'emblée dans les formes progressives primaire. En IRM elle est mieux corrélée à l'atrophie cérébrale qu'a la charge lésionnelle évaluée en T2.(63)

3. Formes cliniques de la SEP :

3.1. Selon le mode évolutif :

La classification des formes évolutives de SEP sur laquelle reposent les indications des traitements de fond, a fait l'objet d'une tentative de consensus international, il a été proposé de retenir quatre formes : (44)

- la forme rémittente récurrente (SEP-RR), la plus fréquente, caractérisée par des poussées et des rémissions avec ou sans séquelles.
- la forme progressive secondaire (SEP-SP) caractérisée par une évolution progressive du déficit neurologique, après une phase rémittente, des poussées surajoutées sont possibles.
- la forme progressive primaire (SEP-PP) caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée associée ni avant ni pendant cette progression, des phases de plateau sont admises.
- la forme progressive à rechutes (SEP-PR), caractérisée par une évolution progressive d'emblée émaillée de poussées.

Formes de début rémittent : Entre 85 et 90 % des patients débutent leur maladie par la phase rémittente. La maladie est caractérisée au début par des poussées cliniques et des rémissions. La poussée est suivie d'une rémission plus ou moins complète. Les symptômes peuvent être nouveaux mais il peut s'agir aussi de la réapparition ou de la majoration d'un symptôme déjà vécu lors d'une poussée antérieure. Dans ce cas, et en particulier s'il s'agit de l'aggravation de séquelles acquises lors d'un épisode précédent, il faut être prudent avant de retenir le diagnostic de nouvelle poussée. Les symptômes neurologiques doivent durer au moins depuis 48 heures. Il faut les distinguer des manifestations paroxystiques parfois rencontrées dans la maladie, des troubles liés à la chaleur ou à une fatigue après un effort inhabituel et surtout d'un épisode infectieux avec fièvre qui peut majorer ou faire réapparaître des symptômes neurologiques. Enfin, certains symptômes de la maladie semblent évoluer indépendamment de poussées chez des patients ayant une forme apparemment rémittente : il en est ainsi de la fatigue, des douleurs neurologiques, des troubles sphinctériens, des troubles thymiques, des troubles du sommeil et des troubles cognitifs même s'ils surviennent parfois à l'occasion d'une poussée. Les crises comitiales surviennent habituellement en dehors des poussées.(64)

Les premières poussées régressent souvent sans séquelles alors que les suivantes laissent un déficit permanent mais qui ne s'aggrave pas avant la poussée suivante. Certaines poussées très sévères du début de la maladie ne régressent quasiment pas, laissant le patient paraplégique ou hémiparalysé. La majorité des poussées dure une quinzaine de jours avant de régresser sous traitement, alors que la durée moyenne des poussées sévères serait d'environ 100 jours sans traitement. Le délai entre les poussées est très variable mais est généralement plus court au début de la maladie que par la suite.(64)

Formes progressives secondaires : La très grande majorité des patients ayant une évolution initiale rémittente évoluent secondairement sur un mode progressif : 50 % dans les 10 ans, 70 % dans les 20 ans et jusqu'à 90 à 95 % durant leur vie. L'évolution progressive est en général définie par une progression confirmée du handicap au-delà de 6 mois en dehors de toute poussée. Cette phase fait habituellement suite à la phase de poussées avec séquelles mais débute parfois alors que le patient ne gardait aucune séquelle objective des poussées antérieures. Le passage à la phase progressive survient en moyenne après 7 ans d'évolution rémittente vers l'âge de 39 ans en moyenne. La phase progressive secondaire peut être émaillée de poussées surajoutées qui tendent à être plus rares à mesure que la maladie évolue. Un certain nombre de symptômes et de signes apparus lors de la phase rémittente en dehors des poussées pourraient constituer les premiers signes de la phase progressive (troubles sphinctériens, troubles cognitifs...).(65)

Formes progressives primaires et progressives à rechutes : Environ 10 à 20 % des patients débutent leur SEP par une évolution progressive d'emblée. Ils représentaient 20 % des 1 044 patients de l'étude faite en Ontario dont 15 % de formes progressives primaires pures et 5 % de formes avec poussées surajoutées (progressives à rechutes). Le tableau est habituellement celui d'une atteinte médullaire progressive isolée auquel se surajoutent ultérieurement d'autres signes. Ces patients présentent moins de lésions focales en IRM encéphalique et ces lésions sont très peu rehaussées par le gadolinium (Gd). En revanche, il existe une atrophie importante.(65)

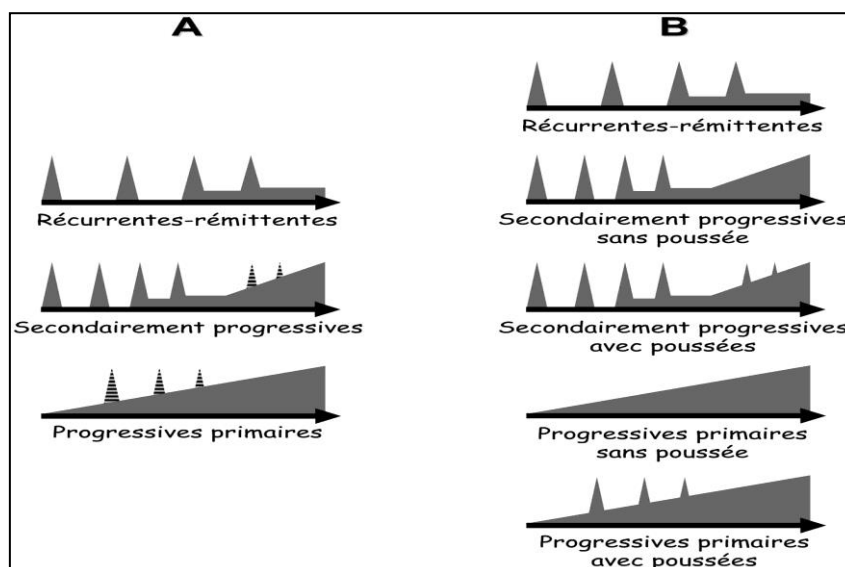


Figure 9 : : Différentes formes évolutives de sclérose en plaques (Source : www.academie-medecine.fr)

Tableau II : les formes évolutives de la SEP.(44)

Phase initiale	Phase secondaire	Nom
1 poussée et IRM évolutive	sans	Syndrome clinique isolé/SEP confirmée à l'aide de l'IRM
Poussées	sans	SEP rémittente avec ou sans séquelles
1 poussée	Progression	SEP transitionnelle progressive
1 poussée	Progression + poussées surajoutées	SEP secondairement progressive ou SEP transitionnelle progressive à poussées surajoutées ?
Poussées	Progression	SEP secondairement progressive
Poussées	Progression + poussées surajoutées	SEP secondairement progressive avec poussées
Progression	Pas de poussée	SEP progressive primaire
Progression	1 poussée surajoutée	SEP transitionnelle progressive
Progression	poussées surajoutées	SEP progressive à rechutes
Progression précédée immédiatement d'une poussée	Pas de poussées surajoutées	SEP transitionnelles progressives ou SEP progressives primaires après poussée unique

IRM : imagerie par résonance magnétique. Les formes en caractère gras correspondent à la classification de **Lublin et Reingold**.(44)

3.2. Selon la présentation radio clinique :

3.2.1. Le syndrome radiologiquement isolé (RIS) :

Le syndrome radiologiquement isolé (RIS) est une nouvelle entité qui a été définie en 2009 par des critères diagnostiques propres. Il s'agit de la découverte fortuite d'anomalies de la substance blanche sur une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou médullaire dont la forme, la topographie et le nombre sont compatibles avec les critères diagnostiques radiologiques de sclérose en plaques. Les personnes qui ont un diagnostic de RIS doivent avoir un examen neurologique strictement normal et par définition aucun antécédent de signes ou symptômes cliniques qui pourraient évoquer une maladie démyélinisante. Il s'agit donc d'une forme de sclérose en plaques infra clinique. La discussion avec des formes pauci symptomatiques de sclérose en plaques n'est pas résolue. Des critères pronostiques de conversion clinique ont été décrits : le sexe masculin, l'âge inférieur à 35 ans et la présence de lésions sur l'IRM médullaire. À l'heure actuelle, il n'est pas autorisé ni recommandé de mettre

un traitement immunomodulateur pour ses patients non symptomatiques. Il est proposé d'effectuer un bilan para clinique comprenant une étude du liquide cébrospinal et un suivi annuel de l'IRM cérébrale et médullaire.(66)

Présence de lésions de la substance blanche du système nerveux central de découverte fortuite remplissant les critères IRM suivants :

- ovoïdes, bien limitées, et homogènes avec ou sans implication du corps calleux.
- hyper intensités T2 mesurant plus de 3 mm et remplissant les critères de Barkhof (au moins 3 sur 4) pour la dissémination dans l'espace.
- anomalies du système nerveux central n'étant pas en faveur de lésions vasculaires.
- pas d'arguments évocateurs pour des antécédents de symptômes cliniques neurologiques régressifs.
- les anomalies IRM ne doivent pas pouvoir être associées au motif de l'IRM réalisée ayant permis leur détection.
- les anomalies IRM ne doivent pas être en rapport avec une prise de substance toxique ou d'un traitement médicamenteux.
- les patients présentant un phénotype IRM suggestif de leucoaraïose ou d'une autre maladie associée à une atteinte extensive de la substance blanche épargnant le corps calleux.

Figure 10 : : Critères diagnostiques des SRI(66)

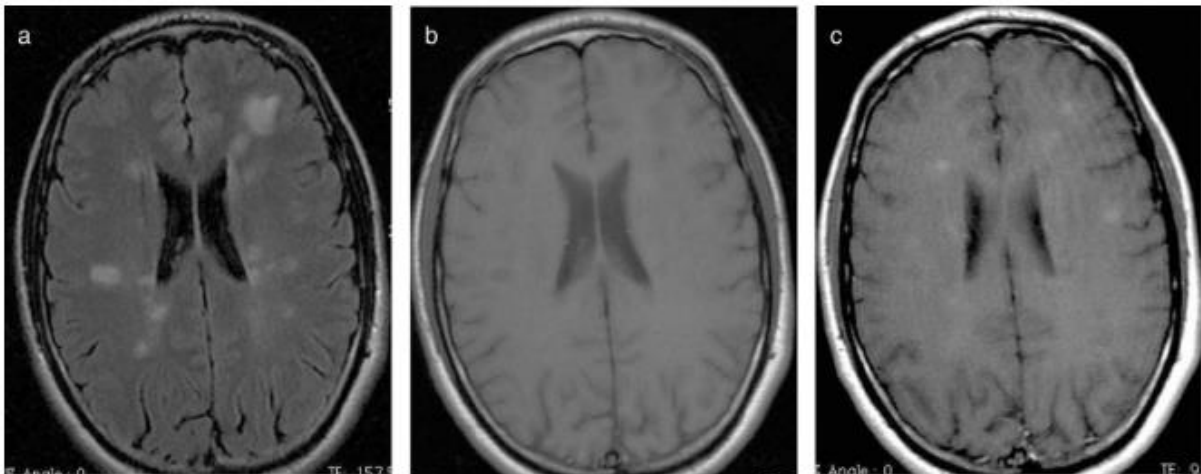


Figure 11 : : Anomalies de signal remplissant les caractéristiques des pathologies inflammatoires démyélinisantes en séquence FLAIR (a) T1 sans injection (b) et avec injection (c). La découverte fortuite de ces images chez un patient ayant réalisé une IRM pour un motif non évocateur doit faire suspecter un syndrome radiologiquement isolé.

Source : collection personnelle Dr M. Cohen.

3.2.2. Le syndrome cliniquement isolé (SCI) :

Le syndrome cliniquement isolé est un premier épisode de démyélinisation d'origine inflammatoire touchant le système nerveux, autrement dit une poussée que l'on observe pour la première fois et qui représente pour la personne atteinte un risque accru de sclérose en plaques. La plupart du temps, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) révèle des lésions (plaques) typiques de la maladie, mais à l'occasion, l'IRM est normale.(67)

Pour que l'on puisse poser un diagnostic de SCI, les symptômes de la personne atteinte doivent être caractéristiques d'une poussée de SEP, qu'il s'agisse d'une névrite optique, de symptômes révélateurs d'une atteinte du tronc cérébral ou du cervelet, ou d'une myélite et le neurologue doit constater des signes tout aussi caractéristiques d'une poussée à l'examen neurologique. Au cours de cet épisode, la personne atteinte peut présenter un seul trouble neurologique (atteinte mono focale), par exemple, une névrite optique causée par l'inflammation, elle peut aussi présenter plus d'un trouble neurologique à la fois, par exemple, une névrite optique et une sensation d'engourdissement sur un côté du visage (symptôme révélateur d'une atteinte du tronc cérébral).(44)

Les résultats d'une IRM peuvent démontrer un certain nombre de lésions de la myéline qui sont localisées à des endroits précis du système nerveux central (cerveau, cervelet, moelle épinière et nerfs optiques). Si c'est le cas, et que la personne présente une deuxième poussée ou une augmentation du nombre de lésions à l'IRM plus de trente jours après l'épisode de SCI, un diagnostic définitif de SEP peut être posé.

Les personnes qui reçoivent un diagnostic de SCI peuvent avoir ultérieurement ou non la sclérose en plaques. Les études ont démontré que lorsque le SCI est accompagné de lésions visibles à l'IRM qui sont semblables à celles que l'on observe en SEP, le risque d'avoir un second épisode et d'en arriver à un diagnostic de SEP est plus élevé (environ 80 % en 10 ans). Lorsque le SCI n'est pas accompagné de lésions typiques de la SEP, le risque d'être atteint de la maladie demeure relativement faible (environ 20 % en 10 ans). Enfin, Il a été démontré que débiter précocement un traitement de fond après un SCI à haut risque de SEP (associé à une dissémination spatiale à l'IRM) permet de réduire le risque de survenue de nouvelles lésions encéphaliques à l'IRM et l'accumulation du handicap.(67)

3.3. Selon le degré d'activité :

3.3.1. La forme dite « bénigne » :

La forme bénigne s'observe chez des patients présentant une forme rémittente pendant plusieurs dizaines d'années, caractérisée par des poussées le plus souvent de type sensitif et dont ils ne gardent pratiquement aucun déficit.(68)

Actuellement, on parle de forme bénigne de SEP pour un patient qui ne garderait pas de séquelles dans les différents paramètres fonctionnels testés après 15 ans d'évolution. On retrouve régulièrement dans la littérature des versions dérivées de ce qui est considéré comme un score EDSS bas, généralement admis < 3 , rejoignant l'idée initiale d'absence de handicap à long terme. Il est suggéré qu'un score EDSS < 3 à 10 ans permettrait de prévoir un meilleur pronostic à plus long terme. Dans la nouvelle proposition de classification, il est recommandé d'utiliser le terme bénin pour décrire l'évolution de la maladie avec beaucoup de prudence : la bénignité n'est pas considérée comme définitive dans la mesure où il est possible, même après de longues périodes d'accalmie de 10 ou 20 ans, d'avoir une réactivation en imagerie, avec une expression clinique par poussée ou progressive.(44)

3.3.2. La forme dite« agressive » :

Certains patients accumulent un handicap minime au cours de leur vie, tandis que d'autres connaissent une évolution rapidement invalidante. Ce dernier sous-groupe de patients, est souvent qualifié de présenter une SEP « agressive ». Ces formes de SEP ont été catégorisées de diverses manières : « sclérose en plaques maligne » (69) de « sclérose en plaques agressive » (70) ou « SEP hautement active » (71).

A ce terme, une définition de SEP agressive, qui se veut adaptée et influente, a été proposée par Rush et al. (72). Une SEP agressive est définie alors comme étant un phénotype rémittent récurrent de SEP avec une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Score EDSS supérieure ou égal à 4, atteint au bout des 5 premières années d'évolution de la maladie
- Au moins 2 poussées avec séquelles durant l'année en cours.
- Au moins 2 IRM cérébrales objectivant, malgré un traitement bien conduit, soit une augmentation de la charge lésionnelle T2 FLAIR soit de lésions rehaussées par le Gadolinium.

- Echech thérapeutique d'un ou plusieurs traitements de fond instaurés pendant plus d'une année.

Depuis, plusieurs auteurs ont proposé d'autres caractéristiques cependant Il n'existe pas, à ce jour, de critères uniformes faisant l'objet de consensus. Tout de même, le point commun à toutes les définitions proposées est qu'il s'agit d'une SEP « rapidement évolutive », au cours de laquelle on observe une aggravation précoce et inattendue du handicap, des poussées fréquentes (souvent sans récupération complète) et une activité très importante à l'IRM.

3.3.3. Formes pseudo tumorales :

Caractérisées par des lésions de grandes tailles (> 20 mm), ont une réputation péjorative qui n'est pas justifiée. Elles peuvent être inauguraux ou survenir au cours du suivi de SEP rémittentes. Lorsqu'elles constituent le mode d'entrée dans la maladie, le problème de diagnostic différentiel avec une tumeur est fréquent. Le pronostic fonctionnel de ces formes dépend essentiellement de la topographie de la lésion.(73)



Figure 12 : Formes pseudo tumorales ou pseudo leuco dystrophiques en IRM.

Source : collection personnelle Dr M. Cohen.

4. Evaluation du handicap :

4.1. L'échelle EDSS :

L'échelle "Expanded Disability Status scale" est une des échelles de référence qui a été proposée en 1983 par Kurtzke. Il s'agit d'une échelle qui permet de mesurer les différentes fonctions neurologiques susceptibles d'être altérées au cours du temps et d'évaluer l'état et

l'évolution des patients atteints de sclérose en plaques, ainsi que le degré de handicap qui en résulte. Elle correspond à huit fonctions neurologiques à évaluer ; quatre majeurs : la fonction pyramidale, la fonction cérébelleuse, la fonction du tronc cérébral et la fonction sensitive ; quatre mineurs : la fonction sphinctérienne, la fonction cognitive, la fonction visuelle et autres. Cette échelle est une échelle ordinale (non paramétrique) graduée de 0 à 10 avec des paliers de 0.5 point.(74)

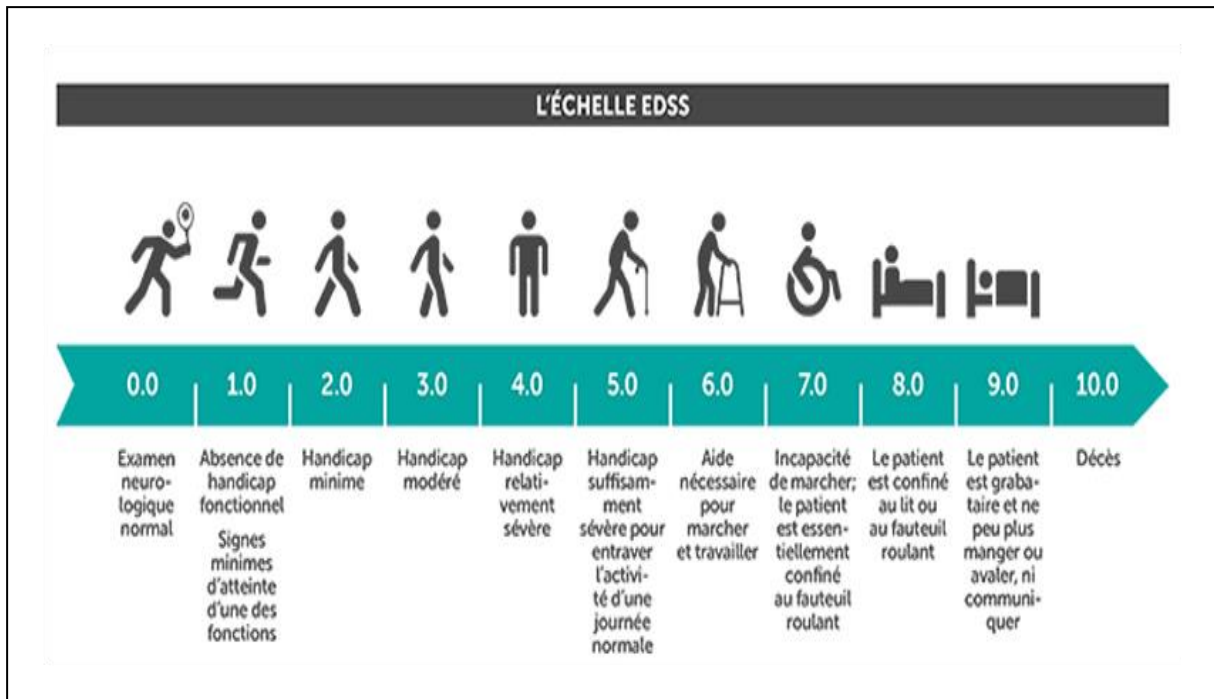


Figure 13 : Echelle EDSS .(75)

Tableau III : : Expanded Disability Status scale (EDSS) d'après Kurtzke, J.F (Kurtzke, 1983).(75)

0,0	Examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels a 0)
1,0	Pas de handicap, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (une fonction de score 1)
1,5	Pas de handicap, signes minimes d'atteinte d'au moins 2 fonctions (au moins 2 fonctions de score 1)
2	Atteinte de 1 fonction <i>a minima</i> (1 fonction de score 2 et les autres de score 0 ou 1)
2,5	Atteinte de 2 fonctions <i>a minima</i> (2 fonctions de score 2 et les autres de 0 et 1)

La prise en charge de la sclérose en plaques au CHU de Bejaia

3	Atteinte de 3 fonctions <i>a minima</i> (3 fonctions de score 2 et les autres de 0 et 1), soit 1 score 3 et les autres de 0 ou 1
3,5	Totalement autonome. Déambulation supérieure a 1 km, mais : <ul style="list-style-type: none"> • soit 1 fonction de score 3 et 1, ou 2 fonctions de score 2 et les autres de score 0 ou 1 • soit 5 fonctions de score 2 et les autres de score 0 et 1
4	Totalement autonome. Capable de marcher 500 m sans aide ni repos malgré une gêne fonctionnelle relativement sévère, avec en général : <ul style="list-style-type: none"> • soit 1 fonction de score 4 et les autres fonctions de 0 et 1 • soit plusieurs fonctions de score 3
4,5	Autonome. Capable de marcher seul 300 m d'un seul tenant, capable de travailler a temps avec toutefois quelques limitations. Gêne fonctionnelle assez sévère avec en général : <ul style="list-style-type: none"> • soit 1 fonction de score 4 et les autres fonctions de 0 ou 1 • soit plusieurs fonctions de score 3
5	Capable de marcher seul 200 m d'un seul tenant, avec en général : <ul style="list-style-type: none"> • soit 1 fonction de score 5 et les autres de score 0 ou 1 • soit 2 fonctions de score 4 et les autres de score moindre
5.5	Capable de marcher 100 m sans aide ni repos, gêne assez sévère pour limiter les activités normales et quotidiennes, avec en général : <ul style="list-style-type: none"> • soit 1 fonction de score 5 et les autres de score 0 et 1 • soit plus de 2 fonctions de score 4 et les autres de score moindre
6	Aide unilatérale quasi constante pour parcourir 100 m d'un seul tenant, ou aide bilatérale pour marcher beaucoup plus de 100 m
6,5	Aide constante bilatérale pour marcher 20 m d'un seul tenant, ou Aide constante bilatérale pour marcher entre 10 et 100 m, ou Aide unilatérale et aide avec une tierce personne, et incapable de marcher plus de 50 m
7	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide, essentiellement confiné au fauteuil roulant standard plus de 12 h/j, capable de le mobiliser et d'effectuer lui-même ses transferts

La prise en charge de la sclérose en plaques au CHU de Bejaia

7,5	Incapable de faire quelques pas, strictement confiné au fauteuil roulant, a parfois besoin d'aide pour se mettre au fauteuil, peut faire avancer lui-même son fauteuil, ne peut y rester toute la journée et peut avoir besoin d'un fauteuil électrique
8	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil roulant, ne peut se mettre au fauteuil sans aide, autonome pour les fonctions vitales, conserve l'usage des membres supérieurs
8,5	Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des membres supérieurs. Autonomie partielle pour les fonctions vitales
9	Patient grabataire, ne pouvant que communiquer et manger
9,5	Patient totalement impotent, ne peut plus communiquer convenablement ni manger ou boire
10	Décès lié a la SEP

Tableau IV : Différents Paramètres Fonctionnels évalués dans l'EDSS et scores attribués à chaque paramètre fonctionnel.(75)

Différents Paramètres Fonctionnels évalués dans l'EDSS et scores attribués à chaque paramètre fonctionnel.(75)

FONCTION PYRAMIDALE		TRANSIT INTESTINAL ET URINAIRE	
0	Normale	0	Normal
1	Perturbée sans handicap	1	Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses
2	Handicap minimal	2	Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence rare, constipation ou épisodes diarrhéiques
3	Para parésie ou hémiparésie faible à modérée : mono parésie sévère	3	Incontinence urinaire fréquente
4	Para parésie ou hémiparésie marquée Quadri parésie marquée : quadri parésie modérée ou monoplégie	4	Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante
5	Paraplégie, hémiparésie ou quadri parésie marquée	5	Incontinence urinaire
6	Quadriplégie	6	Incontinence urinaire et fécale
v	Inconnue	v	Inconnue
FONCTION CEREBELLEUSE		FONCTION MENTALE	
0	Normale	0	Normale
1	Perturbée sans handicap	1	Altération isolée (n'interfère pas avec le score EDSS)
2	Ataxie débutante	2	Diminution légère de l'idéation
3	Ataxie du tronc ou d'un membre modéré	3	Diminution modérée de l'idéation
4	Ataxie sévère touchant tous les membres		

La prise en charge de la sclérose en plaques au CHU de Bejaia

	L'ataxie ne permet pas la réalisation de mouvements coordonnés	4	Diminution marquée de l'idéation
v	Inconnue	5	Démence
		v	Inconnue
	FONCTION SENSITIVE		FONCTION VISUELLE
0	Normale	0	Normale
1	Perception des vibrations ou reconnaissance des figures dessinées sur la peau seulement diminuée	1	Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0,7
2	Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou diminution modérée de la perception des vibrations dans un ou deux membres ou diminution isolée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres.	2	Œil atteint avec large scotome, acuité visuelle comprise entre 0,4 et 0,7
3	Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de position et/ou perte de la perception des vibrations dans un ou deux membres, ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres.	3	Œil atteint avec large scotome ou diminution modérée du champ, mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0,2 ou 0,3
4	Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres	4	Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité maximale (avec correction) de 0,1 ou 0,2 ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0,3 au moins
5	Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps au-dessous de la tête.	5	Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (avec correction) inférieure à 0,1 ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0,3 au moins
6	Perte de la sensibilité au-dessous de la tête	6	Niveau 5 plus acuité visuelle du meilleur œil de 0,3 au moins
v	Inconnue	v	Inconnue
	FONCTION DU TRONC CEREBRAL		AUTRE
0	Normale	0	Pas d'altération

1	Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle	1	Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)
2	Nystagmus modéré ou autre handicap modéré	v	Inconnue
3	Nystagmus sévère, faiblesse extra oculaire marquée ou handicap modéré au niveau d'autres nerfs crâniens		
4	Dysarthrie ou autre handicap marqué		
5	Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler		
v	Inconnue		

4.2. Autres échelles d'évaluation :(76)

Spasticité :

- Echelle d'Ashworth
- Echelle NRS (numerating Rating Scale of Spasticity)

Troubles visuels :

- Echelle d'acuité visuelle de loin de type Monoyer
- Echelle d'acuité visuelle de près de Parinaud

Troubles ano-rectaux :

- Echelle NBD (Neurogenic Bowel Dysfunction)

Troubles sexuels :

- MSISQ 19 (Multiple Sclerosis Intimacy and sexuality Questionnaire)

Troubles du sommeil / somnolence :

- Echelle BNSQ (Basic Nordic Sleep Questionnaire)
- Echelle de somnolence d'Epworth

Dépression :

- Echelle de Beck (BDI : Beck Dépression Inventory)
- Echelle de dépression de Hamilton (HDRS- Hamilton Depression Rating Scale)
- Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)
- Echelle de dépression CES-D
- Echelle de dépression EHD

Anxiété :

- Echelle d'anxiété de COVI

Syndrome cérébelleux :

- Echelle SARA

COGNITION :

Traitement de l'information et attention :

- Pasat
- CSCT

Fonctions exécutives :

- Trail Making Test (TMT)

Mémoire :

- Le CVLT (California Verbal Learning Test)
- Test de Grober et Buschke

Cognition générale :

- BCcogSEP
- Test STROOP
- Test SDMT
- BICAMS

Qualité de vie :

- Echelle SEP-59

Fatigue :

- Echelle EMIF-SEP (MFIS)
- Echelle visuelle analogique de la fatigue

VII. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

1. Examen complémentaire :

1.1. La neuro-imagerie :

Imagerie par résonance magnétique (IRM), qu'elle soit cérébrale ou médullaire, est l'examen d'imagerie de référence pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de SEP, notamment en cas d'absence de signe ou symptôme clinique. L'IRM est sensible au contenu en eau du parenchyme, ce qui permet de mettre en évidence les lésions œdémateuses, démyélinisées ou gliotiques sous la forme d'hyper signaux sur les séquences pondérées en T2 'fluid attenuated inversion recovery' (FLAIR). Certaines lésions, surtout celles qui sont très démyélinisées très destructrices (lésions axonales) ou celles qui sont simplement très œdémateuses, apparaissent en hypo signal sur les séquences pondérées en T1. L'IRM peut aider au diagnostic en montrant une dissémination dans le temps et dans l'espace de lésions inflammatoires du SNC à condition de correctement interpréter les informations qu'elle fournit. (Figure 14) (74)

Certaines localisations sont fréquentes. À l'étage supra-tentorial, les régions les plus touchées sont la substance blanche periventriculaire et sous-corticale, les régions proches des cornes temporales et des ventricules latéraux, mais aussi des cornes frontales et occipitales. En particulier, les lésions cérébrales probablement les plus sensibles et spécifiques de la SEP sont les lésions situées au niveau du corps calleux avec des extensions en « crête de coq » sur les coupes sagittales. (Figure 15) (74)

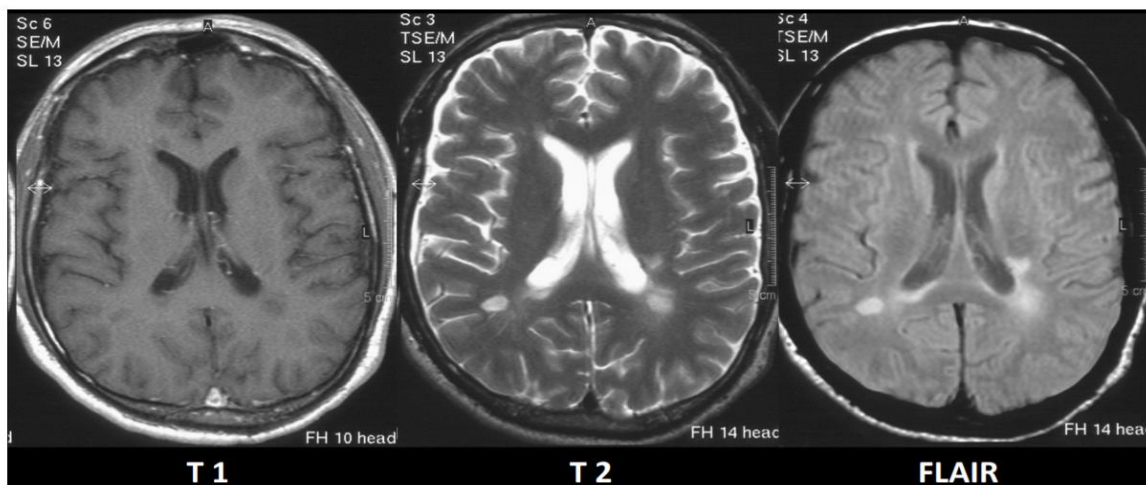


Figure 14 : 3 images d'un même patient montrant en IRM l'aspect des lésions cérébrales dans le cas d'une sclérose en plaque, avec trois techniques d'acquisition différentes (même plan de coupe). (Source : banque neuropedia) (Source : Banque de neuropedia.)

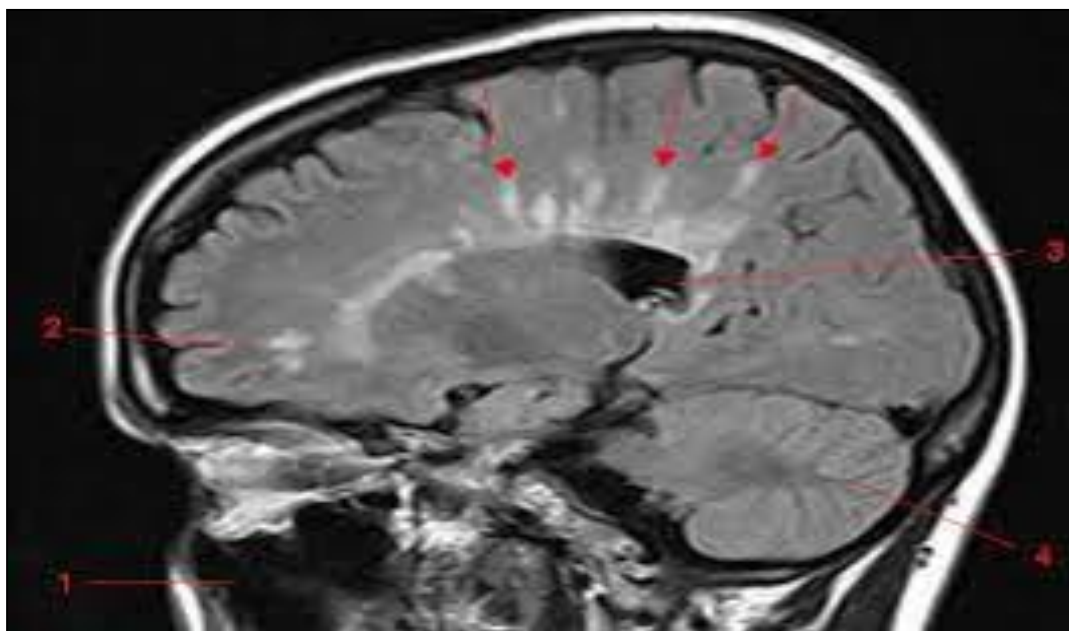


Figure 15 : Aspect en crête de coq en coupe sagittale d'une IRM cérébrale séquence FLAIR. (Source : Banque de neuropedia.)

