



Ministère de l'enseignement
supérieur
Université de Constantine 3
Salah Boubnider
Faculté de médecine



THESE
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE :
DOCTORAT D'ETAT EN SCIENCES MEDICALES

**DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES, ASPECTS
CLINIQUES ET EVOLUTIFS DE LA SCLEROSE
EN PLAQUES DANS LA WILAYA DE
CONSTANTINE**

Présentée par :
Dr. Samia Benhamada
Maitre-Assistante en Neurologie

Directeur de thèse: Pr. Boubakeur Seddik Fekraoui Faculté de
médecine de Constantine

Président du jury: Pr. Smail Daoudi Faculté de médecine de
TIZI OUZOU

Membres du jury : Pr. Nadia Toubal Faculté de médecine d'ANNABA
Pr. Ahmed Aidi Faculté de médecine d'ORAN
Pr. Mounia Kohil Faculté de médecine de Batna
Pr. Abdelhak Lakehal Faculté de médecine de
Constantine

Remerciements

Tout d'abord, je ne peux que proférer mes louanges et remerciements à Dieu le tout puissant, de m'avoir donné cette force pour terminer ce travail.

Ensuite, je n'aurais pu mener à terme ce projet sans le support de mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur **Fekraoui Boubakeur Seddik**, merci pour vos recommandations pertinentes et votre travail minutieux.

Je voudrais remercier Monsieur le Professeur **Daoudi Smail**, Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury, veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À Madame la Professeure **Toubal Nadia**, je suis ravie de vous compter parmi les membres du jury de cette thèse. Recevez mes remerciements les plus sincères d'avoir accepté d'assister et de juger ce travail ainsi pour votre disponibilité en toute circonstance.

À Monsieur le Professeur **Aidi Ahmed**, Pour avoir accepté de participer à ce jury, veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères et ma plus vive reconnaissance.

À madame la Professeure **Kohil Mounia**, Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury, pour l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail, et pour l'encouragement que vous m'avez apporté.

À Monsieur le Professeur **Lekehal Abdelhak**. Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon plus profond respect.

Je voudrais également remercier grandement Monsieur le Professeur, **M'zahem**, pour toute son aide. Je suis ravie d'avoir travaillé en sa compagnie car il a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de l'élaboration de cette thèse.

Il m'est impossible d'oublier Monsieur le Professeur **Hamri** et Madame la Professeure **Sifi**, qui ont su éveiller en moi la flamme de la recherche.

Je voudrais remercier tout particulièrement monsieur **Mansouri** qui m'a dirigé tout au long de ces années de thèse. Il a toujours été disponible et à l'écoute.

Un grand merci à monsieur **Bouaouini Halim** et monsieur **Djemai Haidar** pour leur soutien, contribution et leur générosité d'avoir accepté de consacrer beaucoup de leur temps dans la réalisation de ce travail.

J'adresse aussi mes remerciements à monsieur **Khaznadar**, monsieur **Chibane**, monsieur **Khellaf**, monsieur **Hassane** de m'avoir soutenu et m'ont encouragé jusqu'à l'achèvement pour accomplir ce travail.

Merci à mes collègues et ma famille de la neurologie : **Boulefkhad, Serradj, Semra, Lamdaoui, Boutebiba, Boulahia et Hadjeris** pour votre présence et votre soutien, veuillez recevoir toute ma gratitude et l'expression de ma considération.

Je dédie réellement cette thèse à mes anciens patients et ceux à venir. Puissé-je avoir la sagesse et l'humilité de vous soigner et de vous accompagner du mieux que je peux.

À ma famille

A la mémoire de mon père, mon guide, mon héros et ma lumière qui ne s'éteint jamais. Je sais que tu as toujours été fier de moi.

À ma mère, pour son soutien indéfectible depuis le début de cette aventure et pour les valeurs qu'elle m'a inculquées. Ce que je suis aujourd'hui, je te le dois. Moi qui cherche toujours la nuance, aujourd'hui je ne trouve pas de mot pour exprimer ce que je ressens pour toi. Je te suis plus que reconnaissante, pour tout ce que tu m'as transmis, appris et pour ce que tu m'apportes encore chaque jour. Merci de croire en moi et merci surtout pour tes prières.

A mon oncle Abdelmadjid et mon frère Salah qui grâce à eux j'ai pu réaliser le rêve de mon père, je vous suis infiniment reconnaissante. Merci du fond du cœur.

A mes frères Salah, Amine, Rabah et mes sœurs Amina, Nabila, Assia, Sara et tous mes nièces et neveux, spécialement à vous deux Tadj Eddine et Nadji, qui ont toujours été à mes côtés pour m'encourager. Merci pour votre amour et votre accompagnement plein d'attention.

A ma belle-famille,

A ma belle-mère et mon beau père qui étaient toujours là pour me soutenir.

A ma belle-sœur Hayat, son mari Didine et mes beaux-frères.

Je tiens à remercier également toute personne qui a apporté n'importe quelle assistance à mon égard, toute personne qui m'a encouragé et cru en moi.

Reconnaissance très spéciale

Je remercie mon mari le docteur **Farah Fouad** qui a su me soutenir, me supporter, et m'encourager pendant toute la durée de ma thèse et plus particulièrement durant les derniers mois de rédaction qui n'ont pas toujours été plus agréables. Cette thèse et moi te devons beaucoup. Merci.

À ma fille, ma meilleure amie et mon rayon de soleil, **Madjdouline**, je te remercie pour ton soutien, tes encouragements et ta confiance en moi qui m'ont fait avancer. Je suis fière de la personne que tu es devenue !

Liste des figures

Figure1 : Illustration des premières lésions anatomiques de la SEP au niveau de la morelle épinière par Cruveilhier et Carswell.....	.8
Figure 2 : Prévalence de la SEP dans le monde - Atlas 2023.....	11
Figure 3 : Rôle des principales sous populations de lymphocytes T CD4 dans l'inflammation du SNC.....	29
Figure 4 : Rôle des LT dans la genèse de la SEP.....	32
Figure 5 : Hypothèses mécanistiques majeurs du développement de la SEP..	37
Figure 6 : Lésions histopathologiques de la SEP	40
Figure 7 : Le processus de démyélinisation	41
Figure 8 : B Cells au niveau méningé avec lésions corticales.....	42
Figure 9 : Lésions IRM caractéristiques de la SEP.....	.57
Figure10 : Coupe OCT normale.....	61
Figure11 : Lésions IRM typique de SEP selon les critères de 2017	65
Figure12 : Evolution clinique da la SEP RR.....	67
Figure 13 : Evolution clinique da la SEP SP.....	68
Figure 14 : Evolution clinique de la SEP PP.....	69
Figure15 : Continuum des formes de sclérose en plaques.....	70
Figure16 : EDSS de Kurtzek.....	76
Figure 17 : Lésion IRM d'une Aquaporinopathie.....	79
Figure 18 : Image IRM d'une EMAD.....	80
Figure19 : Image IRM de la Neurosarcoïdose.....	80
Figure20 : Image IRM d'une myélite dans le SGS.....	81
Figure 21 : Lésion du tronc cérébrale dans le Neuro-Behçet.....	82
Figure 22 : Image IRM au cours du LED.....	82
Figure 23 : Image IRM du CADASIL.....	83
Figure 24 : Image IRM de snow balls et atteinte de la rétine dans le Susac..	84
Figure 25 : Image IRM du MELAS.....	84
Figure 26 : Image du Pont dans le CLIPPERS.....	85
Figure 27 : Localisation de la wilaya de Constantine.....	103
Figure 28 : Présentation cartographique des communes de la wilaya de Constantine.....	104
Figure 29 : Répartition des cas selon les tranches d'âge du début de la maladie.....	112
Figure 30 : Répartition selon les tranches d'âge du diagnostic.....	113
Figure 31 : Répartition selon le sexe.....	113
Figure 32 : Répartition des cas selon les tranches d'âge du diagnostic et le sexe.....	114
Figure 33 : Répartition selon l'état matrimonial.....	115
Figure 34 : Répartition selon le niveau d'instruction.....	115
Figure 35 : Répartition selon la situation professionnelle.....	116
Figure 36 : Répartition selon la couverture sociale.....	116
Figure 37 : Répartition selon la présence des Antécédents	117

Figure 38 : Répartition selon les antécédents personnels.....	117
Figure 39 : Répartition des pathologies associées et sexe.....	118
Figure 40 : Répartition selon le Tabac.....	118
Figure 41 : Répartition selon l'antécédent familial de SEP.....	119
Figure 42 : répartition des cas selon le mois de naissance.....	120
Figure 43 : Facteurs déclanchants de la maladie.....	120
Figure 44 : Répartition des cas selon le mode de début.....	123
Figure 45 : Répartition du mode de début selon les tranches d'âge.....	123
Figure 46 : Répartition des formes cliniques du début.....	124
Figure 47 : Répartition des formes cliniques selon le sexe.....	124
Figure 48 : Répartition des signes inauguraux de la maladie.....	125
Figure 49 : Répartition des signes du début selon le sexe.....	126
Figure 50 : Répartition des signes inauguraux selon les formes cliniques.....	127
Figure 51 : Répartition des signes inauguraux selon les tranches d'âge.....	128
Figure 52 : Répartition des signes inauguraux selon le mode du début.....	128
Figure 53 : Répartition du délai moyen du diagnostic.....	129
Figure 54 : Répartition du délai de diagnostic selon la forme clinique.....	130
Figure 55 : Répartition du nombre de poussées au moment du diagnostic.....	130
Figure 56 : Répartition du TAP avant le diagnostic.....	131
Figure 57 : Répartition de la NORB.....	131
Figure 58 : Répartition des troubles moteurs	132
Figure 59 : Répartition de l'Ataxie au début de la maladie.....	132
Figure 60 : Répartition des troubles sensitifs.....	133
Figure 61 : Répartition de la fatigue.....	133
Figure 62 : Répartition selon les EDSS du début.....	134
Figure 63 : Répartition des EDSS du début selon le sexe.....	134
Figure 64 : Répartition de l'EDSS initial selon les formes cliniques et sexe.....	135
Figure 65 : Répartition de l'EDSS moyen selon le mode de début.....	136
Figure 66 : Répartition de l'EDSS selon l'ataxie au début du diagnostic.....	136
Figure 67 : Répartition selon le score SDMT initial.....	137
Figure 68 : Répartition des critères de Barkhof.....	138
Figure 69 : Répartition du nombre de lésions T2	138
Figure 70 : Répartition des lésions T2 selon la localisation sur l'IRM initiale...	139
Figure 71 : Répartition des lésions T2 sur la 1 ^{ère} IRM selon le sexe.....	139
Figure 72 : Répartition du nombre de lésion T2 selon les formes cliniques.....	140
Figure 73 : Répartition des lésions T2 de la 1 ^{ère} IRM selon les tranches d'âge.	140
Figure 74 : Répartition du nombre de lésions T2 selon les signes du début...	141
Figure 75 : Répartitions des lésions médullaires.....	141
Figure 76 : Répartitions de la localisation des lésions médullaires de la 1 ^{ère} IRM.....	142
Figure 77 : Répartition des lésions médullaire selon les formes cliniques.....	142
Figure 78 : Répartition des lésions médullaire selon les signes inauguraux....	143
Figure 79 : Répartition des lésions actives sur la 1 ^{ère} IRM selon le nombre.....	143
Figure 80 : Répartition des lésions GAD+ selon le sexe.....	144

Figure 81 : Répartition du nombre de lésions GAD+ selon les tranches d'âge.	144
Figure 82 : Répartition des Black Holes.	145
Figure 83 : Répartition de l'atrophie corticale.	145
Figure 84 : Répartition de l'atrophie corticale selon le nombre de lésion T2.	146
Figure 85 : Répartition de l'atrophie corticale selon la forme clinique.	146
Figure 86 : Répartition de l'atrophie du corps calleux.	147
Figure 87 : Répartition de l'atrophie du corps calleux selon le nombre de lésion T2.	147
Figure 88 : Répartition de l'atrophie du corps calleux selon la forme clinique.	148
Figure 89 : Répartition de la PL.	148
Figure 90 : Répartition selon l'index IgG.	149
Figure 91 : Répartition selon le traitement de fond initial.	150
Figure 92 : Répartition selon l'existence des effets secondaires des DMTs.	151
Figure 93 : Répartitions selon le type d'effets secondaires des DMTs1.	151
Figure 94 : Répartition de l'activité à 1 an du traitement de fond.	152
Figure 95 : Répartition de l'EDSS1 selon le sexe à 1an.	153
Figure 96 : Répartition de l'EDSS selon les tranches d'âge.	154
Figure 97 : Répartition de l'EDSS 1 selon la forme clinique.	154
Figure 98 : Répartition du NEDA selon le nombre de lésion sur la 1 ^{ère} IRM cérébrale.	155
Figure 99 : Modification du traitement de fond.	155
Figure 100 : Répartition du changement des DMTs à 2 ans selon la forme clinique.	156
Figure 101 : Répartition des DMTs 2.	156
Figure 102 : Répartition de l'EDSS2 selon le sexe.	157
Figure 103 : Répartition de l'EDSS à 1 an et à 2 ans.	157
Figure 104 : Répartition de l'EDSS à 2 ans selon les tranches d'âge.	158
Figure 105 : Répartition de l'EDSS à 2 ans selon les formes cliniques.	158
Figure 106 : Comparaison de l'EDSS à 1 et 2 ans selon l'existence de Black Holes.	159
Figure 107 : Comparaison de l'EDSS 1 et 2 selon la présence de lésions médullaire.	160
Figure 108 : Répartition de l'EDSS selon la localisation de l'atrophie.	160
Figure 109 : Répartition des EDSS2 selon le délai du diagnostic.	161
Figure 110 : Répartition de l'SDMT moyen selon la localisation de l'atrophie.	161
Figure 111 : Répartition du NEDA 2 à 2 ans.	162
Figure 112 : Répartition de la réponse aux DMTs de haute efficacité.	162
Figure 113 : Répartition des traitements symptomatiques.	163
Figure 114 : Répartition des forme cliniques à 2 ans.	163
Figure 115 : Répartition de l'indice de progression à 2 ans.	164
Figure 116 : Courbe de survie du délai médian de l'EDSS 4.	168
Figure 117 : Influence du sexe sur le délai de progression vers l'EDSS4.	169
Figure 118 : Influence des tranches d'âge sur le délai médian de l'EDSS 4.	170
Figure 119 : Courbe de survie du délai médian de l'EDSS 6.	171
Figure 120 : Influence du sexe sur le délai de progression vers l'EDSS 6.	172
Figure 121 : Influence des tranches d'âge sur le délai de progression vers l'EDSS 6.	173

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence de la SEP en fonction du lien de parenté avec le sujet atteint (D'après Ebers).....	17
Tableau 2 : Critères de Poser 1983.....	62
Tableau 3 : Critère de Mc Donald 2001.....	63
Tableau 4 : critères de Mc Donald 2010	annexe
Tableau 5 : Critères de McDonald 2017 pour la forme RR de SEP.....	64
Tableau 6 : Répartition selon la commune de résidence des patients.....	annexe
Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et socio-professionnelles.....	111
Tableau 8 : ATCD familiaux de SEP.....	119
Tableau 9 : Estimation de la prévalence dans la wilaya de Constantine.....	121
Tableau 10 : Répartition des nouveaux cas sur les 5 années de l'étude.....	122
Tableau 11 : Comparaison de l'incidence et de la prévalence avec les données de la littérature.....	177
Tableau 12 : Comparaison de l'âge du début.....	181
Tableau 13 : Comparaison du Sex- Ratio.....	183
Tableau 14 : Comparaison des antécédents familiaux dans le monde.....	186
Tableau 15 : Comparaison du mois de naissance avec les données de la littérature.....	188
Tableau 16 : Comparaison du mode du début de la SEP avec la littérature ..	190
Tableau 17 : Comparaison des signes initiaux avec les données de la littérature.....	191
Tableau 18 : Comparaison des formes cliniques du début.....	192

Partie Théorique

Liste des abréviations

AC : Atteinte Cérébelleuse

ADEM : Acute Demyelinisation Encephalo Myelitis

ADN : Acide Décarboxyribo Nucléique

AHSCT : Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation

AQP4 : AQUAPORINE 4

AM : Atteinte Motrice

AMM Autorisation de Mise sur le Marché

Anti SSA : Sjogren's Syndrome related Antigen A

Anti SSB : Sjogren's Syndrome Antigen B

AP : Atteinte poly Symptomatique APA : Activité Physique Adapté

AS : Atteinte sensitive

ATP : Adénosine Tri Phosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

AZA : Azathioprine

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

BMI : BODY MASSE INDEX

BOC : Bandes Oligo Clonales

BTK : BrutoKinase

CADASIL : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarctus and Leucoencephalopathy