Au niveau médullaire, les lésions touchent le plus souvent l'étage cervical, sont peu étendues (inférieurs à 3 corps vertébraux) s'étendant sur moins de 2 segments médullaires (aspect en cigare sur le plan sagittal), et sur moins de la moitié de la surface transversale de la moelle. Elles prédominent dans la partie postérieure de la moelle. (Figure 16) (74)



Figure 16 : IRM médullaire montrant quelques lésions démyélinisantes (flèches) qui touchent uniquement l'étage cervical.(74)

Plusieurs types de séquences et d'images sont réalisés dans la SEP (T1, T2, FLAIR) :

Dans les images dites en T1, le LCR apparaît en noir, la substance blanche en gris clair (dans le centre) et la substance grise en gris foncé (en périphérie). La séquence pondérée en T1 permet de rechercher des lésions anciennes qui apparaissent sous la forme d'hypo signaux : "trous noirs" ou "taches noires" sur l'image (Figure 18). La séquence T1 est par ailleurs utilisée pour rechercher des lésions récentes actives et inflammatoires après injection intraveineuse de produit de contraste (Gadolinium). Le gadolinium induit des hyper signaux sur des images pondérées en T1. Il se verra là où le produit de contraste diffuse dans les vaisseaux, dans les tissus inflammatoires où il existe une hyperhémie et dans les lésions cérébrales où il existe des ruptures de la barrière hémato-encéphalique. Avec cette technique, dans le cas de la SEP, les lésions récentes apparaissent alors sous la forme de "taches blanches" très intenses ou "hyper signal". En effet, au sein des nouvelles lésions, l'inflammation provoque une rupture de la barrière entre les petits vaisseaux et le tissu cérébral (la barrière hématoencéphalique), permettant le passage du produit de contraste. On parle alors de lésions qui prennent le contraste. (Figure 17) (77)

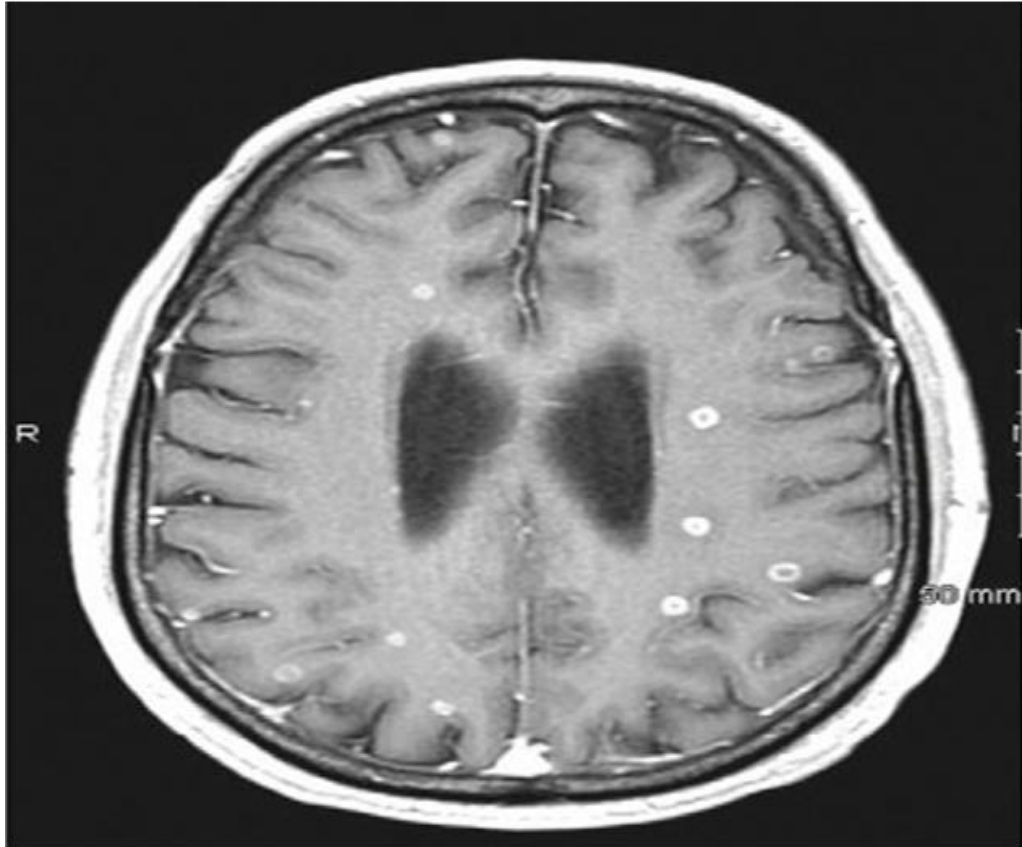


Figure 17 : Image en T1 post gadolinium : nombreuses lésions avec un rehaussement en anneau très caractéristiques de SEP. (Source : www.researchgate.net)

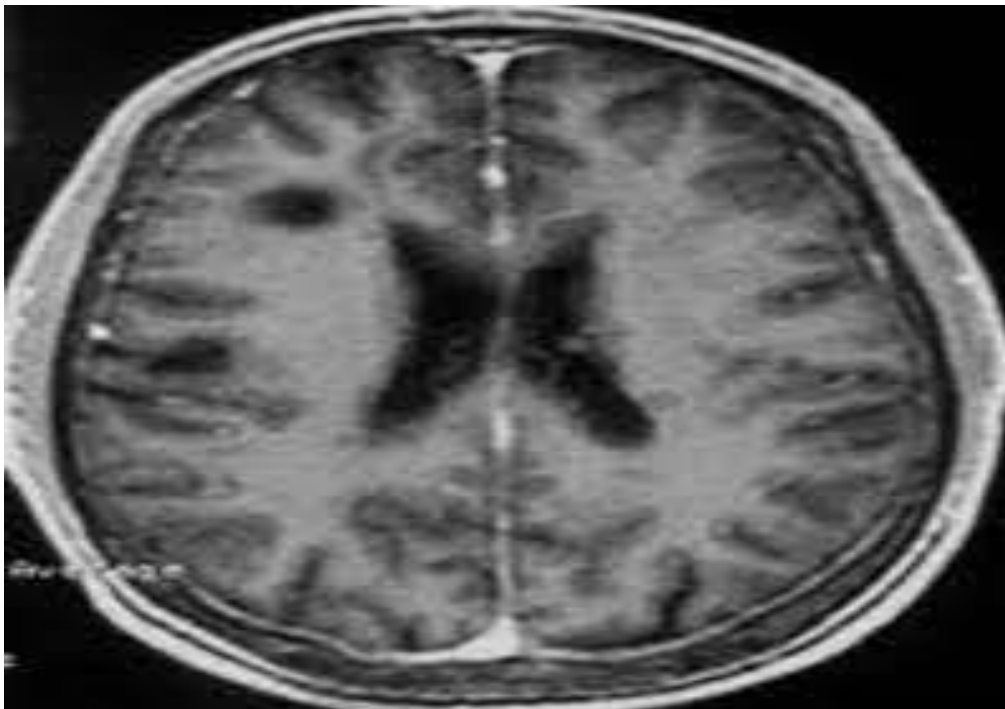


Figure 18 : Black holes « trous noirs ». (Source : www.sciencedirect.com)

Les images en T2, le LCR apparaît en blanc, la substance grise en gris clair et la substance blanche en gris plus foncé. Les plaques apparaissent sous forme d'hyper signaux de la substance blanche de couleur plus claire. L'acquisition d'images en séquence T2 est la méthode la plus sensible pour la détection de l'ensemble des lésions de SEP. Cette sensibilité est très utile pour le diagnostic de la maladie, mais aussi pour suivre son évolution.(78)

Les séquences FLAIR est adaptée pour la recherche des lésions de la substance blanche telle que les démyélinisations inflammatoires de la SEP (Figure 19). Elle permet de visualiser l'ensemble des lésions, indépendamment du moment de leur survenue, sous forme de taches blanches appelées "hyper signal". Les séquences FLAIR sont très sensibles à l'étage supratentoriel, plus particulièrement dans les régions para corticales, alors que leur sensibilité aux étages sous-tentoriel et médullaire est mauvaise.(79)

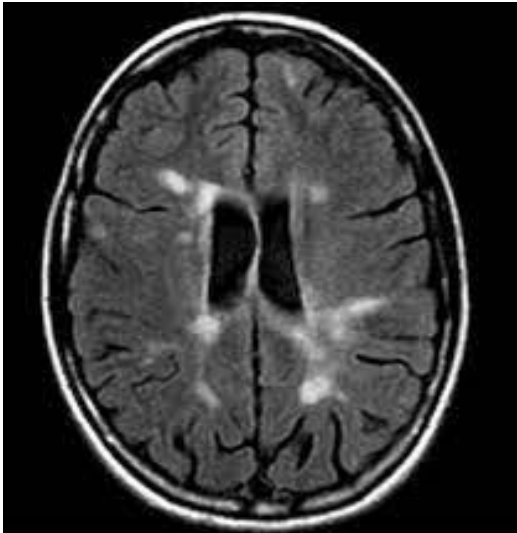


Figure 19 : Séquence FLAIR montrant des lésions démyélinisantes, sus tentorielles, périventriculaires

(Source : Banque de neuropedia.)

Enfin, les différentes séquences de l'IRM doivent apprécier l'atrophie cérébrale liée à la SEP. On appelle atrophie cérébrale une perte de volume du cerveau. Sa mesure est un élément important de l'évaluation de la SEP. Il a en effet été démontré que le volume cérébral des sujets atteints de SEP diminuait par rapport à des individus du même âge et ce, dès le début de la maladie. Cette diminution semble être par ailleurs continue tout au long de la maladie. La quantification de l'atrophie cérébrale demeure cependant toujours compliquée en pratique quotidienne du fait de l'existence de nombreux facteurs parasites et de contraintes techniques.(79)

1.2. Étude du liquide céphalorachidien (LCR) :

L'apport de l'IRM au diagnostic de SEP ne doit pas faire négliger l'étude du LCR qui apporte deux types de renseignements essentiels au diagnostic de SEP : l'affirmation d'une réaction inflammatoire dans le SNC et l'élimination d'une autre cause (processus infectieux ou malin en particulier). Le diagnostic de réaction inflammatoire repose essentiellement sur la mise en évidence d'une distribution oligoclonale (DO) des immunoglobulines G (IgG) du LCR et d'une augmentation de l'index IgG, qui est cependant moins sensible (70 à 88 % versus 92-95 %). La mise en évidence d'une DO des IgG doit reposer sur la focalisation isoélectrique qui est la technique de référence (plus sensible que l'immunoélectrophorèse simple ou l'immunofixation). Les bandes oligoclonales (BOC) ne doivent pas être présentes dans le sérum ou y être présentes en nombre inférieur. La DO n'est cependant pas spécifique puisque fréquente dans les atteintes neurologiques infectieuses : Sida, neurosyphilis, panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS), méningites virales, neuroborrélioses, neurobrucelloses, trypanosomiase... Mais aussi possibles dans certaines autres maladies auto-immunes comme le syndrome de Sjögren, le neurolupus et certains syndromes paranéoplasiques. Le contexte clinique et biologique fait la différence.(80)

L'absence de DO peut être due à une méthode défailante. Sinon, il faut approfondir la recherche d'un diagnostic différentiel, les SEP sans DO étant rares. La ponction lombaire doit parfois être répétée, car elle se positive chez certains patients en effet après quelques mois ou années d'évolution. La découverte d'un pic monoclonal d'IgG est moins évocatrice et doit faire rechercher une hémopathie.(80)

L'index IgG est un moyen précis d'apprécier l'existence d'une synthèse intrathécale d'IgG et d'une rupture de la barrière hématoencéphalique (BHE). Il représente le rapport entre le quotient IgG LCR/sérum et le quotient albumine LCR/sérum ($N < 0,70$). Le quotient albumine est déterminé par l'existence d'une rupture de la barrière sang-LCR. Il est dépendant de l'âge. La plupart des patients atteints de SEP ont des valeurs normales de ce quotient. Des valeurs supérieures évoquent d'autres diagnostics. Le quotient IgG reflète l'existence d'une synthèse intrathécale d'IgG. Des études récentes montrent cependant qu'un profil oligoclonal des IgM du LCR peut être retrouvé chez environ la moitié des patients et aurait une valeur pronostique péjorative. (75)

Il faut souligner que chez les patients ayant présenté un syndrome cliniquement isolé et dont l'IRM met en évidence au moins deux zones d'hyper signal mais ne répond pas aux critères de Barkhof, l'existence d'une DO ou d'un index IgG élevé est considéré comme équivalente à la présence des critères de dissémination spatiale.(81)

1.3.Électrophysiologie :

L'IRM a supplanté les potentiels évoqués dans la recherche d'une dissémination des lésions dans l'espace. Ils peuvent être utiles quand la réalité de l'atteinte d'une voie de conduction n'est pas établie par la clinique. Les **potentiels évoqués visuels (PEV)** permettent d'objectiver l'atteinte du nerf optique quand il existe une latence allongée de l'onde P100. Leur étude est utile dans les formes PP quand l'IRM n'est pas suffisante pour établir le diagnostic. Les autres potentiels évoqués ont moins d'intérêt (car non spécifiques) sauf en cas de doute sur l'organicité des symptômes.(82)

2. Diagnostic positif :

De nombreux critères diagnostiques de la SEP ont été établis, mais ils se sont tous heurtés à la grande hétérogénéité et à l'absence de spécificité des signes cliniques. Cependant les progrès récents de l'imagerie cérébrale ont permis d'établir des critères de plus en plus spécifiques de la maladie et de poser désormais le diagnostic très précocement dès les premiers signes.

Dans sa démarche diagnostique, le clinicien doit s'appuyer sur trois principes :

- La dissémination des lésions dans l'espace (DIS) : les manifestations de la maladie doivent pouvoir être rapportées à au moins deux lésions distinctes du SNC.
- La preuve de la dissémination des lésions dans le temps (DIT): l'histoire de la maladie se caractérise par au moins deux événements neurologiques distincts, séparés d'au moins 1 mois.
- L'inflammation du SNC, reflétée dans l'analyse du LCS, ou par une prise de gadolinium sur l'IRM témoin de la rupture de la barrière hémato encéphalique.

Ces critères, quand ils sont retrouvés nous permettent d'affirmer le diagnostic de SEP après avoir éliminé une autre hypothèse diagnostique.

Les critères diagnostiques de la SEP ont évolué avec la révision 2017 des critères de Mc Donald. Ils requièrent toujours l'utilisation de preuves cliniques, d'imagerie et d'analyses biologiques pour documenter les concepts classiques de la dissémination spatiale (DIS) et temporelle (DIT)

des lésions inflammatoires. Les critères 2010 de McDonald ont été jugés performants pour leur utilisation en pratique clinique et pour la recherche. Cette révision a pour objectifs de simplifier ou de clarifier certains points, de permettre un diagnostic plus précoce dans des situations non retenues auparavant et de préserver la spécificité des critères 2010, en s'appuyant sur les éléments de preuve scientifique les plus récents. Cette quatrième version est le fruit du travail d'un panel élargi d'experts internationaux depuis 2016 soutenu par l'ECTRIMS et la US National MS Society.(83)

Critères de Mc Donald 2017 démontrant la DIS en IRM pour la forme rémittente-récurrente de SEP. Les lésions symptomatiques contribuent au compte des lésions au même titre que les lésions asymptomatiques :(84)

La dissémination dans l'espace peut être démontrée par l'implication d'au moins 2 des 4 régions du SNC suivantes :

- ≥ 1 lésion periventriculaire
- ≥ 1 lésion corticale ou juxta corticale
- ≥ 1 lésion sous-tentorielle
- ≥ 1 lésion médullaire

Critères de Mc Donald 2017 démontrant la DIT en IRM pour la forme rémittente-récurrente de SEP. Les lésions symptomatiques contribuent au compte des lésions au même titre que les lésions asymptomatiques :(84)

La dissémination dans le temps peut être démontrée par :

- la présence simultanée, à tout moment, de lésions prenant le contraste et de lésions ne prenant pas le contraste à l'injection de gadolinium ;
- ou l'apparition d'une lésion T2 hyper intense ou d'une lésion prenant le contraste à l'injection de gadolinium lors d'une IRM de suivi, en comparaison à une IRM de référence, quel que soit le moment de cette IRM de référence.

Critères de Mc Donald 2017 pour la forme progressive d'emblée de SEP. Les lésions symptomatiques contribuent au compte des lésions au même titre que les lésions asymptomatiques :(85)

Le diagnostic peut être porté chez les patients présentant :

- une année de progression de la maladie (déterminée rétrospectivement ou prospectivement)

ET Au moins 2 des 3 critères suivants :

- DIS cérébrale, démontrée par ≥ 1 lésion T2 dans ≥ 1 région caractéristique (periventriculaire, corticale/juxta corticale, sous-tentorielle)
- DIS médullaire, démontrée par ≥ 2 lésions T2 médullaires
- LCS positif démontré par la présence de ≥ 2 bandes oligoclonales surnuméraires.
-

Tableau V : Critères de Mc Donald 2017 pour la forme rémittente récurrente de la SEP. (Source : Pr J. de Sèze)

Présentation clinique	Données complémentaires indispensables au diagnostic de SEP rémittente
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence d'une synthèse intrathécale d'IgG
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence de bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCS

3. Diagnostic différentiel :

Les critères diagnostiques suscités précisent toujours que le diagnostic de SEP ne doit être posé qu'en l'absence de meilleure explication, laissant au neurologue l'appréciation du degré de certitude qu'il doit apporter. Ainsi, les « **drapeaux rouges** » de la SEP permettront au neurologue d'être le plus précis possible sans pour autant retarder le diagnostic positif ni multiplier les examens inutiles. Ces drapeaux rouges sont de trois ordres, démographique, clinique et para clinique.(86)

Démographique : Un **âge inférieur à 10 ans et supérieur à 60 ans** lors de la survenue des premiers symptômes est exceptionnel et représente moins de 1 % des patients pour ces deux extrêmes. Une origine **asiatique** est rare, une origine **africaine noire** exceptionnelle. Ces différents âges extrêmes et ces origines non caucasiennes doivent faire évoquer un diagnostic de neuromyéélite optique ou une autre maladie systémique.(87)

Clinique : Certains symptômes cliniques sont exceptionnellement retrouvés dans la SEP : cécité bilatérale, troubles de vigilance, crises d'épilepsie, hémiplégie, tétra ou quadriplégie complète, aphasie. D'autres sont rares mais peuvent être observés, notamment au début de la maladie : surdité brusque, paralysie faciale et vertiges rotatoire. Cependant, leur fréquence de survenue ne dépasse pas quelques pourcents.(87)

Para clinique : Deux examens clés encadrent le diagnostic positif de SEP. Le premier est l'IRM pour laquelle les critères de dissémination spatiale et temporelle sont requis. Cependant, en présence de deux poussées cliniques d'expression différente, aucun critère d'IRM n'est demandé. Ainsi, un diagnostic de SEP peut être posé avec une IRM normale mais cela reste atypique, même si environ 20 % des patients atteints de névrite optique dans l'étude ONTT ont développé une SEP malgré la normalité de l'IRM cérébrale. Dans ce cas, l'IRM médullaire peut compléter l'approche diagnostique mais avec une rentabilité assez faible. La ponction lombaire est le deuxième examen clé pour appréhender le diagnostic différentiel de SEP même si cet examen ne fait pas partie des critères diagnostiques. Ainsi, une hypercytose supérieure à 50 globules blancs/mm³ ou une hyperprotéinorachie supérieure à 1 g/l sont des éléments à l'encontre du diagnostic de SEP. L'absence de profil oligoclonal à l'électrophorèse des protéines du liquide cébrospinal sera également suspecte, notamment si l'IRM est normale, le diagnostic de SEP à l'IRM et la ponction lombaire normale étant tout à fait exceptionnel. Enfin un taux élevé d'anticorps antinucléaire conduira à rechercher attentivement des signes

cliniques de maladies autoimmunes (syndrome sec, syndrome de Raynaud, photosensibilité, arthralgies, etc.).(87)

3.1. Encéphalomyélites aiguës disséminées :

Il s'agit d'une manifestation inflammatoire du système nerveux central diffuse présumée d'origine auto-immune survenant sous la forme d'un épisode aigu, le plus souvent monophasique unique, faisant suite dans la moitié des cas environ à un épisode infectieux identifié, principalement viral des voies aériennes supérieures. Contrairement à un syndrome cliniquement isolé à risque d'évoluer vers une sclérose en plaques, la symptomatologie encéphalique est typiquement riche et au premier plan : troubles de la conscience et de la vigilance, crises d'épilepsies. À l'IRM cérébrale, l'atteinte de la substance grise, en particulier des noyaux gris centraux, est caractéristique de l'encéphalomyélite aiguë disséminée et un élément important figurant dans les critères diagnostiques.(88)

Tableau VI : Caractéristiques différentielles de l'encéphalomyélite aiguë disséminée et de la SEP. (Source : Dr J.-C. Ouallet).

Caractéristiques typiques	EMAD	Syndrome cliniquement isolé/SEP
Démographie	Fréquent chez l'enfant, plus souvent âge jeune (< 10 ans), pas de prédominance de sex-ratio	Si enfant, plus souvent les adolescents après 10 ans, prédominance féminine
Épisode infectieux précédant l'événement	Très fréquent	Assez fréquent
Encéphalopathie	Requis dans la définition des critères diagnostiques	Inhabituel
Crises d'épilepsie	Fréquentes	Rares
Durée de l'installation de l'événement neurologique	Jusqu'à 3 mois	Jusqu'à 1 mois
Évolution	Un seul événement sévère. Récupération clinique et IRM parfois spectaculaire	Poussées récurrentes
Aspects des lésions à l'IRM	Grande taille, mal limitées, « floconneuses », toutes de même âge même si les prises de contraste sont inconstantes. Disparition des lésions après 3 mois	Ovoïdes, à bord net, dans le sens des fibres, certaines d'allure ancienne (trous noirs), atrophie. Lésions séquellaires persistantes et lésions récidivantes
Localisation des lésions	Noyaux gris centraux touchés (inconstant mais très évocateur), débordant sur le cortex	Périventriculaires, juxtacorticales, pédoncules cérébelleux, corps calleux et paracalleux
Atteinte du système nerveux périphérique	Possible	Exceptionnelle
LCS	Cellularité variable (parfois plus de 50 cellules)	Moins de 50 cellules. Synthèse intrathécale d'IgG
Neuropathologie (demander coloration de la myéline +++ : Luxol Fast Blue et/ ou immunohistochimie de la MBP)	Démyélinisation limitée en manchon périartériolaire Inflammation avec infiltrats lymphocytaires. Astroglie activée juxtacorticale extensive	Lésions démyélinisantes à bord net ovoïdes ou en plaques. Prédominance de macrophages

3.2. Maladies du spectre de la neuromyéélite optique (maladie de DEVIC) :

Classiquement, il s'agit d'un syndrome monophasique associant en moins de 2 ans une myélite sévère et une atteinte bilatérale simultanée ou successive des nerfs optiques. L'article publié par Wingerchuk et al. a permis de montrer qu'une définition moins stricte devait être appliquée : névrite optique unilatérale et myélite survenant à moins de 2 ans de distance sans autre atteinte du névraxe ou névrite optique bilatérale et myélite survenant à plus de 2 ans de distance sans autre atteinte du névraxe. L'IRM de l'encéphale est normale alors que des lésions sont retrouvées sur la moelle (plusieurs segments vertébraux) et les nerfs optiques. Il existe fréquemment une pleïocytose dans le LCR mais une distribution oligoclonale n'est retrouvée que dans un cas sur trois. Le décès est fréquemment lié à une défaillance respiratoire. Les données pathologiques montrent des lésions de type vascularite faisant intervenir l'immunité humorale, ce qui laisse penser qu'il s'agit d'une affection différente de la SEP. Récemment le dosage d'un anticorps spécifique a été proposé, il s'agit de l'Ac anti aquaporine 4 (antiAQP4). Ce test a une sensibilité de 70 % et une spécificité de 90 %.(89)

3.3. Maladie du spectre des anticorps anti MOG :

Autrefois, on considérait la maladie du spectre des anticorps anti-MOG (MOGAD) comme une forme particulière de sclérose en plaques. Aujourd'hui, après la découverte de certains auto-anticorps, elle est reconnue comme une maladie à part entière. Comme la SEP, cette maladie auto-immune attaque le système nerveux central. Toutefois, elle présente quelques différences avec la Sclérose en plaques (SEP) et doit en partie être traitée par d'autres thérapies spécifiques.(90)

Comme la MOGAD n'est pas encore bien définie, la différenciation et le diagnostic sont souvent difficiles, surtout lorsqu'il s'agit de la distinguer de la SEP ou de la NMO. Le diagnostic comprend la recherche d'anticorps anti-MOG.(90)

3.4. Leucodystrophies de l'adulte :

Les maladies de la substance blanche de l'adulte d'origine génétique sont nombreuses. Elles doivent être suspectées devant une démyélinisation extensive, symétrique, généralement non rehaussées par le gadolinium. Deux grands groupes les opposent : les maladies vasculaires et les maladies métaboliques.(91)

Les arguments devant faire évoquer une maladie de la substance blanche d'origine vasculaire et génétique sont : un âge inférieur à 50 ans, l'absence de facteurs de risque vasculaire et l'absence de cardiopathie emboligène. La maladie la plus fréquente est la maladie de CADASIL. Il s'agit d'une maladie autosomale dominante, ayant comme symptômes cliniques des accidents lacunaires à répétition, une démence de type sous corticale, associée à des migraines avec aura et des états psychiatriques, de dépression, voire de mélancolie ou état maniaque.(91)

Les leucodystrophies métaboliques sont secondaires à des erreurs congénitales du métabolisme. Leur diagnostic nécessite une confirmation moléculaire. Les principaux aspects devant faire évoquer une maladie métabolique sont les suivants : hyper signaux symétriques sur les séquences pondérées T2, caractère extensif de la démyélinisation, absence de rehaussement des lésions après injection de gadolinium, atteinte sélective de certaines structures de la substance blanche : atteinte préférentielle de la substance blanche du lobe frontal ou pariétal, atteinte élective des fibres corticospinales, du corps calleux, respect ou atteinte des fibres en U, absence de lésions de petite taille ou de forme ovoïde ; atteinte du tronc cérébral ou des lobes cérébelleux.(91)

3.5. Syndrome de CLIPPERS :

Le syndrome de CLIPPERS (chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) est une pathologie inflammatoire du SNC, décrite en 2010, évoluant par poussées, caractérisée par une inflammation lymphocytaire chronique avec rehaussement périvasculaire, répondant aux corticostéroïdes. Le tableau clinique est dominé par l'installation subaiguë de signes cérébelleux et du tronc cérébral. Une atteinte médullaire associée est possible. L'imagerie par résonance magnétique cérébrale révèle des lésions protubérantielles périvasculaires rehaussées après injection de contraste. La biopsie, lorsqu'elle est réalisée, montre des infiltrats lymphocytaires angiocentriques prédominant sur les lymphocytes T. Les diagnostics différentiels d'étiologies infectieuses, les lymphomes du SNC et la sarcoïdose doivent être écartés.(92)

3.6. Syndrome de Susac :

Le syndrome de Susac est une triade clinique rare et probablement sous-diagnostiquée, associant encéphalopathie, occlusions de branches d'artères rétiniennes et hypoacousie, causées par une micro angiopathie d'étiologie indéterminée.(93)

Pendant la phase aiguë d'encéphalopathie, l'IRM montre typiquement des hyper signaux T2 multiples et des prises de contraste, dans les régions supra et infra tentorielles, et dans les structures de substance blanche et grise. L'atteinte du corps calleux est un élément prédominant et affecte typiquement les fibres calleuses centrales en épargnant la périphérie.(93)

3.7. Les vascularites :

Le SNC peut être affecté dans 20 à 40 % des vascularites systémiques, entraînant des accidents vasculaires cérébraux, des hémorragies méningées ou intra parenchymateuses, des encéphalopathies, des crises épileptiques, des tableaux de méningites ou méningoencéphalites.(94)

Les vascularites nécrosantes, périartérite noueuse, syndrome de Churg et Strauss, poly angéite microscopique, maladie de Kawasaki, peuvent concerner le SNC parmi l'atteinte d'autres organes caractéristiques.

Dans la granulomatose de Wegener, l'atteinte du SNC peut être secondaire à une vascularite focale ou à la compression ou l'ischémie secondaire à l'invasion granulomateuse. L'artérite à cellules géantes de Horton est une vascularite des branches extra crâniennes de l'aorte, l'atteinte des vaisseaux intracrâniens est rare.(95)

3.8. Maladie de Behçet :

La maladie de Behçet est une pathologie inflammatoire multi systémique d'étiologie inconnue qui affecte les artères et les veines de toutes tailles, qui pose un vrai problème de diagnostic différentiel avec la SEP, caractérisée par des épisodes d'uvéites et vascularite rétinienne, érythèmes noueux, lésions cutanées telles qu'une pseudo folliculite, ulcères oraux et génitaux récurrents. Une association fréquente avec HLAB 51 a été rapportée, les hommes sont touchés 2,8 fois plus fréquemment que les femmes. L'atteinte du SNC est présente chez 10 à 20% des patients atteints de maladie de Behçet, conséquence soit d'une méningoencéphalite qui implique surtout le tronc cérébral, soit d'une vascularite à prédominance veineuse, soit par les deux mécanismes.(96)

Cette atteinte est rarement révélatrice. Le neuro Behçet commence en général entre 20 et 40 ans. Le délai moyen entre le début des signes systémiques et l'installation des signes neurologiques est de trois à six ans.(97)

3.9. Sarcoïdose :

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire systémique caractérisée par la formation de granulomes épithélioïdes. L'atteinte granulomateuse peut être méningée. Les lésions sont localisées préférentiellement au niveau de la base du crâne. L'atteinte leptoméningée focale ou diffuse sous forme de nodule ou de plaques rehaussées par le produit de contraste est évocatrice mais non spécifique. L'atteinte parenchymateuse est le plus souvent periventriculaire et hypothalamique.(87)

3.10. Lupus érythémateux disséminé et autres maladies auto-immunes:

Les maladies auto-immunes systémiques (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren, sclérodermie, etc.) peuvent s'accompagner de lésions multiples de la substance blanche cérébrale. Cependant, les lésions sont le plus souvent de type vasculaire et de petite taille, localisées dans les régions sous-corticales et non rehaussées par le produit de contraste. Ces pathologies systémiques, en particulier le syndrome de Gougerot-Sjögren, peuvent se compliquer de myélite. Le caractère en général étendu de la lésion, l'absence fréquente de synthèse intrathécale et les signes associés sont évocateurs.(87)

VIII. FORMES PARTICULIERES :

1. **Forme pédiatrique :**

La sclérose en plaques de début pédiatrique est une maladie rare, et concerne environ 5 à 10% des patients atteints de sclérose en plaques (0,2 à 0,4% avant 10 ans), avec 25 à 30 nouveaux cas par an en France, et un âge moyen de 11-12 ans.(98)

L'évolution se fait, dans la très grande majorité des cas, par poussées (forme rémittente-récurrente).(99)

Les mécanismes à l'origine de la maladie semblent être similaires à ceux de la sclérose en plaques chez l'adulte, mais la façon dont s'exprime la maladie peut être un peu différente. En effet, la fréquence des poussées est souvent plus importante chez l'enfant que chez l'adulte. En revanche, la récupération des poussées semble plus rapide, et la progression vers le handicap plus lente.(99)

Les symptômes neurologiques sont variables, et sont similaires à ceux de l'adulte chez l'adolescent, mais peuvent également présenter des différences chez l'enfant de moins de 10 ans. En effet, les jeunes enfants, peuvent plus volontiers présenter une altération de l'état de conscience et présenter plusieurs symptômes simultanément.(98)

La récupération, après une poussée, est le plus souvent excellente. Il faut cependant rester très vigilant sur la possibilité de séquelles invisibles, et notamment la fatigue et les problèmes de concentration ou de mémorisation pouvant impacter la scolarité de l'enfant.(100)

L'IRM cérébrale et médullaire est un examen très important dans le diagnostic, mettant en évidence des anomalies (lésions de la substance blanche) dont l'aspect et la localisation sont typiques Une étude du liquide céphalorachidien est le plus souvent réalisée, mettant en évidence une réaction inflammatoire et permettant d'éliminer des diagnostics différentiels.(100)

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments répondant à des critères internationaux.(100)

Le traitement de la poussée est similaire à celui de l'adulte et repose sur des perfusions de corticoïdes (à forte dose, adaptée au poids de l'enfant).(101)

Les traitements de fond utilisés pour réduire l'activité de la maladie dans la SEP de l'enfant sont les mêmes que ceux indiqués en cas de SEP de l'adulte, avec une efficacité proche. Cependant, peu d'études s'intéressent spécifiquement à la SEP de l'enfant et peu de médicaments disposent aujourd'hui d'une autorisation de mise sur le marché. Les traitements injectables, interférons (REBIF, AVONEX) et acétate de glatiramere (COPAXONE), sont utilisés en première intention, avec une baisse d'environ 30% de survenue de nouvelles poussées dans l'année. Depuis 2018, le Fingolimod (GILENYA) est également disponible pour les patients âgés de 10 ans et plus, dans le cas où un traitement de première ligne n'est pas suffisant, ou dans les formes très actives de la maladie. La prise en charge des symptômes est également indispensable, et une attention toute particulière doit être portée à la recherche de troubles cognitifs (difficultés d'attention, de concentration, de mémorisation, de planification des tâches) et leur impact sur la scolarité. Des aménagements pourront être mis en place si nécessaire.(101)

2. Sclérose en plaques de la femme enceinte :

Actuellement, les femmes et les hommes atteints de SEP ne sont plus comme au siècle dernier découragés d'avoir des enfants, même si de nombreux points comme la poursuite des traitements, les complications pendant la grossesse ou l'accouchement sont encore controversés. La gestion des traitements symptomatiques et de fond suivent généralement un cadre légal de prescription mais le parcours de soin courant nécessite en amont de la grossesse une réflexion sur le risque médicamenteux.(102)

A- La grossesse n'est pas déconseillée chez les patientes atteintes de sclérose en plaques (Grade B).

B- La planification d'une grossesse doit être privilégiée pendant une période d'inactivité de la sclérose en plaques d'au moins 12 mois (Grade C).

C- Il est recommandé de discuter de la planification d'une grossesse chez les patientes atteintes de sclérose en plaques **lors d'une consultation avec le neurologue**: adaptation des traitements de fond et symptomatiques et des autres prises en charge, dont la mise à jour des vaccinations (Opinion d'Experts).

D1- Il est recommandé d'aborder régulièrement le désir de maternité et la contraception chez les patientes atteintes de sclérose en plaques en âge de procréer (Opinion d'experts).

D2. Il est recommandé de tenir compte du projet de grossesse des patientes atteintes de sclérose en plaques **dans le choix du traitement de fond** (Opinion d'experts)

E- Les recommandations pour la population générale du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français* concernant les suppléments vitaminiques anténatales s'appliquent aux patientes atteintes de sclérose en plaques (Opinion d'experts).

Figure 20 :Planification d'une grossesse chez une femme ayant une SEP.(102)

A- Une **consultation neurologique dédiée aux interactions entre grossesse et sclérose en plaques est recommandée** au cours de la grossesse (Opinion d'experts).

B- Il est recommandé de réaliser chez les patientes atteintes de sclérose en plaques le **suivi obstétrical préconisé en population générale** (Grade B).

C1- Il est recommandé de **ne pas réaliser d'IRM systématique** au cours de la grossesse chez les patientes atteintes de sclérose en plaques (Opinion d'experts).

C2- Si la situation le justifie, une **IRM peut être réalisée au cours de la grossesse** (Grade B).

C3- **Si le recours au gadolinium est indispensable, son utilisation est possible** au cours de la grossesse quel que soit son terme, en évitant les sels de gadolinium linéaires (Opinion d'experts).

D- Il est recommandé d'organiser dès le début de la grossesse une **prise en charge pluridisciplinaire et coordonnée adaptée au handicap** pour les patientes atteintes de sclérose en plaques (Opinion d'experts).

Figure 21 : Suivi recommandé au cours de la grossesse et dans le post-partum chez une femme ayant une SEP.(102)

A- Les **recommandations en population générale pour l'orientation vers une maternité de type particulier** s'appliquent aux patientes atteintes de sclérose en plaques (Opinion d'experts).

B- Les **recommandations en population générale pour le déclenchement programmé de l'accouchement** s'appliquent aux patientes atteintes de SEP (Opinion d'experts).

C- Les **indications d'accouchement par césarienne en population générale** s'appliquent aux patientes atteintes de sclérose en plaques, quel que soit le niveau de handicap. (Opinion d'experts)

D- Les **indications de rééducation périnéale du post-partum en population générale** s'appliquent aux patientes atteintes de SEP (Opinion d'experts).

Figure 22 : Modalités d'accouchement recommandées chez une femme ayant une SEP.(102)

A- Il est recommandé de proposer aux patientes atteintes de SEP les **mêmes modalités d'analgésie/anesthésie pour l'accouchement qu'en population générale** (grade C).

Figure 23 :Les modalités d'analgésie/anesthésie recommandées pour l'accouchement.(102)

A- Il est recommandé de **ne pas administrer de traitement préventif des poussées du post-partum**

A1- par corticoïdes (grade B)

A2- par immunoglobulines intraveineuses (grade B)

A3- par hormones sexuelles (grade A)

B- S'ils ont été arrêtés, une **reprise précoce après l'accouchement des traitements immunoactifs** est recommandée chez les patientes atteintes de SEP. (Opinion d'experts)

Figure 24 : Prévention spécifique des poussées du post-partum.(102)

A- **L'allaitement n'est pas déconseillé** chez les patientes ayant une SEP (Grade B).

B- Il est recommandé de **discuter de l'allaitement et du moment de la reprise du traitement immunoactif** chez les patientes atteintes de SEP lors d'une consultation avec le neurologue, en tenant compte du choix de la patiente et de l'activité de la maladie (Opinion d'experts).

Figure 25 : L'allaitement chez les personnes atteintes de SEP.(102)

A- En cas de poussée lors de la grossesse, **l'utilisation de méthylprednisolone en cure courte à fortes doses est possible** (Grade B).

B- **Au cours du premier trimestre de grossesse**, il est recommandé de **limiter l'utilisation de méthylprednisolone au traitement d'une poussée sévère** (Opinion d'experts).

C- Il est recommandé de **ne pas utiliser d'immunoglobulines intraveineuses** dans le traitement des poussées (Grade B).

D- **Il est possible d'utiliser les thérapeutiques d'aphérèse** (échanges plasmatiques /immunoabsorption) en cas de poussée sévère ne répondant pas à la méthylprednisolone (Grade B)

E- En cas de poussée de SEP, **l'utilisation de méthylprednisolone est possible chez les femmes allaitantes**. Il est recommandé de respecter un **délai de 4 heures** après la prise orale ou la fin de la perfusion, avant la reprise de l'allaitement (Grade C).

F- Le recours aux thérapeutiques d'aphérèse (échanges plasmatiques /immunoabsorption) est possible pendant l'allaitement chez les patientes atteintes de sclérose en plaques. Il est recommandé d'y recourir en cas de poussées sévères ne répondant pas à la méthylprednisolone (Grade C).

Figure 26 : Traitement d'une poussée pendant la grossesse et pendant l'allaitement.(102)

Tableau VII : Traitement par interféron Beta pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)

RCP	Recommandation SFSEP - Grossesse	Recommandation SFSEP - Allaitement
<p>Si l'état clinique de la patiente le nécessite, l'utilisation d'un interféron bêta peut être envisagée pendant la grossesse.</p> <p>L'interféron bêta peut être utilisé pendant l'allaitement.</p>	<p>1. Le traitement par interférons bêta peut être poursuivi jusqu'au diagnostic de grossesse (Grade B) et pendant la grossesse si l'activité de la maladie le nécessite (Grade B).</p> <p>2. La poursuite des interférons bêta chez l'homme en cas de projet de grossesse du couple est autorisée (Grade C).</p>	<p>L'allaitement est possible chez les patientes traitées par interférons bêta (Résumé des Caractéristiques du Produit).</p>

Tableau VIII : Traitement par acétate de glatiramère pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)

RCP	Recommandation SFSEP - Grossesse	Recommandation SFSEP - Allaitement
<p>Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'acétate de glatiramer pendant la grossesse hormis dans les cas où le risque encouru par la mère est supérieur à celui encouru par le fœtus.</p> <p>Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par acétate de glatiramer, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.</p>	<p>1. Le traitement par acétate de glatiramère peut être poursuivi jusqu'au diagnostic de grossesse (Grade B) et pendant la grossesse si l'activité de la maladie le nécessite (Grade B).</p> <p>2. La poursuite de l'acétate de glatiramère chez l'homme en cas de projet de grossesse du couple est autorisée (Grade C).</p>	<p>L'allaitement est possible chez les patientes traitées par acétate de glatiramère (Grade C).</p> <p><i>* Le libellé du RCP a été modifié après les cotations et mentionne à présent la possibilité d'allaiter sous acétate de glatiramer.</i></p>

Tableau IX : Traitement par le tériflunomide pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)

RCP	Recommandation SFSEP - Grossesse	Recommandation SFSEP - Allaitement
<p>Le tériflunomide est contre-indiqué en cas de grossesse.</p> <p>Le tériflunomide est contre-indiqué pendant l'allaitement.</p>	<p>1. Il est recommandé pour la femme d'interrompre le tériflunomide et d'effectuer une procédure d'élimination accélérée avant la conception (Résumé des Caractéristiques du Produit).</p> <p>2. Il est recommandé de maintenir la contraception de la femme tant que le dosage sanguin du tériflunomide est supérieur à 0,02 mg/L (Opinion d'experts).</p> <p>3. L'utilisation du tériflunomide est contre-indiquée chez la femme pendant la grossesse (Résumé des Caractéristiques du Produit).</p> <p>4. La poursuite du tériflunomide chez l'homme en cas de projet de grossesse du couple peut être autorisée (Grade C).</p>	<p>L'allaitement est contre-indiqué chez les patientes traitées par tériflunomide (Résumé des Caractéristiques du Produit).</p>

Tableau X : Traitement par le natalizumab pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)

RCP	Recommandation SFSEP - Grossesse	Recommandation SFSEP - Allaitement
<p>Le natalizumab ne devrait être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de réelle nécessité. En cas de grossesse débutant sous natalizumab, l'arrêt du natalizumab devrait être envisagé.</p> <p>L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par le natalizumab.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Le traitement par natalizumab peut être poursuivi jusqu'au diagnostic de grossesse (Grade B). 2. Il est recommandé de discuter du maintien ou non du traitement pendant la grossesse en réunion de concertation (Opinion d'expert). 3. L'espacement des doses peut être discuté au cours de la grossesse (Opinion d'expert). 4. Le traitement par natalizumab peut être poursuivi au cours des deux premiers trimestres de la grossesse (Grade B). 5. La poursuite ou reprise du natalizumab au cours du troisième trimestre de la grossesse peut être discutée quand la sévérité de la pathologie le justifie (Grade C). 6. En cas d'arrêt du traitement, il est recommandé de reprendre au plus tôt le natalizumab après l'accouchement (Grade C). 7. La poursuite du natalizumab chez l'homme en cas de projet de grossesse du couple est autorisée (Opinion d'experts). 	<p>L'allaitement peut être envisagé chez les patientes traitées par natalizumab (Opinion d'experts).</p>

Tableau XI : Traitement par le fingolimod pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)

RCP	Recommandation SFSEP - Grossesse	Recommandation SFSEP - Allaitement
<p>Le fingolimod est contre-indiqué pendant la grossesse. Le fingolimod doit être arrêté 2 mois avant un projet de grossesse.</p> <p>Les femmes traitées par fingolimod ne doivent pas allaiter.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Le fingolimod est contre-indiqué pendant la grossesse (Grade B). Le traitement doit être arrêté avant la grossesse (Grade B). 2. Un délai de 2 mois est nécessaire entre la dernière prise de fingolimod et l'arrêt de la contraception (Résumé des Caractéristiques du Produit). 3. Il est recommandé d'effectuer un relai vers un autre traitement de fond compatible avec la grossesse (Opinion d'experts). 4. Il est recommandé que le choix de ce relai soit discuté en réunion de concertation (Opinion d'expert). 5. La poursuite du fingolimod chez l'homme en cas de projet de grossesse du couple est autorisée (Opinion d'experts). 	<p>L'allaitement est contre-indiqué chez les patientes traitées par fingolimod (Résumé des Caractéristiques du Produit).</p>

Tableau XII : Traitement par le rituximab pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)

RCP	Recommandation SFSEP - Grossesse	Recommandation SFSEP - Allaitement
<p>Le Rituximab doit être évité pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.</p> <p>Il est conseillé aux femmes d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par Rituximab.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Il est recommandé de ne pas utiliser les anti-CD20 pendant la grossesse (Résumé des Caractéristiques du Produit). 2. Un délai d'au moins 2 mois est recommandé entre la dernière perfusion d'anti-CD20 et l'arrêt de la contraception (Opinion d'experts). 3. Un espacement des perfusions peut être envisagé pour allonger la période possible de conception (Opinion d'experts). 4. L'administration exceptionnelle des anti-CD20 au cours de la grossesse peut être discutée si le contrôle de la sclérose en plaques le nécessite, en l'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante (Opinion d'experts). 5. Il est recommandé que l'administration exceptionnelle des anti-CD20 au cours de la grossesse soit discutée en réunion de concertation (Opinion d'expert). 6. La poursuite des anti-CD20 chez l'homme en cas de projet de grossesse du couple est autorisée (Opinion d'experts). 	<p>L'allaitement peut être envisagé chez les patientes traitées par rituximab (Opinion d'experts).</p>

Tableau XIII : Traitement par l'ocrelizumab pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)

RCP	Recommandation SFSEP - Grossesse	Recommandation SFSEP - Allaitement
<p>L'ocrelizumab doit être évité pendant la grossesse sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.</p> <p>Il est conseillé aux femmes d'interrompre l'allaitement pendant le traitement par ocrelizumab.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Il est recommandé de ne pas utiliser les anti-CD20 pendant la grossesse (Résumé des Caractéristiques du Produit). 2. Un délai d'au moins 2 mois est recommandé entre la dernière perfusion d'anti-CD20 et l'arrêt de la contraception (Opinion d'experts). 3. Un espacement des perfusions peut être envisagé pour allonger la période possible de conception (Opinion d'experts). 4. L'administration exceptionnelle des anti-CD20 au cours de la grossesse peut être discutée si le contrôle de la sclérose en plaques le nécessite, en l'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante (Opinion d'experts). 5. Il est recommandé que l'administration exceptionnelle des anti-CD20 au cours de la grossesse soit discutée en réunion de concertation (Opinion d'expert). 6. La poursuite des anti-CD20 chez l'homme en cas de projet de grossesse du couple est autorisée (Opinion d'experts). 	<p>L'allaitement peut être envisagé chez les patientes traitées par ocrelizumab et rituximab (Opinion d'experts).</p>

Tableau XIV : Traitement par la mitoxantrone pendant la conception, la grossesse ou l'allaitement.(102)

RCP	Recommandation SFSEP - Grossesse	Recommandation SFSEP - Allaitement
L'utilisation de la mitoxantrone est contre-indiquée au cours de la grossesse et de l'allaitement ainsi que chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.	<p>1. La mitoxantrone est contre-indiquée pendant la grossesse (Grade B).</p> <p>2. Un délai de 4 mois est nécessaire entre la dernière perfusion de mitoxantrone et l'arrêt de la contraception (Résumé des Caractéristiques du Produit).</p> <p>3. Chez l'homme en cas de projet de grossesse du couple, il est recommandé d'attendre 6 mois après la fin du traitement par mitoxantrone pour envisager une conception (Opinion d'experts).</p> <p>4. Il est recommandé de discuter du risque d'altération de la fertilité en lien avec la mitoxantrone chez la femme comme chez l'homme, et d'envisager des mesures de préservation des gamètes (Opinion d'experts).</p>	L'allaitement est contre-indiqué chez les patientes traitées par mitoxantrone (Résumé des Caractéristiques du Produit).

3. La sclérose en plaques du sujet âgé :

La sclérose en plaques (SEP) de début tardif, décrite comme l'apparition des premiers symptômes cliniques neurologiques, le plus souvent après l'âge de 50 ans reste une forme clinique de la pathologie encore mal connue. Ainsi, la description de cette entité nosologique est plutôt récente, notamment du fait de sa présentation particulière. Certaines caractéristiques contrastent avec celles classiquement décrites dans la sclérose en plaques du sujet jeune, et méritent d'être mieux connues. Toutefois, dans ce contexte, le diagnostic de sclérose en plaques est un diagnostic ne devant être porté qu'après avoir éliminé l'ensemble des diagnostics différentiels, plus fréquemment rencontrés dans la seconde moitié de la vie.(103)

On observe, par rapport à la population de SEP de début non tardif, une proportion plus importante de formes progressives (définies par une progression des symptômes sur une période d'au moins 1 an, avec plus ou moins des poussées surajoutées), et plus particulièrement même de formes primaires progressives (PP). On observe plus d'hommes que de femmes présentant des formes primaires progressives de SEP. D'après, le seuil de manifestations cliniques pourrait être relativement élevé, ce qui laisse suspecter que les formes PP pourraient être en fait des formes rémittentes ou secondairement progressives dont les poussées ont été pauci ou

asymptomatiques passées inaperçues et que la maladie ne se révèle qu'à la phase progressive avec un handicap déjà installé.(52)

Le mode de révélation est le plus souvent mono symptomatique : l'atteinte motrice est plus fréquente (notamment les para parésies), tout comme l'atteinte cérébelleuse, que chez les SEP non tardives. En revanche, on retrouve une prévalence moindre des neuropathies optiques et des atteintes sensitives. À noter que la plupart des études portant sur la SEP de révélation tardive montrent que le score EDSS au moment du diagnostic est plus sévère que pour les SEP de l'adulte jeune, compris le plus souvent entre 3 et 5 avec même d'après près de 30 % des patients ayant un EDSS supérieur ou égal à 6. Cela est à rapporter à la clinique car il s'agit le plus souvent de SEP primaires progressives, entraînant souvent un handicap plus précoce que les formes rémittentes régressives.(103)

Tableau XV : Tableau comparatif entre la SEP classique et la SEP de début tardif.(96)

	SEP classique « vieillissante »	SEP de début tardif
Âge de début	Entre 20 et 40 ans	> 50 ans
Mode de révélation	Neuropathie optique+++ Troubles sensitifs	Atteinte motrice (paraparésie+++) Syndrome cérébelleux
Forme clinique	Rémittente récurrente	Primaire progressive
IRM cérébrale et médullaire	Lésions supra-tentorielles++ Prise de contraste fréquente	Lésions médullaires++ Moins de prises de contraste Hypersignaux sus-tentoriels moins spécifiques (leucoaraïose++)
LCR	Pléiocytose fréquente Hyperprotéinorachie et bandes oligoclonales	Pléiocytose moins fréquente Hyperprotéinorachie et bandes oligoclonales
Potentiels évoqués	Allongement de latence et/ou baisse d'amplitude	Anomalies moins spécifiques avec l'âge
Traitement	Bonne réponse des poussées à la corticothérapie	Moindre réponse à la corticothérapie
Évolution	Atteinte EDSS = 6 en 27 ans d'évolution en moyenne	Progression plus rapide (en moyenne, 17 ans vers EDSS = 6)

SEP : sclérose en plaques.

IX. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Bien qu'il n'existe pas actuellement de traitement curatif de la sclérose en plaques (SEP), des traitements existent pour traiter les poussées, ralentir la progression de la maladie, améliorer ou limiter les symptômes et contribuer à maintenir la qualité de vie. Le traitement de la SEP est un processus continu qui commence par la prise en charge des premiers symptômes et des poussées ultérieures, et se poursuit tout au long de la maladie. En fonction des situations cliniques, différentes approches thérapeutiques peuvent être prescrites. Nous aborderons ici les traitements médicamenteux utilisés pour la prise en charge des poussées et les traitements de fond visant à modifier l'évolution de la maladie.(104)

Cependant la prise en charge des patients atteints de SEP ne se limite pas aux traitements médicamenteux. La SEP est une maladie complexe qui nécessite une approche coordonnée et multidisciplinaire. Cette équipe pluridisciplinaire comprend des neurologues expérimentés dans le traitement de cette maladie, des médecins de médecine physique et réadaptation, des infirmiers, des kinésithérapeutes, des ergothérapeutes, des orthophonistes, des psychologues et neuropsychologues, des diététiciens, d'autres spécialistes médicaux (par exemple, des urologues) et des travailleurs sociaux.(104)

1. Traitement des poussées de la sclérose en plaques :

Le traitement des poussées repose sur des cures de courte durée de corticostéroïdes à fortes doses administrés par voie intraveineuse (IV) ou orale. L'essai américain sur les névrites optiques inflammatoires (étude ONTT) a établi l'efficacité des corticostéroïdes IV et a montré que les corticoïdes oraux à doses usuelles (1 à 1,5 mg/kg par jour)étaient inefficaces.(105)

Le traitement habituel repose sur des cures de 3 à 5 jours de méthylprednisolone IV. Un régime désodé et pauvre en sucre est recommandé. Le relais par de petites doses de corticoïdes oraux est discuté. Un bilan sanguin doit être réalisé avant la cure (numération, ionogramme, glycémie). Il existe des contre-indications cardiaques (troubles du rythme) et des précautions doivent être prises en cas de troubles psychiatriques ou de diabète. La méthylprednisolone orale à la même dose (1 g par jour pendant 3 à 5 jours) a montré une efficacité comparable (selon l'étude française COPOUSEP). Environ 40 % des patients gardent une séquelle significative des poussées trois mois après l'événement neurologique et 10 % environ n'ont pas récupéré au minimum un point sur le score fonctionnel le plus altéré par la poussée à 28 jours après un

traitement corticoïde à forte dose bien conduit (éventuellement après retraitement). La possibilité de traiter une seconde fois par méthylprednisolone à forte dose semble montrer un bénéfice dans certains cas.(105)

L'indication à un traitement complémentaire de la poussée se pose cependant, particulièrement en cas de déficit réfractaire, et de nombreux centres utilisent les échanges plasmatiques (plus rarement des perfusions d'immunoglobulines), le plus souvent après la réalisation de cinq à dix perfusions de méthylprednisolone à haute dose, comme cela est rapporté par certains avis d'experts dans la littérature.(105)

Les échanges plasmatiques sont le traitement le plus utilisé par les centres spécialisés en cas de poussée réfractaire invalidante malgré un traitement corticoïde bien conduit, comme l'a montré une étude ayant interrogé 581 centres spécialisés dans la prise en charge de la sclérose en plaques.(99)

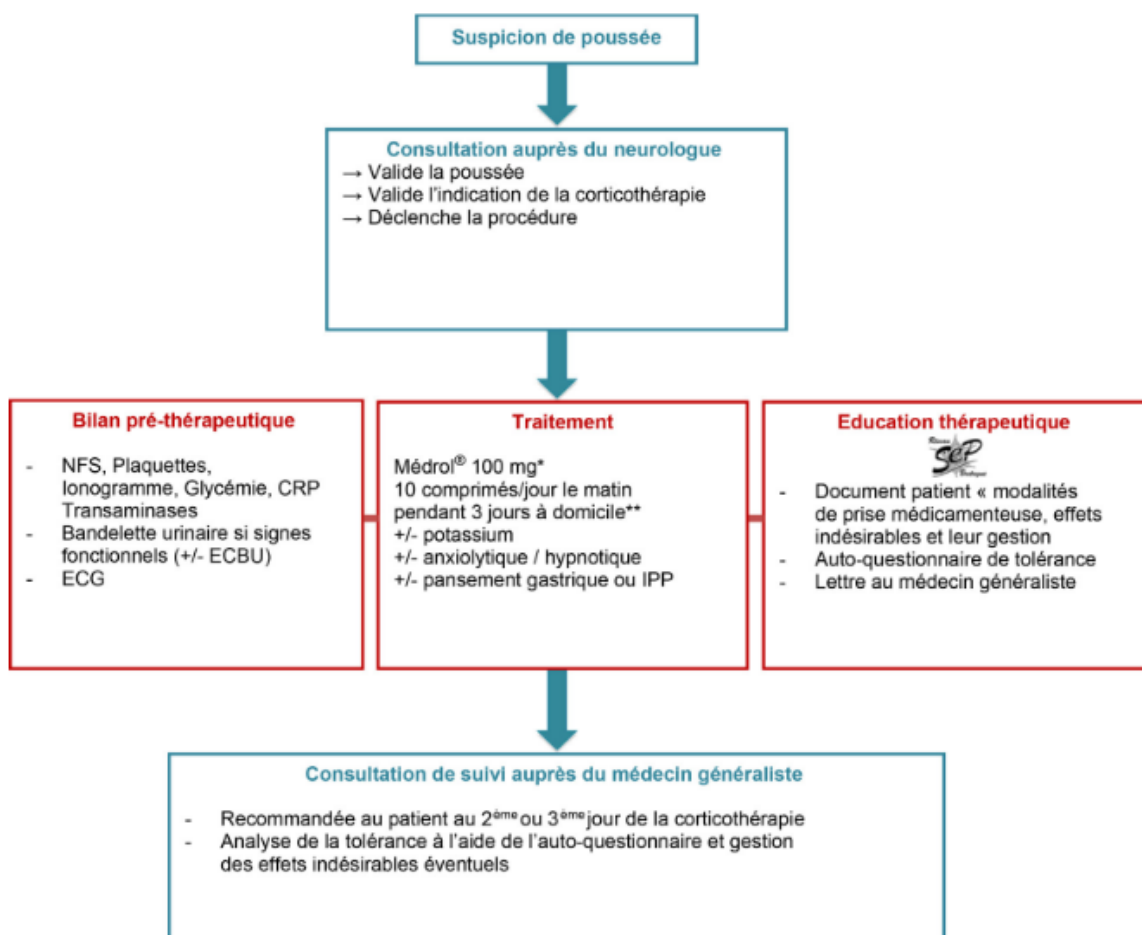


Figure 27 : Parcours de soin en cas de poussée de SEP proposé dans le Réseau SEP-Bretagne(Source : Réseau SEP-Bretagne.)

2. Traitements de fond de la sclérose en plaques :

2.1. Armes thérapeutiques :

Depuis plus de 20 ans, le nombre de traitements de fond disponible pour la SEP est en grande expansion, amenant à réaliser de plus en plus fréquemment des changements de traitements. Plusieurs médicaments ont désormais une indication dans le traitement de la SEP du fait d'une action sur les poussées de la maladie et les lésions observées à l'IRM.(106)

L'interféron-bêta et l'acétate de glatiramère réduisent le risque de survenue d'une poussée et l'apparition de nouvelles lésions en IRM. Plus récemment, les avancées en immunothérapie ont conduit à l'utilisation d'un nouvel anticorps monoclonal, le natalizumab qui agit sur les poussées et sur le risque de progression du handicap à court terme.(106)

Enfin, plusieurs essais thérapeutiques évaluant l'efficacité d'autres anticorps monoclonaux ou d'immunosuppresseurs, sont en cours dans cette affection. Parallèlement, des stratégies de remyélinisation et de neuroprotection sont en cours de développement.(106)

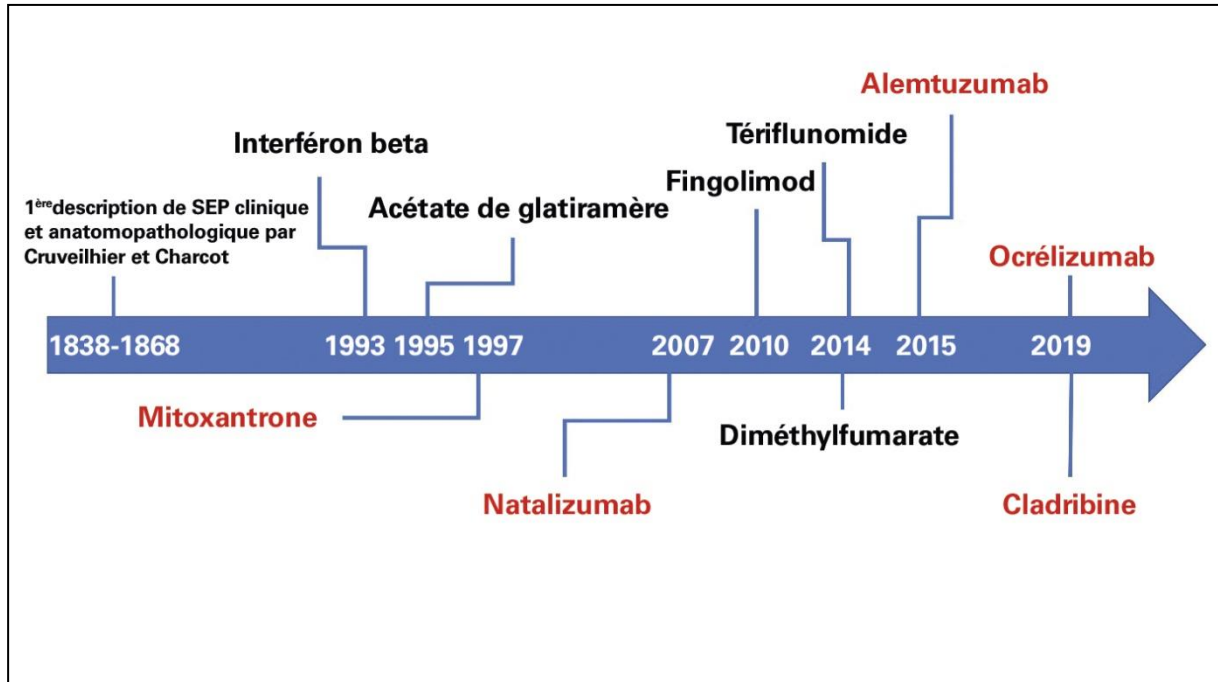


Figure 28 : Historique des traitements de la SEP.(106)

A. Les immunomodulateurs :

Les immunomodulateurs de première génération (interférons-bêta et acétate de glatiramère) sont disponibles depuis 1995 en France. Leur efficacité en termes de réduction de la fréquence des poussées et du nombre de lésions à l'IRM ainsi que leur tolérance à long terme sont bien connues.

A.1. Les interférons bêta : Les IFN sont une famille de cytokines découverte en 1957 par Isaac et Lindenman. L'IFN-bêta-1b a été le premier traitement qui modifie la maladie, commercialisé en 1993 aux États-Unis puis en 1996 en Europe. Trois formulations d'IFN-bêta sont utilisées pour le traitement de la sclérose en plaques : deux IFN-bêta-1a et un IFN-bêta-1b. Les trois IFN-bêta commercialisés ont montré contre placebo une réduction significative du nombre de poussées (d'environ 30 %) et de l'activité IRM (réduction de 50 % du nombre de lésions rehaussées par le gadolinium).(107)

Deux IFN-bêta-1a sont commercialisés : Rebif® 22 µg ou 44 µg en trois injections sous-cutanées par semaine et Avonex® 30 µg en une injection intramusculaire par semaine.(107)

L'IFN-bêta-1b est commercialisé sous deux noms : Betaferon® et Extavia®. Il s'administre à la dose de 250 µg par voie sous-cutanée un jour sur deux. (107)

Le mécanisme d'action des IFN-bêta n'est pas complètement connu. Ces traitements immunomodulateurs inhibent la présentation de l'antigène, induisent une diminution de production par les lymphocytes T d'IFN-gamma. Les IFN-beta favorisent également le shift des LT-helper-1 vers LT-helper-2 en termes de production de cytokines et réduisent l'entrée des LT dans le système nerveux central.(108)

Les effets secondaires comprennent des syndromes pseudo grippaux (le plus fréquent), des réactions au site d'injection, des leucopénies, des perturbations du bilan hépatique, et des dysfonctions thyroïdiennes (1/4 d'hypothyroïdie, 1/5 d'hyperthyroïdie) qui ne s'accompagneraient que très rarement de signes cliniques et seraient le plus souvent régressives. De façon exceptionnelle, une hypothyroïdie clinique ou une hyperthyroïdie peut survenir. Concernant la grossesse, les IFN-bêta ne sont pas tératogènes.(108)

INTERFERON β	
<p>Indications</p> <ul style="list-style-type: none"> SEP RR à partir de l'âge de 12 ans (sauf Plégridy® à partir de l'âge 18 ans) SEP SP avec poussées surajoutées (Bétaféron®, Rebif®) <p>Posologie</p> <ul style="list-style-type: none"> AVONEX® 30 mg 1 injection IM/semaine BETAFERON® ou EXTAVIA® 250 mg en SC tous les 2 jours PLEGRIDY® 125 mg en SC ou IM toutes les 2 semaines REBIF® 44 mg en SC X 3 par semaine <p>Principales contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> Hépatite. Syndrome dépressif majeur et actif. Dysthyroïdie mal équilibrée. 	<p>Bilan pré-thérapeutique spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> NFP, ALAT, ASAT, TSH, urée, créatinine. <p>Surveillance spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> NFP, ALAT, ASAT, urée, créatinine à 1, 3 et 6 mois puis régulièrement.
<p>Vaccinations</p> <ul style="list-style-type: none"> Calendrier vaccinal de la population générale. Pas de contre-indication aux vaccins vivants. 	<p>Grossesse et allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Le traitement par Interféron β peut être poursuivi jusqu'au diagnostic de grossesse et pendant la grossesse si l'activité de la maladie le nécessite. L'allaitement est possible chez les patientes traitées par Interféron β. <p>Switch de l'Interféron β vers un autre traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Quelque soit le traitement de fond: Pas de fenêtre thérapeutique si bilan pré-thérapeutique normal. <p>Switch vers l'Interféron β</p> <ul style="list-style-type: none"> Quelque soit le traitement de fond: Pas de fenêtre thérapeutique si bilan pré-thérapeutique normal.

Figure 29 : Les interférons beta.(109)

A.2. Acétate de glatiramère : L'acétate de glatiramère (Copaxone®) est un assemblage de quatre acides aminés (tyrosine, glutamate, alanine, lysine). Il s'administre à la dose de 20 mg par jour en sous-cutané.(110)

Son mécanisme d'action est complexe. Il se lie au complexe d'histocompatibilité, interfère avec le processus de présentation de l'antigène et avec l'activation des LT spécifiques dirigés contre la protéine basique de la myéline. Il induit un shift LTh1 vers LTh2, favorise la migration de LT spécifiques dans les système nerveux central et aurait des propriétés neuroprotectrices par l'activation de facteurs neurotrophiques.(110)

Les effets secondaires de l'acétate de glatiramère consistent essentiellement en des réactions au site d'injection (indurations, lipodystrophie) et en des réactions systémiques post injections immédiates avec impression d'oppression thoracique. Aucune surveillance biologique n'est préconisée. Les données des registres de grossesses exposées à l'acétate de glatiramère montrent l'absence d'augmentation de risque de fausse couche ou de malformation.(110)

ACÉTATE DE GLATIRAMÈRE (COPAXONE®)	
<p>Indications</p> <ul style="list-style-type: none"> SEP RR à partir de l'âge de 12 ans pour COPAXONE® 20mg SEP RR à partir de l'âge de 18 ans pour COPAXONE® 40mg <p>Posologie</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 injection SC de 40 mg d'Acétate de glatiramère 3 fois par semaine, à au moins 48 heures d'intervalle. Ou 1 injection SC de 20 mg d'Acétate de glatiramère 1 fois par jour. <p>Principales contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> Aucune 	<p>Bilan pré-thérapeutique spécifique</p> <p>Aucun.</p> <p>Surveillance spécifique</p> <p>Aucune.</p>
<p>Vaccinations</p> <ul style="list-style-type: none"> Calendrier vaccinal de la population générale. Pas de contre-indication aux vaccins vivants. 	<p>Grossesse et allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Le traitement par Acétate de glatiramère peut être poursuivi jusqu'au diagnostic de grossesse et pendant la grossesse si l'activité de la maladie le nécessite. L'allaitement est possible chez les patientes traitées par Acétate de glatiramère.
	<p>Switch l'Acétate de glatiramère vers un autre traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Quelque soit le traitement de fond: Pas de fenêtre thérapeutique si bilan pré-thérapeutique normal.
	<p>Switch vers l'Acétate de glatiramère</p> <ul style="list-style-type: none"> Quelque soit le traitement de fond: Pas de fenêtre thérapeutique si bilan pré-thérapeutique normal.