CCMH : le Complexe Majeur d'Histo Compatibilité

CD4 : Cluster de Différentiation, lymphocytes T Auxiliaires 4

CD8 : Cluster de Différentiation, lymphocyte T cytotoxique 8

CHI3L1 CHITINASE 3 LIKE PROTEIN1

CIS : Clinical Isolated Syndrome DMT

CLIPPERS : Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids

CLLK CHAINES LEGERES LIBRES KAPPA

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CPM : Cyclophosphamide
CRP : Proteine C Réactive
DIS : Dissemination in Space
DIT : Dissemination in Time
EAE : Encéphalomyélite Aigue Expérimentale
EBV : Epstein-Barr Virus
EBVNA: Epsteine Barr Virus Nucleaire Antigenique
EDSS : Expanded Disability Statut Scale
EDMUS : European Data base for Multiple Sclerosis
ESA : Espace Sous Arachnoïdien
FDA : Food and Drug Administration
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery
FOXP3+ : Forkhead Box P3
GAD : Gadolinium
GWAS : Genome-wide Association Studies
HTLV : Human T Cell Lymphoma Virus
IC : Intervalle de Confiance
ID : Imagerie du tenseur de Diffusion
Ig : Immuno Globuline
III : Nerf Oculomoteur Commun
IL4 : Interleukine 4
IM : Intra Musculaire
IMSGC : consortium international de génétique de la SEP
INTF β : Interféron Béta
IKNT : invariant Natural Killer T,
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRT : Immunothérapie de reconstitution immunitaire
ITA : Imagerie de Transfert d'Aimantation
LCS : Liquide Cérébro Spinal
LED : Lupus Erythémateux Disséminé
LEMP : Leuco Encéphalo Myélite Progressive

LT : Lymphocyte T

M2 : METTRE CARRE

MAT : Myélite Aigue Transverse

ME : Moelle Epinière

MELAS : Mitochondrial Encephalo Myopathy Lactic Acidosis and Stroke-like Syndrome

µg : Micro Gramme

MNI : Mono Nucléose Infectieuse

MOG : Myéline Oligodendrocyte

MOGAD : Myelin Oligodendrocyte Anticorps Disease

MRZ : Measles Rubella Zooster

MSFC Multiple Sclerosis Functional Composite Score

NAWM : Normal Appearance White Matter

NEDA : Non Evidence OF Disease Activity

NFL : Neurofilament Light chain

NFS : numération formule sanguine

NKT : Natural killers T

NMO : Neuro Myélite Optique

NMOSD : Neuro Myelitis Optic Syndrome Disease

NO : OXYDE D'AZOTE

NO : Nerf Optique

OCT Tomographie par Coherence Optique

OIA : Ophtalmoplégie Internucléaire Antérieure

ONS : office national des statistiques

PE : Potentiel Evoqué

PEV : Potentiel Evoqué Visuel

PEM : Potentiel Evoqué Moteur

PES : Potentiel Evoqué Sensitif

PL : Ponction Lombaire

PNN : Poly Nucléaire Neutrophile

RIS : Radiological Isolated Syndrome

RNFL : Retinal Nerve Fiber Layer
S1P : SPHINGO 1 POLI
S/C : Sous Cutanée
SEP : Sclérose en plaques
SEP PP : Sclérose En Plaques Progressive Primaire
SEP RR : Sclérose En Plaques Rémittente Récurrente
SEP SP : Sclérose En Plaques Secondairement Progressive
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Single Nucléotide Polymorphisme
STIR : Short Tau Inversion Recovery
SRM : SPECTRO PAR RESONNANCE MAGNETIQUE
TAP : Taux Annualisé des Poussées
TGF Beta : Transforming Growth Factor
Th : T helper
TMO : TRANSPLANTATION DE LA MOELLE OSSEUSE
TNF : Tumor Necrosis Factor
TPHA : Treponema Pallidum Hémagglutination
TYK : TYROSINE KINASE
UV : Ultra-Violet
V : Le nerf Trijumeau
VCAM : molécule d'adhésion cellulaire vasculaire
VI : Le nerf oculomoteur externe
VII : le nerf Facial
VS : Vitesse de Sédimentation
25(OH) D : 25 Hydroxy vitamine D

Introduction – Problématique

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique chronique démyélinisante du système nerveux central (SNC), d'origine auto-immune. Elle évolue sur un profil à la fois inflammatoire et dégénératif. Elle reste la plus fréquente des maladies handicapantes non traumatiques de l'adulte jeune(1). C'est une pathologie connue depuis déjà plusieurs décennies, mais ce n'est qu'au cours de ces 30 dernières années qu'on est en train de mieux la connaître sur le plan physiopathologique, permettant ainsi une meilleure orientation des objectifs thérapeutiques. Les recherches se poursuivent afin de proposer un moyen de guérison.

La SEP est connue comme une pathologie multifactorielle, incluant les facteurs génétiques et environnementaux qui constituent les principaux acteurs dans le déclenchement de la maladie et aussi leur impact sur son profil évolutif.

On compte actuellement environ 2.9 millions de patients dans le monde répartis selon un gradient de latitude, touchant deux fois plus les femmes que les hommes à un âge moyen entre 20 et 40 ans(2).

Les symptômes cliniques de la maladie diffèrent d'un patient à l'autre, surtout au stade de début ; allant des troubles moteurs et sensitifs aux perturbations sensorielles et cognitives handicapantes confirmant la dissémination dans l'espace.

Elle évolue dans 80 à 85 % des cas selon un profil de poussées-rémissions correspondant à la forme rémittente récurrente (SEP RR) pouvant évoluer en second temps vers une progression de la maladie dans sa forme secondairement progressive (SEP SP) ou d'emblée sur un mode progressif primaire (SEP PP) dans 15 à 20% des cas(3).

L'établissement des critères diagnostiques depuis plusieurs années a permis de cerner la pathologie et de la différencier des autres maladies qui peuvent la mimer aussi bien sur le plan clinique que radiologique.

Pour cela deux points cardinaux sont obligatoires pour retenir le diagnostic à savoir la dissémination dans le temps et la dissémination dans l'espace(4).

Une fois le diagnostic positif établi, la prise en charge thérapeutique doit être précoce aussi bien devant la poussée clinique, que les symptômes gênants, en plus d'un traitement de fond afin de pour réduire le handicap et offrir au patient une meilleure qualité de vie(5).

Problématique

L'étude épidémiologique constitue une étape primordiale dans l'analyse d'une pathologie définie. Elle permet de décrire sa répartition dans une zone géographique au fil du temps, de mesurer le potentiel risque existant en rapport avec la région et aussi de définir son phénotype clinique local. Afin de cerner les besoins humains et matériels nécessaires pour la prise en charge de cette pathologie, allant de la suspicion de la maladie jusqu'à la prise en charge globale.

Celle-ci va permettre une gestion optimale des conséquences socio-économiques de la maladie.

La SEP étant une pathologie neurologique chronique handicapante de l'adulte jeune. Il est capital d'établir des chiffres d'incidence et de prévalence dans notre wilaya afin de mieux quantifier l'ampleur de ce problème de santé publique qui ne fait que croître.

Ces données épidémiologiques permettront de proposer des actions et d'élaborer des stratégies adaptées de la politique de santé en Algérie.

C'est grâce aux études épidémiologiques répétées, qu'on a pu connaître la grande variabilité de la SEP dans le monde et parfois au sein d'un même pays. Il est bien établi actuellement que les taux d'incidence et de prévalence de la SEP sont plus élevés dans les régions tempérées par rapport aux régions tropicales(2).

Les deux mécanismes inflammatoires et neurodégénératifs impliqués dans la SEP dès le début de la maladie, aboutissent à un dysfonctionnement de la cellule nerveuse par fois irréversible. Ce qui va retentir sur l'autonomie physique et mentale du patient, avec des répercussions socioprofessionnelles grave. A l'échelle mondial, les résultats des études épidémiologiques ont beaucoup changé au cours de cette dernière décennie, en passant d'une prévalence

moyenne de 33 cas / 100000H en 2013 à 37 cas /100000 H en 2023 avec un taux effrayant de près de 2.9 millions de patients SEP(2).

L'Algérie suit cette augmentation dans les différentes régions du pays d'Est en Ouest, en passant de 26.3 cas/100000H à Tlemcen en 2013(6) , 32.6cas /100000 à Batna(7) et 39.7 cas /100000 H à Blida (8). Egalement, le phénotype clinique décrit dans notre pays est plus sévère justifiant la nécessité d'établir un diagnostic précoce et par conséquent de mieux adapter nos choix thérapeutiques dès le début de la maladie et selon certains facteurs prédictifs de l'évolution.

- **Les objectifs de l'étude**

Objectif principal

Notre objectif principal était de recueillir les données épidémiologiques tout en rapportant une estimation de l'incidence et de la prévalence de la SEP dans la wilaya de Constantine.

Objectifs secondaires

Nos objectifs en second lieu étaient :

- D'analyser les phénotypes cliniques et radiologiques de la SEP dans notre population.
- De déterminer les facteurs prédictifs du profil évolutif de la maladie.
- D'évaluer l'intérêt d'un diagnostic précoce de la maladie au stade clinique isolé et son impact sur son profil évolutif après un traitement précoce.
- Notre but sera également d'établir un registre régional de la SEP.

Revue de la littérature

I- Historique

Les premières descriptions de certains symptômes cliniques reliées probablement à la SEP remontent au moyen âge. Galien a décrit deux signes: le tremblement d'action paralytique nommé « Tremor » et le tremblement de repos clinique ou convulsif nommé « palpitation »(9).

Vers la fin du XIIIème siècle (1293-1323), Poser a détaillé le premier cas suspect de la maladie (SEP) de la jeune Halla d'origine Islandaise, qui présenta une cécité avec dysarthrie et trouble de la marche totalement régressive au bout de sept jours(10).

Ce n'est qu'en 1421 que le premier document est apparu, décrivant également un autre cas, celui de la Sainte Lidwina Van Schiedam nait en 1380, vers l'âge de 16 ans elle présenta une névralgie trigéminal associée à des difficultés à la marche totalement régressive, survenus après un épisode de chute compliquée de fracture de cote. Trois ans après elle présenta un nouvel épisode de paralysie faciale avec troubles visuels ayant régressé partiellement, cependant l'évolution était vers l'aggravation jusqu'au confinement au lit et le décès en 1433 à l'âge de 53 ans(11).

Le troisième cas anciennement décrit était celui d'Auguste d'Este qui est le petit fils du Roi Georges III d'Angleterre, considéré comme la première observation la plus évocatrice de la SEP. A l'âge de 28 ans (Décembre 1822), après un épisode de chagrin, il nota une boiterie suivie rapidement de troubles visuels sévères qu'il récupéra totalement après quelques semaines.

Entre 1825 et 1826, il rapporta la survenue de plusieurs épisodes neurologiques toujours régressifs fait de trouble de la marche et de chutes entravant par fois son autonomie. Par la suite, l'évolution est devenue de plus en plus progressive sans nette amélioration, associée même à des difficultés à uriner.

Entre 1829 et 1830, il décrivit des troubles sensitifs siégeant au niveau de la face postérieure de la cuisse avec engourdissement. Au fil du temps, la maladie

progresses lentement avec apparition de troubles de l'équilibre, de vertige et de faiblesse des jambes l'obligeant à utiliser une canne avec réduction significative de son périmètre de marche habituel(12).

En Août 1848, il installa un tremblement d'action très gênant lors de l'écriture et qui a abouti à la déformation des lettres. En Décembre 1848 que sa souffrance se termine par son décès, sans que pour autant connaitre exactement ce qu'il avait à cette époque.

Jean-Martin Charcot a détaillé quelques descriptions cliniques et physiopathologiques de la SEP avec une corrélation clinico-anatomopathologique pour la première fois dans les années 1860; où il a inclus les résultats de l'autopsie de sa servante, qui souffrait pendant une longue période de trouble de l'élocution associés à un tremblement gênant surtout lors de la manipulation des objets; et des mouvements oculaires saccadés, où il décrivait de petites taches au niveau de la moelle épinière qui pour lui étaient typiques de la SEP. D'où la naissance du terme « sclérose en plaques » que Vulpian a suggéré pour la première fois.

En 1863, Eduard Rindfleisch a montré le concept de la théorie inflammatoire où il rapporta la présence de vaisseaux sanguins au centre de chaque lésion, suggérant que les vaisseaux traversent les foyers lésés ce qui était confirmé par la suite par James Dawson. Ce dernier décrivait que l'axone restera préservé au sein des lésions anciennes de démyélinisation, permettant de mieux connaître l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) sur les deux plans démyélinisation et remyélinisation.

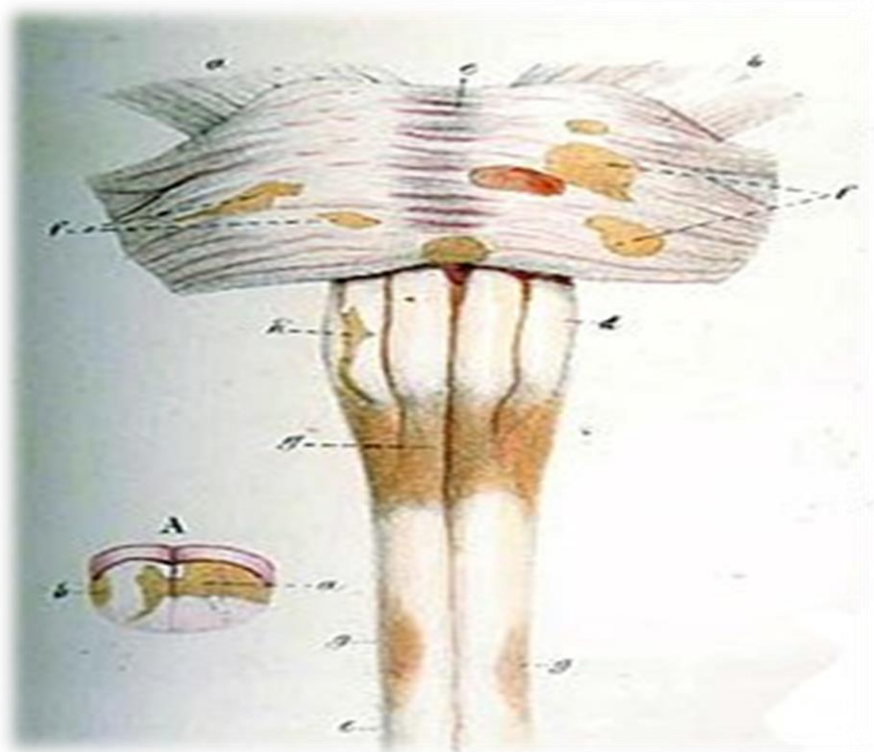


Figure 1 : Illustration des premières lésions anatomiques de la SEP au niveau de la moelle épinière par Cruveilhier et Carswell.

C'est au cours des années 1940 que l'inflammation au sein du SNC était mise en évidence par la confirmation de l'augmentation des immunoglobulines dans le liquide céphalo spinal(LCS) grâce aux travaux de Kabat, utilisé ensuite par Poser dans les critères diagnostiques de la maladie en 1983(13).

Toutefois, la conception d'une origine infectieuse longtemps débattue dans les années 30, revient en 1957 pour préciser qu'un germe microscopique incriminé peut rester localisé dans les foyers extra neuronaux. Ce germe joue le rôle de l'agent de la réaction allergique et du processus d'auto sensibilisation au sein du système nerveux. Sur laquelle se basait les deux grandes cibles thérapeutiques des années 60 sur la SEP : les traitements anti infectieux (par la Terramycine) et la cortisone grâce à ses propriétés anti inflammatoires et anti allergiques.

John W. Prineas en 1970(14) a montré sur le plan anatomo-pathologique la présence de lymphocytes et de plasmocytes au niveau des lésions de

démyélinisations ; alors que les macrophages et la microglie autour les axones en regards confirment la théorie dys-immune locale en l'absence d'un antigène. Néanmoins, la corrélation anatomo-radiologique était d'une aide précieuse après le bénéfice apporté par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la description de l'aspect des lésions et de leur répartition, d'où leur intégration dans les critères diagnostique proposée pour la première fois par Mc Donald depuis 2001 en se basant sur les critères déjà décrits par Barkhof en 1997(15) (16).