Figure 30 : Acétate de glatiramere.(109)

B. Traitements immunosuppresseurs de première génération :

Les points communs anatomopathologiques et biologiques soulevés entre les données de la sclérose en plaques et les données de l'encéphalite auto-immune expérimentale ont conduit à essayer les traitements immunosuppresseurs dans la SEP, ils peuvent interférer avec le cycle cellulaire soit par un mécanisme cytostatique en bloquant la réplication de l'ADN (azathioprine, méthotrexate), soit par un effet cytotoxique induisant la mort cellulaire (cyclophosphamide, mitoxantrone).(104)

B.1. Mitoxantrone : La mitoxantrone a été largement utilisée comme anticancéreux, longtemps avant son utilisation dans la SEP. La dose utilisée en oncologie est plus élevée que dans la SEP et le principal risque cardiotoxique du produit semble être plus faible pour les doses utilisées dans la SEP (70 mg/m²). C'est une anthracycline qui inhibe l'activation T cellulaire, limite la prolifération B et T cellulaire, diminue la production d'anticorps et inhibe la réaction macrophagique.(111)

Elle est autorisée aujourd'hui dans l'indication de formes agressives de SEP (**traitement de troisième ligne**). Son utilisation peut être réfléchiée comme un moyen d'induction ou comme une thérapeutique de recours dans l'escalade thérapeutique.(112)

La mise en route du traitement en France fait l'objet d'un consentement écrit du patient qui a été informé des risques cardiaques et hématologiques leucémogènes impliquant un bilan pré thérapeutique et une surveillance minimale de cinq ans après la dernière perfusion. Le traitement est réalisé sous contraception. Les effets digestifs sont prévenus par des traitements antiémétiques et le risque d'alopécie prévenu par l'utilisation de casque réfrigérant.(112)

MITOXANTRONE (ELSEP®, NOVANTRONE®)	
<p>Indications</p> <p>Formes agressives de SEP</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 poussées avec séquelles dans l'année et ≥ 1 lésion active en IRM. • ou progression rapide du handicap et ≥ 1 lésion active en IRM. <p>Posologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-6 cures mensuelles à 12 mg/m²; dose cumulée max 72 mg/m². <p>Principales contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient immunodéprimé / Lc < 900 /mm³. • Affection maligne évolutive /hémopathie. • Infection active aiguë ou chronique. • Insuffisance hépatique sévère. • Cardiopathie/ FEVG < 50%. 	<p>Bilan pré-thérapeutique spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> • NFP, ionogramme, urée, créatinine, ASAT,ALAT, CRP. • Sérologies VZV, VHB, VHC, VIH. • ECG et Echographie cardiaque (FEVG est > 50%). • Si point d'appel infectieux clinique → bilan orienté (état dentaire, toux...). • Proposer une cryopréservation d'ovocytes si approprié. <p>Surveillance spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECG, BU +/- ECBU, βHCG avant chaque cure • NFP 10 jours après chaque cure et dans les 5 jours précédant la suivante → NFP normale à J5 et neutropénie à J10 PNn ≥ 500 → Mitoxantrone 20mg PNn < 500 → Mitoxantrone 10 mg → NFP anormale à J-5 Leucopénie < 2000/mm³ → reporter la cure Neutropénie < 1500/mm³ → reporter la cure • Echographie cardiaque à M6 puis annuelle pendant 5 ans. • NFP tous les 3 mois pendant 5 ans.
<p>Vaccinations : mesures avant de débiter la Mitoxantrone</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calendrier vaccinal de la population générale • Calendrier vaccinal des patients immunodéprimés (en particulier grippe annuelle et pneumocoque, DTP tous les 10 ans, VZV et VHB si séronégatif, Covid tous les 6 mois). • Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (VZV, ROR, fièvre jaune,). Si nécessaire, schéma vaccinal complet 4 semaines avant le début du traitement pour vaccins ROR, fièvre jaune, 6 semaines avant le début du traitement pour vaccin VZV. • Entourage proche: calendrier vaccinal population générale + grippe + VZV si séronégatif. 	<p style="text-align: center;">Grossesse et allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Début de grossesse et allaitement contre indiqués sous Mitoxantrone. • Contraception efficace pdt traitement et jusqu'à 6 mois après dernière cure. • Que le patient soit une femme ou un homme, pas de conception pdt le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.
<p style="text-align: center;">Switch vers la Mitoxantrone</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acétate de glatiramère et Interféron β : Pas de fenêtre thérapeutique. • Térfunomide : Après procédure d'élimination accélérée. • Fingolimod et Diméthyle fumarate, Natalizumab, Ocrelizumab : Délai / taux de Lc à discuter en RCP/CRC-SEP. • Cladribine : Si reprise d'activité clinique ou IRM et si bilan bila pré-thérapeutique OK. 	<p style="text-align: center;">Switch de la Mitoxantrone vers un autre traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1^{ère} ligne : Délai de 0 à 3 mois après la dernière cure si bilan pré-thérapeutique ok. • 2^{ème} ligne : Délai de 3 à 6 mois après la dernière cure à discuter en RCP/CRC-SEP.

Figure 31 : Mitoxantrone.(109)

B.2. Des alternatives : sont proposées en cas de contre-indication ou d'intolérance. Bien que ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM), l'azathioprine (Imurel®, Azathioprine®) constitue un traitement de fond historique de la SEP. Ce médicament est progressivement remplacé par le mycophénolate mofétil (Cellcept®), immunosuppresseur mieux toléré, couramment utilisé dans la prévention des rejets de greffe. Le recours au

méthotrexate est devenu exceptionnel. Le cyclophosphamide (Endoxan®) est utilisé en pratique dans les formes progressant rapidement.(104)

C. Les immunosuppresseurs de seconde génération :

Les immunosuppresseurs de première génération sont limités dans la durée de leur utilisation, en raison principalement d'un risque carcinologique. Ils ont un effet rémanent mais qui reste lui aussi limité dans le temps. La maladie peut réapparaître mais la réutilisation de ces immunosuppresseurs n'est alors pas possible. Ces traitements immunosuppresseurs de seconde génération sont des immunothérapies. Nous traiterons successivement des deux immunosuppresseurs de seconde génération indiqués dans le traitement de la SEP-RR active, représentés par le natalizumab et le fingolimod.(64)

C.1 Natalizumab (TYSABRI) : Le natalizumab est le premier anticorps monoclonal humanisé à avoir reçu l'indication dans le traitement de la SEP RR. C'est un anticorps monoclonal recombinant dirigé contre la chaîne $\alpha 4$ des molécules d'adhésion (CD49). La chaîne $\alpha 4$ des molécules d'adhésion constitue une des deux parties du VLA4 ($\alpha 4\text{-}\beta 1$). Le VLA4 est la principale intégrine à l'origine de la domiciliation des lymphocytes au niveau du SNC. Le natalizumab se fixe sur le VLA4 présent à la surface des lymphocytes activés. Cette fixation prévient alors la migration lymphocytaire au travers de l'endothélium vasculaire activé du SNC exprimant le "vascular cell adhesion molecule1" (VCAM1).(113)

La solution à 150 mg doit être injectée par voie sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou la partie supérieure du bras. La solution à 300 mg est administrée en perfusion d'environ une heure.(113)

Effets indésirables possibles du traitement : Fréquents : maux de tête, vertiges, fièvre, fatigue, vomissements, douleurs articulaires, infection urinaire, rhume, troubles hépatiques (jaunisse). Les réactions survenant pendant la perfusion ou dans l'heure suivant l'arrêt de celle-ci : sensations vertigineuses, nausées, urticaire, frissons et choc anaphylactique nécessitant l'arrêt définitif du traitement. Ce dernier est aussi responsable des infections opportunistes, notamment leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), responsable de complications graves, voire mortelles. L'effet de ce médicament chez la femme enceinte est mal connu. Il ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.(114)

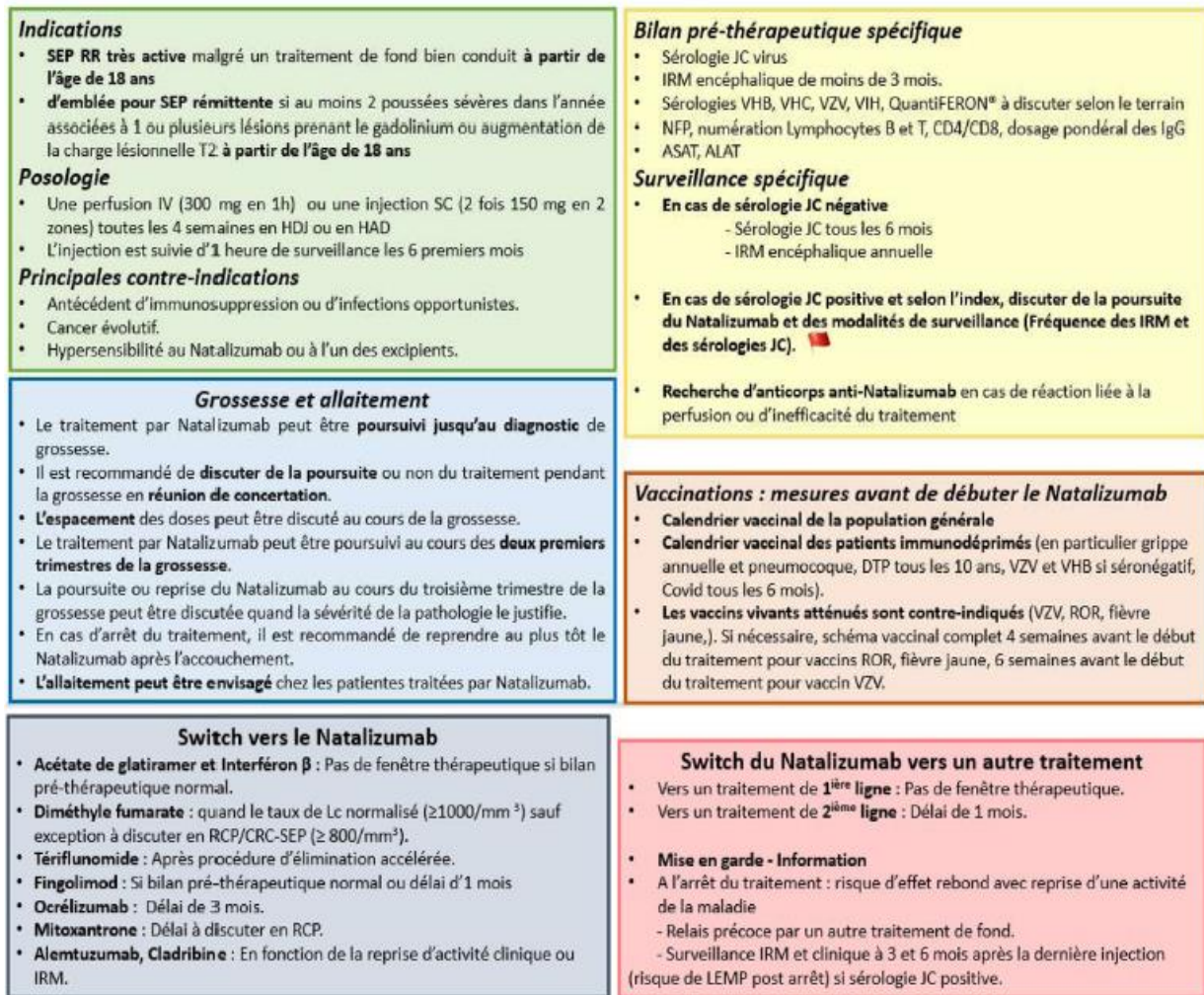


Figure 32 :Natalizumab (Tysabri®).(109)

C.2 Fingolimod (GILNEYA) : Les thérapeutiques indiquées dans la SEP RR sont très longtemps restées administrées par voie parentérale uniquement (intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire). En septembre 2010 et mars 2011, la Federal Drug Administration et la European Medical Agency ont respectivement autorisé la mise sur le marché du premier traitement per os dans la SEP-RR (forme active) : le fingolimod (0,5 mg per os par jour).(115)

Le fingolimod est phosphorylé par la sphingosine-kinase et se fixe principalement sur les récepteurs au S1P de type I, III, IV et V. Les lymphocytes B et T expriment principalement le type I. Le fingolimod module le trafic lymphocytaire en facilitant le homing lymphocytaire dans les ganglions et en inhibant leur recirculation.(116)

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Gilenya (chez plus d'un patient sur 10) sont les suivants: grippe, sinusite, maux de tête, toux, diarrhée, maux de dos et augmentation

des taux d'enzymes du foie. Les effets indésirables les plus graves sont les infections, les œdèmes maculaires et un bloc atrio-ventriculaire au début du traitement. (117)

FINGOLIMOD (GILENYA®)	
<p>Indications</p> <ul style="list-style-type: none"> SEP très active malgré ≥ 1 traitement complet et bien conduit à partir de l'âge de 10 ans SEP-RR sévère et d'évolution rapide : ≥ 2 poussées invalidantes en 1 an et ≥ 1 prise de contraste ou augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 à partir de l'âge de 10 ans <p>Posologie</p> <ul style="list-style-type: none"> Adulte et enfant > 40 kg : 1 gélule 0,5mg/jour Enfant < 40 kg (≥ 10 ans) : 1 gélule 0,25 mg/ jour <p>Principales contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunodéficience (traitement immunosuppresseur ou autre). Infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, BK) . Cancers évolutif. Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Dans les 6 derniers mois IDM, angor instable, AVC/AIT, insuffisance cardiaque décompensée. Traitement bradycardisant; BAV II de type Mobitz II ou BAV III; QTc ≥500 msec. 	<p>Bilan pré-thérapeutique spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> NFP, ASAT, ALAT, bilirubine < 6 mois +/- β-HCG. Sérologies VZV, VHB, VHC, VIH ; QuantiFERON® à discuter selon le terrain. Dépistage du cancer du col de l'utérus (HPV femmes de 25 à 65 ans). ECG. Examen dermato (risque de carcinome basocellulaire/mélanome). Examen ophtalmo si ATCD de diabète ou uvéite (risque d'œdème maculaire). IRM < 3 mois (vérifier l'absence de signe de LEMP).
<p>Vaccinations : mesures avant de débuter le Fingolimod</p> <ul style="list-style-type: none"> Calendrier vaccinal de la population générale (vérifier HPV +++) Calendrier vaccinal des patients immunodéprimés (en particulier grippe annuelle et pneumocoque, DTP tous les 10 ans, VZV et VHB si séronégatif, Covid tous les 6 mois). Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (VZV, ROR, fièvre jaune). Si nécessaire, schéma vaccinal complet 4 semaines avant le début du traitement pour vaccins ROR, fièvre jaune, 6 semaines avant le début du traitement pour vaccin VZV. Entourage proche: calendrier vaccinal population générale + grippe + VZV si séronégatif. 	<p>Surveillance spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> 1^{re} prise en HDJ: pouls et TA toutes les heures pdt 6 heures puis ECG à H6. NFP à M3, puis régulièrement au moins 1 fois/ an ou si signes d'infection → Stop Fingolimod si Lc < 200/mm³. ASAT, ALAT, bilirubine à 1, 3, 6, 9, 12 mois puis régulièrement Examen dermato annuel. Fond d'œil: 3-4 mois après le début du traitement.
<p>Switch vers le Fingolimod</p> <ul style="list-style-type: none"> Acétate de glatiramère et Interféron β : Pas de fenêtre thérapeutique. Diméthyle fumarate : Quand le taux de Lc (≥1000/mm³) sauf exception à discuter en RCP/CRC-SEP (≥ 800/mm³). Tériflunomide : Après procédure d'élimination accélérée. Natalizumab : Délai de 1 mois après la dernière cure. si sérologie JC + IRM trimestrielle jusqu'à 6 mois après arrêt du natalizumab. Mitoxantrone : Quand taux de Lc ≥ 1000/mm³ et délai à discuter en RCP/CRC-SEP (3-6 mois). Ocrelizumab : ≥ 3 mois après la dernière cure si bilan pré-thérapeutique ok; 	<p>Grossesse et allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Début de grossesse contre indiqué sous Fingolimod. Stop Fingolimod 2 mois avant arrêt contraception. Début rapide d'un traitement compatible avec une grossesse en prévention d'un rebond. Stop Fingolimod si grossesse + signalement pharmacovigilance. L'allaitement est contre-indiqué chez les patientes traitées par Fingolimod.
	<p>Switch du Fingolimod vers un autre traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Débuter un autre traitement après arrêt du Fingolimod afin de diminuer le risque de rebond. 1^{ère} ligne : Pas de fenêtre thérapeutique si bilan pré-thérapeutique normal. Natalizumab ou Ocrelizumab : délai d'1 mois et bilan pré-thérapeutique qui autorise l'introduction du traitement relai (le bilan pré-thérapeutique ne prend pas en compte la lymphopénie du fait du risque de rebond).

Figure 33 : Fingolimod (Gilenya®).(109)

D. Nouveaux traitements de la SEP :

D.1. Tériflunomide : Le tériflunomide est le métabolite actif du léflunomide (Arava®) indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. Il a une action immunosuppressive sélective en inhibant de manière réversible une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine, la dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH).Ainsi, le tériflunomide diminue l'activation et la prolifération des lymphocytes qui ont besoin de huit fois plus de pyrimidine pour se multiplier que les lymphocytes au repos.(118)

L'AMM du tériflunomide est assez large et concerne le traitement des adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques. Il se pose en alternative thérapeutique par voie orale à l'interféron- β et à l'acétate de glatiramère.(118)

TERIFLUNOMIDE (AUBAGIO®)	
<p>Indications</p> <ul style="list-style-type: none"> SEP RR à partir de l'âge de 10 ans <p>Posologie</p> <ul style="list-style-type: none"> 14 mg une fois par jour, par voie orale. Si Poids < 40 kg : 7 mg une fois par jour, par voie orale. <p>Principales contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> Insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale sévère dialysée. Hypoprotéinémie sévère (ex : syndrome néphrotique). Infection active sévère non résolue. Immunodéficience sévère. 	<p>Bilan pré-thérapeutique spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> Pression artérielle, NFP, ASAT, ALAT βHCG Sérologies VZV, VHB, VHC, VIH ; QuantiFERON® <p>Surveillance spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> En l'absence d'anomalie hépatique et de traitement hépatotoxique (anti-épileptique, antidépresseur), bilan hépatique tous les mois pendant 6 mois puis tous les 2 mois. ASAT, ALAT tous les 4 semaines au minimum pendant 6 mois puis régulièrement NFP à surveiller régulièrement (au moins annuellement). Pression artérielle à surveiller régulièrement pendant le traitement. <p>Procédure d'élimination accélérée</p> <ul style="list-style-type: none"> Cholestyramine (Questran®) 8g 3x/jour pendant 11 jours. Puis si projet de grossesse, 2 dosages sanguins de concentration plasmatique du tériflunomide (<0.02 mg/l) à 15 jours d'intervalle.
<p>Vaccinations : mesures avant de débuter le Tériflunomide</p> <ul style="list-style-type: none"> Calendrier vaccinal de la population générale Calendrier vaccinal des patients immunodéprimés (en particulier grippe annuelle et pneumocoque, DTP tous les 10 ans, VZV et VHB si séronégatif, Covid tous les 6 mois). Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (VZV, ROR, fièvre jaune,). Si nécessaire, schéma vaccinal complet 4 semaines avant le début du traitement pour vaccins ROR, fièvre jaune, 6 semaines avant le début du traitement pour vaccin VZV. 	
<p>Switch vers le Tériflunomide</p> <ul style="list-style-type: none"> Acétate de glatiramère, Interféron β, Diméthyle fumarate, Fingolimod, Natalizumab: Pas de fenêtre thérapeutique si bilan pré-thérapeutique normal. Ocrelizumab, Mitoxantrone : 3 mois de délai. Alemtuzumab, Cladribine : En fonction de la reprise d'activité clinique ou IRM. 	<p>Grossesse et allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Il est recommandé pour la femme d'interrompre le Tériflunomide et d'effectuer une procédure d'élimination accélérée avant la conception. Il est recommandé de maintenir la contraception de la femme tant que le dosage sanguin du Tériflunomide est supérieur à 0,02 mg/L. L'utilisation du Tériflunomide est contre-indiquée chez la femme pendant la grossesse. L'allaitement est contre indiqué chez les patientes traitées par tériflunomide.
<p>Switch du Tériflunomide vers un autre traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Vers un traitement de 1^{ère} ligne ou 2^{ème} ligne: Pas de fenêtre thérapeutique si bilan pré-thérapeutique normal et après élimination. 	

Figure 34 : Tériflunomide (Aubagio®).(109)

D.2. Diméthyle fumarate (DMF) : Le DMF est un ester de l'acide fumarique utilisé en traitement du psoriasis. Dans la SEP, son action passe en grande partie par une activation de la voie Nrf-2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2) qui aurait un rôle anti-inflammatoire et augmenterait l'action de certains gènes antioxydants. Néanmoins, l'étendue des actions du traitement dans la SEP n'est pas totalement élucidée. Un rôle immunosuppresseur semble maintenant admis par l'ensemble de la communauté neurologique compte tenu d'une diminution modérée (entre 500 et 800/mm³) du taux de lymphocytes chez 9 % des patients et d'une baisse sévère (< 500/mm³) chez 2 %. Par ailleurs, quelques rares cas de LEMP ont été décrits sous cette thérapeutique.(119)

Aucune comparaison directe avec un traitement de première ligne n'existe actuellement, ce qui est en partie comblé par une méta-analyse en réseau qui permet de situer le niveau d'efficacité

par rapport aux autres thérapeutiques. Son utilisation fondée sur le rapport bénéfice/risque situe ce produit en **première ligne** tout comme le tériflunomide avec qui il partage la même AMM.(104)

DIMETHYLE FUMARATE (TECFIDERA®) et DIROXIMEL FUMARATE (VUMERITY®)	
<p>Indications</p> <ul style="list-style-type: none"> SEP RR à partir de l'âge de 18 ans <p>Posologie</p> <ul style="list-style-type: none"> TECFIDERA® : 120 mg (1 gélule) X 2 per os/j au milieu du repas pendant au moins 7 j puis 240 mg (1 gélule) X 2/j per os /j au milieu du repas à poursuivre. VUMERITY®: 321 mg (1 gélule) X 2 per os/j au milieu du repas pendant au moins 7 j puis 642 mg (2 gélules) X 2 per os/j au milieu du repas à poursuivre. <p>Principales contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunosuppression associée à une lymphopénie. Infections opportunistes (LEMP). 	<p>Bilan pré-thérapeutique spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> NFP, ASAT, ALAT, urée, créatinine, protéinurie Sérologies VZV, VHB, VHC, VIH ; QuantiFERON® à discuter selon le terrain <p>Surveillance spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> NFP, ASAT, ALAT, urée, créatinine tous les 3 mois.
	<p align="center">Grossesse et allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Le traitement par DMF peut être poursuivi jusqu'au diagnostic de grossesse. Il est recommandé d'arrêter le DMF dès le diagnostic de grossesse. L'allaitement n'est pas recommandé chez les patientes traitées par DMF.
	<p align="center">Switch du DMF vers un autre traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> Délai : Pas de fenêtre thérapeutique si taux de Lc total $\geq 800/mm^3$.
<p>Vaccinations : mesures avant de débuter le DMF</p> <ul style="list-style-type: none"> Calendrier vaccinal de la population générale Calendrier vaccinal des patients immunodéprimés (en particulier grippe annuelle et pneumocoque, DTP tous les 10 ans, VZV et VHB si séronégatif, Covid tous les 6 mois). Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (VZV, ROR, fièvre jaune,). Si nécessaire, schéma vaccinal complet 4 semaines avant le début du traitement pour vaccins ROR, fièvre jaune, 6 semaines avant le début du traitement pour vaccin VZV. 	<p align="center">Switch vers le DMF</p> <ul style="list-style-type: none"> Acétate de glatiramère et Interféron β : Pas de fenêtre thérapeutique. Fingolimod: Quand le taux de Lc est normalisé ($\geq 1000/mm^3$). Tériflunomide : Après procédure d'élimination accélérée. Natalizumab : Pas de fenêtre thérapeutique si bilan pré-thérapeutique normal. Mitoxantrone: délai de 3 mois ou quand taux de Lc $\geq 1000/mm^3$. Ocrelizumab: ≥ 3 mois après la dernière cure si bilan pré-thérapeutique ok. Cladribine : si reprise d'activité clinique ou IRM et si bilan pré-thérapeutique normal.

Figure 35 : Diméthyle fumarate (Tecfidera®).(109)

D.3 Alemtuzumab : L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé, initialement développé pour le traitement de la leucémie lymphoïde B chronique, qui a prouvé son efficacité dans la SEP rémittente. Cet anticorps est dirigé contre le CD52, une glycoprotéine exprimée à la surface de différentes populations lymphocytaires incluant les lymphocytes T, B et NK.(120)

Actuellement, l'alemtuzumab dispose de l'AMM chez les patients naïfs de traitement de fond ou prétraités ayant une forme active définie par des paramètres cliniques ou IRM. Compte tenu des possibles effets indésirables graves, il est réservé aux formes rémittentes actives sévères.(120)

D.4. Ocrelizumab (OCR) et Rituximab (RTX) : L'OCR est un anticorps monoclonal humanisé d'isotype IgG1 se liant aux protéines **CD20** spécifiquement exprimées à la surface

des lymphocytes B. L'apoptose des lymphocytes B s'effectue pendant un mois et peut durer entre six et 12 mois en fonction de la dose prescrite.(121)

Dans la SEP, une phase d'induction est recommandée (600 mg tous les 15 jours pendant 1 mois) suivi d'une phase de d'entretien (600 mg tous les 6 mois). Le principal effet secondaire est lié à la perfusion (céphalées, nausée, fatigue ou prurit) chez environ 40 % des patients et les infections des voies aériennes supérieures et urinaires. De rares cas de LEMP ont été rapportés dans d'autres pathologies sous rituximab (RTX) qui est un autre anti-CD20, le plus souvent en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs. L'OCR et le RTX ont tous les deux montré leur efficacité dans un essai de phase 2 dans la SEP rémittente, ils font partie des **traitements de deuxième ligne**.(121)

De plus, l'OCR a montré, pour la première fois dans l'histoire thérapeutique de la SEP, des résultats positifs dans la SEP primaire progressive, avec une réduction du risque relatif de voir progresser son handicap (EDSS confirmé à 3 mois). Ce traitement n'a pas d'AMM actuellement mais a reçu un avis positif de la FDA dans les formes progressives primaires et récurrentes/rémittentes.(121)

ANTICORPS ANTI-CD20	
<p>Indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocrélizumab (OCREVUS®): SEP active quelque soit la forme à partir de l'âge de 18 ans • Ofatumumab (KESIMPTA®): SEP RR ou SP active à partir de l'âge de 18 ans • Rituximab (MABTHERA® ou biosimilaire): hors AMM <p>Posologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • OCREVUS®: 300 mg IV J1, J15 puis 600 mg IV tous les 6 mois • KESIMPTA®: 20 mg en SC à J0, J7, J14, J28 et toutes les 4 semaines • Rituximab: 1g IV J1 et J15 puis 1 g IV tous les 6 mois <p>Principales contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infections active/hépatite B active. • Déficit immunitaire sévère. • Pathologie maligne active. 	<p>Bilan pré-thérapeutique spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> • NFP, ASAT, ALAT • Sérologie VHB, VHC, VIH, ROR, VZV • Dosage pondéral des Ig, QuantIFERON® à discuter selon le terrain <p>Surveillance spécifique</p> <ul style="list-style-type: none"> • NFP, dosage pondéral des Ig tous les 6 mois <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'hypo-IgG, discussion de l'indication de supplémentation en IgG IV. • Si hépatite B connue guérie, se rapprocher du gastro-entérologue pour surveillance spécifique et rapprochée voire traitement antiviral associé.
<p>Vaccinations : mesures avant de débiter un Anti-CD20</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calendrier vaccinal de la population générale (vérifier HPV +++) • Calendrier vaccinal des patients immunodéprimés (en particulier grippe annuelle et pneumocoque, DTP tous les 10 ans, VZV et VHB si séronégatif, Covid tous les 6 mois). • Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués (VZV, ROR, fièvre jaune.). Si nécessaire, schéma vaccinal complet 4 semaines avant le début du traitement pour vaccins ROR, fièvre jaune, 6 semaines avant le début du traitement pour vaccin VZV. • Entourage proche: calendrier vaccinal population générale + grippe + VZV si séronégatif. 	<p>Grossesse et allaitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il est possible de concilier un traitement par Anti-CD20 avec un projet de grossesse. • Un délai d'au moins 2 mois est nécessaire entre la dernière injection d'anti-CD20 (Ocrélizumab ou Rituximab) et l'arrêt de la contraception. Ce délai est de 6 mois pour l'Ofatumumab. • Un espacement des perfusions peut s'envisager pour allonger la période de conception. • L'administration exceptionnelle d'Anti-CD20 au cours de la grossesse peut être discutée en RCP si le contrôle de la SEP le nécessite en l'absence d'alternative thérapeutique satisfaisante. • L'allaitement peut être envisagé sous Anti-CD20 sauf pour l'Ofatumumab.
<p>Switch vers un Anti-CD20</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acétate de glatiramère et Interféron β : Pas de fenêtre thérapeutique si bilan pré-thérapeutique normal. • Fingolimod: Délai de 1 mois et/ou bilan pré-thérapeutique normal. • Térfunomide : Après procédure d'élimination accélérée et bilan pré-thérapeutique normal. • Diméthyle fumarate: taux de Lc $\geq 800/mm^3$ (à discuter en RCP/CRC-SEP). • Natalizumab : Délai de 1 mois et bilan pré-thérapeutique normal. • Mitoxantrone : Délai de 3 à 6 mois ou quand taux de Lc $\geq 1000/mm^3$ (à discuter en RCP/CRC-SEP). • Cladribine : Si reprise d'activité clinique ou IRM et si bilan pré-thérapeutique normal. 	<p>Switch d'un Anti-CD20 vers un autre traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Délai de 3 mois et bilan pré-thérapeutique normal. • Discussion d'un délai plus court en RCP/CRC-SEP si besoin.

Figure 36 : Anticorps Anti-CD20.(109)

D.5. Daclizumab : Le daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD25 qui est la sous-unité α du récepteur de haute affinité de l'interleukine-2(IL-2). Ainsi, son rôle immunosuppresseur est lié à la modulation réversible de la signalisation de l'IL-2 qui conduit à réduire l'expansion des LT activés et à favoriser la tolérance immunitaire à travers l'expansion des cellules NK CD56bright.(122)

Pour l'instant, ce traitement a l'AMM dans le traitement de la SEP avec poussées chez l'adulte. Cette indication regroupe les SEP rémittentes récurrentes, secondairement progressives avec poussées et les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant. C'est une alternative thérapeutique utilisable en 1ère ou 2ème intention.(122)

2.2. Stratégie thérapeutique :

A. Indications des immunomodulateurs :

A.1. Après une première poussée : Récemment les interférons-bêta ont montré leur intérêt dans la prévention des rechutes après un premier évènement neurologique démyélinisant.(123)

A.2. Dans les formes rémittentes : La preuve de l'efficacité des INF bêta dans les formes rémittentes est basé sur des études de phase III (QUASIM, BECOME)(124) et REGARD(125). Ils diminuent d'environ 30 % la fréquence des poussées et réduisent le nombre de nouvelles lésions en IRM. Ainsi qu'une nouvelle analyse des données, montra un effet bénéfique robuste de l'IFNb-1a sur la progression du handicap dans la SEP.(126)

A.3. Dans les formes progressives : Il semblerait que le traitement par l'IFNbeta en S/C soit efficace uniquement au début de la conversion de la forme SEP-RR vers la forme SEP-SP, c'est-à-dire au moment où la maladie présente encore une activité inflammatoire. L'utilité de l'IFNbeta chez les patients ayant une forme SEP-SP ne présentant plus de poussées est encore incertaine. En revanche, aucune efficacité n'a été montrée sur la pente d'aggravation progressive.(126)

B. Indications des immunosuppresseurs :

Lorsque l'activité inflammatoire de la maladie, évaluée par le nombre et la gravité des poussées ainsi que des critères d'imagerie, devient ou reste très élevée malgré un premier traitement de fond, l'instauration d'un traitement plus actif est recommandée. Le score modifié de Rio est validé pour évaluer la réponse à certains traitements de première intention. Les médicaments suivants sont utilisés en 2ème intention et plus après concertation d'un centre de ressources et de compétences :(106)

- le fingolimod (GILENYA) et le natalizumab (TYSABRI) ont une AMM pour le traitement des formes très actives de SEP-RR, il s'agit des traitements de référence à ce stade de la maladie ;
- l'ocrelizumab (OCREVUS) a une AMM dans le traitement de la SEP-R active (comprenant les SEP très actives). S'il n'a pas été utilisé en première intention, il peut être employé en alternative au fingolimod, au natalizumab, ou en cas d'échec de ces produits, toutefois il n'existe aucune donnée robuste documentant son efficacité et sa tolérance dans ces situations cliniques ;

- la mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE et génériques) est un traitement de recours qui a l'AMM dans les formes hautement actives de SEP-R associées à une invalidité évoluant rapidement lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

C. Switch et escalade thérapeutique :

Le paradigme habituel pour le traitement de la SEP est l'escalade thérapeutique en commençant par des traitements de première ligne, puis en passant à des traitements de deuxième ligne (escalade thérapeutique) en cas de percée de l'activité de la maladie.(127)

De la même manière, si un événement indésirable survient en l'absence d'activité de la maladie, le traitement de première ligne en cours sera remplacé par un autre ayant un profil d'efficacité similaire (switch horizontal).(127)

Ainsi, près de la moitié des patients atteints de SEP ont été déclaré être passés à un autre traitement de fond dans les trois ans, en raison d'une intolérance, d'un manque d'efficacité, d'une grossesse ou pour des raisons personnelles.(127)

Certains traitements, tels que l'ocrelizumab, le fingolimod, l'alemtuzumab, la cladribine et le fumarate de diméthyle, diminuent le pool de lymphocytes circulants et le taux de lymphocytes augmente à nouveau quelques semaines ou mois après l'arrêt du traitement. Par conséquent, lorsque la décision de changer de traitement, une période d'élimination est observée avant le début du second traitement afin de prévenir le risque d'effets indésirables dus à des effets cumulatifs. Le changement de traitement est donc une période difficile pour les patients, et ce pour deux raisons. D'une part, un temps de **wash out** court entre les deux traitements augmente le risque d'effets indésirables, notamment infectieux, et d'autre part, une longue période d'élimination augmente le risque de rebond de l'activité de la maladie (rechutes, aggravation du handicap et/ou activité IRM).(127)

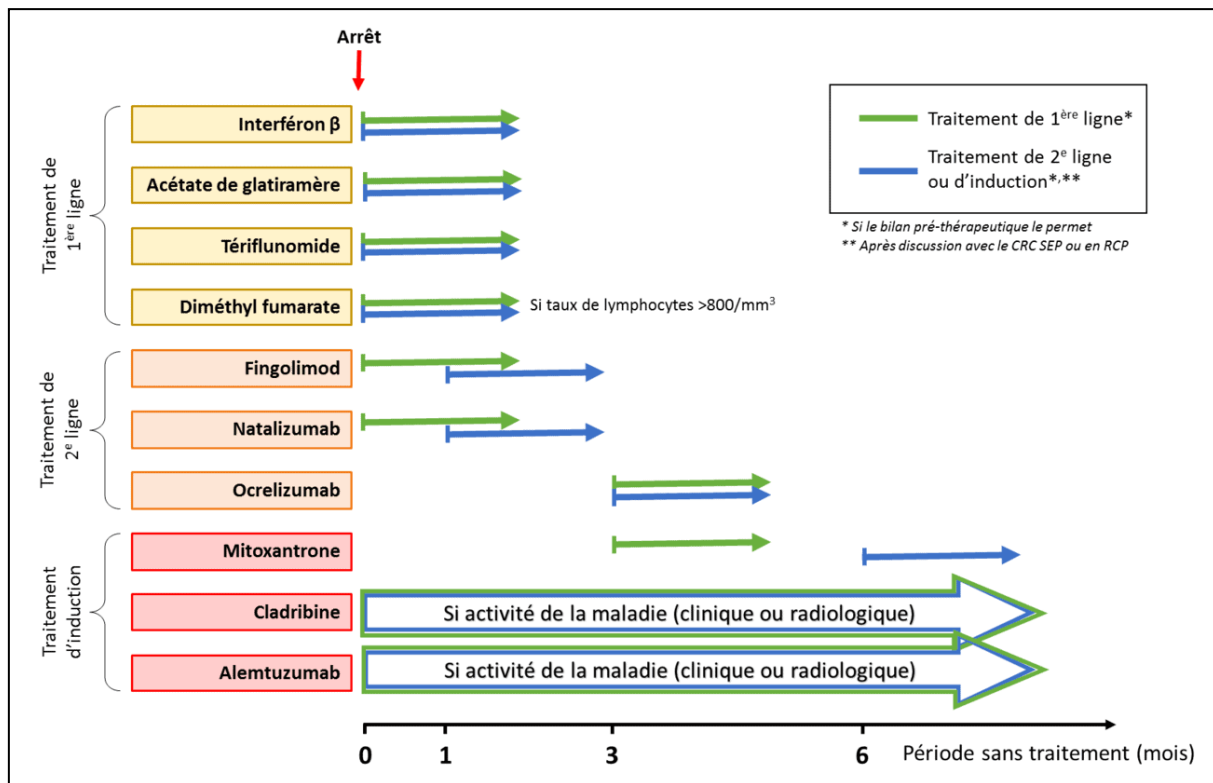


Figure 37 : Changement des traitements de fond dans la SEP.(127)

D. L'induction :

L'induction consiste à utiliser d'emblée un traitement hautement actif. Les molécules utilisées dans ce cadre permettent d'obtenir un effet important et durable sur l'activité inflammatoire. Certains traitements inducteurs peuvent être utilisés au long cours, d'autres de façon limitée dans le temps et suivis d'un traitement d'entretien moins actif. Des études récentes montrent qu'une prise en charge précoce avec un traitement hautement actif entraîne un risque de handicap significativement moindre à moyen terme par rapport à la mise en route de façon retardée d'un tel traitement.(128)

Les stratégies d'induction ne sont pas nouvelles, qu'elles soient mises en œuvre d'emblée ou après l'échec d'autres traitements. Lors d'une étude d'observation à long terme publiée il y a plus de 10 ans, l'administration d'un traitement d'induction par la mitoxantrone suivi d'un traitement d'entretien par un immunomodulateur a été reliée à une stabilisation durable de la maladie pendant au moins cinq ans. Une étude visant à évaluer un traitement d'entretien par de l'acétate de glatiramère administré après un traitement d'induction par le cyclophosphamide a mis au jour des réductions significatives du TAP et des lésions rehaussées par le gadolinium à deux ans.(128)

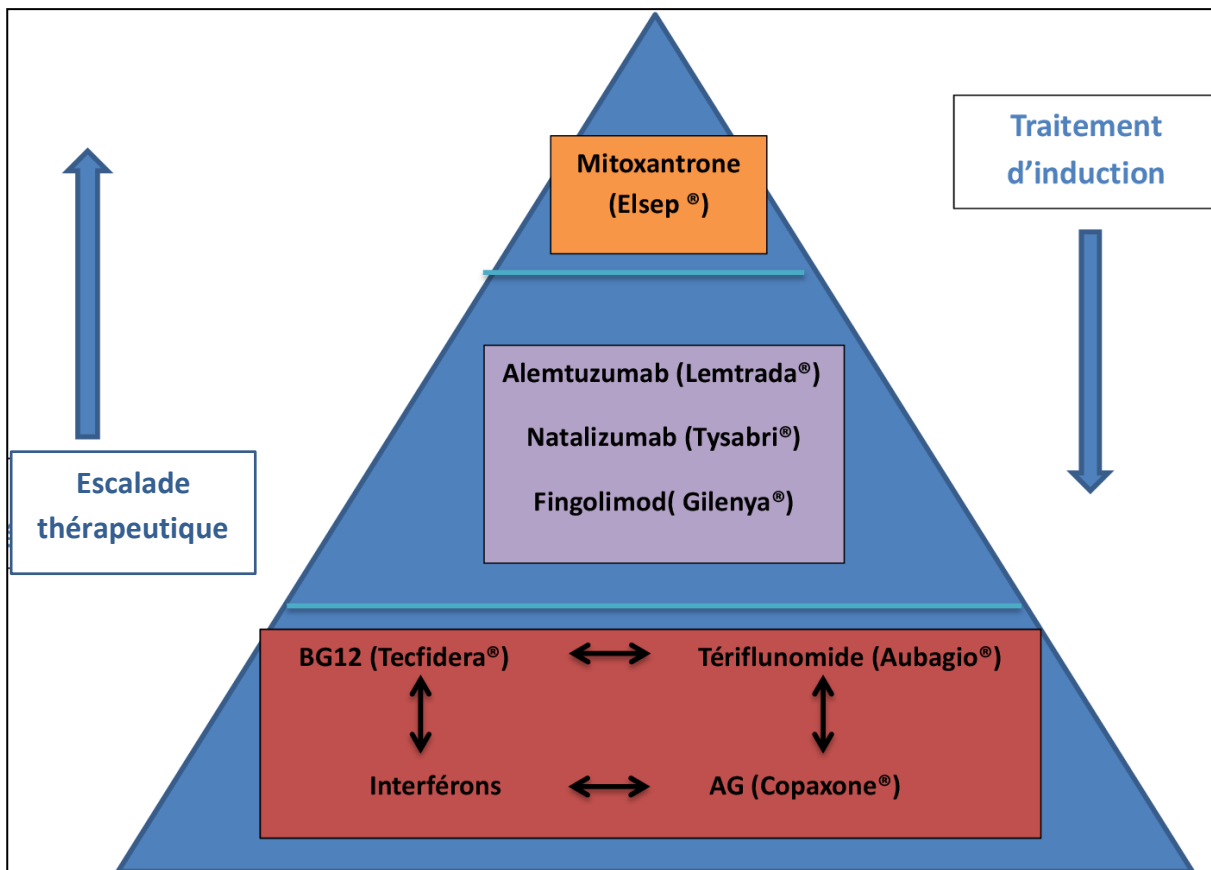


Figure 38 : L'escalade et l'induction thérapeutique. (source semantic scholar)

2.3. Evaluation de l'efficacité thérapeutique :

De nos jours, avec la mise à disposition d'options thérapeutiques toujours plus efficaces, une combinaison d'observations cliniques et de résultats IRM plus sensibles est utilisée pour évaluer l'activité de la maladie et, le cas échéant, les bénéfices d'un traitement. L'absence d'activité pathologique mesurable sur la base de ces paramètres était initialement qualifiée «d'absence d'activité pathologique» (disease-activity-free, DAF). En revanche, étant donné qu'une certaine activité de la maladie ne peut pas toujours être démontrée dans la pratique clinique en dépit d'une amélioration continue des procédés diagnostiques, l'expression «absence d'activité de la maladie» (no evidence of disease activity, NEDA) a entre-temps été adoptée pour ce statut. Le statut DAF est atteint en présence de trois critères (DAF-3):(129)

- Pas de poussée confirmée ;
- Pas d'activité IRM (nouvelles lésions T2 ou lésions T2 aggravées, lésions rehaussées par le produit de contraste ;
- Pas de progression avérée de l'invalidité (score EDSS).

En raison de la signification de la perte de volume cérébral, un nouveau concept a désormais été établi et qui, outre les trois paramètres caractérisant jusqu'alors le statut DAF, intègre aussi la perte de volume cérébral, en délimitation vis-à-vis de la pseudo-atrophie comme effet médicamenteux rapide, ce qui est appelé statut NEDA-4.(130)

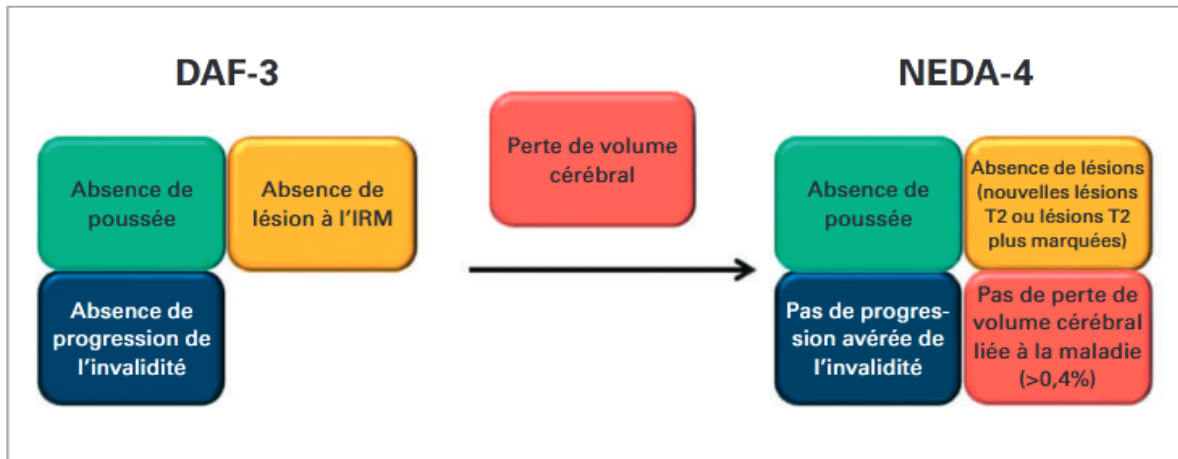


Figure 39 : critères DAF-3 et NEDA-4.(130)

3. Traitements symptomatiques de la sclérose en plaques :

3.1. Rééducation neurologique :

Le premier principe de la rééducation des patients atteints de SEP de ne pas l'utiliser lors des poussées est actuellement remis en cause. Cependant la rééducation ne doit pas fatiguer le patient et s'adapter à son état. La rééducation doit être pluridisciplinaire et centrée sur la qualité de vie des patients. Des programmes récurrents de rééducation en centre spécialisé durant 1 à 3 mois peuvent être bénéfiques.(131)

On peut ainsi définir trois buts principaux à cette rééducation : Préserver l'indépendance de la marche, la verticalisation et les activités quotidiennes le plus longtemps possible, par la rééducation motrice, le travail de l'équilibre et des séquences de marche ; prévenir et traiter certaines complications, au premier rang desquelles la spasticité et les troubles vésicosphinctériens et chez les patients plus handicapés, les escarres ; adapter le patient à son environnement, à l'habitat, par l'ergothérapie et une aide psychosociale.(104)

3.2. Traitement de la spasticité :

La lutte contre la spasticité fait appel à la rééducation, les applications de froid (cryothérapie), le traitement de toutes les épines irritatives (escarres, infections, constipation) et des moyens plus spécifiques.(131)

Médicaments anti spastiques per os : Le baclofène (Liorésal®) et le dantrolène (Dantrium®) sont les plus utiles. Ils doivent être prescrits de façon progressive afin de ne pas aggraver le handicap par une baisse trop importante du tonus. Le bilan hépatique doit être régulièrement surveillé avec le second. Le baclofène, analogue structurel de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), est le plus efficace. La dose initiale est de 5 mg à 15 mg puis on augmente les doses jusqu'à parfois la dose maximale de 80 à 120 mg/j. Le dantrolène paraît plutôt moins efficace dans la SEP. Le diazépam (Valium®) peut parfois rendre service, mais est plus sédatif. La gabapentine pour laquelle il existe quelques études de faible niveau de preuve peut également avoir un intérêt.(132)

Baclofène intrathécal : Les patients gardant des possibilités de marche et souffrant d'une spasticité rebelle peuvent tirer grand bénéfice du baclofène intrathécal. Les patients grabataires qui souffrent de la spasticité (contractures, difficulté de mobilisation...) peuvent également en bénéficier. La technique comprend une période de tests, à l'aide d'un réservoir provisoire, afin d'évaluer l'effet des différentes doses sur la motricité et le tonus. Puis une pompe est mise en place permettant une administration continue. Les limites de cette méthode sont le coût élevé des pompes et l'incertitude de l'évolution des possibilités motrices dans une maladie comme la SEP. Les résultats sont souvent spectaculaires sur la spasticité et les contractures. La dose de début est de 25 µg/j puis elle est adaptée jusqu'à la dose efficace qui sera au maximum de 400 à 500 µg/j. Ces doses qui sont environ 1 000 fois moins importantes que par voie orale ont par ailleurs l'avantage de limiter les effets secondaires généraux, notamment digestifs qui sont rencontrés avec la forme orale.(132)

Autres méthodes :

L'injection locale répétée de toxine botulique : au niveau des muscles spastiques peut être une solution en cas de spasticité sévère localisée à peu de muscles. La durée de l'effet va de 12 à 16 semaines. Certaines méthodes chirurgicales (neurotomies) sont utilisées dans des cas très avancés.(104)

Neurolyse par alcoolisation ou phénolisation : consiste à injecter une préparation de phénolglycérin ou de phénol (réalisée exclusivement en pharmacie hospitalière hors AMM) au contact des nerfs à contingent uniquement moteur (en raison du risque de troubles sensitifs et de douleurs post injection). Le site d'injection préférentiel chez les sujets atteints de sclérose en plaques est en général le nerf obturateur pour réduire l'hypertonie des adducteurs de hanche gênant la marche ou les soins de nursing.(104)

3.3. Prise en charge des troubles vésicosphinctériens et sexuels :

Elle est adaptée aux résultats du bilan neuro-urologique (urodynamique). En cas d'hyperréflexie du détrusor, responsable de mictions impérieuses ou d'incontinence, les traitements atropiniques anticholinergiques sont utiles. On préfère actuellement à l'imipramine, pas toujours bien tolérée et qui possède des propriétés alpha-agonistes non souhaitées, les anticholinergiques purs (probanthine) ou ceux associant des propriétés myorelaxantes sur le muscle lisse comme l'oxybutinine. Cette dernière, utilisée à la dose de 2,5 à 5 mg toutes les 8 heures ou 5-30 mg/j, est efficace dans 60 à 80 % des cas. Les effets secondaires à surveiller sont la constipation et les troubles de l'accommodation. Quand l'incontinence est associée à la persistance d'un résidu post mictionnel, on associe des autosondages propres aux anticholinergiques.(133)

En cas d'hypo contractilité vésicale et de dyssynergie vésicosphinctérienne, le symptôme est la rétention. Au début, le respect d'un horaire mictionnel rigoureux peut suffire puis il est nécessaire de recourir aux médicaments antispastiques (baclofène, tizanidine) pour lever une hypertonie du sphincter strié et aux alpha-bloquants pour agir sur le col vésical, voire aux sympathomimétiques (urécholine) en cas d'aréflexie du détrusor. Mais en cas de rétention chronique, l'apprentissage par le patient des autosondages est la solution de choix. Enfin, dans tous les cas, une lutte contre les infections est indispensable. En cas d'échec de ces mesures, les solutions chirurgicales sont à discuter.(134)

Le traitement des troubles de l'évacuation rectale est essentiel mais les moyens sont très limités : mucilages, selles à heures fixes, lactulose, suppositoires de paraffine.

Les troubles de l'érection peuvent être améliorés par des moyens médicamenteux (sildénafil, tadalafil, vardénafil) en l'absence de contre-indication cardiologique, des moyens mécaniques (vibrations, vacuum) ou par les injections intra-caverneuses de prostaglandines E (PgE) (Alprostadi[®]), en général efficaces mais plus difficiles à mettre en œuvre et pouvant rarement se compliquer de douleur, de priapisme ou d'une fibrose pénienne. Une éducation du patient en milieu spécialisé est nécessaire pour ce dernier traitement. Les prostaglandines par voie intra-urétrale (Muse[®]) et l'apomorphine sublinguale peuvent également être efficaces. Une prise en charge psychologique et sexologique spécialisée est utile. Chez la femme, outre l'aide spécialisée, les gels lubrifiants vaginaux (Replens gel[®]) et les vibrations peuvent aider.(135)

3.4. Traitement de la douleur :

Les douleurs d'origine ostéo-articulaire, fréquentes dans la SEP, relèvent avant tout de mesures adaptées de rééducation qui devront être adaptées à la maladie. Les douleurs rachidiennes sont souvent bien améliorées par les méthodes globales (Mézières). Les douleurs neurogènes relèvent d'un traitement spécifique. Les antiépileptiques (carbamazépine, clonazépan, valproate) sont utiles contre les douleurs neurogènes paroxystiques et en particulier la névralgie du trijumeau ou le signe de Lhermitte s'il est persistant et gênant. Ils permettent aussi de contrôler les dysesthésies. L'efficacité et la bonne tolérance de la gabapentine en font un médicament de choix dans cette indication. Il est parfois efficace sur les douleurs plus continues. La dose utile est située entre 1 200 et 3 600 mg/j.(136)

Le tramadol à libération prolongée (150 à 200 mg/12h) et les tricycliques (clomipramine, amitriptyline) sont utiles contre les douleurs neurogènes continues, souvent à type de brûlures. La morphine orale est rarement efficace sur ces douleurs neurogènes mais peut être essayée en cas d'échec des autres traitements. Les effets de la neurostimulation médullaire sont mal connus dans cette maladie. Les douleurs iatrogènes (ponction lombaire et injections d'interféron) peuvent être évitées par l'utilisation de crème anesthésique (Emla[®]). (136)

3.5. Traitement de la fatigue :

La fatigue est une source majeure de handicap dans la SEP, pendant mais aussi entre les poussées. En dehors des poussées l'exercice régulier et la rééducation sont conseillés. La

rééducation ambulatoire réduit significativement la fatigue. Le fractionnement des efforts est conseillé. La fampridine (Fampyra®) possède une AMM pour l'amélioration de la capacité de marche à raison de 10 mg deux fois par jour. L'amantadine (Mantadix®) est proposée à la suite de plusieurs études contrôlées montrant son efficacité. Une dose de 200 mg/j est nécessaire. Des échappements sont cependant fréquents et peuvent être évités en réalisant des vacances thérapeutiques (deux jours par semaine, ou une semaine par mois). La dose est donnée en une prise matinale et une prise à midi pour éviter l'insomnie. Une excitation et des œdèmes peuvent survenir. Récemment, la L-carnitine à la dose de 2 g par jour per os a montré un bénéfice significatif par rapport à l'amantadine (200 mg/j) sur un essai en double insu croisé chez 36 patients. Les antiasthéniques plus classiques peuvent aider (sulbutiamine). Si le patient présente des signes associés de dépression, il est préférable d'utiliser un antidépresseur, notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.(137)

3.6. Traitement des effets de la chaleur et des troubles paroxystiques :

La chaleur aggrave les troubles de la conduction au niveau des fibres démyélinisées. Un bain ou une douche froide peuvent améliorer l'état neurologique du sujet pendant quelques heures. Il existe cependant une variabilité importante interindividuelle de l'efficacité. Des packs réfrigérés appliqués sur le corps ont été proposés mais sont peu commodes. Les troubles paroxystiques parfois rencontrés dans la SEP, crises toniques paroxystiques, dysarthrie et ataxie, diplopie, déficit, etc., peuvent être améliorés par les anti-comitiaux (gabapentine).(44)

3.7. Traitement des troubles thymiques et cognitifs :

La dépression ne nécessite pas toujours une thérapeutique médicamenteuse. Une psychothérapie de soutien peut être bénéfique. Les associations peuvent jouer un rôle bénéfique de soutien psychologique aux patients. Il est souvent utile d'associer médicament et psychothérapie. Aucun antidépresseur n'a une action spécifique dans la SEP. Afin de ne pas interférer avec les troubles sphinctériens, on évite les tricycliques et on préfère les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou les nouveaux antidépresseurs mixtes. Les troubles anxieux peuvent être traités par les benzodiazépines, les IRS ou la buspirone. Le traitement des troubles de la mémoire par des programmes d'entraînement mnésique reste limité à des centres spécialisés. Ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.(136)

PARTIE PRATIQUE

I. PROBLEMATIQUE :

La SEP constitue un enjeu majeur de santé publique car elle affecte une population active, en phase de construction de projet de vie avec un âge moyen d'apparition de 30 ans.

L'Algérie à l'image de nombreux autres pays enregistre une augmentation de la prévalence et de l'incidence de la SEP et connaît ainsi une transition d'une zone de faible prévalence (2013) à celle de prévalence moyenne (2020).

A Bejaia, le CHU Khellil Amrane, ne dispose pas de service de neurologie, cependant les différentes pathologies neurologiques médicales sont prises en charge au service de médecine interne, d'où l'intérêt de réaliser cette étude concernant la sclérose en plaques.

II.OBJECTIF DE L'ETUDE :

2.1. Objectif principal :

Décrire le profil clinique, para clinique et thérapeutique des patients atteints de la SEP suivis au CHU de Bejaia.

2.2. Objectif secondaire :

Rechercher des corrélations entre les données cliniques et para cliniques des patients et le profil évolutif de la maladie.

III. MATERIELS ET METHODES :

3.1. Type et lieu de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale faite sur des malades qui présentent une SEP, suivis au niveau du service de Médecine interne du CHU de Khellil Amrane à Bejaia.

3.2. Population d'étude :

Il s'agit de patients diagnostiqués de SEP, demeurant à la wilaya de Bejaia et suivis au service de médecine interne du CHU de Khalil Amrane, Bejaia.

3.2.1. Situation géographique de la wilaya de Bejaia :

La wilaya de Bejaia est située au nord-est de l'Algérie, dans la région de la Kabylie, sur sa côte méditerranéenne. Elle est délimitée :

La prise en charge de la sclérose en plaques au CHU de Bejaia

- à l'ouest par les wilayas de Tizi-Ouzou et Bouira ;
- au sud par les wilayas de Bouira et bordj-Bou-Argeridj ;
- à l'est par les wilayas de Sétif et Jijel ;
- au nord par la mer Méditerranée.

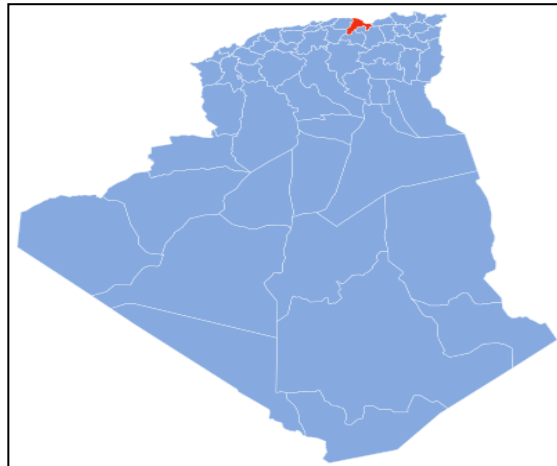


Figure 40 : carte géographique de l'Algérie (wikipedia.org).

3.2.2. Découpage administratif de la wilaya de Bejaia :

La wilaya de Bejaia a une superficie estimée à 3268 km². Elle est divisée administrativement en 52 communes et 19 daïras. La population résidente telle qu'évaluée lors du recensement de 2008 est de 912 577 habitants.

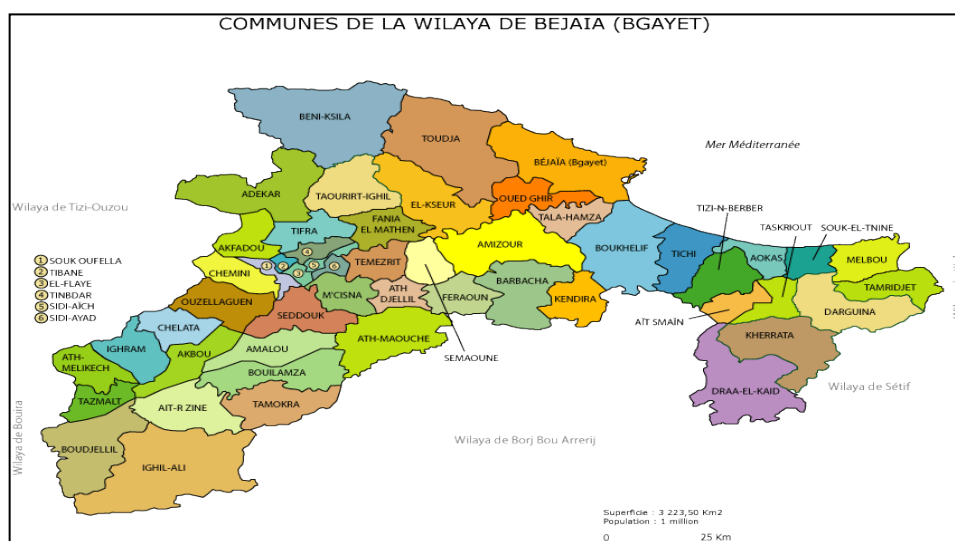


Figure 41 : Communes de la wilaya de Béjaia.

3.2.3. Critères d'inclusion :

- Sujets âgés entre 16 et 70 ans.
- Diagnostic de SEP posé selon les critères de McDonald 2017.
- Patients suivis au niveau du service de médecine interne du CHU Khalil Amrane, Bejaia

3.3. Collecte des données :

La collecte des données a été faite grâce à un questionnaire (annexe 1) composé de :

1. L'identification de la personne interrogée : Nom, prénom, sexe, âge, situation familiale, consanguinité, adresse, profession et antécédents personnels et familiaux.
2. Profil clinique de la maladie : Age de début, Age de diagnostic, sémiologie de début, forme évolutive, moyenne poussée-année, moyenne bolus-année et score EDSS.
3. Examens complémentaires : Bilan Biologique, étude du LCS et IRM.
4. Prise en charge et évolution sous traitement : traitements de fond et traitements symptomatique.

3.4. Recueil des données :

- **1^{ere} étape** : collection des données en interrogeant les patients soit en présentiel (consultation) ou par téléphone.
- **2^{eme} étape** : consultation des dossiers médicaux pour compléter les données cliniques et para cliniques.

3.5. Analyse statistique :

Après création d'une base de données, l'étude descriptive univariée s'est basée sur la description de la population d'étude en faisant appel au calcul des moyennes et des écarts-types pour les variables quantitatives et au calcul des pourcentages pour les variables qualitatives. L'étude bivariée a reposé sur la mesure d'associations épidémiologiques après croisement de certaines variables, calculant la valeur de probabilité « p » et l'Odds Ratio (OR) par le Chi2 de Pearson. Cette association sera considérée significative si la valeur « p » est inférieure à 0,05. L'analyse des résultats a été réalisée en utilisant le logiciel d'analyse IBM SPSS version 26.

IV. RESULTATS :

Nous avons recensé 152 patients.

A. ANALYSE UNIVARIEE :

4.1. Données démographiques :

4.1.1. Répartition selon le sexe :

Les patients étaient au nombre de 107 femmes (70%) et 47 hommes (30%).

Le sex-ratio F/H était de 2,4.

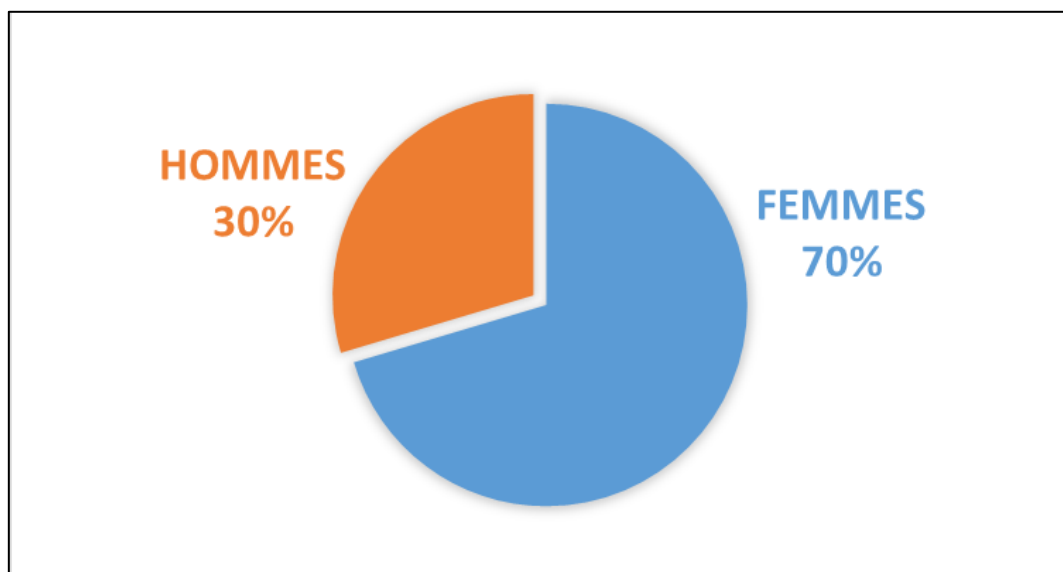


Figure 42 : Répartition des patients selon le sexe

4.1.2. Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge de notre population d'étude était de $39,63 \pm 10,32$ années avec un minimum de 16 ans et un maximum de 67 ans. Les deux tranches d'âge les plus représentées sont celles de 30 à 39 ans et 40 à 49 ans avec 46 (30%) et 43 (28%) patients respectivement. (figure43)

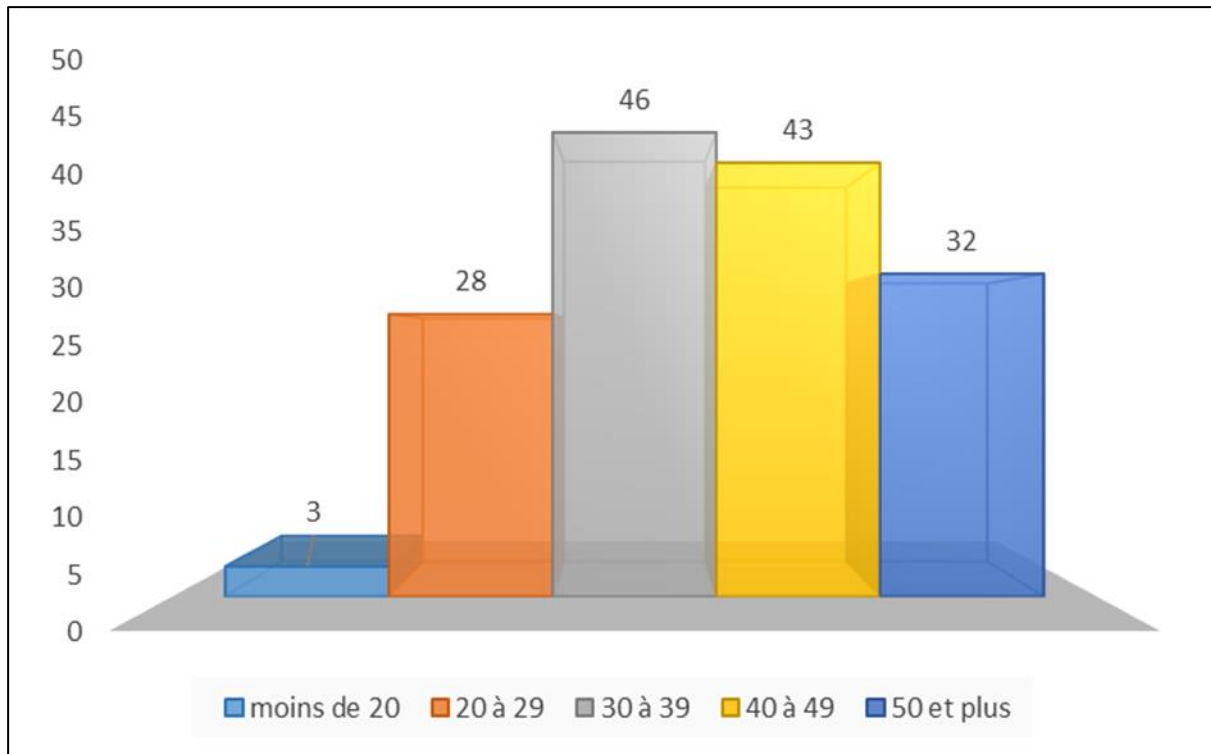


Figure 43 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

4.1.3. Répartition selon l'état matrimonial :

Dans notre population d'étude, **102 (67%)** des patients étaient mariés contre **50 (37%)** de patients célibataires (figure 44).

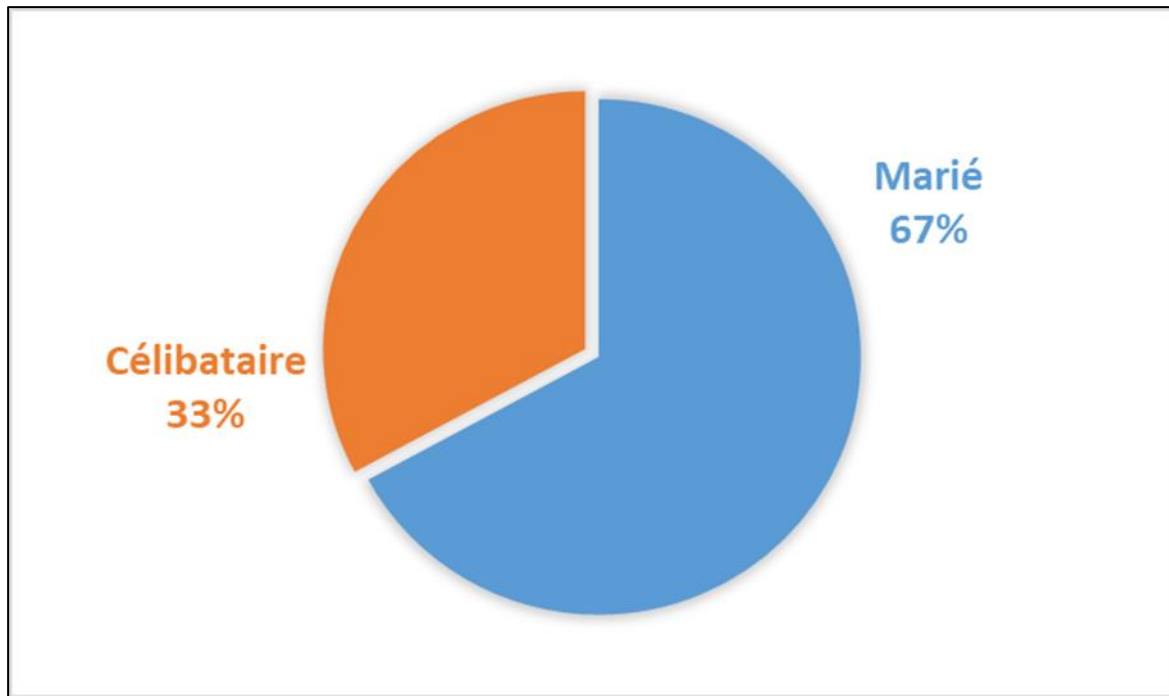


Figure 44 : Répartition des patients selon l'état matrimonial.

4.1.4. Lieu de naissance :

Dans notre série, la wilaya de Bejaia était la plus représentée, avec **141** patients (**92,7%**) suivie de celle de Sétif avec **4** patients (**2%**).

Tableau XVI : Répartition des patients selon le lieu de naissance.

Wilaya	Patient (n)
Bejaia	141
Tizi ousou	1
Alger	2
Jijel	2
Setif	4
Ouargla	1
Bourdj BA	1
TOTAL	152

4.1.5 : Répartition selon la consanguinité :

La consanguinité était présente chez **15 (10%)** patients de notre population d'étude.