Les critères diagnostics spécifiques à la SEP étaient définis depuis les premières études de cohortes et aussi des essais cliniques; Mc Alpine en 1955 a spécifié le concept de dissémination dans le temps et dans l'espace qui a été utilisé par la suite par Schumacher en 1965 (17). Poser en 1983 a rajouté l'importance des examens para cliniques en particulier l'étude du LCS (18).

Tant dis qu'après l'avènement de l'imagerie que le diagnostic de la SEP a connu une avancée spectaculaire au début avec la tomodensitométrie cérébrale dans les années 70 et plus tard par l'IRM, qui a véritablement bouleversé les critères diagnostiques.

Ainsi les descriptions de Young au début des années 80 suivies des travaux de Grossman (19) qui utilisa le gadolinium comme produit de contraste confirmant la rupture de la barrière hémato encéphalique(BHE); ceci fut plus tard utile dans l'identification des lésions actives et le suivi des malades. L'IRM est devenue un examen incontournable pour le diagnostic de la SEP, elle confirma sa place à partir de 2001 grâce aux critères de Mc Donald et même dans les multiples révisions des critères en 2005,2010, 2017 et récemment en 2024(4,16,20).

C'est un élément capital puisqu'il permet de signer la dissémination spatiale et surtout temporelle sur une seule IRM pour les formes RR.

Les critères diagnostiques de la SEP sont en perpétuelle modification, ils ont connu une évolution spectaculaire; en soixante ans d'études jusqu'aux derniers de 2024(21,22); permettant à partir de 2017 de pouvoir retenir le diagnostic de SEP dès la première présentation clinique et sur une seule IRM et donc de raccourcir au maximum les délais diagnostiques (4). Enfin, en Septembre 2024, de nouveaux outils diagnostics biologiques et radiologiques ont été intégrer

répondant aux mieux à certaines limites retrouvées avec les critères de 2017; notamment leur application chez l'enfant, chez les sujets non caucasiens, les présentations atypiques et de bien la différencier des formes frontières telles que les NMOs et les MOGADs(20).

Sur le plan thérapeutique, Kendall et Hench ont démontré l'efficacité spectaculaire de la cortisone en 1949 dans les formes invalidantes de polyarthrite rhumatoïde, cela a motivé les neurologues pour l'utiliser sur des patients atteints de SEP dans les années 1950-60. Cette nouvelle thérapeutique été utilisée lors des poussées de la maladie, mais avec des résultats initialement décevants compte tenu des faibles doses utilisées à l'époque. A partir des années 1980, l'utilisation de fortes doses de corticoïdes par bolus intraveineux(IV) en cas de poussée s'est avérée très bénéfique(23).

Byron Waksman en 1978 a testé les trois interférons comme traitement de fond, l'interféron alpha était inefficace, l'interféron gamma aggravait la maladie, alors que l'interféron bêta réduisait la fréquence des poussées, ce qui été confirmé dans une première étude pivot publiée en 1993(23). Ce n'est qu'en 1995, que Johnson a publié les premiers résultats de l'Acétate de Glatiramer (AMM en Janvier 2002) comme traitement de fond dans la SEP, la première AMM européenne est délivré pour l'Interféron β 1b dans les formes rémittentes le 30 Novembre1995. À la suite de la publication de l'étude de Jacobs en 1996, l'Interféron β 1a par voie IM est également indiqué dans la même forme clinique depuis Décembre 1997. Puis l'Interféron β 1a S/C en 1998 avec le 22 μ g (l'étude PRISMS) et 02 ans après avec une dose de 44 μ g soit en Août 2000(23).

A partir de 2006, La stratégie thérapeutique a complètement changé avec l'avènement des traitements de haute efficacité, à savoir le Natalizumab comme le premier anticorps monoclonal dans le traitement des formes actives. Puis un espoir fondé sur une approche d'avantage préventive et plus agressive dès les premières années est née, bouleversant notre conduite thérapeutique. .Actuellement de nombreuses molécules ont vu le jour et d'autres sont en cours d'essais(24,25).

II- Epidémiologie

Des taux de prévalences et d'incidences élevés ont été décrits en Amérique du nord et en Europe obéissant à un gradient décroissant Nord-Sud dans l'hémisphère nord et Sud-Nord dans l'hémisphère sud. Ceci dit, plus en s'éloigne de l'équateur ses chiffres augmentent de façon significative selon Kurtzke, à l'exception d'une minorité de pays qui l'on échappe(26,27).

Le gradient de la prévalence de la SEP démontré dans plusieurs études, pourrait être expliqué par la variabilité des facteurs environnementaux et génétiques qui caractérise les différentes populations(28).

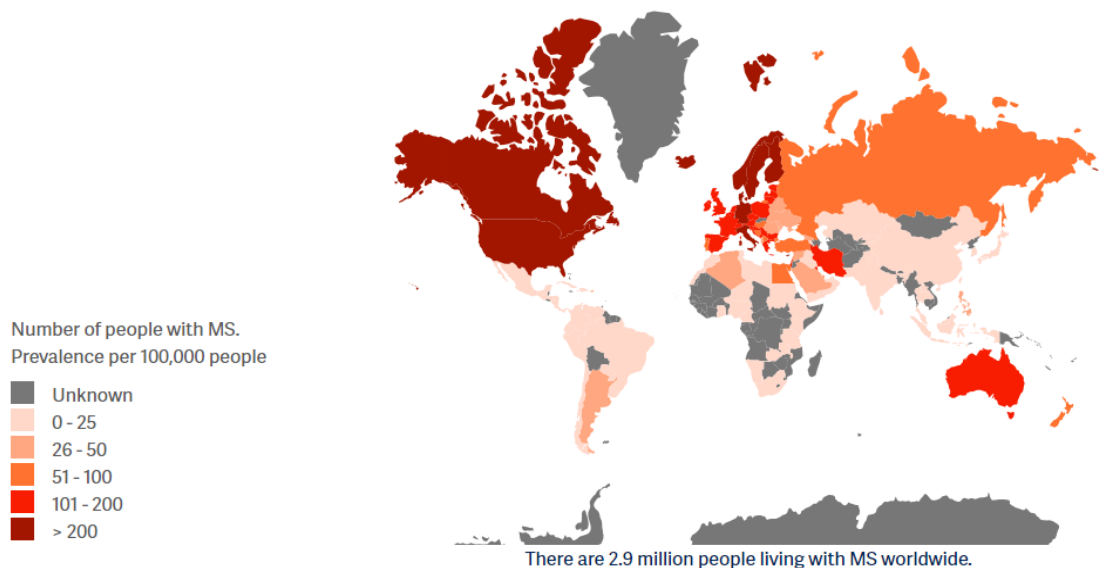


Figure 2 : Prévalence de la SEP dans le monde - Atlas 2023

II.1 Répartition dans le monde

Le nombre de cas de SEP dans le monde a énormément changé durant ces 40 dernières années. Dean en 1994 a estimé le nombre à 1,4 Millions (29) (30) Actuellement, selon les derniers chiffres de l'Atlas 2023, on compte environ 2,9 Millions cas de SEP sur le globe, dont 1 Million en Europe(2).

L'estimation de la prévalence moyenne dans le monde est passée de 33 cas /100000 H en 2013 à 37 cas /1000000 H en 2023 (2).

La prévalence varie d'un pays à un autre et sa répartition dans le monde décrite par John Kurtzke détermine 3 zones différentes selon un gradient Nord-Sud (14) :

1^{ère} Zone à faible risque à moins de 5 cas pour 100 000 habitants située au Sud dont le Japon et le Moyen Orient.

2^{ème} Zone à moyen risque où on décrit entre 5 et 30 cas pour 100 000 habitants, située dans le bassin méditerranéen, le sud de l'Europe et de l'Asie.

3^{ème} Zone à haut risque où on compte plus de 30 cas pour 100 000 habitants, située au Nord du globe .Les taux les plus élevés sont décrit au Nord de l'Écosse avec 250 cas/100 000 habitants, puis au Nord de l'Europe et au Nord du continent américain avec 200 cas /100000 H/an.

Cette évaluation était revue dernièrement par l'Atlas 2023 décrivant moins de 25 cas / 100000H dans la zone à faible risque, entre 26 et 50 cas /100000H dans la zone à moyen risque et plus de 51 cas /100000H dans la zone à haut risque.

- ✓ Aux États-Unis la prévalence est passée de 309 cas pour 100000 habitants en 2010 à 337 jusqu'à 362 cas/100000 habitants en 2017 où environ 900 000 patients sont enregistrés et 1 million en 2023 (2).
- ✓ En France, il y a plus de 120000 personnes atteintes de SEP en 2022, avec environs 5000 nouveaux cas par an (31)
- ✓ Au Maghreb, la région est passée d'une zone à faible risque vers une zone à moyen risque et avoisinant la zone à haut risque (32).

En Tunisie, la prévalence était de l'ordre de 3,34 cas/ 100 000 habitants en 1977. Elle a été évaluée à 9 pour 100 000 habitants au Nord-Est en 1985. Les derniers chiffres à Tunis entre 1974 et 2000 étaient estimés à 20,1 cas/ 100 000 habitants(33).

Au Maroc, la prévalence est de l'ordre de 20 cas/ 100000 habitants(34)

En Libye, la seule étude de 1985 l'a estimée à 5.9 cas/100000 habitants(34).

En Algérie, de nombreuses études ont été publiées, dont la 1^{ère} à Alger en 1984 où la prévalence était de 8.9 cas pour 100 000(35) La 2^{ème} de Tlemcen en 2013 qui était d'environ 26.3 pour 100 000 habitants(36), ce chiffre était proche de celui retrouvé à Blida en 2013(25.6 cas/100000 habitants)(37), basculant l'Algérie vers une zone de moyenne prévalence. Cependant la dernière estimation à Blida en 2018 a retrouvé une nette augmentation de la prévalence avec 39.7 cas /100000 Habitants(8), confirmée en 2022 par l'étude réalisée à Batna avec 32.65 cas /100000 H(7).selon l'estimation de Kurtzke 2005 (38)

De même, l'incidence a également augmenté dans le monde, selon une méta-analyse de Alonso et Herman en 2008 a révélé l'augmentation de chaque 10° de la latitude, l'incidence augmente de 30% chez les femmes et de 50% chez les hommes (39) (40) .

Les formes familiales représentent 15% des cas. Les femmes sont plus atteintes que les hommes avec un sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme(28) ; cette augmentation de l'incidence chez les femmes semble être due à des différences physiologiques, notamment hormonales(41). Probablement liée aux taux faibles d'œstrogènes qui semblent augmenter la sécrétion des cytokines Th1 pro-inflammatoires, alors qu'un taux élevé d'œstrogènes justifie l'effet anti-inflammatoire favorisé par les Th2 au cours de la grossesse (42).

Koch-Henriksen en 2011(43) a montré à travers une méta-analyse, que les taux de prévalence et d'incidence ont augmenté dans la plupart des pays, cependant la variation du gradient de la latitude de l'incidence de la SEP en Europe et au nord des Etats-Unis n'a pas été confirmée. Par contre, le gradient de prévalence est préservé en France, varie de 190 à 200 cas/100000H au Nord-Est à 126-140 cas/100000H au Sud-ouest (44,45).

Dans les régions tempérées, l'incidence et la prévalence de la SEP augmente avec la latitude, comme bien démontré dans des études faites en Australie, la prévalence à Hobart est deux fois plus que dans l'ensemble du pays(46).

Cependant, des modèles plus complexes de répartition de la maladie existent, l'effet de latitude semble diminué au cours des dernières années (le risque relatif de la SEP est de 2.02 lorsqu'on compare les anciens combattants vietnamiens résidants au Nord des Etats Unis par rapport à ceux qui résident au Sud des USA, Ce risque était de 2,64 pour les anciens combattants de la Seconde Guerre mondiale. Des études récentes ont montré que la prévalence de la SEP dans les régions à faible risque a augmenté dans les zones situées près de l'équateur. Ceci a été clairement démontré en Amérique du Sud et en Espagne(47). Les modifications de l'environnement pourraient avoir contribué à l'atténuation du gradient d'incidence(48).

Dans certaines études françaises sur les patients originaires du nord de l'Afrique vivants en France selon Jeannin et al. en 2004 (49), une naissance en France ou une migration précoce sont corrélées à un âge de début précoce de la maladie et une migration tardive est corrélée à un début tardif. Pour Debouverie et al en 2007 (50) et Sidhom et al. en 2017(33), la SEP chez ces patients semble avoir un profil évolutif plus sévère avec des scores EDSS à 3 et à 6 plus rapidement atteints, comparativement à la population régionale de référence(33,49).

II.2 Facteurs de risque

La SEP est une maladie inflammatoire du système nerveux central (SNC) d'origine multifactorielle (génétique, épi génétique et environnementale). À ce jour, l'étiologie exacte de la maladie reste indéterminée. Le rôle de l'environnement a été proposé suite à des études de migration des populations et à l'apparition d'épidémies de SEP dans certaines régions du monde(51). Le faible ensoleillement (associé à un déficit en vitamine D), le tabagisme, l'obésité dans le jeune âge et l'infection par l'EBV sont les principaux facteurs de risque environnementaux(52) .

II.2.1 Facteurs génétiques

Plusieurs gènes de susceptibilité ont été mis en évidence, la plupart sont associés à la réponse immunitaire, le plus significatif étant le CMH-II(51). Les porteurs de l'allèle HLA DRB1*1501 ont un risque trois fois plus élevé pour développer la maladie. Près de 200 variantes génétiques associées à la SEP soit comme facteur de risque ou de protection de la maladie ont été identifiés, En plus, il existe des interactions entre des facteurs de risque environnementaux et génétiques tel que le tabagisme et l'HLA(52).

Des études moléculaires ont confirmé le rôle de l'allèle HLADRB1*1501 dans le développement de la SEP, son identification multiplie le risque par 3 voire 4 et sera responsable à elle seule de près de 50 % de la susceptibilité génétique à la maladie (40). Cependant la structure complexe du locus HLA, et en particulier le fort déséquilibre de liaison, rend la recherche des variantes causales ou fonctionnelles très difficiles.

D'autres allèles à risque du locus HLA ont été décrites par le consortium international de génétique de la SEP (IMSGC) à savoir l' HLA-DRB1*13: 03, HLA-DRB1*03 : 01, HLA-DRB1*08 : 01 et HLA-DQB1*03 : 02 et des allèles protecteurs (HLA-A*02 : 01, HLA-B*44: 02, HLAB*38 : 01 et HLA-B*55 : 01) ainsi que des interactions d'allèles (HLA DQA1*01 : 01/HLADRB1*15 : 01 et HLA-DQB1*03 : 01/HLADQB1*03 : 02) (53).

L'influence du locus HLA sur l'âge de début de la SEP a été également démontrée, en particulier en présence de l'allèle HLA-DRB1*15 : 01, l'allèle HLA-DQB1*06 : 02 diminue l'âge de début de 0,72 ans. Cependant l'interaction HLA-DQA*01 : 01 et HLADRB1*01: 01 augmente l'âge de début de maladie de 1,4 ans. Par contre aucun effet de sévérité sur la maladie n'a été démontré.

Le Genome-wide association studies(GWAS) a identifié plus de 150 polymorphismes nucléotidiques associés à la SEP(52).

Depuis plusieurs décades, l'existence de facteur génétique de susceptibilité est établie avec une augmentation du risque en cas d'antécédents familiaux de SEP (52). En Europe du Nord, l'allèle HLA B1*15 01 est associée à la maladie, en Sardaigne, il s'agirait du DRB1*04. Les cas familiaux porteur de d'HLA DR sont

entre 10 à 20 % et l'association avec DR4 (DRB1*04) était en faveur des formes progressives primaires dans quelques études et il est nettement présent chez les patients SEP de la région méditerranéenne (54).

Le risque de développer la maladie si un jumeau monozygote est atteint est d'environ 30 %, mais diminue à 7 % pour les jumeaux dizygotes et à moins de 5 % pour des frères et sœurs (55).

Les facteurs contribuant à cette susceptibilité génétique sont donc probablement multiples, avec un très faible risque individuel. Des études font intervenir la technique de l'acide désoxyribonucléique (ADN) poolé qui augmente la sensibilité (étude GAMES). l'existence de l'haplotype APOE 4 situé sur le chromosome 19 a été rapporté comme significativement associée à un risque sévère d'évolutivité de la maladie mais cela reste controversé(56).