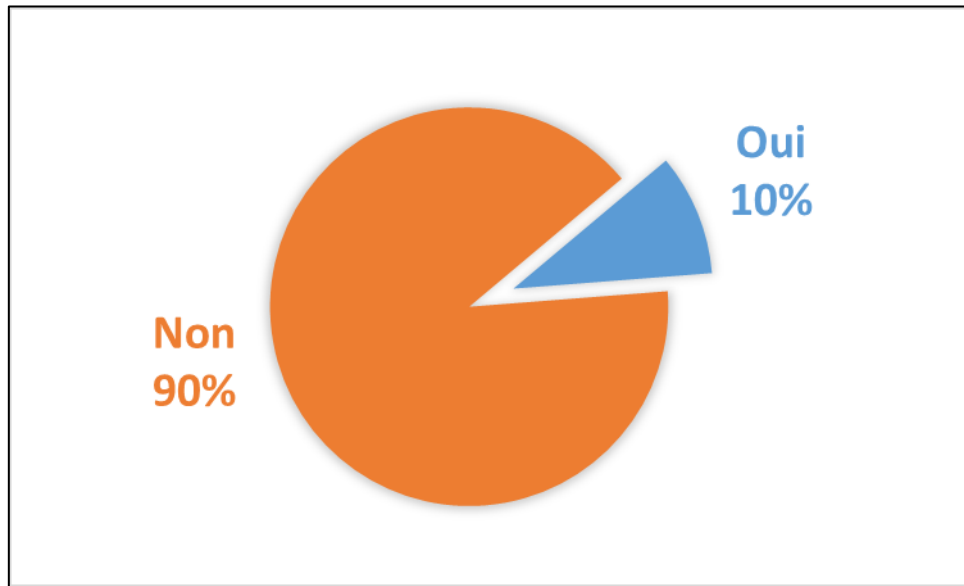


Figure 45 : Répartition selon la consanguinité.

4.1.6. Répartition selon les comorbidités :

Quarante-trois (28%) des patients ont présenté au moins une comorbidité.

La plus représentée chez ces patients est la hernie discale avec **10 (23%)** suivi par la dysthyroïdie et l'hypertension artérielle avec **9 (20%)** et **8 (19%)** respectivement (figure 44)

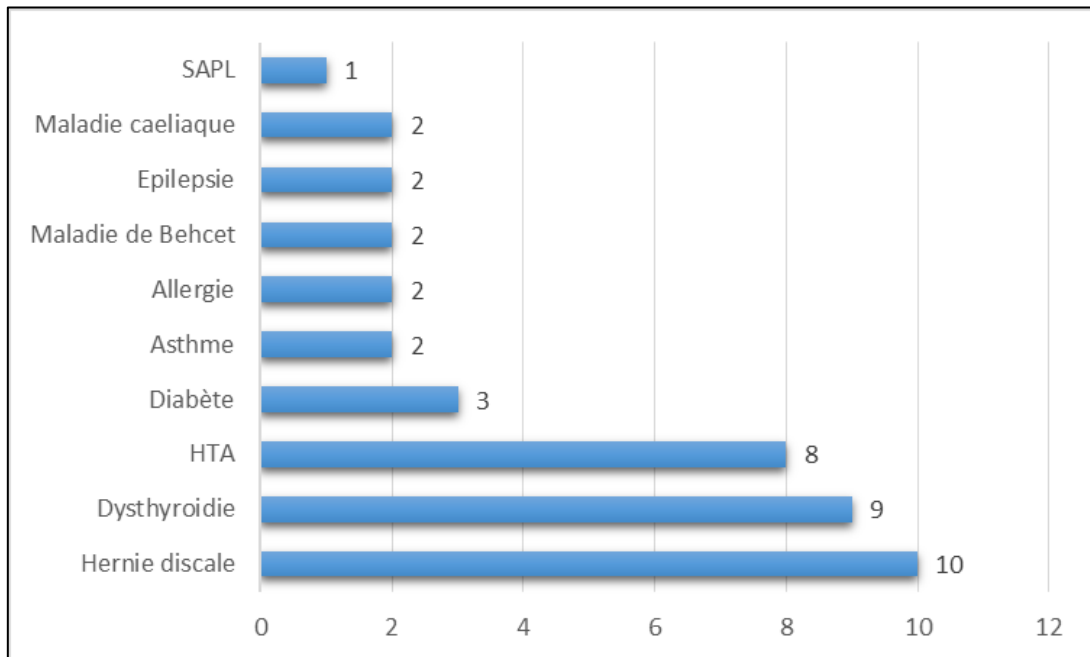


Figure 46 : Répartition selon les comorbidités.

4.1.7 : Répartition selon l'antécédent familial de la SEP :

Nous avons colligé l'existence de la SEP dans la famille chez 4 (3%) patients.

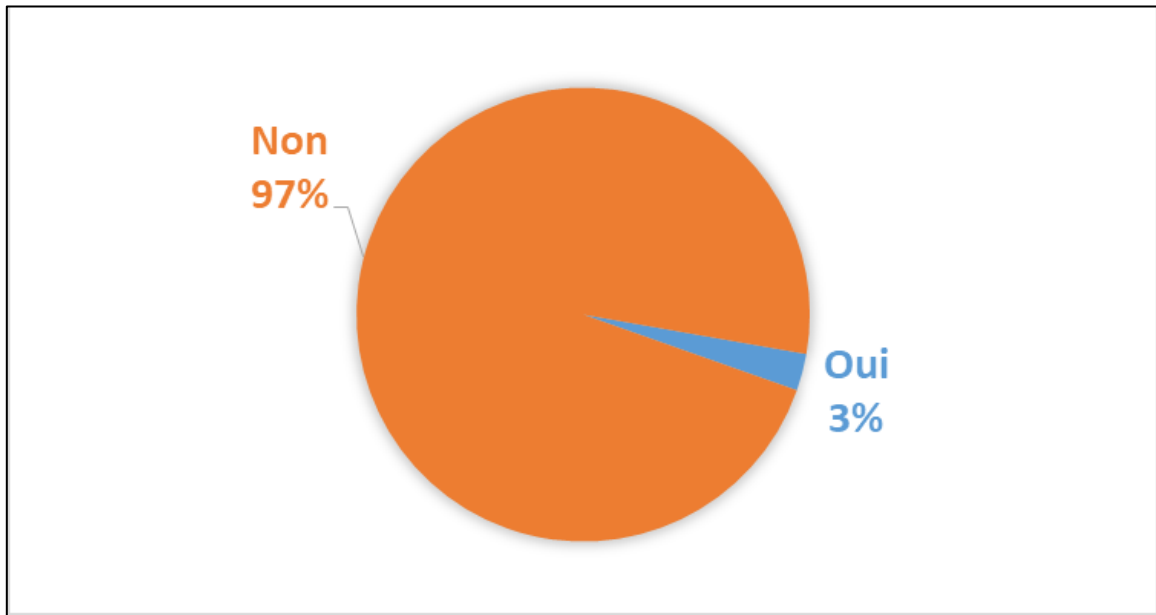


Figure 47 : Répartition selon l'antécédent familial de SEP.

4.2. Le profil clinique :

4.2.1 Répartition selon l'âge de début :

L'âge moyen de début notre population d'étude était de $32,51 \pm 10,15$ années avec un intervalle de 11 à 63 ans. La maladie a débuté chez la plupart des patients entre 18 et 29 ans. (Figure 46)

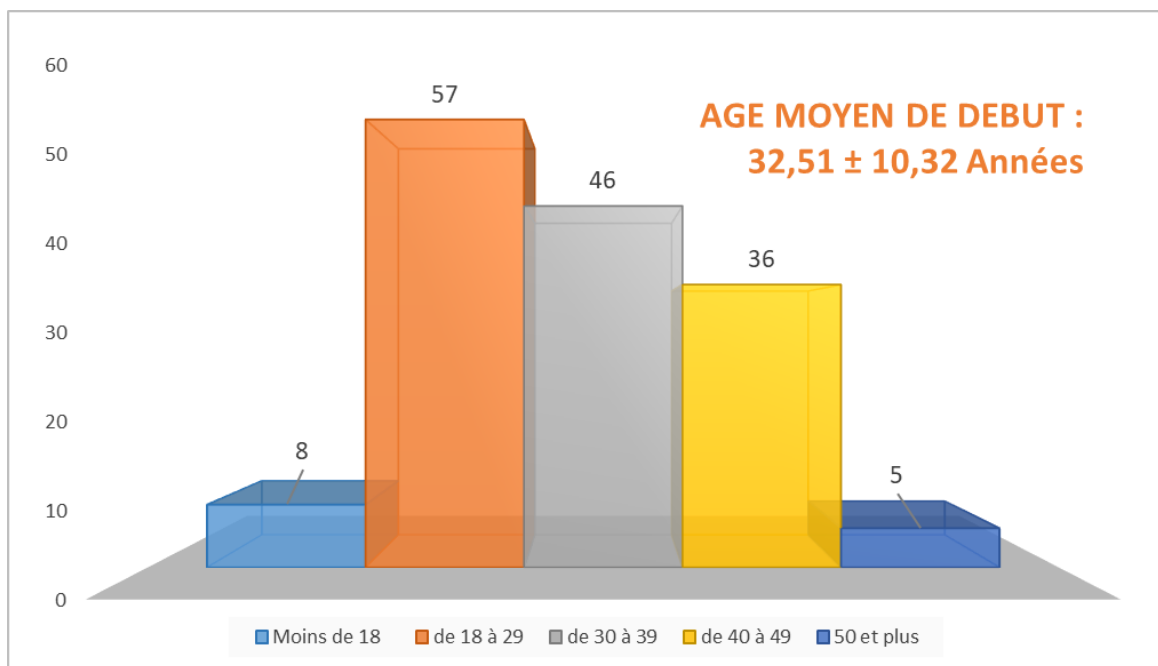


Figure 48 : Répartition selon l'âge de début.

4.2.2. Répartition selon l'âge de diagnostic :

L'âge moyen de diagnostic de notre population d'étude était de $34,34 \pm 10,31$ années avec un intervalle de 11 à 63 ans. La maladie a été diagnostiquée chez la plupart des patients entre 18 et 29 ans (figure 47).

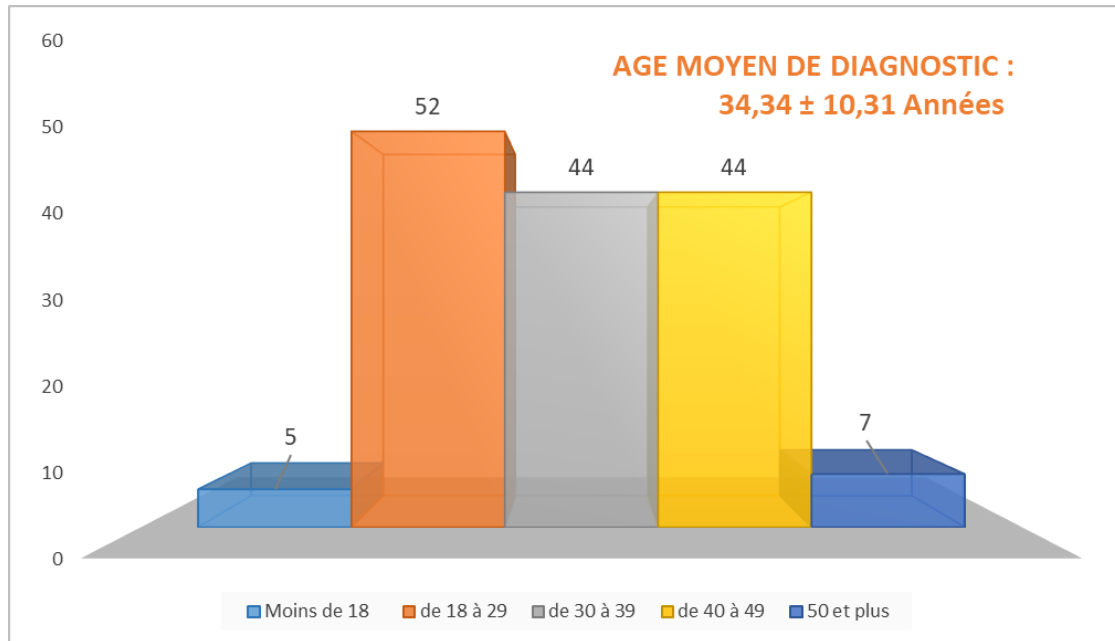


Figure 49 : Répartition selon l'âge de diagnostic.

4.2.3. Répartition selon le délai de diagnostic :

Le délai moyen de diagnostic chez nos patients était à $1,8\% \pm 2,9$ année avec un intervalle allant de 0 à 16 ans. La maladie a été diagnostiquée durant la même année de début de la symptomatologie chez la plupart des patients soit **67 (44%)** de notre population. Un retard de diagnostic de 1 à 16 ans a été enregistré chez le reste des patients. (figure 50)

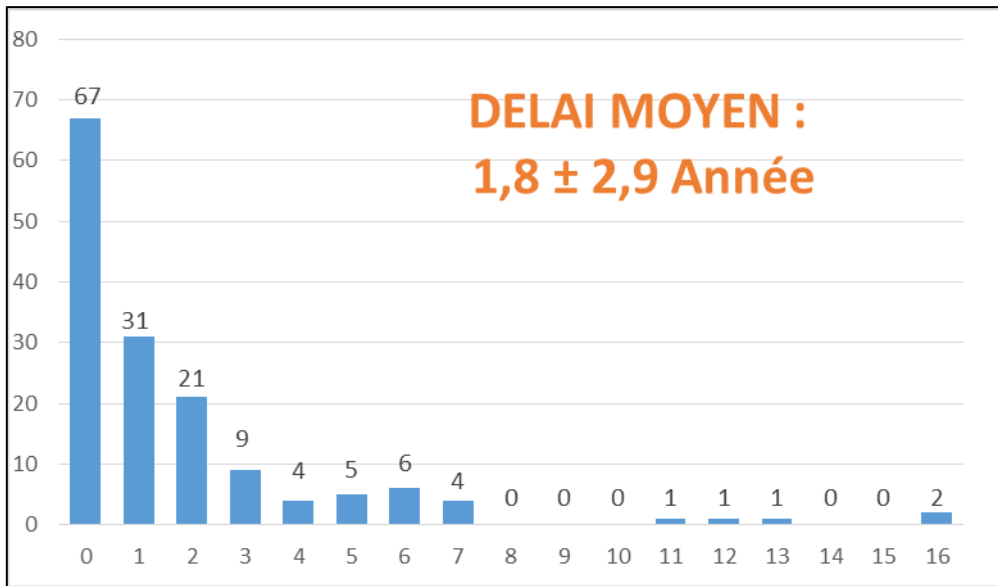


Figure 50 : Répartition selon le délai de diagnostic.

4.2.4 Répartition selon les formes cliniques :

Parmi nos patients, **136 cas (89,5%)** avaient une forme rémittente récurrente (RR) dont **26 cas** de SEP agressive (AG) soit **17%** de la population d'étude, **14 cas (9,2%)** avaient une forme secondairement progressive (SP), et **2 cas (1,3%)** de forme progressive primaire (PP).

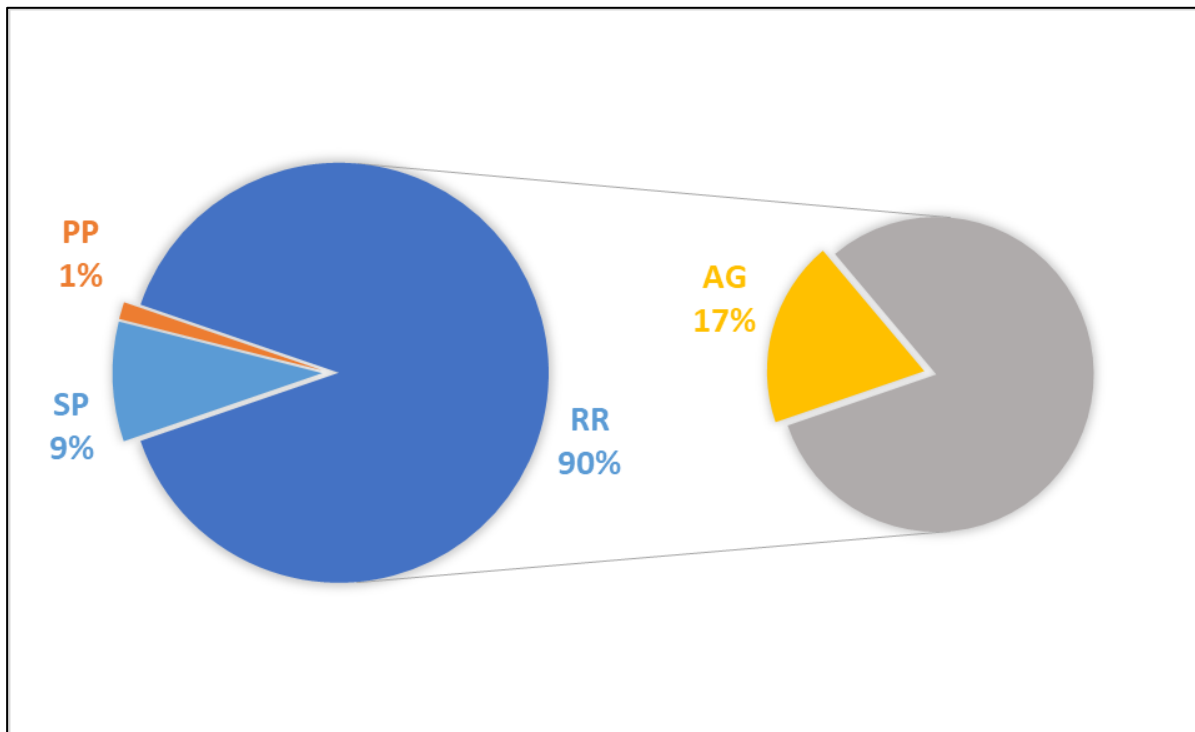


Figure 51 : Répartition selon les formes cliniques

4.2.5 : Répartition selon la sémiologie de début :

Cinquante-quatre (36%) de nos patients avaient une présentation initiale polysymptomatique.

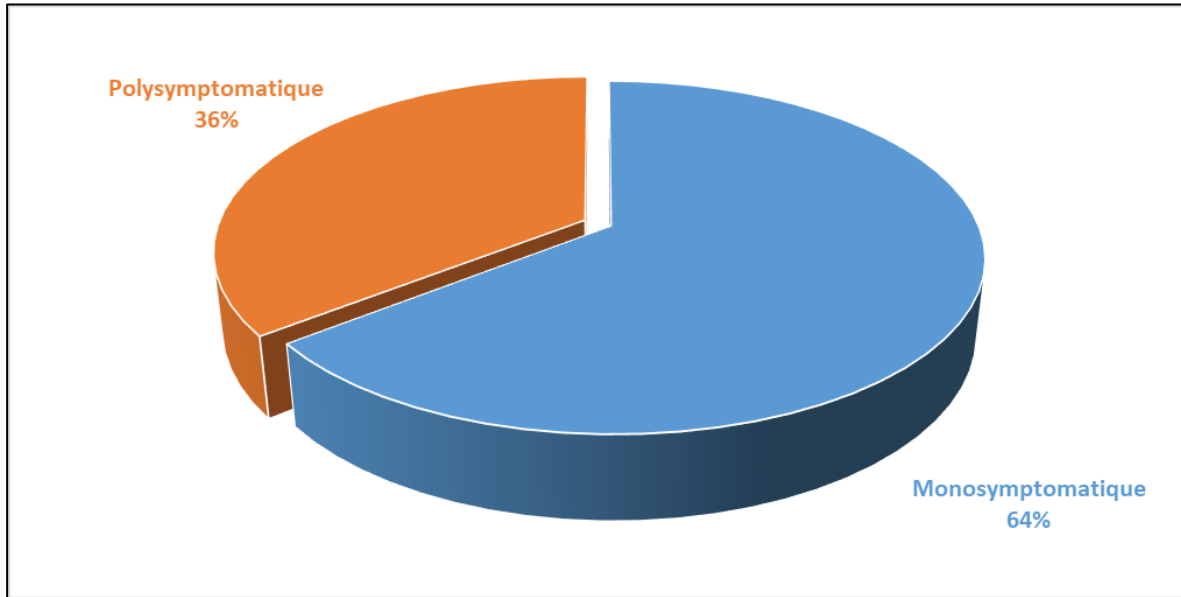


Figure 52 : Représentation selon le nombre de symptômes initiaux.

Les manifestations sensitives étaient le signe révélateur chez la plupart de nos patients dans 38% des cas, suivis des troubles moteurs dans 35% des cas et des manifestations optiques dans 30% des cas.

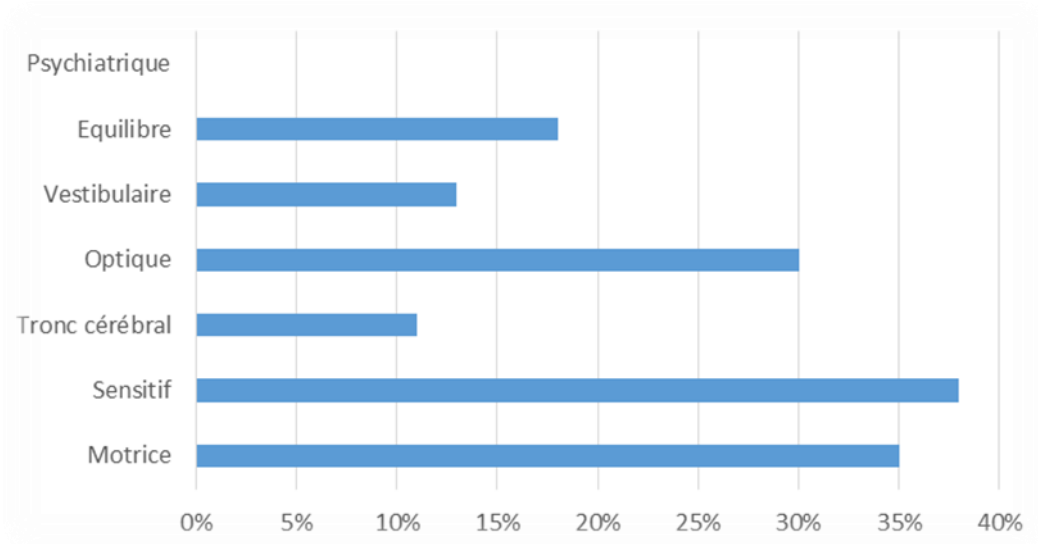


Figure 53 : Répartition selon la sémiologie de début.

4.2.6 Répartition selon la nécessité d'un bolus de corticoïde au début :

Cent-dix (72%) patients de notre population ont nécessité un bolus de corticoïde au début de la symptomatologie avec une moyenne bolus-année de $0,43 \pm 0,32$. (Figure 52)

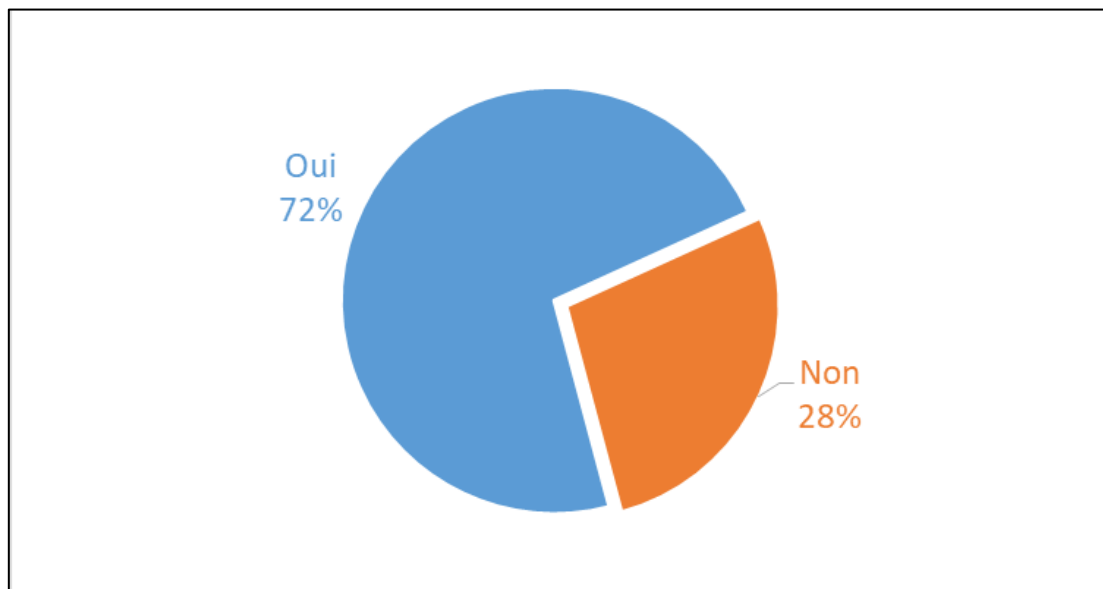


Figure 54 : Répartition selon le recours aux corticoïdes au début.

4.2.7 Répartition selon la moyenne poussée-année :

La moyenne du rapport poussée-année de notre population d'étude est de $0,68 \pm 0,46$. La plupart des patients (**90 cas**) ont une moyenne poussée-année inférieure à **0,5** suivi de **41** patients avec une moyenne poussée-année de **0,5** à **1**.

Trente patients ont une moyenne à **0,5** soit une poussée chaque 2 ans, **19** patients avec une moyenne à **1** soit une poussée chaque année, **un seul** malade a présenté une moyenne à **2**.

Sachant que cette moyenne a pris en compte toute les poussées présentées par les malades depuis le diagnostic de la maladie. (Figure 53)

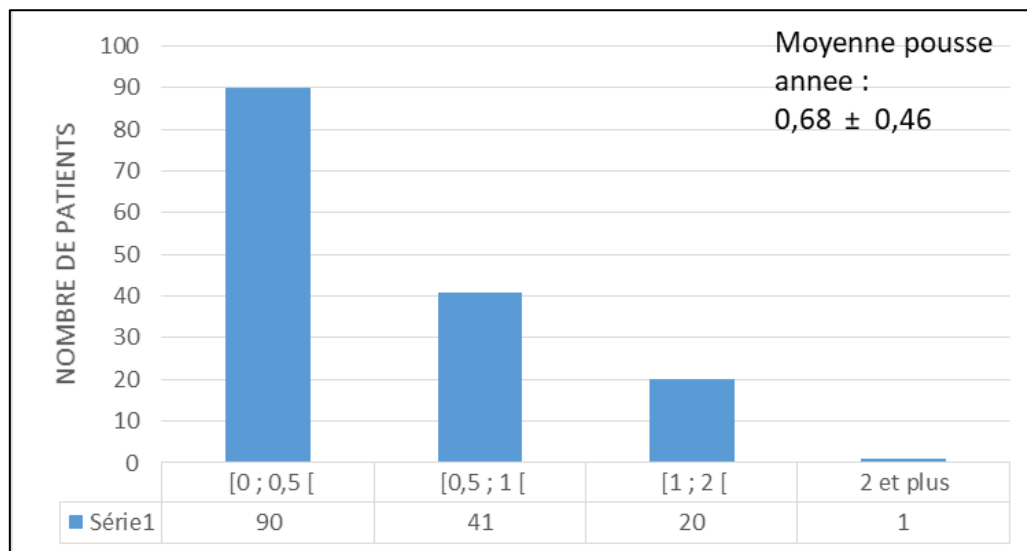


Figure 55 : Répartition selon la moyenne poussée-année.

4.2.8 Répartition selon le score EDSS lors de la dernière consultation :

L'EDSS moyen de notre population lors de la dernière consultation était à $3,2 \pm 2,1$ avec un intervalle de 0 à 8. La plupart (**76 cas**) soit **50%** des malades avaient un score EDSS moins de 3, **52(34%)** patients avec un score de 3 à 5,5, tandis que **24 (16%)** des patients avaient un handicap majeur avec score EDSS supérieur à 6 (figure 54).

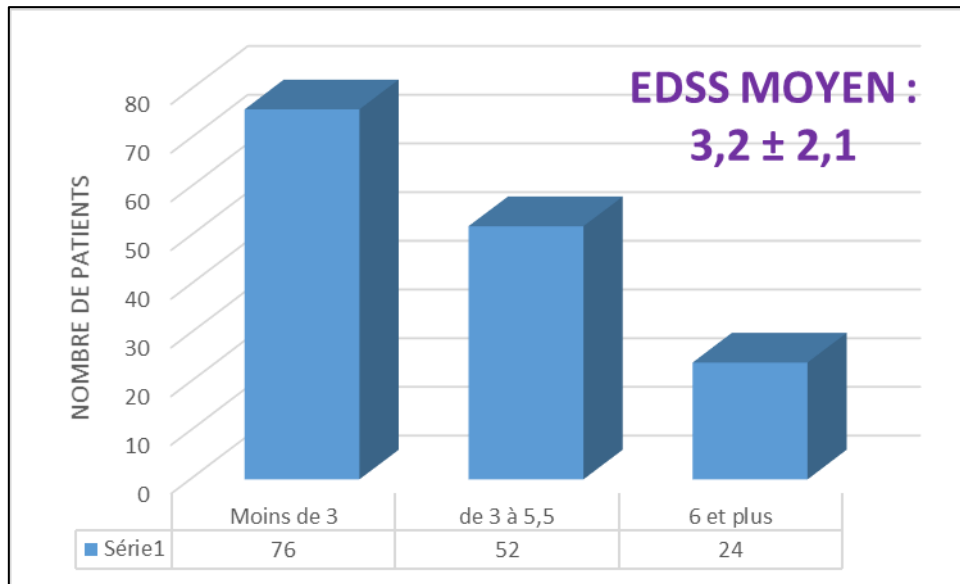


Figure 56 : Répartition selon le score EDSS lors de la dernière consultation

4.3 Le profil paraclinique :

4.3.1 : Répartition selon l'étude du LCS :

Cent-quarante-huit (97%) patients ont bénéficié d'au moins une ponction lombaire depuis le diagnostic de leur maladie.

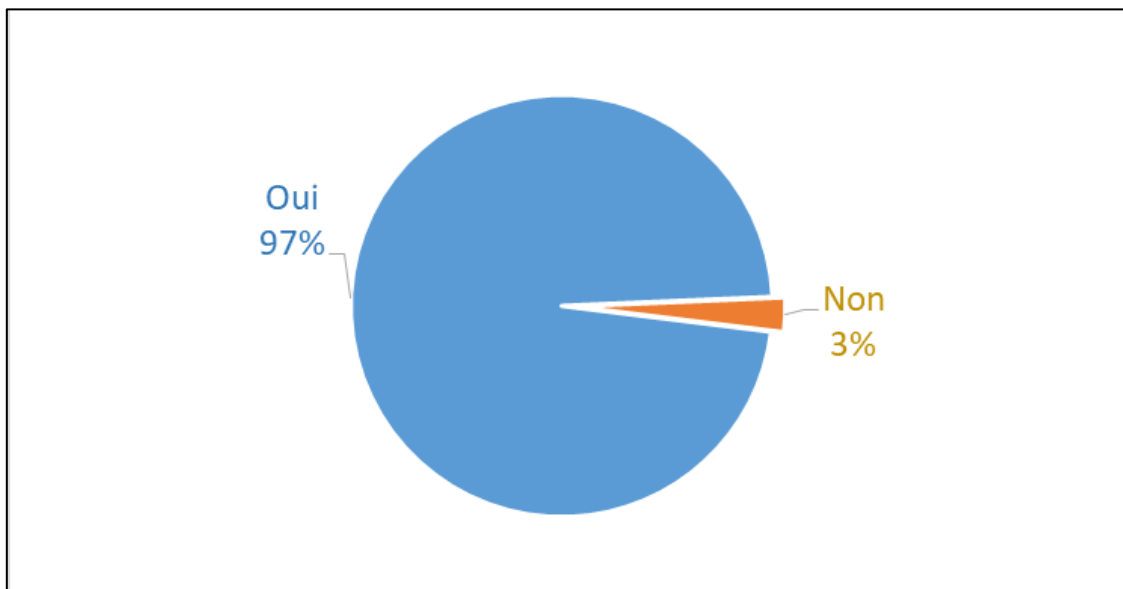


Figure 57 : Répartition selon la réalisation de la ponction lombaire.

Parmi les patients qui ont bénéficié de la ponction lombaire, la présence de bandes oligoclonales a été objectivée chez **132 (89%)** patients.

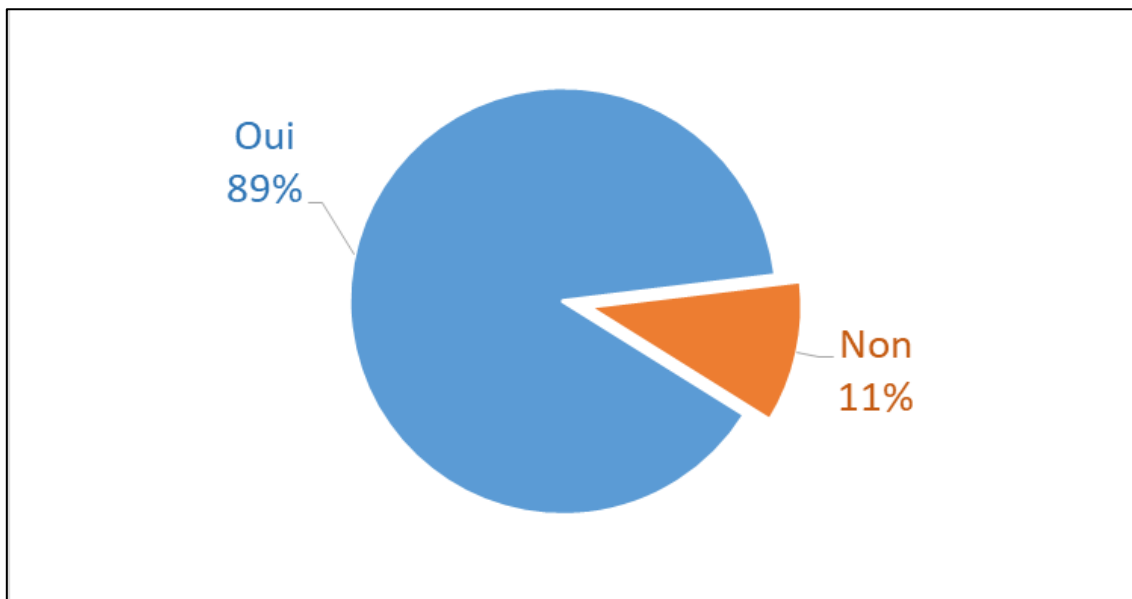


Figure 58 : Répartition selon la distribution oligoclonale

De même, **117 (79%)** ont présenté une synthèse intrathécale des IgG avec un index IgG moyen de **1,17 ± 0,67**.