L'implication des modifications génétiques dans le déclenchement de la SEP est complexe (57,58), environ 15 à 20 % des SEP familiales sont observées, sans que cela ne soit établi avec une transmission mendélienne, expliqué par une atteinte multigénique dont le risque est estimé à environ 3% chez les apparentés au 1^e degré, 4% entre frères et sœurs, 2.75% pour les parents, alors que le degré de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 25 à 30%(59).

Le premier facteur génétique étudié a été le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) : Human Leucocyte Antigen (HLA) qui regroupe plusieurs gènes localisés sur le bras court du chromosome 6, dont le rôle de la majorité d'entre eux c'est la régulation de l'expression des protéines impliquées dans le système immunitaire(60,61).

Tableau 1 : Prévalence de la SEP en fonction du lien de parenté avec le sujet atteint (D'après Ebers)(62).

Lien de parenté avec le sujet atteint	
Population générale	1/1000
Fratrerie en cas d'adoption	1/1000
Epouse et époux	1/1000
Cousin germain	7/1000
Demi -frère et sœur	18/1000
Fratrerie	35/1000
Jumeaux hétérogènes	65/1000
Jumeaux homozygotes	270/1000

Le complexe HLA est divisé en trois régions :

La classe I : comprend trois gènes : HLA-A, HLA-B et HLA-C

La classe II : comprend trois paires de gènes, HLA-DP (DPA et DPB), HLA-DQ (DQA et DQB) et HLA-DR (DRA et DRB)

La classe III : contient des gènes qui codent pour les protéines du complément (C2, C4 et le facteur B), et le TNF pour les lymphotoxines(63).

II.2.2 Variants de prédisposition non-HLA

L'ensemble des variants prédisposant à la SEP hors du locus HLA connus à ce jour avec environ 108 Single Nucléotide Polymorphisme (SNP) ont été identifiés dans trois études menées par l'IMSGC. En 2014, Briggs et al.(64) ont mené des recherches sur chaque variant afin d'identifier les SNP fonctionnels probables dans chaque région génomique associée à la maladie et de mettre en évidence des réseaux biologiques impliquant ces variants, pouvant expliquer la physiopathologie de la SEP. Les résultats de cette étude ont montré que 84 % des polymorphismes de prédisposition sont localisés dans un motif génomique de régulation protéique et que 25 % d'entre eux se situent dans un site de fixation de facteurs de transcription.

Malgré ces avancées, il est encore difficile aujourd'hui d'attribuer un rôle physiopathologique à chacun de ces polymorphismes et de prédire leurs effets cumulatifs. Néanmoins cela permet de conclure que la majorité des gènes de prédisposition à la maladie jouent un rôle dans le dysfonctionnement du système immunitaire et en particulier dans l'immunité médiée par les lymphocytes T, confirmant une dérégulation primaire de ce système comme événement déclencheur de la SEP (65).

De nombreux gènes sont impliqués dans la réponse immunitaire tel que les récepteurs de l'interleukine 2 et 7, la Tyrosine Kinase (TYK2), le récepteur du Tumor Necrosis Factor (TNF) et bien d'autres codants pour des protéines immunitaires(54).

II.2.3 Facteurs environnementaux et épi génétiques

La SEP est une maladie multifactorielle. Cependant l'association de la prédisposition génétique aux facteurs environnementaux contribue fortement dans le déclenchement de la maladie(48) et influence aussi son profil évolutif, tels que le Tabac, l'obésité, les infections, le manque de vitamine D...(66) (67).

✓ L'environnement

Différents travaux se sont intéressés à l'étude des taux d'incidence et de prévalence de la SEP chez les migrants de différentes ethnies vivants dans une même zone géographique, comparés aux autochtones et à la population de leur pays d'origine.

Une étude effectuée chez les anciens combattants Américains a confirmé la diminution de la prévalence chez les migrants en provenance des pays de forte prévalence, soulignant le rôle de l'environnement acquis avant l'âge de 15 ans(68) ,l'inverse est vrai pour ceux qui migrent d'une zone de faible prévalence vers une zone à forte prévalence. Cependant, Les individus migrant après l'âge de 15 ans ne modifieraient pas leur risque(50).

Le constat d'une augmentation significative de la prévalence a été démontré aussi chez les maghrébins immigrants dans les pays à haute prévalence(32).

L'étude des migrants d'Afrique du Nord, une zone géographique à faible risque de SEP vers la France, une zone à risque plus élevé [50] [62], incluant 260 individus nés en Afrique du Nord à l'époque coloniale (Algérie, Maroc, Tunisie). La période de migration s'étendait de 1923 à 1986, dont 66 % entre 1956 et 1964, la prévalence révéla un âge de début de la maladie plus jeune (29,4 ans) comparativement aux personnes SEP nées en France (31,3 ans).

Les migrants qui ont développé une SEP au moins 1 an après leur migration représentent 86.5% de la cohorte. Le taux de prévalence ajusté à l'âge était 1,54 fois plus élevé que celui de la France avec 76,8 cas /100 000 H (IC95 % [67.1-87.5]), et plus bas chez ceux l'ayant débuté en Afrique du Nord (16,6 cas /100 000 habitants (IC95 % [10.9- 24.1])).

Concernant les migrants ayant acquis leur SEP en France, il existait un intervalle moyen de 13 ans entre la date d'immigration et le début de la maladie. Un risque significativement augmenté était retrouvé chez ces Européens nés en Afrique et migrant en France(69).

Il est prouvé que les migrants dans l'enfance où les descendants d'une population, acquièrent le même risque que celui de la population du pays de la migration. L'exemple des Jamaïcains où leur prévalence est très faible alors que le taux chez leur descendants migrant en grande Bretagne est nettement plus supérieure, consolidant le rôle de l'environnement comme un important facteur épi génique.

✓ **Théorie Hygiéniste**

L'hygiène excessive est une théorie qui pourrait expliquer l'augmentation de l'incidence dans le monde, évoquée depuis plusieurs années(70). Plusieurs agents infectieux sont connus comme protecteurs de l'immunité lorsque ils sont acquis durant la petite enfance, mais qui devient pathogène lorsque ils survient plus tardivement, comme le rôle des helminthes qui ont un rôle dans la régulation de l'inflammation par l'augmentation des cellules régulatrice CD4+ , CD25+, FOXP3+. Ainsi que la diminution de la production des cytokines anti inflammatoires comme les TGF-B , IL 4 et IL10(71).

Cette infestation était corrélée aussi à l'intensité de la poussée, l'importance du handicap et à la charge lésionnelle chez les patients non infestés(72).

✓ **Epstein Barr Virus**

Le virus Epstein-Barr (EBV) infecte plus de 95 % de la population mondiale, principalement par voie salivaire. L'infection chez l'enfant est fréquemment asymptomatique, contrairement chez l'adolescent et l'adulte où elle peut être symptomatique. Cette primo-infection conduit à une mononucléose infectieuse (MNI) et multiplie le risque de SEP par 2 à 3(48).

Une étude faite sur les militaires américains a montré que ceux qui ont eu un taux élevé d'anticorps anti-EBV avaient présenté un risque plus accru de développer la SEP(73), alors que le risque était très faible chez ceux qui avaient des EBV séronégatif(74).

L'anticorps anti-EBNA1, qui est un indicateur d'une infection antérieure par le virus à un titre plus élevé dans le sérum des personnes atteintes de SEP que chez les sujets infectés sans SEP. Cependant, cette différence dans le titre d'anticorps anti-EBNA1 entre les témoins atteints de SEP et les témoins non atteints de SEP n'est pas un marqueur fiable à utiliser pour distinguer les personnes malades.

Les lymphocytes B gardent en mémoire les anticorps dirigés préalablement contre le virus, une fois l'organisme subit un déséquilibre immunitaire, ces même anti corps par mimétisme moléculaire par l'EBNA1 (EBV Nucleaire Antigenique 1) dans la dégradation des cellules d'adhésion exprimées sur les oligodendrocytes et les astrocytes.

Le traitement par des anticorps monoclonaux appauvrissant les lymphocytes B (Von Büdingen et al. 2015) des EBNA1 ont été notés comme une cible principale chez les personnes atteintes de SEP (Lanz et coll., 2022 ; Hecker et coll. 2016).

Plusieurs méta-analyses ont prouvé l'association du risque de la MNI et le développement de la SEP. Tous les patients ont des AC anti EBV dans leur sérum versus 80% dans la population générale (75).

✓ Vitamine D

L'implication du déficit en vitamine D comme facteur de risque dans la SEP était largement étudié(76), la Vitamine D a un rôle important dans l'immuno physiopathologie de la maladie, par son effet anti-inflammatoire, anti-infectieux, antiprolifératif et immun modulateurs(77). Les cellules T expriment également des récepteurs de vitamine D, qui peuvent entraîner une activité anti-inflammatoire. Cette expression du récepteur dans les cellules augmente avec l'exposition à la vitamine D3, ainsi que des populations des cellules T (72) et les cellules T régulatrices CD4 + CD25+.

Les cellules T semblent être en mesure de convertir la vitamine D vers sa forme biologiquement active. La vitamine D induit également une sécrétion de l'IL-10 et inhibe la production des IL-6 et 17. Les patients ayant des gènes de réponse immunitaire à la vitamine D ont une activité lésionnelle faible, probablement en rapport avec des taux élevés de vitamine D. Ces éléments se trouvent dans le contenu des régions de susceptibilité génétique, indiquant que ces cibles moléculaires pourraient afficher une liaison avec des régions de la vitamine D. Ainsi, la vitamine D peut agir au niveau moléculaire pour modifier le processus pathogène conduisant à l'activité de la maladie(52).

La principale cause de cette carence peut être liée à la faible exposition au soleil consolidant donc le rôle de la zone géographique longitudinale(77) (78), du mois de naissance, et l'exposition maternelle (79) (80). Ainsi les rechutes sont souvent plus importantes en période d'hiver (81). Ces facteurs constituent des éléments prédictifs précoces de progression de la maladie et du risque de rechutes (28).

Cependant l'effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D dans la prise en charge de la SEP a été prouvé dans plusieurs études menée en Californie, ayant montré qu'un taux sérique élevé de 25(OH)D était associé à une diminution de l'activité des lésions cérébrales(73).

D'autres part, une étude réalisée à Harvard concernant des patients atteintes d'un syndrome cliniquement isolé (plus de 80 % se sont convertis en SEP définie) avec un taux élevé de Vit D, a montré une réduction du nombre de

lésions actives, des poussées, un ralentissement de l'atrophie cérébrale, de l'évolution de la maladie et une amélioration du handicap clinique(26), comparativement aux personnes avec des taux faibles.

Dans une étude d'une cohorte de 145 patients présentant une SEP-RR , un taux élevé de 25(OH)D était associé à une réduction du risque de poussées(82) ; une autre étude a montré que la supplémentation en vitamine D était corrélée à une bonne qualité de vie et à une réduction du taux des poussées(83).

Les mécanismes impliquant la vitamine D comme un important facteur dans le déclenchement de la SEP et modulateur de son profil évolutif sont mieux connus. Le récepteur de la vitamine D (VDR) présente un site de liaison très conservé sur le promoteur du gène HLA DRB1 1501. Sur cet allèle, l'affinité du récepteur de la vitamine D pour son site de liaison est beaucoup plus importante que sur les autres allèles de DRB1(82).

La vitamine D permet la synthèse de cathélicidine qui est un peptide inhibiteur de l'infection virale. Son taux est corrélé à la capacité des lymphocytes T régulateurs à inhiber l'infection par l'EBV. Elle contribue aussi à la réparation des lésions neurologiques provoquées par l'inflammation en stimulant la multiplication des cellules souches neurales et la maturation de ces dernières en neurones et en cellules productrices de myéline, à savoir les oligodendrocytes, qui à leur tour activent la remyélinisation(82).

✓ **Tabac**

L'implication du tabac dans le déclenchement de la SEP ainsi que dans l'évolution vers une SEP progressive a été démontré depuis longtemps.

Le mécanisme exact n'est pas encore connu, cependant par ses propriétés immuno- toxiques (Nicotine, composés cyanidiques, fumée de cigarette et le Monoxyde d'Azote(NO)), plusieurs hypothèses sont incriminées ; La nicotine a fait l'objet de multiples investigations suggérant qu'elle modifierait la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique(BHE) et stimulerait la production du NO endogènes susceptibles d'être impliqués dans la pathogénèse de la maladie. Ainsi l'infiltration des lymphocytes vers le tissu cérébral et /ou des composés

toxiques ciblant la myéline serait favorisée(84,85), comme les composés cyanurés(86,87) qui participerait aussi à la dégénérescence axonale (88,89).

Une étude analytique de Hawkes publiée en 2007, reprend les résultats de six études, et a conclu qu'il y aurait un risque de 1,2 à 1,5 fois plus important de développer une SEP chez les fumeurs que les non-fumeurs(90).

Le passage à une SEP définie après un 1^{er} événement démyélinisant augmente de 1.8 chez les fumeurs avec un délai plus court (91). Tant dis que le tabac passif semblerait accroître le risque de SEP durant l'enfance, mais le lien de causalité direct n'est pas démontré(92). Ce facteur de risque est aussi impliqué dans la conversion d'un CIS vers une SEP définie et des formes rémittentes récurrentes vers une forme secondairement progressive. Il pourrait aussi réduire l'efficacité de certaines molécules utilisées dans le traitement de fond de la SEP(93,94).

Selon une étude suédoise, parmi les patients qui ont une HLA DRB 15:01 et HLA* 02 le tabac pourrait augmenté le risque de SEP de 41%, soit dans le risque de développer la maladie ou de modifier son profil évolutif (95).

✓ **L'Obésité**

L'association de l'obésité dans la période de l'enfance et de l'adolescence représente un risque accru de SEP notamment chez les femmes. Plusieurs mécanismes potentiels sont suggérés, un taux faible de la Calcitriol et de l'inflammation chronique provoquée(96,97) par les macrophages du tissu adipeux qui se transforme d'un état Th2 anti inflammatoire à un état Th1 pro-inflammatoire (98). La Leptine produite par le tissu adipeux prédispose à l'activation des Th17. Une étude suédoise a démontré qu'un Body Masse Index (BMI) > 27Kg/m² vers l'âge de 20 ans augmente deux fois plus le risque de développer une SEP(74).

La prévention de l'obésité chez les adolescents pourrait donc réduire le risque de SEP plus tard dans la vie.

Contrairement à ce qui a été observé pour la population générale dans laquelle une augmentation du poids est liée à l'âge, il existe seulement une faible tendance chez les sujets atteints de SEP. Après le début de la maladie, les

sujets atteints de SEP voient généralement leur poids se stabiliser. Chez les femmes, une association positive est retrouvée statistiquement entre le BMI et l'augmentation du score EDSS, montrant une possible installation plus rapide du handicap chez les patientes en surpoids(99).

L'étude de patients traités par l'IFN- β présentant une obésité ou un surpoids montre également une activité plus importante de la maladie (nouvelles lésions T2 et/ou T1 Gadolinium visible à l'IRM, et nouvelles poussées) comparativement aux patients ayant un BMI normal. Parallèlement, la proportion de patients se n'ayant pas de preuve d'activité de la maladie (NEDA) est plus forte chez les patients qui ont un poids normal. Par conséquent, un surpoids serait donc également modulateur de la réponse aux traitements de fond. En complément d'une alimentation équilibrée et la pratique d'une activité physique, cela permet de lutter efficacement contre l'obésité et possède un effet immuno modulateur(99).

En effet, un BMI élevé et un faible niveau d'exercice physique sont indépendamment associés avec une augmentation du risque de développer une SEP chez les hommes(28).

Le bénéfice d'une activité physique sur la réduction du handicap dans la SEP n'est pas encore clairement établi. La question reste ouverte sur le fait que l'activité physique ait une action favorable directe sur les déficiences engendrées par la SEP ou si le bénéfice serait plutôt indirect en s'opposant aux effets négatifs de la sédentarité imputable ou non à la maladie. La difficulté du sens de la relation représente une autre problématique, est-ce le manque ou la diminution de l'activité physique qui est liée à l'aggravation de la maladie ou au contraire la maladie qui met un frein à l'activité physique (99).

En tout état de cause, une activité physique régulière adaptée à chaque patient est à encourager vues ses effets certains sur le contrôle du poids, l'amélioration de la qualité de vie et le maintien d'un lien social.

✓ **Microbiote intestinale**

Le travail dans les l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) a suggéré un lien entre les bactéries dans les intestins et le risque de développer

la SEP et d'influencer aussi sa gravité(100). Ces bactéries peuvent polariser la réponse des Th et donc affecter la susceptibilité de la maladie(101), en mobilisant les cellules T-régulatrices(102).