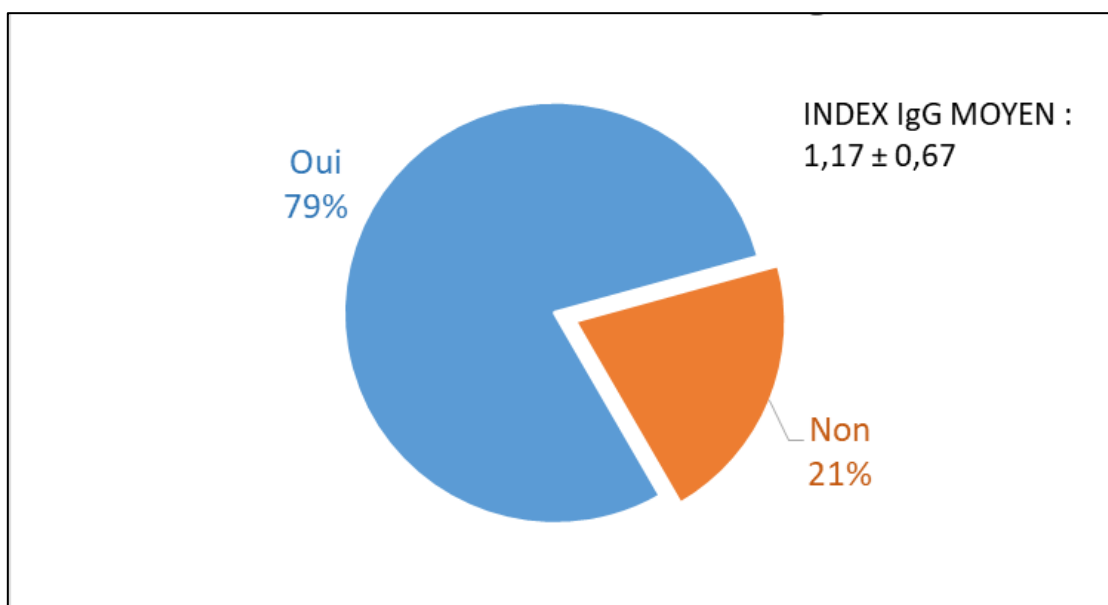


Figure 59 : Répartition selon la synthèse intrathécale IgG

4.3.2 Répartition selon le bilan biologique :

a) Dosage des facteurs anti-nucléaire :

Cent quarante-six (96%) des patients avaient un dosage des facteurs anti-nucléaires négatif.

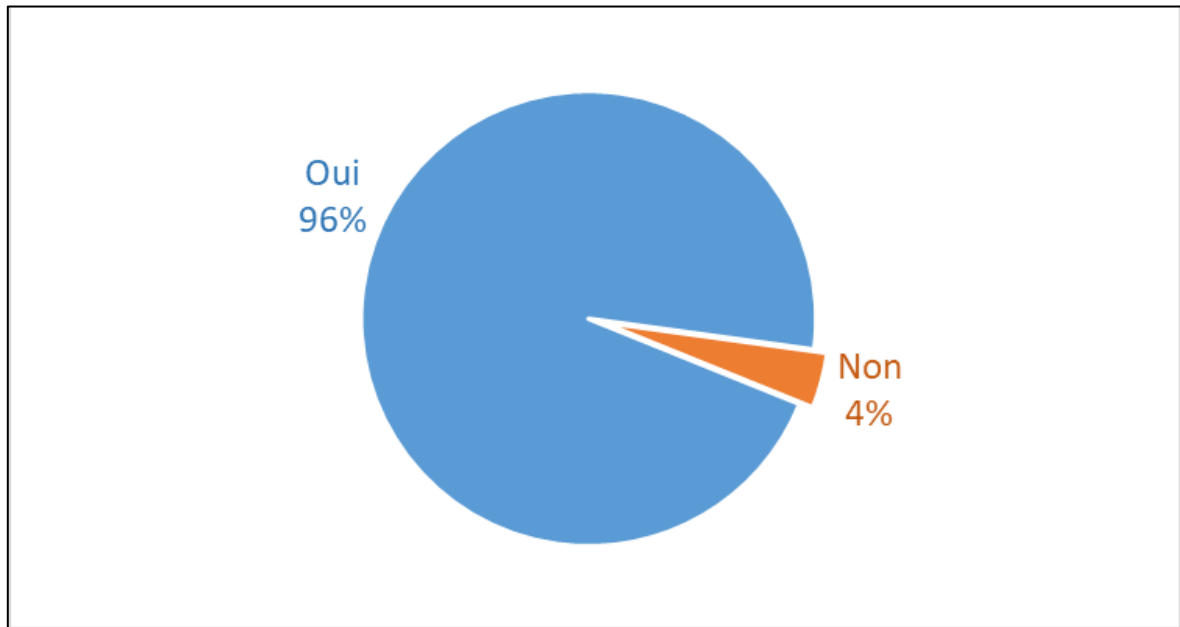


Figure 60 : Répartition selon la négativité des FAN.

b) Sérologie virale :

Tous les patients de notre population d'étude avaient une sérologie virale négative.

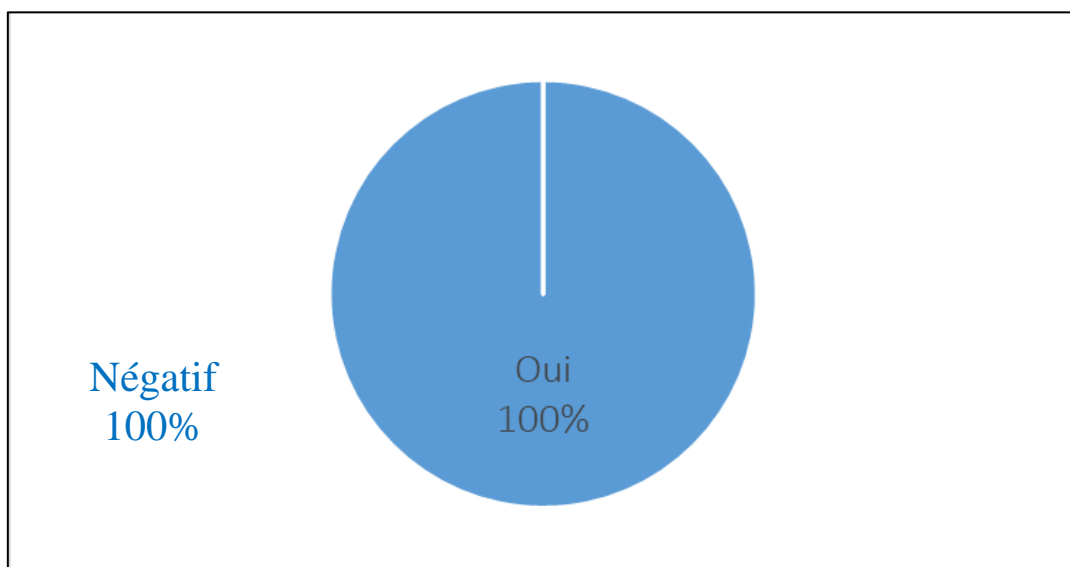


Figure 61 : Répartition selon le résultat des sérologies virales.

c) Dosage de la vitamine D :

Le taux moyen de la vitamine D de notre population d'étude était à $35,26 \pm 19,5$. 152(100%) patients avaient au moins un dosage de la vitamine D, parmi lesquels 8% avaient une carence, 35% avaient un déficit et 57% avaient un taux normal. Sachant que Certains patients avaient un dosage après supplémentation en vitamine D.

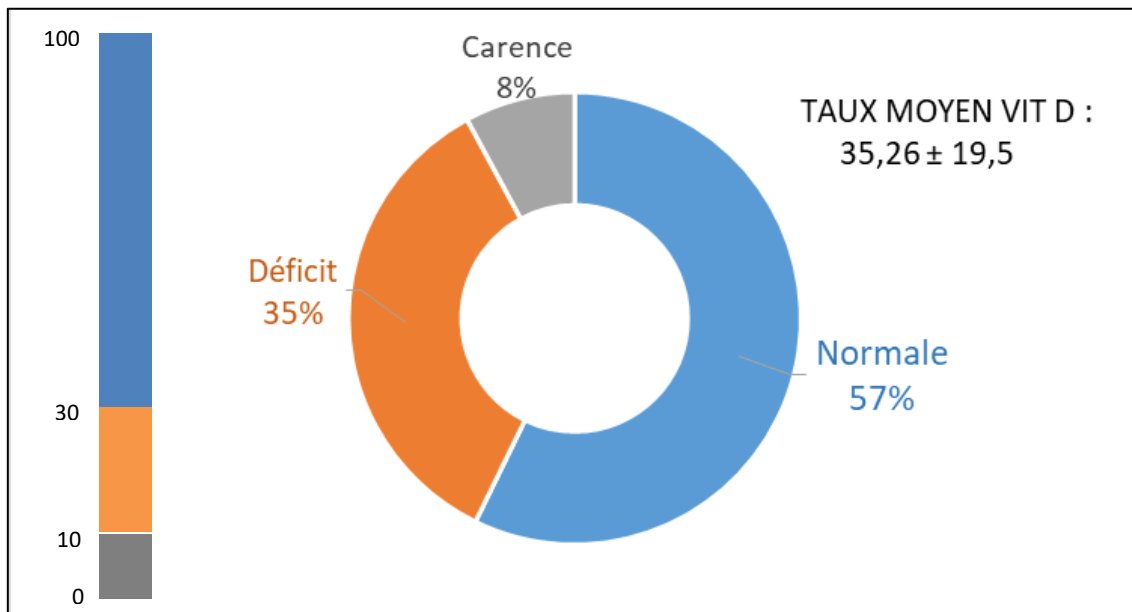


Figure 62 : Répartition selon le dosage de la vitamine D.

4.3.3 Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

a) IRM de diagnostic :

L'IRM a objectivé des lésions chez 100% de nos patients. Les zones périventriculaires (97%), juxtacorticales (81%), sous tentorielles (58%) et médullaires (59%) sont les plus touchées à l'IRM.

Soixante-douze (47%) des patients avaient des lésions actives au moment du diagnostic, tandis que 14 (9%) cas avaient des lésions axono-myéliniques sévères (présence de trous noirs) (Tableau XVII).

Tableau XVII : Répartition selon résultat IRM au moment de diagnostic.

IRM	N (%)
Périvericulaire	147 (97%)
Juxtacorticale	123 (81%)
Sous tentorielle	88 (58%)
Médullaire	89 (59%)
Corps calleux	68 (59%)
Nerf optique	33 (22%)
Gadolinium +	72 (47%)
Black holes	14 (9%)

b) IRM de suivi :

Quatre-vingt-seize (63%) de nos patients avaient au moins une IRM de suivi.

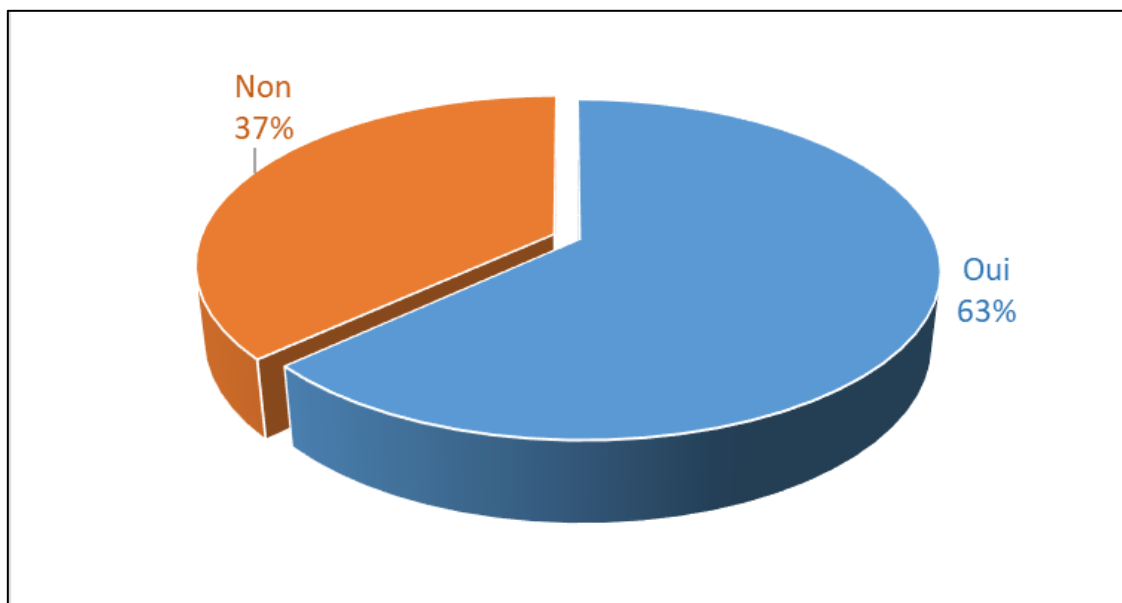


Figure 63 : IRM de suivi

Parmi les patients qui ont réalisé une IRM de suivi, la stabilisation de la charge lésionnelle a été observée dans **68 %** des cas, l'élargissement des lésions dans **20%** des cas et des nouvelles lésions actives ont été retrouvées dans **33%** des cas. Sachant que certains patients avaient un élargissement de leurs lésions préexistantes avec apparition d'autres nouvelles.

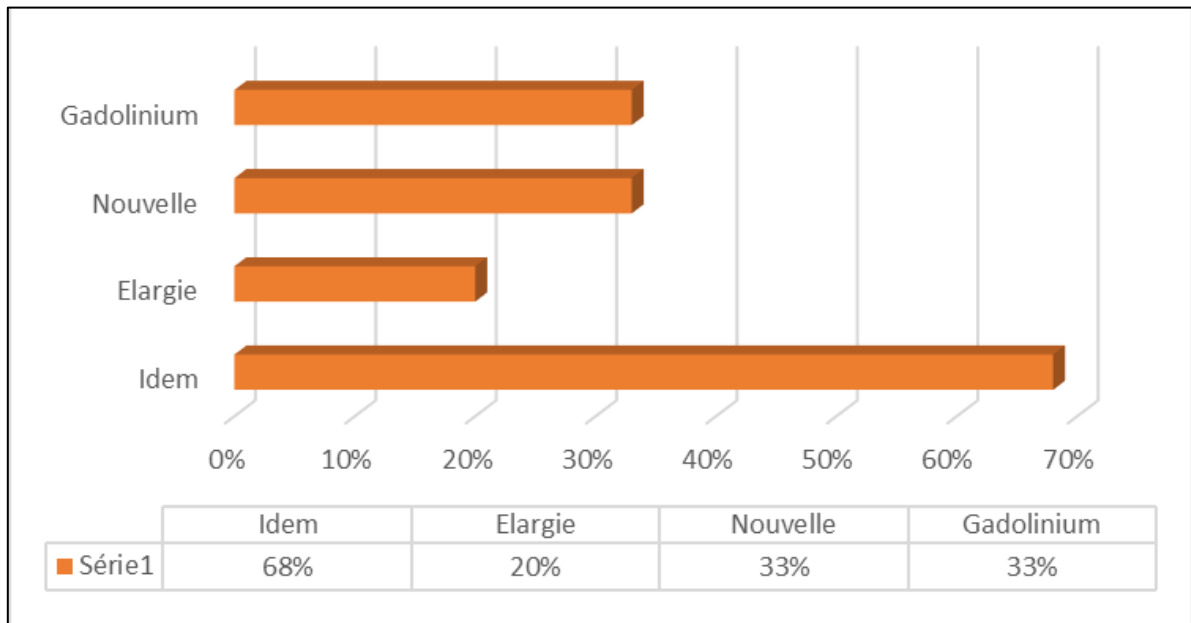


Figure 64 : Résultats d'IRM de suivi

4.3 Prise en charge Thérapeutique :

4.3.1 Traitement de fond :

Cent trente et un (86%) de nos patients sont actuellement sous traitement, tandis que **21 (14%)** patients ne le sont pas (figure 66).

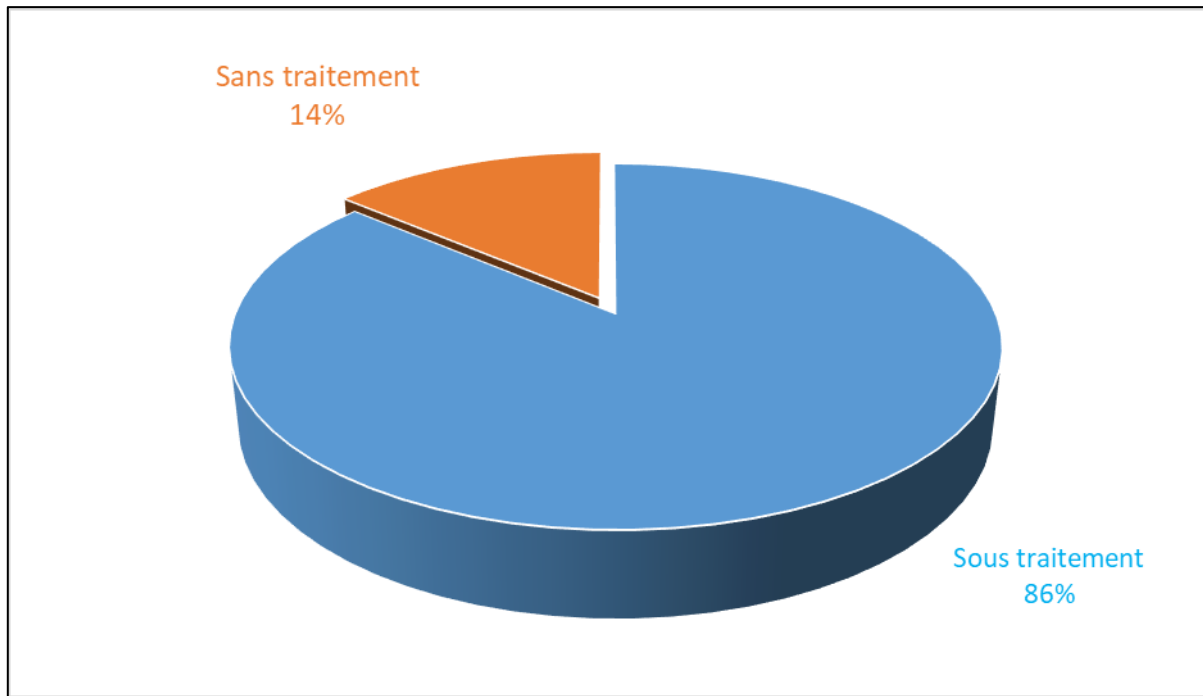


Figure 65 : Répartition selon traitement de fond.

Cent treize (86%) de nos patients sont sous traitement de première ligne représenté majoritairement par les interférons beta, soit 68 (52%) sous **Rebif** et 39 (30%) sous **Avonex**. Le reste des patients traités sont sous traitement de deuxième ligne à savoir : 9 (7%) sous **Tysabri**, 6 (5%) sous **Rituximab** et 3(2%) sous **Imurel**.

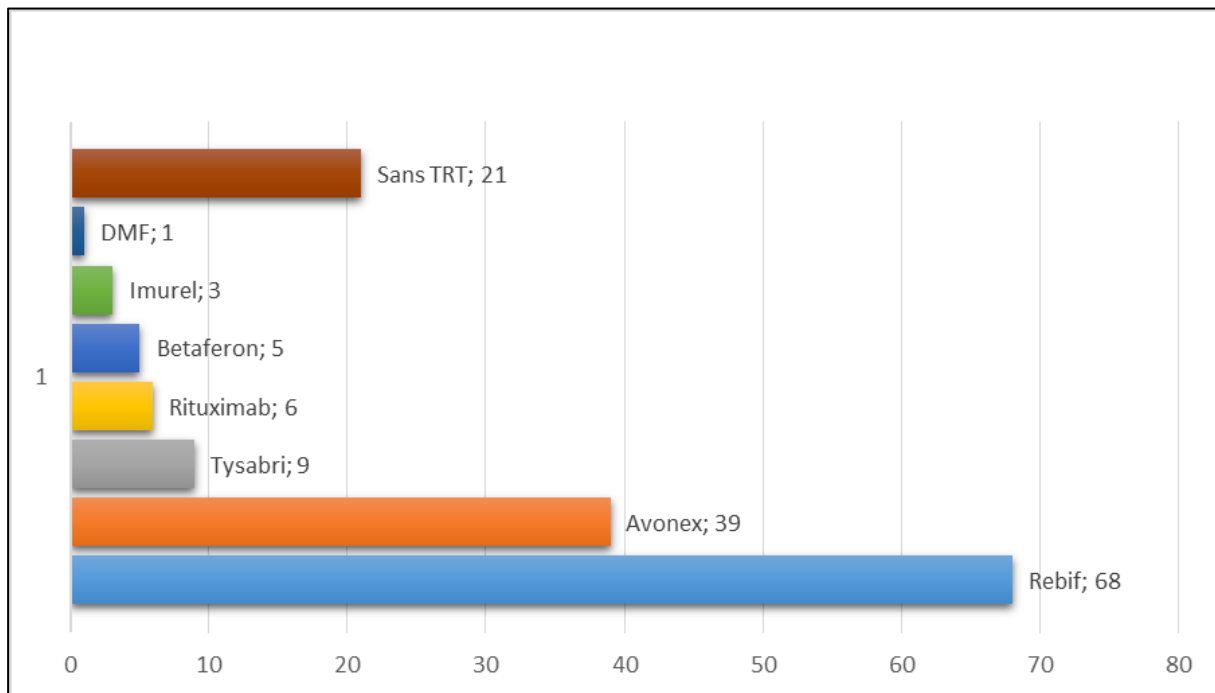


Figure 66 : Répartition selon les différents traitements de fond.

4.3.2 Traitement symptomatique :

Cent trente-huit (91%) de nos patients reçoivent un traitement symptomatique.

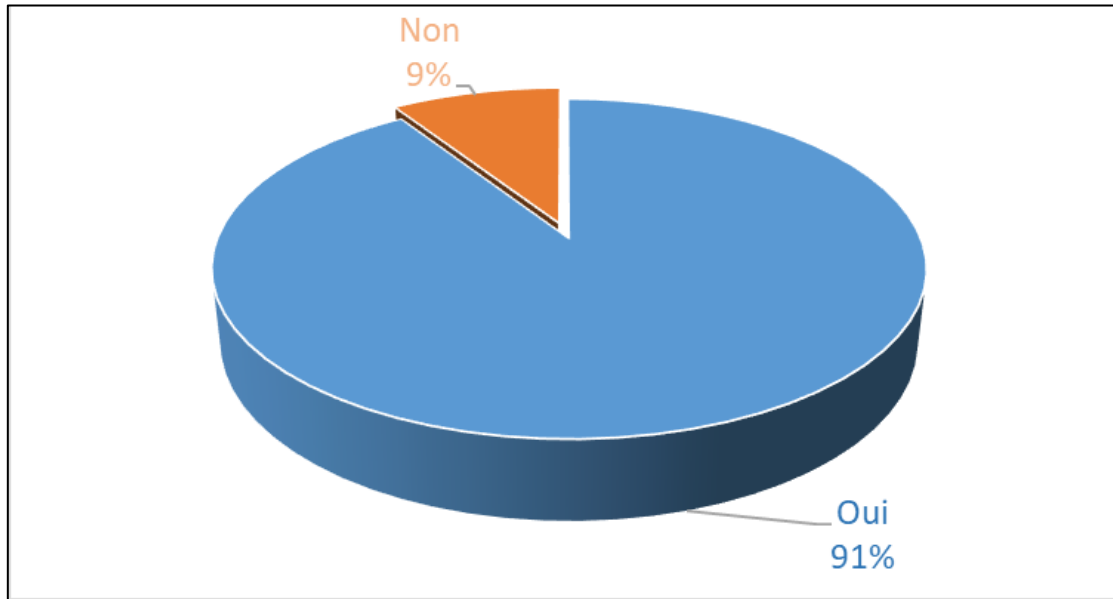


Figure 67 : Traitement symptomatique.

Parmi les patients qui sont sous traitement symptomatique, **135 (98%)** des malades prennent de la vitamine D, dans **20 (14%)** des cas le baclofène, **17 (12%)** des malades sont sous fampyra, **15 (11%)** des patients sous gabatrex, **10 (7%)** sous isoptyl et **9 (7%)** sont sous driptane. Sachant que la plupart des malades de notre population d'étude reçoivent plusieurs traitements symptomatiques à la fois (figure 68).

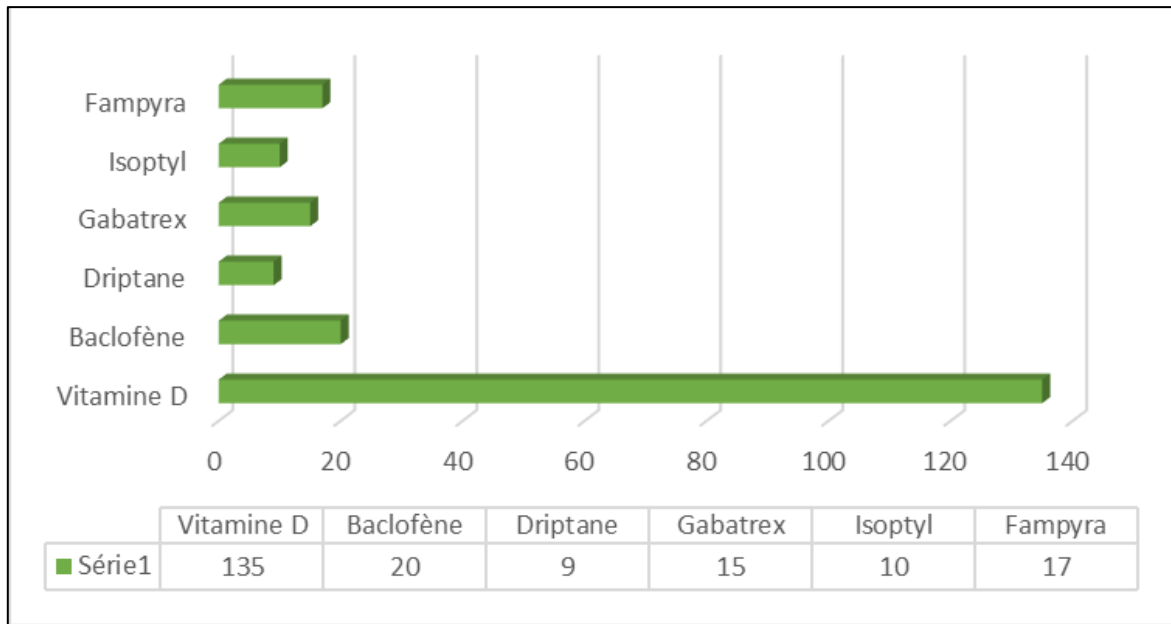


Figure 68 : Les différents traitements symptomatiques.

4.4 Appréciation subjective de l'évolution :

Cent vingt (79%) de nos patients ont répondu que leur état clinique est plus au moins stable, tandis que 32 (21%) ne sont pas satisfaits.

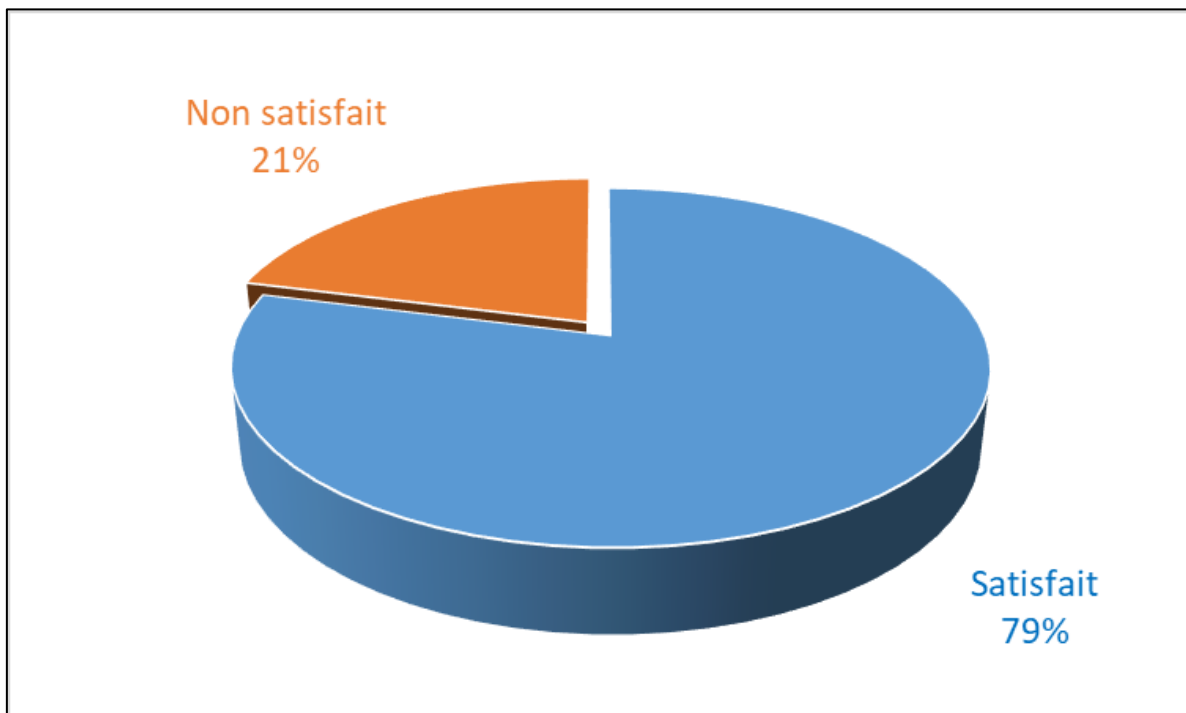


Figure 69 : Appréciation subjective de l'évolution.

C. ANALYSE BIVARIEE :

Une analyse bi variée de nos résultats a été réalisé à la recherche de lien statistiquement significatifs entre les paramètres d'évolution et les données cliniques et para cliniques de la maladie (Tableau XVII).

Tableau XVIII : les paramètres d'évolution et les données cliniques et para cliniques de la maladie, sujets de recherche de corrélation.

Données cliniques et para cliniques	Profil évolutif
<ul style="list-style-type: none">• Sexe• Age du patient• Consanguinité• Age de début• Age de diagnostic• Sémiologie de début• Début mono où poly symptomatique• Moyenne poussée-année• Bolus au début de la maladie• Présence de BOC dans le LCS• Synthèse intrathécale des IgG• Taux de la vitamine D• IRM de diagnostic• IRM de suivi	<ul style="list-style-type: none">• Score EDSS• Formes cliniques de la maladie• Traitement actuel

Vu le très grand nombre des résultats de recherche de corrélation entre ces différents éléments, nous allons nous contenter de présenter uniquement les liens statiquement significatifs obtenus (Tableau XVIII).

Nous avons retrouvé qu'il existe un lien statistiquement significatif entre :

- Age de début et/ou de diagnostic supérieur à 50 ans et le passage à la forme secondairement progressive ;
- Sémiologie de début motrice et le handicap majeur (EDSS de 6 et plus), risque de développer une forme agressive et le passage à la progression ;
- Sémiologie de début optique et la tendance à une forme non sévère (EDSS < 3) ;
- Sémiologie sous tentorielle et le recours à la thérapeutique de deuxième ligne (Rituximab) ;
- Déficit ou carence en vitamine D et le risque de développer une forme progressive primaire ou secondairement progressive ;
- La présence à l'IRM de diagnostic, de lésions actives et/ou lésions sous tentorielle et/ou médullaire et le risque de développer une forme agressive et/ou un handicap majeur ;
- La présence à l'IRM de diagnostic de lésions au niveau du nerf optique et la tendance à une forme moins sévère de la maladie (EDSS < 3)
- La présence d'élargissement ou l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM de suivi et le risque de développer une forme agressive ou le passage à la progression ;
- La présence de trous noirs (Black Holes) à l'IRM et le risque de développer une forme agressive, le passage à la progression et le recours à la thérapeutique de deuxième ligne.

Tableau XIX : Résultats de l'analyse bivariée.

Données cliniques / para cliniques	Profil évolutif	N(%)	Valeur p	Odds-Ratio
Age				
Début supérieur à 50 ans	SEP-SP	3 (2%)	< 0,0001	8
Diagnostic supérieur à 50 ans	SEP-SP	3 (2%)	0,002	5,6
Sémiologie de début				
Motrice	EDSS ≥ 6	15 (9,8%)	0,001	3,3
	SEP-AG	13 (8,5%)	0,05	1,9
	SEP-SP	8 (5,2%)	0,05	2,6
Optique	EDSS < 3	32 (21%)	< 0,0001	1,7
Trouble de l'équilibre	Rituximab	3 (2%)	0,04	4,4
Vitamine D				
Déficit	SEP-PP	2 (1,3%)	0,05	/
Carence	SEP-SP	3 (2%)	0,04	3,1
	Rituximab	2 (1,3%)	0,02	5,8
IRM Diagnostique				
Lésions Gado + Atteinte médullaire	SEP-AG	18 (11,8%)	0,014	2,5
	EDSS ≥ 6	22 (14,5%)	< 0,0001	7,7
	SEP-AG	24 (15,8%)	< 0,0001	8,5
	Rituximab	6 (3,9%)	0,03	/
Atteinte sous tentorielle	SEP-AG	22 (14,5%)	0,002	4
Atteinte du nerf optique	EDSS < 3	26 (17,1%)	< 0,0001	1,9
	SEP-RR	33 (21,7%)	0,026	1,1
IRM de Suivi				
Elargissement des lésions FLAIR	EDSS ≥ 6	7 (4,6%)	0,007	2,8
	SEP-AG	8 (5,3%)	0,002	3,1
Nouvelles lésions FLAIR	EDSS ≥ 6	11 (7,2%)	0,001	3,1
	SEP-AG	10 (6,6%)	0,017	2,34
	SEP-SP	7 (4,6)	0,005	3,7
Lésions Gado +	EDSS ≥ 6	10 (6,6%)	0,007	2,7
	SEP-AG	12 (7,9%)	0,001	3,2
	Natalizumab	5 (3,3%)	0,009	4,6
Black Holes	EDSS ≥ 6	5 (3,3%)	0,019	2,8
	SEP-AG	5 (3,3%)	0,03	2,5
	SEP-SP	4 (2,6%)	0,005	4,3
	Rituximab	2 (1,3%)	0,02	5,3

SEP: sclérose en plaques ; SP secondairement progressive ; PP : Progressive primaire ; AG : agressive ; RR : Remittente-recureente ; EDSS : Expanded Disability Status scale ; Gado+ : prise de gadolinium.