Les souris traitées avec des antibiotiques par voie orale afin d'éliminer les bactéries intestinales ou dans des conditions exemptes de germes élevés, sont résistantes au développement de EAE. Cependant, certaines espèces bactériennes, peuvent soit protéger soit aggraver le développement de l'EAE. Les infestations helminthiques en particulier, comme la trichinose humaine, semblent supprimer les réponses immunitaires de l'hôte et jouent un rôle protecteur dans la SEP active. Les facteurs alimentaires tels que le lait, la graisse et la viande peuvent modifier la flore intestinale et affectent à leur tour le risque de SEP(103). Une théorie, suggère que l'inflammation de l'intestin conduit à la rupture de la barrière et augmente de la perméabilité intestinale, ce qui expose aux antigènes du micro biome ou épitopes(104) .

✓ **Surconsommation du sel**

Récemment, la surconsommation du sel a été incriminée dans l'augmentation des maladies auto-immunes et inflammatoires (SEP, polyarthrite rhumatoïde, maladies intestinales inflammatoires) confirmé par des études chez des modèles EAE murins ayant montré que le sel de cuisine ajouté à la ration habituelle des souris, entraîne une aggravation significative de l'encéphalopathie accompagnée par une augmentation des cellules Th17. L'effet délétère d'un apport en sodium a été retrouvé chez l'humain avec une action sur les cellules T régulatrices. L'augmentation du taux de chlorure de sodium stimule la réponse des cellules T pro-inflammatoires et des macrophages qui est associée à une réponse immunitaire excessive (105).

✓ **Mois de naissance**

Il existe une nette prépondérance du risque de la SEP chez les patients nés au printemps et diminue en automne, une très large méta-analyse réalisée, a démontré que le risque est de 1.07 pour les patients nés en Avril et de 1.11 en Mai alors qu' il est réduit à 0.94 en Octobre et à 0.88 en Novembre(106).

III- Physiopathologie

III.1 Immunologie

La SEP est considérée comme une maladie auto-immune(51) liée à une activation inadéquate des cellules du système immunitaire (107). Un accès limité aux tissus des patients SEP a conduit au développement de modèles animaux comme l'EAE, les modèles induits par une infection virale et les modèles de démyélinisation induits par des toxines, et qui sont capables de reproduire les signes cliniques et histopathologiques de la SEP. Ceci a permis d'avancer dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie(51). Cependant il n'existe pas de modèle animal capable de représenter l'hétérogénéité de la SEP humaine et sa diversité en termes de présentation clinique et radiologique.

Les deux systèmes immunitaires innés et adaptatifs semblent jouer un rôle important dans l'initiation et la progression de la maladie(107).

III.1.1 Immunité adaptative

- Rôle des lymphocytes T CD4

L'implication des lymphocytes T (LT) dans la SEP est suggérée depuis longtemps par les données scientifiques (108). Ce sont des acteurs majeurs dans la mise en place de la réponse immune inflammatoire du SNC.

Grâce aux récepteurs des cellules T (TCR), les LT CD4 reconnaissent les peptides des antigènes présentés via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles comme les cellules dendritiques(109).

Selon les données expérimentales de l'EAE, les LT CD4 sont activés en périphérie, se différencient en LT CD4 encephalitogènes et migrent vers le SNC en passant la barrière hémato encéphalique(BHE). Une fois dans le SNC, ces cellules vont être réactivées par les CPA résidant dans le SNC et vont créer des dommages tissulaires conduisant à la démyélinisation et la dégénérescence axonale. Les LT CD4 peuvent se différencier en sous-populations selon le type de cytokines sécrétées au cours de leur activation (Th1,Th2,Th9, Th17) (51).

✓ **Lymphocytes Th1**

L'interleukine-12 (IL-12), cytokine produite par les CPA, permet la différenciation des LT CD4 naïfs en LT Th1 exprimant le T-beta et sécrétant l'IFN- γ , ce dernier induit l'expression du CMH de classe II dans le SNC et déclenche la production de chimiokines, qui attirent et activent les macrophages et les monocytes dans le SNC(110). Les Th1 ont été les premiers impliqués dans la physiopathologie de la maladie(111).

Plusieurs travaux appuient l'idée que la réponse pro-inflammatoire dans le SNC est médiée par les LT Th1 (110). Chez l'homme, il a été montré que l'augmentation de l'activité de la maladie était corrélée à une augmentation d'expression d'IFN et IL-12 dans le SNC et le liquide céphalo-spinal (LCS) des patients.

Cependant, le rôle de Th1 par l'effet de l'IFN- γ dans l'inflammation du SNC, semble être complexe, du fait qu'ils agissent d'une façon différente et spécifique selon le stade de la maladie, en plus il peut exercer des effets opposés dans le cerveau et la moelle épinière (112).

✓ **Lymphocytes Th17**

Ce sont des acteurs majeurs dans le développement de l'EAE et de la SEP, ils sont caractérisés par la sécrétion de l'IL-17A, l'IL-17F, l'IL-21 et l'IL-22, nécessitant le facteur de transcription RoR γ T et de l'IL-23 pour se différencier.

La sous-unité p40 de l'IL12 s'associe avec la sous unité p35 pour former l'IL-12 mais également avec la sous unité p19 pour former l'IL-2 (112).

Chez l'homme, le nombre de cellules exprimant l'ARN messager de l'IL-17 est augmenté dans le sang des patients SEP avec une corrélation positive entre le nombre de ces cellules et l'activité clinique de la maladie(55). Elles jouent un rôle essentiel dans l'altération de la BHE, favorisant ainsi l'infiltration des cellules dans le SNC et provoquent l'inflammation des tissus via leur production d'IL 17 et d'IL-22. L'utilisation récemment du Secukinumab, un anticorps monoclonal anti-IL-17A, a montré un résultat significatif sur la prévention de l'apparition de lésions prenant le gadolinium.

Il semblerait que les LT CD4 encephalitogènes produisent à la fois de l'IFN- γ et de l'IL-17, ayant par conséquent les caractéristiques des Th1 et Th17 (112) le Fingolimod entraînerait une baisse des Th17 circulants et l'IFN γ augmenterait l'apoptose des Th17(51,113).

La complexité des interactions entre LT Th1 et Th17, ainsi que leur implication respective dans la physiopathologie de la maladie reste encore peu claire et nécessite de poursuivre les investigations (51).

✓ **Les Th2 et Th9**

Les lymphocytes Th2 sont caractérisés par l'expression du facteur de transcription GATA3 et par la production de l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13, ils semblent plutôt avoir un effet anti-inflammatoire. Cependant en conditions d'immunodéficience, ils jouent plutôt un rôle pathologique mais qui reste encore controversé. Sur le plan thérapeutique, l'effet immunomodulateur de l'acétate de glatiramère pourrait s'expliquer par sa capacité de favoriser la différenciation des Th2 (112).

Tant dis que les Th9 sont caractérisés par la production d'IL-9. In vitro, leur différenciation est dépendante du Transforming growth factor Béta (TGF- β) et de l'IL-4. La neutralisation de l'IL-9 par un anticorps monoclonal induit une amélioration de la maladie en agissant sur la chimiokine CCL20 impliquée dans la migration des Th17 d'où l'importance de Th9 dans l'inflammation du SNC (112).

Les traitements déplaçant les LT CD4+ n'ont pas amélioré la maladie, suggérant l'implication d'autres populations cellulaires dans le développement de la SEP (51)

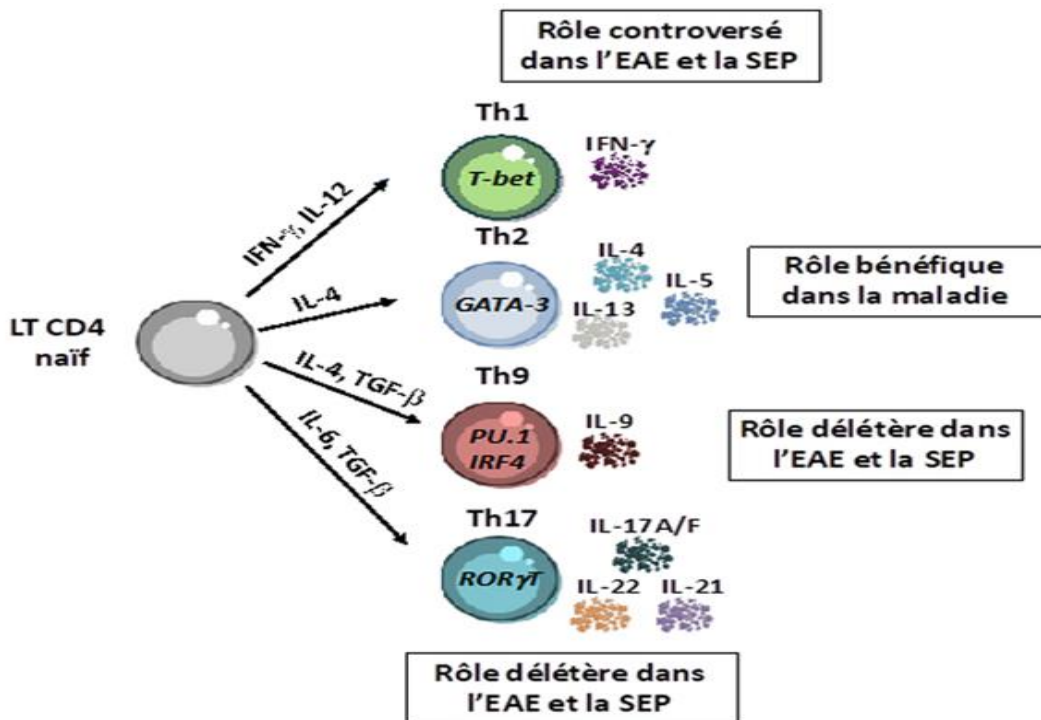


Figure 3 : Rôle des principales sous populations de lymphocytes T CD4 dans l'inflammation du SNC

- Lymphocytes T CD8

Les Lymphocytes T CD8 ont un effet cytotoxique, qui semble mieux que les LT CD4+, permettant d'induire des lésions directes au sein du SNC(114), ils sont caractérisés par l'expression d'une glycoprotéine CD8 et d'un récepteur TCR interagissant avec le CMH I des cellules-cibles.

Leur rôle le plus décrit est la réponse lytique des cellules infectées ou tumorales. Une infiltration très largement supérieure des LT CD8+ par rapport aux LT CD4+ au sein des plaques et de la substance blanche d'apparence normale, elles sont présentes dès les premières étapes de la pathologie (109,115). Hauser et al. ont observé un ratio CD8+/CD4+ oscillant de 1 :1 à 50 :1 au sein des lésions actives, notamment en zone péri vasculaire, formant des manchons lymphoïdes, et dans la substance blanche d'apparence normale(109). Ces cellules ont une expression clonale dominante suggérant une stimulation par un antigène défini, même s'il n'est pas connu.

Il semble qu'une proportion importante d'entre eux puissent produire de l'IL 17, Les lymphocytes T CD8 pourraient avoir un rôle double selon la phase de la pathologie : pathogénique à l'initiation et régulateurs lors de phases plus tardives. Ces lymphocytes exercent leurs propriétés suppressives, dans la SEP ou l'EAE, en tuant les lymphocytes T CD4 spécifiques de la myéline(109). Certains auteurs ont trouvé une corrélation entre le nombre de CD8+ présents dans les lésions et les atteintes axonales(108), le taux de LT CD8+ sécrétant de cytokines est également corrélé à la charge lésionnelle en T2 à l'IRM et avec la sévérité de la maladie évaluée par le Multiple Sclerosis Functional Composite Score (109).

- Rôle des lymphocytes B (LB)

Les bandes oligoclonales (BOC) sont le reflet d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines, utilisées depuis plusieurs décennies à visée diagnostique, elles témoignent d'une implication de la ligne B dans les processus pathogéniques mis en jeu dans la SEP.

En dehors de la production d'anticorps via leur différenciation en plasmocytes, les LB peuvent présenter des antigènes aux LT, et produire les cytokines et les chémokines modulant ainsi la réponse immune (51). Au-delà de leur rôle cytotoxique, il a récemment été démontré que les anticorps facilitent la présentation antigénique par les phagocytes permettant l'activation et le recrutement des LT au niveau de la BHE(109). Les traitements visant les lymphocytes B (anti CD 20) sont efficaces dans la réduction des poussées, sans impacter le taux d'anticorps au sein du LCS, suggérant une contribution des lymphocytes B indépendante de la sécrétion d'immunoglobulines (51,109).

Les LB exercent ainsi des fonctions pro-inflammatoires ou régulatrices via la production de cytokines inflammatoires (TNF α , IL-15, GM-CSF, IL-6) et leur rôle comme CPA. Chacune des cytokines joue un rôle de stimulation directe ou indirecte des LT encephalitogènes. Ainsi l'IL-6 est une cytokine clé dans la différenciation des lymphocytes Th17 mais inhibe également les LT régulateurs. L'exacerbation de l'activité de la maladie chez les patients traités par Atacicept, qui empêche la fixation des cytokines clés pour la survie des LB, souligne l'idée

que certaines populations lymphocytaires B peuvent avoir un effet bénéfique dans la SEP (109). Les LB et les plasmocytes, plus rares dans les lésions actives de SEP débutante, augmentent au fur et à mesure du temps avec la chronicité de la maladie. Elles deviennent particulièrement représentées en agrégats inflammatoires dans les méninges, formant des follicules lymphoïdes B.

- Lymphocytes T régulateurs(T reg)

La présence de LT auto réactifs chez les témoins sains suggère l'existence de mécanismes contrôlant leur possible action délétère(116). Les Treg contribuent au maintien de la tolérance en inhibant l'activation des lymphocytes auto réactifs dans le tissu lymphoïde et/ou dans les organes périphériques. Les T reg naturels (nTregs) sont des LT CD4+ issus du thymus caractérisés par l'expression du CD25 et du FoxP3 (116).

Il existe aussi des Treg induits, qui sont générés en périphérie et qui participent au contrôle des réponses immunes, en présence d'IL-10 et de TGF- β (113)

Les LTregs contrôlent l'activation des lymphocytes T CD4+ conventionnels, mais aussi des lymphocytes T CD8+, des lymphocytes B, des cellules NK et NKT, et leurs mécanismes d'action précis sont encore mal connus(112). Le potentiel des Treg pour contrôler l'auto-immunité du SNC a été bien documenté dans les modèles expérimentaux. La déplétion des Treg augmente non seulement la sévérité de la phase aiguë, mais empêche également les rémissions secondaires, ce qui affirme l'influence des Treg sur la progression de la maladie(109).

Il est beaucoup plus difficile d'étudier les Tregs chez l'homme, en particulier à cause du manque de marqueurs permettant d'isoler facilement ces cellules (117) (118). Aucun défaut quantitatif de Tregs n'a été détecté dans le sang de patients atteints de SEP par rapport à des témoins sains. Cependant, fonctionnellement, les Treg purifiés par le sang provenant de patients atteints de SEP avec poussée présentent une activité suppressive réduite in vitro.

L'objectif actuel est d'optimiser les approches in vitro ou in vivo pour induire et/ou développer sélectivement des Tregs spécifiques du SNC(109).

Très peu d'études se sont intéressées à l'implication des LB regs, sous-population encore mal caractérisée sur le plan phénotypique, dans la physiopathologie de la SEP. Les résultats sont contradictoires, nécessitant la réalisation d'autres études(119).

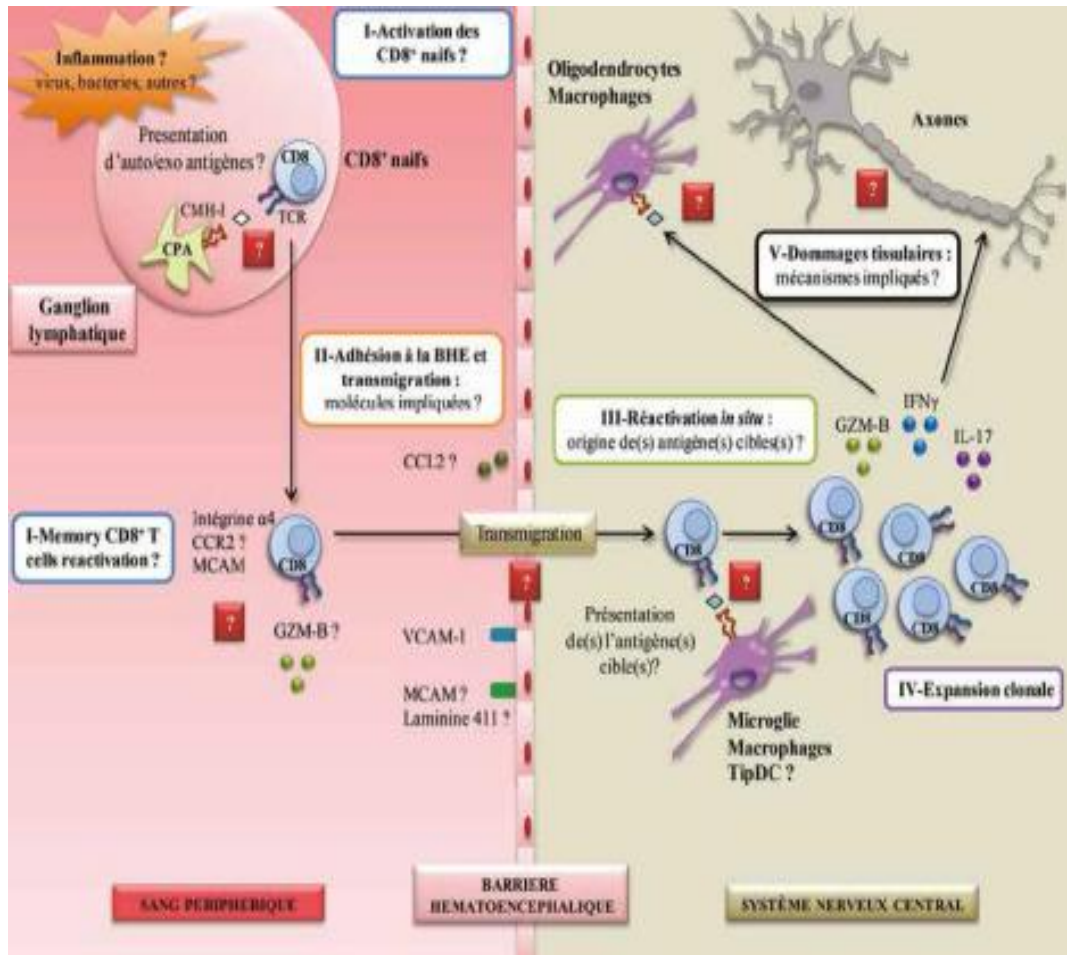


Figure 4 : Rôle des LT dans la genèse de la SEP(120)

III.1.2 Immunité innée

L'implication du système immunitaire adaptatif est largement reconnue, alors que le système immunitaire inné est récemment impliqué dans la maladie. Pourtant, le nombre de LT et de LB est largement dépassé dans la plaque par le nombre des macrophages et les cellules microgliales activées dans les plaques récentes ou chroniques, et qui persistent dans les formes secondairement progressives de la maladie(112).

- Cellules non conventionnelles

Les cellules non conventionnelles peuvent potentialiser ou réguler les effets des LT antigènes spécifiques. La capacité d'interaction directe entre le microbiote et certaines de ces cellules a été décrite.

✓ Lymphocytes T $\gamma\delta$

Représentent une minorité des LT circulants. Elles peuvent être activées sans stimulation antigénique spécifique mais par des signaux de stress ou pro inflammatoires, sans nécessité de prolifération et de différenciation(109). Ils produisent précocement de l'IFN γ et/ou de l'IL17 ce qui pourrait faciliter la différenciation des LT CD4, Th17. Il a été aussi montré qu'ils peuvent être cytotoxiques in vitro vis-à-vis des oligodendrocytes et qu'ils bloquent la conversion des LT en cellules régulatrices (Treg). Ils sont retrouvés dans la SEP au niveau des plaques et du LCS en particulier en phase précoce. Une augmentation des T $\gamma\delta$ dans le sang périphérique en particulier lors des phases actives précoces ou de progression a été décrite(107).

✓ Lymphocytes NKT

Les plus nombreux sont les iNKT (invariants), représentent moins de 0,1 % des lymphocytes circulants. Ils acquièrent rapidement, dès leur maturation thymique, un profil activé/mémoire qui leur permet de répondre très rapidement à une stimulation. Ils influencent la polarisation de la différenciation des LT auxiliaires, ils peuvent aussi interagir avec diverses cellules de la réponse immune comme les cellules dendritiques ou les LB.

Ils permettent également l'activation de Treg via la production d'IL10 ce qui expliquerait leur rôle plutôt régulateur. In vivo, l'effet bénéfique des iNKT a été retrouvé, une diminution des Th1/Th17 grâce à l'action de l'IL4 ou IL10 a ainsi été observée. Mais l'activation simultanée des NKT et des LT aggrave la maladie, soulignant les interactions possibles entre ces différents types cellulaires. Le rôle de ces cellules et leur impact sur la maladie restent controversés (121).

✓ **Cellules Mucoel Associated Invariant T (MAIT)**

Comme les NKT, ces cellules sont considérées comme des LT innate-like. Elles représentent 1-10% des LT circulants. Leur activation TCR(T Cell Receptor) dépendante, nécessitant un environnement inflammatoire impliquant l'IL18. Elles provoquent la production de cytokines, en particulier de grandes quantités d'IL17 et de l'IFN γ ; elles peuvent aussi tuer des cellules infectées. Leur rôle est fortement suggérée par les résultats actuellement disponibles (122).

✓ **Astrocytes**

Au sein du SNC, les astrocytes représentent environ 30 % des cellules gliales. Grâce à leurs nombreux prolongements, les astrocytes sont en contact avec les différents composants du SNC (vaisseau sanguin, neurones, synapse, oligodendrocyte...). Ils présentent de nombreuses fonctions :

- Dans la formation et le maintien de la BHE(123),
- La régulation du débit sanguin cérébral local,
- L'apport en nutriments et le métabolisme énergétique des cellules neurales,
- La transmission synaptique.

Les interactions entre les astrocytes et les oligodendrocytes (OLs) jouent un rôle crucial dans la myélinisation du SNC. Ces deux types cellulaires communiquent via des gap-junctions.

Les astrocytes produisent différents facteurs trophiques, qui participent aux différents processus de myélinisation. Il existe également une interaction

bidirectionnelle importante entre les astrocytes et les cellules microgliales qui va pouvoir jouer un rôle important en cas de lésion du SNC.

En réponse à toute forme de lésion du SNC, les astrocytes sont capables de s'activer lors d'un phénomène appelé astrogliose réactionnelle.

Plusieurs types d'Astrocytes sont identifiés :

- les astrocytes A1 qui produisent les cytokines pro-inflammatoires et les acteurs de la cascade du complément

- les astrocytes A2 qui expriment des cytokines et des neurotrophines anti inflammatoires.

Ils peuvent également recruter des cellules immunitaires dans les zones lésionnelles comme les cellules microgliales, les macrophages et les lymphocytes.

Elle peut conduire à une désorganisation de la BHE. Néanmoins, cette cicatrice gliale est également bénéfique dans la SEP puisqu'elle empêche l'extension de la lésion ainsi que la dispersion et la persistance des cellules immunitaires dans le parenchyme.

Les astrocytes sont également capables de produire des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10, l'IL-6 ou le TGF β , de libérer des facteurs trophiques, phagocytter les débris de myéline générés ce qui est nécessaire à la remyélinisation(124,125). Enfin l'astrogliose réactionnelle peut restaurer la perméabilité de la BHE. Les études menées ces dernières années ont démontré un rôle important des astrocytes dans la formation, le maintien et la rémission des zones lésionnelles dans la SEP (126).

✓ **cellules myéloïdes**

Les macrophages résidents représentent également la première ligne de défense contre les infections microbiennes et sont capables de percevoir les molécules dérivées des agents microbiens et d'enclencher une réponse immunitaire adaptative. Ces interactions bidirectionnelles entre les cellules myéloïdes et les cellules de l'immunité adaptative, LB et LT, sont impliquées dans le développement des dommages tissulaires(127).

Les cellules microgliales, comme les macrophages, présentent une plasticité phénotypique et fonctionnelle avec une polarisation de type pro-inflammatoire (M1) produisant de grande quantité d'IL-1b, IL-12 et du Tumor Necrosis Factor(TNF), ou anti-inflammatoire, ou immunorégulateur (M2) activés par les dommages tissulaires locaux ou l'infestation parasitaire(128). Une microglie polarisée dans une direction pouvait changer totalement de polarité si elle était exposée à un environnement cytokinique opposée à la première polarisation(129).

les monocytes infiltrant seraient impliqués dans les lésions de la gaine de myéline et des axones alors que les cellules microgliales qui produisent des facteurs neurotrophiques, phagocytent les débris cellulaires et de myéline et favoriseraient la remyélinisation(130).

III.2 Réponse immunitaire

✓ Auto-antigènes impliqués

Plusieurs antigènes seraient impliqués dans la maladie, et qui pourraient varier d'un individu à l'autre et au cours du temps. Ce sont principalement des épitopes de protéines de la myéline, l'a- cristalline et la transaldolase exprimée par les oligodendrocytes qui sont des antigènes non myéliniques(114,131). En plus des anticorps reconnaissant les protéines de la myéline, des protéines astrocytaires ou neuronales et le KIR4.1, un canal potassique exprimé sur les cellules gliales, étaient la cible d'autoanticorps sériques(132). Des LT auto réactifs contre plusieurs protéines différentes seraient expliquées par le phénomène de glissement d'épitope, c'est à dire la reconnaissance d'autres antigènes suite à un relargage anormal dans un contexte d'inflammation et d'une activation non spécifique dans un contexte d'inflammation (activation by stander)(92,133).

❖ L'initiation de la réponse immunitaire

Le site d'initiation de la réponse immunitaire pourrait se faire de façon intrinsèque, c'est le processus « Inside-out », ou de façon extrinsèque, c'est le processus « Outside-in »(134).

La survenue d'une lésion tissulaire initiale dans le SNC dans l'hypothèse « Inside-out » conduit au relargage d'antigènes du SNC en périphérie. Dans l'hypothèse « outside-in », l'évènement déclencheur a lieu en dehors du SNC. Probablement dans le cadre d'un épisode infectieux par mimétisme moléculaire avec un ou plusieurs antigènes du SNC(135). Plusieurs hypothèses pour expliquer l'initiation de la réponse immunitaires ont été proposées(55).

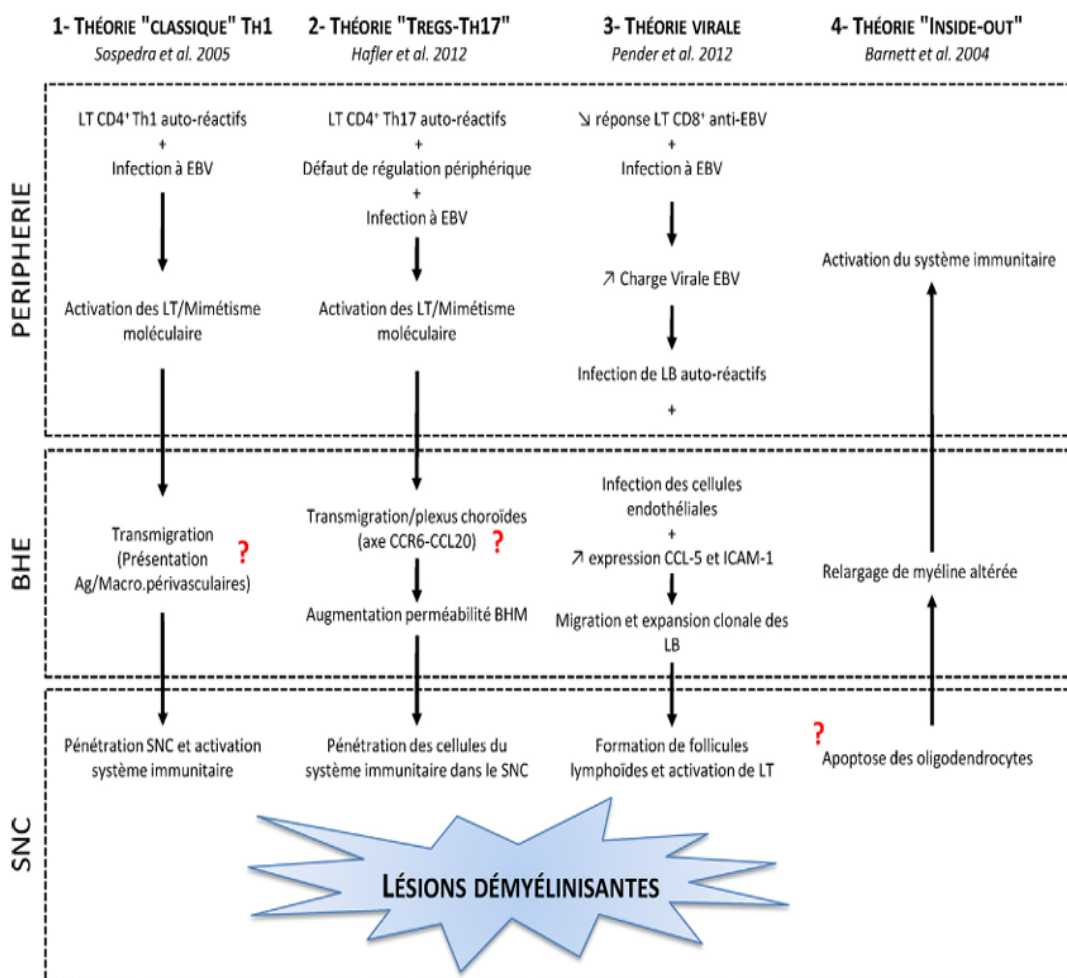


Figure 5 : Hypothèses mécanistiques majeurs du développement de la SEP

❖ Migration des cellules au niveau du SNC

Le SNC est un endroit immuno-privilegié, où l'entrée des cellules immunitaires implique le franchissement de la BHE ou sang-LCR des veinules méningée(52). L'interaction entre la molécule d'adhérence VCAM, localisée sur l'endothélium vasculaire, et l'intégrine 41, exprimée par les lymphocytes, est

nécessaire au franchissement de la BHE, d'où l'efficacité du Natalizumab AC monoclonal dirigé contre l'intégrine (136). Les lymphocytes doivent être activés pour pouvoir traverser la BHE, cette dernière semble plus perméable à la migration de LT CD4+ en réponse à IL-17 et à l'IL-22 par une déstabilisation des jonctions serrées entre les cellules endothéliales. L'IL-17 permet également le recrutement de neutrophiles qui sécrètent des molécules impliquées dans la perméabilisation de la BHE(51).

III.3 Anatomopathologie dans la SEP

La SEP est considérée comme une maladie inflammatoire chronique du SNC qui aboutit à des plaques de démyélinisation inflammatoire associées à une perte axonale et à une réaction astrocytaire cicatricielle(137,138)

III.3.1 La plaque de démyélinisation

C'est la lésion typique de la SEP caractérisée par :

- ✓ L'inflammation,
- ✓ La démyélinisation épargnant partiellement le neurone,
- ✓ Et une réaction gliale cicatricielle.

1- L'inflammation est décrite aussi bien dans les lésions actives que dans les lésions inactives, elle est représentée par des infiltrats inflammatoires, composés essentiellement de cellules mononuclées (lymphocytes, plasmocytes et macrophages), qui s'accumulent dans les espaces péri vasculaires et les veines de petite ou de moyenne taille, mais également dans l'espace tissulaire proprement dit avec une activation microgliale locale.

la densité de l'infiltration mononuclée et le degré d'activation de la microglie sont plus prononcés dans les plaques actives(107).

Les lésions démyélinisantes actives dans la SEP sont définies par la présence de macrophages qui contiennent toujours des lysosomes pleins de myéline.

Plusieurs types de lésions actives sont décrits :

-La plaque active avec une déstructuration synchrone de la myéline dans la lésion avec des macrophages contenant des produits de dégradation de la myéline,

-La plaque active chronique avec un centre inactif, entourée d'un cercle de macrophages avec des produits de dégradation de la myéline,

-Et la plaque active lentement extensive avec un centre inactif entouré de quelques macrophages avec des débris myéliniques, une majorité de macrophages spumeux (avec des contenus lipidiques de triglycérides ou d'esters de cholestérol) ainsi qu'une microglie activée, alors que les plaques actives et actives chroniques sont fréquentes au début de la SEP, elles deviennent plus rares dans le temps avec l'apparition plus fréquente de plaques actives lentement extensives. La présence d'un cercle de microglie autour de lésions actives de SEP dans le cortex ou dans la substance blanche des patients présentant une forme progressive signifierait la persistance d'une activité lésionnelle. De telles lésions avec un cercle microglial pourraient rester stables sans extension pendant plusieurs années (139).