V. DISCUSSION :

5.1. L'âge :

L'âge avancé a été associé à un pronostic plus défavorable dans la sclérose en plaques.(138) Par exemple, les personnes plus âgées au moment de l'apparition de la maladie présentaient une aggravation plus rapide de l'invalidité, avaient un risque plus élevé d'évoluer vers une forme progressive secondaire (SP) et avaient une récupération incomplète ou moins bonne après une poussée. Cela s'explique probablement par le fait que les patients plus âgés sont susceptibles d'avoir eu une activité inraclinique de la maladie pendant plus longtemps, la "réserve cérébrale" ou, en d'autres termes, une capacité réduite à compenser les lésions neurodégénératives.(138)

Dans une étude de cohorte française, basée sur le délai entre le diagnostic de la SEP et le passage à la progression, cet intervalle était significativement réduit chez les patients atteints d'une SEP tardive (définie comme ≥ 50 ans). Pour ces raisons, il est considéré que l'âge avancé est associé à un pronostic plus défavorable.(139)

5.2. La vitamine D :

La vitamine D est une hormone stéroïdienne qui joue un rôle dans de nombreuses fonctions physiologiques importantes chez l'homme et a été fortement impliquée dans l'activité de la maladie et la progression du handicap. De faibles taux de vitamine D (et de son métabolite 25(OH) D) au début de l'évolution de la SEP-RR ont été associés à des taux de poussées plus élevées, à une activité IRM et une augmentation annualisé de l'EDSS.(140)

Une méta-analyse de 14 études a montré que la SEP primaire progressive (PP) a une corrélation négative significative entre les niveaux de 25(OH) D et le handicap pour toutes les formes de SEP (RR, SP, PP). Comme l'ont noté Smolders et al. (2019), la présence de faibles niveaux de 25(OH) D au début de la maladie est indicative d'un risque élevé de maladie inflammatoire active.(141,142)

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que les taux de vitamine D pourraient servir de bio marqueur important pour prévenir l'activité et la sévérité de la maladie et devraient être évalués dans le cadre du bilan pronostique. En ce qui concerne la manière dont les niveaux de vitamine D pourraient être incorporés dans l'outil de pronostic, l'essai BENEFIT a montré que les taux sériques de 25(OH)D au cours des 12 premiers mois chez des patients souffrant d'un syndrome cliniquement isolé (CIS) étaient prédictifs de l'évolution de l'incapacité à 5 ans.(142,143)

5.3. La sémiologie de début :

Une étude réalisée en 2001 par Amato et Ponziani a mis en évidence que l'atteinte symptomatique des systèmes pyramidaux (Atteinte motrice), cérébelleux (trouble de l'équilibre), sphinctérien au début de la maladie de la SEP influence sur l'évolution à long terme de l'EDSS et indique un pronostic défavorable.(144)

En revanche, de nombreuses études ont montré que l'atteinte "des voies longues" (pyramidales, cérébelleuses) était de mauvais pronostic. Ces signes sont principalement influencés par des lésions infratentorielles et de la moelle épinière.(143,145)

Par contre les patients atteints de SEP et présentant une névrite optique au début de la maladie sont considérés comme des patients à risque plus faible de passage à la progression.(143,146)

L'étude multicentrique de Hechem et al. rapporte que la SEP en Algérie aurait une évolution sévère avec un handicap d'installation rapide.(147) De semblables constatations ont été observées en Tunisie,(148) au Maroc (149) ainsi que lors d'études réalisées en Europe (150) et au Canada (151) sur des migrants nord-africains. Le phénotype clinique maghrébin se distingue par une atteinte initiale beaucoup plus motrice, des poussées non seulement plus nombreuses mais aussi avec de plus fréquentes séquelles invalidantes. La particularité de la SEP aux pays du Maghreb serait la résultante entre une susceptibilité génétique propre à notre population et des facteurs environnementaux déterminants et même spécifiques à notre région.(14)

5.4. Lésions à l'IRM :

Dans une étude récente de Brownlee et al. (2019), la présence de lésions de la moelle épinière ou de lésions infratentorielles rehaussées par le Gadolinium chez les patients atteints de SEP récurrente au moment du diagnostic ou au début de la maladie (1-3 ans) était corrélée à de moins bonne évolution à long terme, tels que la conversion à la SEP secondairement progressive ou augmentation de l'EDSS.(143,146)

Les lésions hypo intenses T1 (trous noirs ou black holes) ont été associées à la démyélinisation, à la perte axonale et à la neurodégénérescence et sont donc considérées comme des marqueurs d'un handicap clinique irréversible.(143,152)

Une revue des articles publiés par Rocca et al. (2017) a mis en évidence un lien d'association entre les trous noirs (black holes) et les résultats en matière d'invalidité. Pour cela il est considéré que la présence de ces trous noirs à l'IRM est un facteur de risque de progression du handicap et donc de moins bon pronostic.(143,153)

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La sclérose en plaques est une maladie du système nerveux central très hétérogène, chronique et invalidante, qui affecte une population active, en phase de construction de projet de vie avec un âge moyen d'apparition de 30 ans. Du fait de cette incapacité et de la mise en inactivité précoce, les coûts indirects attribuables à la maladie sont considérables.

Tout comme notre étude, les données de la littérature indiquent que le défi majeur, actuellement, lorsqu'on rencontre pour la première fois une personne atteinte de SEP récurrente-rémittente (SEP-RR), est de se pencher sur un certain nombre de questions :

"Quelle est la nature de l'activité de la maladie et le pronostic probable de la personne atteinte de SEP qui se trouve devant moi ? ". Un autre défi est relevé consistant à prendre des décisions correctes concernant le traitement de fond à administrer à ce patient et la stratégie thérapeutique à appliquer (escalade ou induction), afin de prévenir la conversion à la forme secondairement progressive et l'augmentation de l'incapacité mesurée par l'EDSS.

La sclérose en plaques a connu des avancées substantielles ces dernières années dans la compréhension de sa physiopathologie. Corollaire de ces avancées, le développement des thérapeutiques a permis d'infléchir l'histoire naturelle de la maladie dans la forme récurrente-rémittente, en utilisant des molécules de plus en plus efficaces. Toutefois, il n'existe pas de consensus actuel sur la stratégie idéale à adopter à l'échelon individuel, ce qui souligne la nécessité de développer des marqueurs prédictifs d'évolution de la maladie.

Concordamment à la revue de la littérature, l'aboutissement de notre étude suggère qu'un âge de diagnostic ≥ 50 ans, une carence en vitamine D, une sémiologie de début motrice ou cérébelleuse, une présence à l'IRM de diagnostic de lésions actives et/ou lésions sous tentorielles et/ou médullaires, ainsi que la présence de trous noirs (black holes), seraient associés à un pronostic plus défavorable de la maladie et un facteur de risque majeur de SEP agressive ou de passage vers la progression, recommandant ainsi le recours à une stratégie d'escalade thérapeutique ou d'induction.

En Algérie, peu d'études traitant le profil pronostique ont été réalisées d'où l'intérêt de mener des études plus larges au niveau régional voir national.

RESUME

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique, auto immune, inflammatoire, démyélinisante et dégénérative du système nerveux central entraînant un handicap parfois sévère.

Objectif : Décrire le profil clinique, para clinique et thérapeutique des patients atteints de la SEP suivis au CHU de Bejaia.

Méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive transversale faite sur des malades qui présentent une SEP, suivis au niveau du service de Médecine interne du CHU de Khellil Amrane à Bejaia. Les données étaient collectées grâce à un questionnaire adapté. L'analyse des résultats a été faite par le logiciel IBM SPSS version 26.

Résultats : Nous avons colligé 152 cas de SEP avec un sex-ratio F/H de **2.4**. L'âge moyen de début de la maladie est estimé à **32,51 ± 10,15** années. L'analyse univariée a objectivé : un âge moyen de diagnostic de **34,34 ± 10,31** années avec un délai moyen de diagnostic de **1,8% ± 2,9** année. **136 cas (89,5%)** avaient une forme rémittente récurrente (RR) dont **26** cas de SEP agressive (AG), **14 cas (9,2%)** avaient une forme secondairement progressive (SP), et **2 cas (1,3%)** de forme progressive primaire (PP). **36%** de nos patients avaient une présentation initiale poly symptomatique. Les manifestations sensitives étaient le signe révélateur chez la plupart de nos patients dans **38%** des cas, suivis des troubles moteurs dans **35%** des cas et des manifestations optiques dans **30%** des cas. Une moyenne poussée-année de **0,68 ± 0,46**. Un EDSS moyen lors de la dernière consultation à **3,2 ± 2,1**. Un taux moyen de la vitamine D de **35,26 ± 19,5**. Les zones périventriculaires (**97%**), juxtacorticales (**81%**), sous tentorielles (**58%**) et médullaires (**59%**) sont les plus touchées à l'IRM. **47%** des patients avaient des lésions actives au moment du diagnostic, tandis que **9%** avaient des lésions axono-myéliniques sévères (présence de trous noirs) . **86%** de nos patients sont sous traitement de première ligne représenté majoritairement par les interférons beta, soit **68 (52%)** sous **Rebif** et **39 (30%)** sous **Avonex**. Le reste des patients traités sont sous traitement de deuxième ligne à savoir : **9 (7%)** sous **Tysabri**, **6 (5%)** sous **Rituximab** et **3(2%)** sous **Imurel**

L'analyse bivariée a retrouvé un lien statistiquement significatif entre : âge de début et/ou de diagnostic supérieur à 50 ans et le passage à la forme secondairement progressive ; Sémiologie de début motrice et le handicap majeur (EDSS de 6 et plus), risque de développer une forme agressive et le passage à la progression ; Sémiologie de début optique et la tendance à une forme non sévère (EDSS < 3) ; Sémiologie sous tentorielle et le recours à la thérapeutique de deuxième ligne (Rituximab) ; Déficit ou carence en vitamine D et le risque de développer une forme progressive primaire ou secondairement progressive ; La présence à l'IRM de diagnostic, de lésions actives et/ou lésions sous tentorielle et/ou médullaire et le risque de développer une forme agressive et/ou un handicap majeur ; La présence à l'IRM de diagnostic de lésions au niveau du nerf optique et la tendance à une forme moins sévère de la maladie (EDSS < 3) ; La présence d'élargissement ou l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM de suivi et le risque de développer une forme agressive ou le passage à la progression ; La présence de trous noirs (Black Holes) à l'IRM et le risque de développer une forme agressive, le passage à la progression et le recours à la thérapeutique de deuxième ligne.

Conclusion : Concordamment à la revue de la littérature, l'aboutissement de notre étude suggère qu'un âge de diagnostic ≥ 50 ans, une carence en vitamine D, une sémiologie de début motrice ou cérébelleuse, une présence à l'IRM de diagnostic de lésions actives et/ou lésions sous tentorielles et/ou médullaires, ainsi que la présence de trous noirs (black holes), seraient associés à un pronostic plus défavorable de la maladie et un facteur de risque majeur de SEP agressive ou de passage vers la progression, recommandant ainsi le recours à une stratégie d'escalade thérapeutique ou d'induction.

ANNEXE

N° Tel : / FICHE patient n° :

PATIENT	
NOM :	PRENOM :
SEXE <input type="checkbox"/> féminin <input type="checkbox"/> masculin ; Age : ans.	
Né(e) le : / / A :	
Etat civil :	Nbre d'enfants :
Consanguinité :	Fratrie :
ADRESSE :	WILAYA :
PROFESSION :	
ATCD :	
.....	

SEP				
Date Début : / /				Forme <input type="checkbox"/> RR <input type="checkbox"/> SP <input type="checkbox"/> PP
Date Diagnostic : / /				
Histoire de la Maladie :				
Poussée			Handicap	
Date	Sémio	Bolus CCT	EDSS	Année

<input type="checkbox"/> PL faite le : / / : Prt: Cell: <input type="checkbox"/> BOC : , Index IgG :
Bilan Biologique :

N°: <input type="checkbox"/> IRM Cérébrale <input type="checkbox"/> IRM Médullaire			
Faite le : / /			
Motif :			
FLAIR		T1	GADO +
Idem	Elargie	New	Trou noir
Juxta corti.			
Péri Vent.			
Corp Call.			
Nerf Optiq			
TC			
Cervelet			
ME cervic.			
ME thora.			
ME lomb.			
NB :			

N°: <input type="checkbox"/> IRM Cérébrale <input type="checkbox"/> IRM Médullaire			
Faite le : / /			
Motif :			
FLAIR		T1	GADO +
Idem	Elargie	New	Trou noir
Juxta corti.			
Péri Vent.			
Corp Call.			
Nerf Optiq			
TC			
Cervelet			
ME cervic.			
ME thora.			
ME lomb.			
NB :			

N°: <input type="checkbox"/> IRM Cérébrale <input type="checkbox"/> IRM Médullaire			
Faite le : / /			
Motif :			
FLAIR		T1	GADO +
Idem	Elargie	New	Trou noir
Juxta corti.			
Péri Vent.			
Corp Call.			
Nerf Optiq			
TC			
Cervelet			
ME cervic.			
ME thora.			
ME lomb.			
NB :			

TRT de Fond :

TRT	Ordre	Nbr cures	Date de Début	Date de d'arrêt
BETAFERON				
AVONEX				
REBIF				
TYSABRI				
RITUXIMAB				
MMF				
.....				

TRT Symptomatique

JCV : (/ /) ; (/ /) . NB :

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci.* 1 févr 2009;277 Suppl 1:S3-8.
2. Kerschen P. La sclérose en plaques: aperçu historique. *Lett Neurol.* 2010;14(2).
3. Murray TJ. Robert Carswell: the first illustrator of MS. *Int MS J.* sept 2009;16(3):98-101.
4. Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *J R Soc Med.* juin 2005;98(6):289.
5. Silverstein AM. Autoimmunity versus horror autotoxicus: the struggle for recognition. *Nat Immunol.* avr 2001;2(4):279-81.
6. Grossman RI, Braffman BH, Brorson JR, Goldberg HI, Silberberg DH, Gonzalez-Scarano F. Multiple sclerosis: serial study of gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology.* oct 1988;169(1):117-22.
7. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, 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.
8. 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.
9. Labauge P. Critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Prat Neurol - FMC.* 1 mars 2017;8(2):118-21.
10. The Multiple Sclerosis International Federation Atlas of MS, 3rd ed [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org>
11. Ruet A. Chapitre 26 - Sclérose en plaques: Aspects généraux et épidémiologie. In: Tison F, Couratier P, Paccalin M, Erraud J, éditeurs. 12. Ward M, Goldman MD. *Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis.* Contin Minneap Minn. 1 août 2022;28(4):988-1005.
13. Hassan A, Anan I, Hegazy M. Multiple Sclerosis in Middle East North Africa (MENA) Region: Challenges, Achievements and Opportunities. *Mult Scler Relat Disord.* 1 mars 2023;71:104264.
14. Gouider R, Mrabet S, Sidhom Y, Kacem I, Lubetzki C, Papeix C. Spécificités de la sclérose en plaques chez les Maghrébins: rôle des facteurs environnementaux et génétiques. *Bull Académie Natl Médecine.* 2020;204(4):421-7.
15. Draï R, AREZKI M. 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. 2018;
16. Bouzidi Lamia GI. Etude rétrospective de la Sclérose En Plaque dans la région Nord-est de l'Algérie de 2005 à 2015. 2016;
17. Bedrane ZB, Saada M, Mehdi B, Merad A, Allal S, Mrini S, et al. Augmentation de la prévalence de la sclérose en plaques à l'extrême ouest d'Algérie. *Rev Neurol (Paris).* 1 avr 2019;175:S80.

18. Bouali F, Khellaf S, Saaoui N, Meziani H, Ahmed DS. Multiple sclerosis in Algeria, a multidisciplinary management at Bejaia University Hospital Center. *Mult Scler Algeria Multidiscip Manag Bejaia Univ Hosp Cent.* 19 juin 2020;54(1):6-6.
19. Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. *Presse Médicale.* 1 mars 2010;39(3):341-8.
20. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* janv 2017;13(1):25-36.
21. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Contin Minneap Minn.* juin 2019;25(3):596-610.
22. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 20 déc 2006;296(23):2832-8.
23. Houen G, Trier NH, Frederiksen JL. Epstein-Barr Virus and Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020;11:587078.
24. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juin 2007;13(5):610-5.
25. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 1 sept 2009;73(9):696-701.
26. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 avr 2019;9(4):a028944.
27. I. Mahmoud. Surpoids et obésité : facteurs de risque de la sclérose en plaques [Internet]. EM-Consulte. [cité 28 mai 2023].
28. Baudron E. Stress et inflammation intestinale dans des modèles murins de sclérose en plaques [Internet] [These de doctorat]. Normandie; 2023 [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2023NORMC401>
29. Lubetzki C. Physiopathologie de la sclérose en plaques : actualités. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 juin 2022;206(6):721-6.
30. N Garg. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis - PubMed [Internet]. [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26445701/>
31. Bar-Or A, Li R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances. *Lancet Neurol.* juin 2021;20(6):470-83.
32. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 15 sept 2015;15(9):545-58.
33. Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud DA. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne.* 1 août 2013;34(8):479-86.
34. Bergereau E. Rôle des LT-CD8+ dans l'auto-immunité du SNC: influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative. 2010;

35. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 11 janv 2018;378(2):169-80.
36. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. janv 2019;26(1):27-40.
37. Ifergan I. Modulation de la réponse immunitaire dans le cerveau par la barrière hémato-encéphalique: implication en sclérose en plaques. Université de Montreal (Canada); 2011.
38. Brochet B. La part de l'inflammation dans la pathogénie de la sclérose en plaques. *Prat Neurol-FMC*. 2015;6(2):156-9.
39. Vermersch P. Sclérose en plaques: prévalence de la neurodégénérescence. *Prat Neurol-FMC*. 2015;6(2):160-3.
40. Cossette P, Duquette P, Antel J. Le rôle des cytokines et des molécules d'adhérence cellulaire dans la formation des lésions de la sclérose en plaques. 1998;
41. C FRESSINAUD. Déficit oligodendrocytaire et insuffisance de la remyélinisation au cours de la SEP : étude anatomoclinique et expérimentale comparative [Internet]. EM-Consulte.
42. G. COMI. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis - PubMed [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11355149/>
43. Chabas D. Progrès récents concernant les mécanismes immunitaires de la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(2):162-73.
44. Ouallet JC, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol*. oct 2004;1(4):415.
45. A Kalron. Physical activity participation according to the pyramidal, sensory, and cerebellar functional systems in multiple sclerosis - PubMed [Internet].
46. S. Stoquart-Elsankari. Le ralentissement de l'action dans la sclérose en plaques : un trouble moteur ? - ScienceDirect [Internet].
47. Moreau T, Fromont A. La sclérose en plaques en 2014. *Terrain*. 2014;1:3.
48. Nerrant E, Tilikete C. Ocular Motor Manifestations of Multiple Sclerosis. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. sept 2017;37(3):332-40.
49. ABDELLAH MAI. LES MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES AU COURS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUE.
50. David CL, Boinet T. Sclérose en plaques du jeune adulte. *Actual Pharm*. 2020;59(593):15-9.
51. Sarrazin JL, Toulgoat F, Benoudiba F. Les dernières paires crâniennes: IX, X, XI, XIIe. *J Radiol Diagn Interv*. 2013;94(10):1057-68.
52. Basir A, Bougteba A, Kissani N. Sclérose en plaques à début tardif: à propos de trois cas. *NPG Neurol-Psychiatr-Gériatrie*. 2009;9(53-54):293-7.
53. Couvreur G, Moreau T. La sclérose en plaques. *Déficit Mot Situat Handicaps Asp Sociaux Psychol Médicaux Tech Législatifs Troubl Assoc Éditions Assoc Paralys Fr*. 2002;178-85.

54. Moisset X. Douleur et sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171:A205-6.
55. Bart S, De Sèze M, Chartier-Kastler E, Ruffion A. Chapitre C-Troubles vésico-sphinctériens et sclérose en plaques. *Prog En Urol*. 2007;17(3):358-64.
56. Donze C, Hauteceur P. Troubles sphinctériens au stade précoce de la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165:S148-55.
57. Scheiber-Nogueira M. Les troubles sexuels dans la sclérose en plaques. *Lett Neurol*. 2003;7(8):265-8.
58. Blanc F, Berna F, Fleury M, Lita L, Ruppert E, Ferriby D, et al. Évènements psychotiques inauguraux de sclérose en plaques? *Rev Neurol (Paris)*. 2010;166(1):39-48.
59. Bensa C, Bertogliati C, Chanalet S, Malandain G, Bedoucha P, Lebrun C. Troubles cognitifs et sclérose en plaques rémittente: intérêt de leur détection précoce: Corrélations anatomo-fonctionnelles et suivi longitudinal. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(12):1221-31.
60. Casez O, David D, Krack P, Moreaud O. Aphasie, apraxie et syndrome de Gerstmann au cours d'une poussée de sclérose en plaque. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160(4):91.
61. Zéphir H. Fatigue et sclérose en plaques. *Prat Neurol-FMC*. 2014;5(1):49-56.
62. Petrilli S, Durufle A, Nicolas B, Robineau S, Kerdoncuff V, Le Tallec H, et al. Influence des variations de la température sur la symptomatologie clinique dans la sclérose en plaques: étude épidémiologique. In Elsevier; 2004. p. 204-8.
63. Neurologie | Livre | 9782294714511 [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/neurologie-9782294714511.html>
64. A Gajoffato. Treatment strategies for multiple sclerosis: When to start, when to change, when to stop? - PMC [Internet]. [cité 20 avr 2023].
65. BG Weinshenker. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability - PubMed [Internet].
66. DT Okuda. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome - PubMed [Internet]. [cité 20 avr 2023].
67. DH Miller. Clinically isolated syndromes - PubMed [Internet]. [cité 20 avr 2023].
68. FD Lublin. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis - PubMed [Internet].
69. 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.
70. Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, Derfuss T, Vukusic S, Hemmer B, et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definition of the phenotype. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. août 2020;26(9):1031-44.

71. Ellenberger D, Flachenecker P, Fneish F, Frahm N, Hellwig K, Paul F, et al. Aggressive multiple sclerosis: a matter of measurement and timing. *Brain*. 11 nov 2020;143(11):e97.
72. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol*. juill 2015;11(7):379-89.
73. Les formes frontières de la sclérose en plaques [Internet]. *Neurologie Pratique*. 2010 [cité 20 avr 2023].
74. Dh M, M F, F F, JI F, Pm M, X M, et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. août 2004 [cité 28 avr 2023];56(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15293279/>
75. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, 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.
76. LES OUTILS – sfsep.org [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://sfsep.org/les-outils/>
77. Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE, Lublin FD, Knobler RL, Liem M. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology*. juin 1995;195(3):725-32.
78. A Gass. Characteristics of chronic MS lesions in the cerebrum, brainstem, spinal cord, and optic nerve on T1-weighted MRI - PubMed [Internet].
79. Van Walderveen MA, Barkhof F, Hommes OR, Polman CH, Tobi H, Frequin ST, et al. Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology*. sept 1995;45(9):1684-90.
80. CE Teunissen. Body fluid biomarkers for multiple sclerosis--the long road to clinical application - PubMed [Internet].
81. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2013;84(8):909-14.
82. Delayed visual evoked response in optic neuritis - PubMed [Internet].
83. Petzold A. Applying the 2017 McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. juin 2018;17(6):496-7.
84. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 1 janv 2019;92(1):26-33.
85. AJ Thompson. [Diagnosis of multiple sclerosis: A review of the 2017 revisions of the McDonald criteria] -
86. AJ Solomon. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis -

87. Wildner P, Stasiotek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord*. janv 2020;37:101452.
88. Sclérose en plaques rémittente ou encéphalomyélite multiphasique disséminée ? - ScienceDirect [Internet].
89. Ferrán C, Pedemonte V, Turcatti E, González G. [Neuromyelitis optica]. *Medicina (Mex)*. 2019;79 Suppl 3:60-5.
90. Meens L, Pique J, Ciron J, Maillart E, Cohen M, Deschamps R, et al. Maladie liée aux anticorps anti-MOG à début tardif: description d'une cohorte française. *Rev Neurol (Paris)*. 2023;179:S150.
91. Labauge P. De l'hypersignal aux leucodystrophies. *Prat Neurol - FMC*. 1 avr 2013;4(2):76-8.
92. L Zhang. [Syndrome CLIPPERS (literature review and a case report)] - PubMed
93. U Algahtani. [Susac syndrome - an unusual syndrome which can be mistaken for multiple sclerosis] - PubMed [Internet].
94. Leparmentier A, Olle P, Fardeau C, Delahaye D, Puechmorel S, Le hoang P, et al. 152 Uvéite et sclérose en plaques : apport de l'analyse de l'angiographie à la fluorescéine dans le diagnostic (étude rétrospective sur 24 cas). *J Fr Ophtalmol*.
95. Mejri M, Kort Y, Abdelhedi H, Khammassi N. Uvéite antérieure granulomateuse révélant une sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne*.
96. Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):421-34.
97. P Caruso. Focus on neuro-Behçet's disease: A review - PubMed [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504554/>
98. S Narula. Pediatric multiple sclerosis: updates in epidemiology, clinical features and management - PubMed [Internet]. [cité 21 mai 2023].
99. JN Brenton. Multiple Sclerosis in Children: Current and Emerging Concepts - PubMed [Internet].
100. R Alroughani. Pediatric multiple sclerosis - PubMed [Internet].
101. AG Nicotera. Treatment of multiple sclerosis in children: A brief overview - PubMed [Internet].
102. S Vukusic. Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques: grossesse et sclérose en plaques | Elsevier Enhanced Reader [Internet].
103. Louapre C, Papeix C, Lubetzki C, Maillart E. Sclérose en plaques chez le sujet âgé. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 1 déc 2017;15(4):402-8.
104. Gardier S. Traitements actuels de la sclérose en plaques : indications et surveillance. *Rev Med Suisse*. 16 oct 2019;667:1892-3.
105. Brochet B, Lebrun-Frény C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al. Chapitre 4 - Thérapeutiques et prise en charge de la sclérose en plaques. In: Brochet B, Lebrun-Frény C,

- de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al., éditeurs. La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique [Internet].
106. Caroline Papeix. Traitements actuels de la sclérose en plaques - EM consulte [Internet].
 107. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadnov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 nov 2018;8(11):a032003.
 108. Arnaud P. Les différents interférons: Pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires. *Rev Médecine Interne*. 2002;23:449S-458S.
 109. Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment escalation vs immediate initiation of highly effective treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: data from 2 different national strategies. *JAMA Neurol* 2021;78(10):1197–204.
 110. Rastkar M, Ghajarzadeh M, Sahraian MA. Adverse side effects of Glatiramer acetate and Interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis: A systematic review of case reports. *Curr J Neurol* [Internet]. 11 mai 2023
 111. I. Callegari. Update on treatment in multiple sclerosis - PubMed [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033862/>
 112. Boneschi FM, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013
 113. Ransohoff RM. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2622-9.
 114. P; Lepesant et al. Effets indésirables cutanés retardés du natalizumab - ScienceDirect [Internet]. [cité 22 mai 2023].
 115. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;366(4):339-47.
 116. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(2):91-101.
 117. P. Mandal. Fingolimod: therapeutic mechanisms and ocular adverse effects - PubMed [Internet].
 118. Rollot F, Foch C, Laplaud DA, Boutmy E, Marhardt K, Sabido M. L'interféron bêta-1a sous-cutané
 119. Maghzi AH, Levin S, Alroughani R, Deiva K, Pozzilli C, Lyons J, et al. CONNECT : étude ouverte, avec contrôle actif, portant sur le diméthylfumarate (DMF) chez des patients pédiatriques atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2022;178:S116.
 120. Syed YY. Alemtuzumab: A Review in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs*. janv 2021;81(1):157-68.
 121. YN Lamb. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis - PubMed [Internet]. [cité 22 mai 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35192158/>
 122. Perez-Miralles FC. Daclizumab in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 16 avr 2018;66(8):271-82.

123. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study)
124. Wolansky L CS, Skurnick J, Lincoln J, Tulloch K, Franco P et al. Betaferon versus Copaxone in MS with triple –dose gadolinium and 3-T MRI endpoints (BECOME) announcement of final primary outcome. *Mult Scler*.
125. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial.
126. Ruddick R, Cohen JJA. Multiple Sclerosis or masquerade: accurate diagnosis of early treatment. *1999;26:8-12*.
127. Bigaut K, Cohen M, Durand-Dubief F, Maillart E, Planque E, Zephir H, et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord*. août 2021;53:103076.
128. A. Corlobé. Traitement d'induction dans la sclérose en plaques : place du natalizumab [Internet]. EM-Consulte.
129. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8(3):254-60.
130. Kappos L, Radue EW, Freedman MS, Cree B, Sormani MP, Sfikas N et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of multiple sclerosis disease-activity freedom: the effect of fingolimod. -131. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. déc 2020;133(12):1380-1390.e2.
132. Romito JW, Turner ER, Rosener JA, Coldiron L, Udipi A, Nohrn L, et al. Baclofen therapeutics, toxicity, and withdrawal: A narrative review. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211022196.
133. Médicaments de la sclérose en plaques - ScienceDirect [Internet]. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S051537001630012X>
134. C. Jacq et al. Sclérose en plaques et autosondage intermittent - ScienceDirect [Internet].
135. Blum C, Chesnel C, Hentzen C, Turmel N, Lacroix P, Manceau P, et al. Troubles de l'éjaculation et sclérose en plaques: étude prospective de 44 patients. *Prog En Urol*. 2019;29(7):385-90.
136. Kesselring J, von Hippel C. Traitement symptomatique de la sclérose en plaques. In EMH Media; 2001. p. 1051-6.
137. Ongagna JC, Berthe C, Courtois S, Gaultier C, Zaenker C, De Seze J. Tolérance et efficacité du fampyra dans une cohorte de la vraie vie de patients atteints de sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2015;171:A79.

138. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: An amnesic process. *Brain* (2003) 126(Pt 4):770–82. doi: 10.1093/brain/awg081 -
139. Guillemin F, Baumann C, Epstein J, Kerschen P, Garot T, Mathey G, et al. Older Age at Multiple Sclerosis Onset Is an Independent Factor of Poor Prognosis: A Population-Based Cohort Study. *Neuroepidemiology*. 2017;48(3-4):179-87.
140. Angeloni B, Bigi R, Bellucci G, Mechelli R, Ballerini C, Romano C, et al. A case of double standard: Sex differences in multiple sclerosis risk factors. *Int J Mol Sci* (2021) 22(7):3696. doi: 10.3390/ijms22073696 -
141. Moosazadeh M, Nabinezhad-Male F, Afshari M, Nasehi MM, Shabani M, Kheradmand M, et al. Vitamin D status and disability among patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *AIMS Neurosci*. 5 févr 2021;8(2):239-53.
142. Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. An update on vitamin d and disease activity in multiple sclerosis. *CNS Drugs* (2019) 33(12):1187–99. doi: 10.1007/s40263-019-00674-8 -
143. bart van wijmeersch using personalized prognosis in the treatment of relapsing multiple sclerosis - Recherche Google [Internet]. [cité 7 juin 2023].
144. Amato MP, Ponziani G. A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. *NeuroSci* (2000) 21(4 Suppl 2):S831–8. doi: 10.1007/s100720070021 -
145. Arrambide G, Rovira A, Sastre-Garriga J, Tur C, Castelló J, Rio J, et al. Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. *MultScler* (2018) 24(3):301–12. doi: 10.1177/1352458517697830
146. Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Rio J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology* (2010) 75(21):1933–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181feb26f
147. Hecham N, Nouioua S, Sifi Y, Toubal N, Aissa LA, Hattab S, et al. Multiple sclerosis: progression rate and severity in a multicenter cohort from Algeria. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. déc 2014;20(14):1923-4.
148. 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*. 15 août 2014;343(1-2):110-4.
149. Multiple sclerosis severity score in a cohort of Moroccan patients - PubMed [Internet]. [cité 10 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24131556/>
150. M Debouvery. More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France - PubMed [Internet]. [cité 10 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17200488/>
151. Seyman E, Jones A, Guenette M, Vosoughi R, Selchen D, Amezcua L, et al. Clinical and MRI characteristics of multiple sclerosis in patients of Middle Eastern and North African ancestry residing in Ontario, Canada. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. juin 2021;27(7):1027-36.

152. Thaler C, Faizy TD, Sedlacik J, Holst B, Stürner K, Heesen C, et al. T1 recovery is predominantly found in black holes and is associated with clinical improvement in patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* (2017) 38 (2):264–9. doi: 10.3174/ajnr.A500
153. Rocca MA, Comi G, Filippi M. The role of T1-weighted derived measures of neurodegeneration for assessing disability progression in multiple sclerosis. *Front Neurol* (2017) 8:433. doi: 10.3389/fneur.2017.00433

Abstract Number: [3074]

Abstract Title: Prognostic factors in patients with multiple sclerosis in Bejaia, Algeria

Abstract Category: Late Breaking Abstracts - 43 - Late Breaking Abstracts

Preferred Presentation Type: Poster presentation only

Saddek Khellaf^{*1}, Massinissa Lainser¹, Badry Hamdi¹, Anissa Bayou¹, Djamel Eddine Ouail¹

¹Bejaia University Hospital, Internal medicine, Bejaia, Algeria

Introduction:

Multiple sclerosis (MS) is a central nervous system inflammatory and degenerative disease. Chronic and disabling, its heterogeneous nature makes it difficult to predict its long-term course.

Objectives/Aims:

The aim was to study the links between clinical and paraclinical factors in MS patients and the disease outcome profile.

Methods:

A cross-sectional study carried out by June 2023 in MS patients followed up at the University Hospital of Bejaia in Algeria. It included 152 patients in whom we looked for significant associations between several clinical and paraclinical factors and outcome profile (EDSS score, clinical form and whether or not a second-line or off-label disease modifying therapy was required).

Results:

Mean age of onset was 32.51 ± 10.15 years. 136 cases (89.5%) had relapsing-remitting MS (RRMS), including 26 (17%) of aggressive MS (AGMS), 14 (9.2%) had secondary-progressive MS (SPMS), and 2 (1.3%) had primary-progressive MS (PPMS). Mean duration of the disease was 6.9 ± 5.2 years. Average EDSS was 3.2 ± 2.1 . We found statically significant associations between AGMS and onset with motor symptoms (13 (8.5%), $p=0.05$, OR:1.9), spinal cord T2 FLAIR lesions (24 (15.8%), $p<0.0001$, OR: 8.5) sub-tentorial lesions (22 (14.5%), $p=0.002$, OR:4), gadolinium-enhanced lesions (Gado+) (18 (11.8%), $p=0.014$, OR :2.5) on diagnostic MRI. Enlargement of FLAIR lesions (8 (5.3%), $p=0.002$, OR:3.1), new FLAIR lesions (10 (6.6%), $p=0.017$, OR:2.3) and Gado+ lesions (12 (7.9%), $p=0.001$, OR:3.2) on follow-up MRI. SPMS was correlated with age of onset >50 years (3 (2%), $p<0.0001$, OR:8), initial motor symptoms (8 (5.2%), $p=0.05$, OR:2.6), vitamin D deficiency (3 (2%), $p=0.04$, OR:3.1), new T2 FLAIR lesions (7 (4.6%), $p=0.005$, OR:3.7) and T1 black holes (4 (2.6%), $p=0.005$, OR:4.3). EDSS score <3 was correlated with onset by optic neuritis, whether clinical (32 (21%), $p<0.0001$, OR:1.7) or radiological (26 (17.1%), $p<0.0001$, OR:1.9) with a mean duration of 7.2 ± 5.9 years. Use of Natalizumab was associated with Gado+ lesions at follow-up MRI (5 (3.3%), $p=0.009$, OR:4.6) and Rituximab with the presence of equilibrium disorders (3 (2%), $p=0.04$, OR:4.4), Vitamin D deficiency (2 (1.3%), $p=0.02$, OR:5.8) and T1 Black Holes on follow-up (2 (1.3%), $p=0.02$, OR:5.3).

Conclusion:

In line with the literature, and despite the small size of the population, our study identified a number of clinical and paraclinical factors likely to influence short- and long-term prognosis of MS and may determine the therapeutic decision right from disease onset.

Disclosures: nothing to disclose