2-Les lésions démyélinisantes initialement périveineuses, vont confluer et s'étendre vers la substance blanche d'apparence normale (NAWM), cette topographie péri veinulaire des lésions de SEP a été vue récemment in vivo par des IRM 3 T ou 7 T (140,141), le signe de la veine centrale est associé à une concentration élevée à ce niveau de d'oxyhémoglobine suite à une plus grande extraction d'oxygène sur le site de l'inflammation et à la variation du diamètre du vaisseau (flux veineux ralenti, processus de cicatrisation post inflammatoire de la paroi veineuse(138) (137)).

3-La gliose cicatricielle :La démyélinisation est associée à une activation astrocytaire au stade de lésion active responsables des lésions gliotiques cicatricielles et inactives (142).

Lors des phases progressives, la topographie des lésions tissulaires se modifie: l'atteinte tissulaire devient diffuse, intéressant la substance blanche et le cortex avec des lésions démyélinisantes sous-piales (143), une expansion lente de lésions préexistantes et une neuro-dégénérescence diffuse au sein de la

substance blanche et de la substance grise d'apparence normale. Les lésions corticales, s'étendant de la surface piaie aux couches plus profondes du cortex, peuvent être visibles à tous les stades et sont principalement localisées dans les sillons corticaux et les invaginations cérébrales comme le cortex insulaire et cingulaire. Ces lésions ne sont pas observées dans d'autres affections inflammatoires cérébrales touchant le cortex(144).

Les séquences en double inversion-récupération, T2* en haute résolution et en transfert de magnétisation peuvent détecter surtout les lésions trans-corticales ou les lésions appelées leuco corticales intéressant à la fois le cortex et la substance blanche en regard(142).

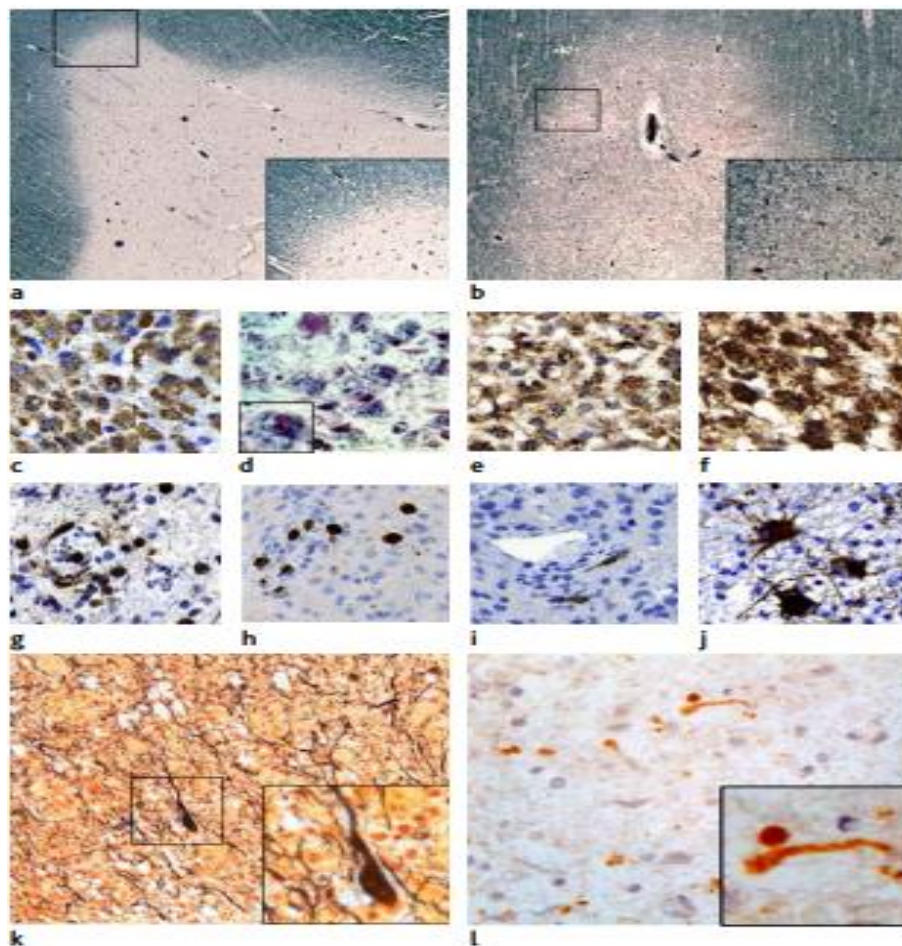


Figure 6 : Lésions histopathologiques de la SEP: Lésion démyélinisée(a), Remyélinisée(b), Des infiltrats denses de macrophages dans les lésions actives (C), Macrophages avec débris de myéline de lésions actives(d), Des produit de myéline MOG+ au stade précoce(e), les MBP produit de dégradation de la myéline retrouvés à la phase précoce , active et tardive(f), Infiltrat LT péri vasculaire et intra parenchymateux dans la lésion(g), cellules T(h), LB CD20 (i), GFAP dans les lésions(j), l'imprégnation argentique de Bielshowsky montre un respect relatif des axones, mais des boules axonales au sein des lésions(k), IHC de l'APP facilite la mise en évidence des dommages axonaux (L) (120)

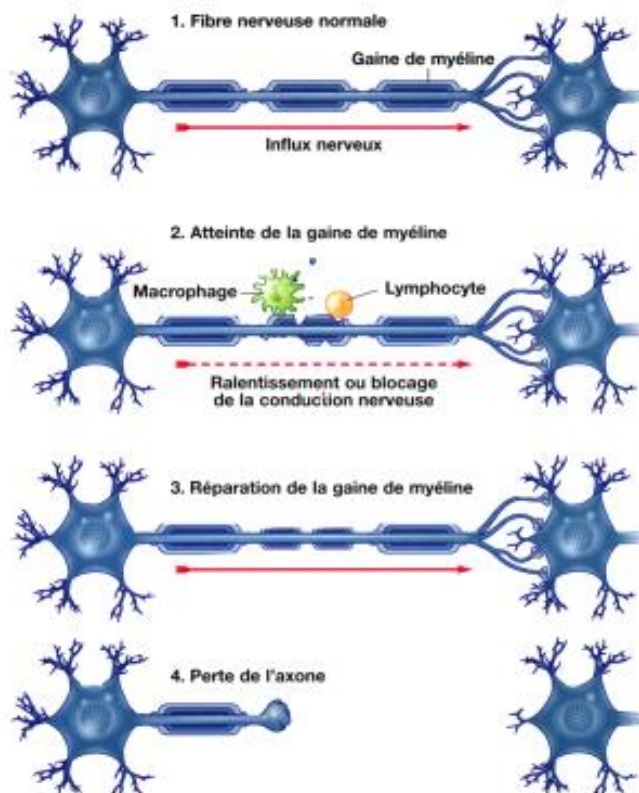


Figure 7 : Le processus de démyélinisation(145)

III.3.2 Substance blanche d'apparence normale (NAWM)

Une altération diffuse de la substance blanche essentiellement par des lésions axonales diffuses associée à de la microglie et une gliose astrocytaire, a été décrite. La dégénérescence axonale des plaques focales de la substance grise et de la substance blanche contribuent en partie à ces lésions. La NAWM entourant les plaques montre un degré modéré d'activation microgliale, et des petits nodules microgliaux en proportion variable qui augmentent en direction de la plaque. Elles sont associées à des modifications débutantes de la myéline et une mort apoptotique oligodendrogliale: c'est le stade pré phagocytaire dans la formation de la lésion(146).

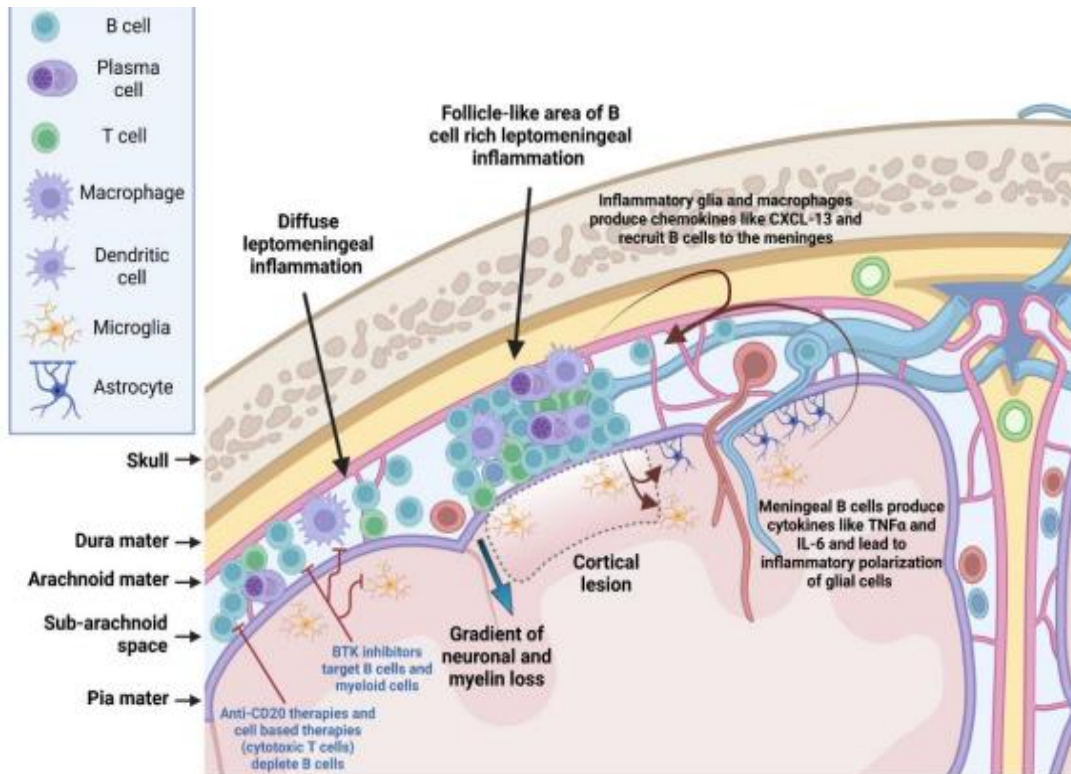


Figure 8 : B cells au niveau méningé avec lésion corticale

III.3.3 Atteinte tissulaire dans les autres pathologies du SNC

La démyélinisation de la SEP est sélectivement péri veinulaire et confluyente avec une perte oligodendrocytaire à la différence des autres maladies aux lésions focales de substance blanche et grise.

Dans la neuromyéélite optique de Devic, les lésions font suite à des dommages astrocytaires primitifs avec atteinte axonale sévère.

Dans la leucoencephalopathie multifocale progressive(LEMP) la démyélinisation affecte initialement les oligodendrocytes sans la caractéristique péri veinulaire de la SEP. Les lésions des autres maladies inflammatoires ou des accidents vasculaires cérébraux détruisent parallèlement la myéline, les oligodendrocytes et les axones.

Dans la tuberculose et les encéphalites paranéoplasiques, il n'y a pas d'infiltrations sous piales. Enfin il n'y pas de démyélinisation chez les patients ayant un lymphome B infiltrant les méninges (139).

III.3.4 Atteinte axonale

On distingue une atteinte axonale aiguë liée à l'inflammation et une atteinte axonale chronique, largement indépendante de l'inflammation et liée à la démyélinisation.

L'atteinte neuronale aiguë est directement médiée par les cellules T CD8 neurotoxiques, les macrophages et la microglie.

L'atteinte neuronale chronique, relativement indépendante de l'inflammation, qui conduit à une mort neuronale retardée des neurones dont les axones ont été partiellement démyélinisés.

Plusieurs mécanismes sont incriminés notamment la redistribution des canaux sodium le long de l'axone et la perte du couplage oligodendrocyte-axone.

Lors de la démyélinisation, les nœuds de Ranvier sont profondément altérés avec une redistribution diffuse des canaux sodium le long de l'axone dénudé. Cette redistribution, permettant le maintien d'une conduction axonale lente, est délétère, car elle induit des flux entrants de sodium, conduisant à une entrée intra-axonale de calcium et à une destruction axonale.

L'oligodendrocyte transforme le glucose circulant par glycolyse en lactate et le transporte à l'axone pour produire de l'ATP. La perte des contacts entre l'oligodendrocyte et l'axone lors de la démyélinisation entraîne une axonopathie métabolique irréversible (147).

III.3.5 Inflammation focale et diffuse du SNC

L'inflammation est présente à tous les stades de la maladie, surtout dans les phases précoces. Au niveau des lésions focales, l'augmentation de la perméabilité de la BHE est associée. L'invasion par les lymphocytes T CD4+, avec prédominance des Th1 et Th17, est une étape initiale du développement de la maladie.

Les lymphocytes CD8+, avec un rôle cytotoxique, prédominant dans les lésions, les L B par des effets dépendant des anticorps mais également par la production de cytokines et la présentation d'antigène, conduisent à une activation lymphocytaire T. Un déficit fonctionnel des lymphocytes Trég stimule les LT et B auto-réactifs.

La contribution des cellules de l'immunité innée est bien démontrée, avec une invasion de macrophages, la présence de cellules microgliales dans les lésions focales.

Dans les phases progressives de la maladie, la réaction immunitaire se modifie, avec une accumulation lente de LT et B sans rupture de la perméabilité de la BHE au niveau des méninges et certains espaces de Virchow Robin avec formation d'agrégats lymphoïdes (follicules).

Cette inflammation « à bas bruit », présente dès les stades précoces de la maladie, augmente avec la durée de la maladie et l'âge du patient. Ces phases progressives sont associées à la survenue d'une activation microgliale diffuse(52) comme déjà décrit.

Une inflammation diffuse est par ailleurs décrite en substance blanche d'apparence normale où l'activation microgliale semble prédominer(129).

III.3.6 Remyélinisation

Permet de rétablir une conduction nerveuse rapide, et surtout de prévenir la neuro-dégénérescence. Elle semble être très efficace dans les modèles expérimentaux mais plutôt souvent insuffisante dans la SEP avec une grande hétérogénéité interindividuelle. L'efficacité de la démyélinisation semble dépendre des régions du SNC, elle est plus faible dans les zones péri-ventriculaires et plus étendue dans les régions corticales.

La remyélinisation passe par plusieurs étapes, prolifération, recrutement vers la lésion démyélinisée, maturation oligodendrocytaire et enroulement des prolongements oligodendrocytaires autour de l'axone pour former de nouvelles gaines de myéline.

Plusieurs types cellulaires peuvent participer cette remyélinisation :

- la cellule précurseur d'oligodendrocytes, les progéniteurs de la zone sous-ventriculaire,
- les oligodendrocytes matures ayant survécu au processus de démyélinisation.

Une démonstration récente, montre une interaction spécifique entre les prolongements microgliaux et l'axone. La lecture par la microglie, de l'état du neurone après une atteinte démyélinisante, induit l'acquisition d'un phénotype

pro-régénératif. Des molécules en cours d'évaluation thérapeutique dans la SEP pourraient cibler ces cellules de la réponse immune innée.

L'efficacité de la remyélinisation décline avec l'âge, dans les modèles murins et probablement dans le cerveau humain, elle est partiellement expliquée par le vieillissement qui modifie le statut immunitaire et l'impact des comorbidités. Cependant sur le plan thérapeutique, l'utilisation de la Metformine a montré des effets intéressants sur la remyélinisation chez des rats âgés mais l'extrapolation de ces données chez les patients atteints de SEP reste à évaluer (52).

IV- Manifestations cliniques et diagnostic de la SEP

IV.1 Manifestations cliniques de la SEP

Les manifestations cliniques de la SEP sont polymorphes. Elles sont liées à des lésions inflammatoires diffuses au niveau du SNC, confirmant ainsi la dissémination spatiale et temporelle de la maladie(148).

IV.1.1 Manifestations inaugurales

Les signes inauguraux de la SEP ne sont pas toujours facile a identifié, vue la variété des symptômes cliniques et leur disparition le plus souvent spontanément en quelques jours. Ainsi que le caractère parfois discret des signes, seulement un tiers des patients consultent devant un premier événement. La plupart des séries classent les troubles moteurs, visuels et sensitifs en priorité avec une plus grande fréquence pour les troubles sensitifs. Le début est poly symptomatique dans 30 à 53 % des cas, associant un tableau de myélite et une atteinte du tronc cérébral. En Asie, les névrites optiques constituent le mode d'entrée le plus habituel(149) (150).

IV.1.2 Signes cliniques de la SEP

Bien que plusieurs études laissent penser qu'il existe des signes prodromiques de la maladie avant la première poussée ou CIS, ces prodromes sont généralement considérés comme l'événement inaugural de la maladie.

La première poussée a une présentation mono focale dans 60 % des cas et multifocale dans 40 %. La sémiologie initiale est dominée par les troubles visuels, les myélites (troubles sensitifs et parfois moteurs), puis viennent les atteintes des nerfs crâniens par lésions du tronc cérébral. Les atteintes encéphaliques sont plus rares(151)

❖ Les troubles visuelles

La Névrite optique rétrobulbaire (NORB) représente environ 20% des manifestations inaugurales de la SEP. Elle se traduit cliniquement par une baisse unilatérale de l'acuité visuelle, d'installation rapide et d'intensité variable pouvant aller jusqu'à l'amaurose totale. Rarement progressive nécessitant la recherche d'un autre diagnostic si l'installation dépasse 2 semaines.

Elle est fréquemment associée à des douleurs rétro-oculaires majorées lors de la mobilisation des globes oculaires, et précèdent la baisse de l'acuité visuelle dans sa forme typique. Son intensité n'est pas reliée à un pronostic péjoratif. L'atteinte bilatérale simultanée est possible mais toujours une atteinte d'un œil après l'autre de façons rapide cependant l'amélioration peut être spontanée ou sous corticothérapie soit totale avant 2 mois ou laissant des séquelles définitifs vers 6 mois. Seule 5 % des patients traités ou non par des corticoïdes, conservent une acuité visuelle inférieure à 4/10(152) .

Le signe de Marcus-Gunn (dilatation paradoxale de l'œil atteint lors de l'éclairage successif des pupilles) est habituellement retrouvé, liée à une anomalie du message afférent. Il s'y associe une dyschromatopsie qui se traduit par une perturbation de la vision des couleurs, en particulier de l'axe vert - rouge. Tous ces signes peuvent s'accroître lors d'un effort physique ou d'une exposition à la chaleur (phénomène d'Uhthoff)(153).

L'examen du champ visuel peut retrouver une hémianopsie bitemporale, une hémianopsie latérale homonyme(HLH) ou une hémianopsie ou quadranopsie

liées à une lésion respectivement du chiasma optique, d'une bandelette optique ou dans une radiation optique, ou un scotome central ou para central dans 30 % des cas. Le fond d'œil est souvent normal au début, dans 33% des cas, il peut objectiver un flou du bord nasal et une hyperhémie de la papille.

Une uvéite peut être associée à cette NORB dans 1 à 15% des cas(154). Il peut s'agir d'une pan uvéites ou des pars planites, rarement une uvéite antérieure ou intermédiaire(68). Des tableaux asymptomatiques sont parfois rapportés, caractérisés par un infiltrat cellulaire du vitré et une atteinte péri veineuse rétinienne décrite par Rucker en 1944(151).

❖ Troubles sensitifs

Ils sont très fréquent et variés dès le début de la maladie (20 à 25 %), ils sont souvent subjectifs, représentés par des paresthésies, des dysesthésies, des sensations d'engourdissement, de marche sur du coton ou sur des épines ou de la braise, des impressions de peau cartonnée, d'eau qui coule sur la peau ou de toile d'araignée surtout sur le visage. Le diagnostic peut être retardé car le trouble sensitif est souvent minimisé d'autant plus que l'examen neurologique est normal.

Le signe de Lhermitte est fréquemment observé (40% des cas) c'est un symptôme évocateur, témoignant d'une lésion médullaire cervicale haute. Il correspond à des décharges électriques paroxystiques lors des mouvements brusques de flexion –extension de la nuque(154).

Les signes sensitifs objectifs peuvent fréquemment manquer. Les plus fréquemment retrouvés sont l'hypopallesthésie, l'agraphesthésie, puis la discrimination épicrotique prédominant aux membres inférieurs.

Les douleurs sont présentes dans environ 50% des cas. Elles peuvent survenir précocement dès la première poussée, mais non corrélées à l'ancienneté de la maladie. Sa fréquence augmente avec l'âge, la durée d'évolution et la sévérité des troubles moteurs qui vont retentir sur la qualité de vie des patients(155). Elles peuvent être directement liées à l'atteinte du SNC dans 60% des cas, ou secondaires à des contractures musculaires résultants des mauvaises positions ou bien iatrogènes liées aux traitements de fond de la SEP(156).

❖ **Troubles moteurs**

Ils inaugurent le tableau clinique dans 40% des cas, liés à une atteinte du faisceau cortico-spinal. Plus de 80% des patients présentent une atteinte pyramidale constante dans les formes progressives évoluées ou rémittentes avec séquelles. Le déficit peut prédominer à un membre inférieur, un tableau de para parésie voire une claudication intermittente médullaire(149).

L'évolution se fait vers une paraplégie spasmodique ou vers une tétra-parésie. Plus rarement le tableau d'une hémiplégie d'installation progressive peut s'observer. La spasticité peut être associée au déficit à des degrés variables, elle peut dominer la gêne fonctionnelle, que ce soit au stade de déficit mono parétique discret avec une marche fauchante, ou au stade paraparétique, avec des contractures fréquentes et douloureuses. Un clonus achilléen ou rotulien est souvent présent, par fois le signe de Babinski peut être la seule manifestation de l'atteinte du faisceau cortico-spinal.

❖ **Atteintes du tronc cérébral**

Elles sont présentes dans plus de 75% au cours de l'évolution de la maladie.

➤ **Troubles oculomoteurs**

La diplopie est fréquente au cours de la SEP, pouvant être le premier symptôme clinique de la maladie dans 5% à 43% des cas. Soit comme signe paroxystique ou souvent associée à une poussée liée à une atteinte de la IIIème ou la VIème paire crânienne, alors qu'une atteinte isolée du IV est exceptionnelle(157).

➤ **Atteintes des nerfs crâniens**

Les atteintes isolées des autres nerfs crâniens sont rares, elles apparaissent souvent lors d'un premier épisode clinique. La névralgie du trijumeau (V) est révélatrice dans 2 à 3 % des cas, dont 2% elle est d'allure classique et bilatérale dans 14% des cas(158).

L'atteinte du nerf facial (VII) est souvent impliquée avec une prévalence de 2,7 à 4 % de type périphérique, elle est inaugurale dans 4.8% des cas et 10 % au cours de l'évolution.

Plus rarement, on retrouve une atteinte du nerf oculomoteurs commun(III), du vestibulaire(VIII) et abducens(VI). Une atteinte multiple concomitante des nerfs crâniens est exceptionnelle et doit faire évoquer en premier lieu d'autres étiologies (vasculaire, infectieuse, néoplasique, auto-immune)(159).

La dysarthrie peut être soit d'origine cérébelleuse, paralytique, mixte, spastique. Cependant les troubles de la déglutition sont rares, ils peuvent survenir dans les stades tardifs. Les troubles olfactifs sont rarement l'objet de plaintes, mais ils seraient fréquemment associés à des lésions frontales inférieures et temporales(158).

➤ **Nystagmus**

Le nystagmus est très fréquent au cours de la SEP (30% des cas). Le nystagmus pendulaire est le plus évocateur de la SEP et peut être très invalidant. Il peut être uni ou bilatéral, conjugué ou non , et peut survenir dans tous les plans , et fréquemment associées à une ophtalmoplégie internucléaire antérieure (OIA) dans 65% des cas(157). Il est probablement secondaire à des lésions du tractus tegmental central, du noyau rouge et des noyaux olivaires inférieurs suggérant un mécanisme de déafférentation olivaire(160). Les lésions de la moelle et du mésencéphale peuvent également être responsable(161).

➤ **Atteinte vestibulaire**

Les vertiges vrais sont exceptionnellement révélateurs. Cependant on peut fréquemment noter des signes d'instabilité d'origine vestibulaire. La surdité est exceptionnelle, même si quelques cas associant surdité et acouphènes ont été rapportés semblent liés à une atteinte distale du nerf auditif(152).

❖ **Atteinte cérébelleuse**

L'atteinte cérébelleuse est rarement inaugurale mais elle est fréquemment retrouvée dans les stades évolués de la maladie. Elle s'exprime souvent sous forme d'une ataxie statique et/ ou cinétique. La prévalence du tremblement postural et d'action varie entre 0,3% à 58 % selon les études. On constate essentiellement trois types de tremblements : cérébelleux, de Holmes et vélo palatin(162). Le tremblement peut être minime dans 27% des cas, moyen dans 16 % et sévère dans 15% des cas(163,164).

Le tremblement est responsable d'une ataxie sévère, avec parfois un tremblement axial en position debout, et une atteinte cinétique dominée par le tremblement d'intention, réalisant des dyskinésies volitionnelles d'attitude. Ceci rend les gestes balistiques impossibles. Il peut être associé à un tremblement de repos et d'attitude. Le tableau est complété par fois par une dysarthrie cérébelleuse, caractérisée par une voix scandée, explosive, pseudo euphorique. Des signes parkinsoniens ont été rapportés, ainsi que la survenue de rares crises toniques hémi corporelles très évocatrice de SEP. Des cas de dystonie non paroxystiques et d'hémi ballisme peuvent être associés(149,151).

❖ Troubles sphinctériens et génitaux

Ce sont des signes rarement rattachés à la maladie dès le début, mais ils sont à l'origine d'un handicap très important. On retrouve fréquemment une miction impérieuse (85 %) pouvant évoluer dans 2/3 des cas vers une incontinence urinaire, une pollakiurie (82%), une dysurie (49%), une interruption du débit (43 %), une sensation de miction incomplète (34%) exposant le patient à un risque d'infections urinaires répétées, favorisées parfois par les traitements immunosuppresseurs, et de retentissement sur le haut appareil.

Amarenco et al (165) rapportent 37 % de complications bénignes (infections, diverticules), et 19% de complications graves (hydronéphrose, pyélonéphrites)(166).

Dans des populations moins sélectionnées, l'incidence des complications du haut appareil semble en fait assez faible. 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 vésico sphinctérienne. La contraction insuffisante du détrusor est la conséquence directe de l'atteinte spinale. La synergie vésico sphinctérienne dépend de centres régulateurs protubérantiels et l'interruption des voies entre ce centre et la moelle sacrée peut provoquer une dyssynergie. L'hyperréflexie sphinctérienne peut être liée à l'atteinte pyramidale(166).

L'incontinence fécale est retrouvée dans 29 % des cas et la constipation dans 51%. Cependant les troubles sexuels sont très fréquents, atteignant 82 % chez l'homme à type de trouble de l'érection et 52 % chez la femme avec une perte de la libido, une diminution de la lubrification vaginale, une insensibilité locale et l'absence d'orgasme(167).

❖ **Signes rares**

➤ **Crises d'épilepsie**

La SEP débute exceptionnellement par ce symptôme, Une grande diversité des premières manifestations cliniques de la maladie, rend leur interprétation difficile au début. Elles peuvent être très discrètes, peu ou pas gênantes pour le patient, retardant le diagnostic.

Mais des crises d'épilepsies généralisées ou partielles peuvent survenir au cours de l'évolution de la SEP. Les convulsions semblent être plus fréquentes dans les cohortes de SEP que dans la population générale.

La physiopathologie des crises d'épilepsie dans la SEP demeure indéterminée. Les lésions de démyélinisation corticales et sub corticales peuvent expliquer la fréquence accrue des convulsions dans la SEP, bien que cette corrélation hypothétique reste à prouver(168).

➤ **Troubles phasiques**

C'est un signe peu fréquent dans la SEP, il survient souvent de façon aiguë lors des poussées d'allure pseudo vasculaire, ou bien dans le contexte d'une crise comitiale partielle, il est expliqué par une localisation corticale plus large qui atteint les connexions reliées aux centres du langage(68).

➤ **Mouvements anormaux**

Plusieurs types de mouvements anormaux peuvent être observés à des différents stades évolutifs de la maladie. La relation anatomo-clinique est parfois difficile à établir. Par conséquent, leur diagnostic et leur prise en charge thérapeutique nécessitent une meilleure connaissance des substrats physiopathologiques. Il semble admis par tous, sur la base de corrélations clinico-radiologiques, que les dyskinésies paroxystiques ou spasmes toniques, les tremblements, la chorée, le ballisme et les myoclonies palatines soient liés à

la SEP, les dystonies et autres myoclonies sont considérées comme non secondaires à la SEP. En ce qui concerne les syndromes parkinsoniens, la question reste débattue(164).

➤ **Troubles psychiatriques et neuropsychologiques**

La dépression est le symptôme le plus fréquent des troubles psychiatriques retrouvés dans la SEP. Elle est d'environ 25 à 55 % des cas, elle peut être réactionnelle, il y aurait une relation avec l'activité de la maladie, mais pas avec la sévérité du handicap ; une liaison avec une topographie lésionnelle était rapporter(169).

La dépression est souvent modérée à sévère, caractérisée par l'irritabilité et l'inquiétude induite par l'autodépréciation et la perte d'intérêt. Les taux de suicides sont supérieurs à ceux de la population générale.

Les troubles affectifs bipolaires sont plus fréquents dans la SEP mais aucun lien génétique n'a pas été fermement établi. Ces troubles peuvent précéder le début de la SEP. Les dépressions sont plus fréquentes dans les familles de SEP. L'euphorie est retrouvée jusqu'à 65 % des cas, plus fréquente dans les stades évolués de la maladie(170,171).

Les troubles cognitifs retrouvés dans environ 40 à 70 % des cas sont représentés par :

- Les troubles de l'attention,
- De la mémoire,
- Du raisonnement, le maniement des concepts,
- L'abstraction, la vitesse de traitement de l'information,
- Les fonctions visio-spatiales,
- Et le transfert inter-hémisphérique.

Les troubles mnésiques touchent principalement le stockage, mais aussi le rappel différé. Le type et la sévérité sont très variables d'un patient à un autre.

Ils seraient plus fréquents dans les phases avancées de la maladie et dans les formes progressives(169,172).

❖ **Fatigue**

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 »(173). Elle peut être aiguë apparue depuis moins de 6 semaines ou chronique persistante depuis plus de 6 semaines sur plus de 50 % du temps. C'est un symptôme caché mais retrouvé chez environ 75 à 90 % des patients SEP(174). Ses causes sont multiples incluant la perte axonale, le déficit moteur, la dépression, les poussées et les troubles du sommeil(175).

Sa physiopathologie est mal connue. Elle peut être liée aux troubles de la conduction des fibres nerveuses myélinisées, une diminution du métabolisme oxydatif musculaire, des facteurs psychiques, un déconditionnement à l'effort. L'influence des troubles du sommeil et une libération de cytokines pro-inflammatoires ont été évoqués. Il n'y a pas de corrélation entre ce symptôme et l'importance du handicap, la forme clinique et à la dépression. Elle retentit sur les activités quotidiennes(176).

❖ **Troubles paroxystiques**

Ce sont des signes cliniques de courte durée de quelques dizaines de secondes. Ils peuvent survenir de façons paroxystique et inconstante tels que la névralgie commune du V, la diplopie, le signe de Lhermitte et les crises toniques. D'autres manifestations peuvent évoluer de façon paroxystique : dysarthrie, ataxie, paresthésies, douleur, en particulier pelvienne, démangeaisons, incontinence urinaire, akinésie, sensation de chaleur(149).

Des troubles dys-autonomiques, vasomoteurs, hyper sudation et encore une fibrillation auriculaire paroxystiques sont possibles. Enfin des cas de comas régressifs sans autre cause ont été observés.

Le phénomène d'Uhthoff est fréquent (80%) dans la SEP présentant une amblyopie à l'effort. Il est lié à une élévation de la température corporelle. De nombreux patients (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(177).

IV.2 Diagnostic de la SEP

La description des différentes formes évolutives et les critères diagnostiques de la SEP ont évolué grâce aux avancées physiopathologiques ainsi qu'à l'accumulation des données cliniques et radiologiques issues des méta-analyses faites dans le monde.

Ceci permet de mieux orienter le choix thérapeutique à travers les consensus internationaux récents, les traitements de fond peuvent actuellement être proposés très précocement grâce à la spécificité des critères diagnostiques revisités(178).

Le diagnostic positif de la SEP est clinico-radiologique, il nécessite par fois un complément d'investigations par d'autres paramètres paracliniques afin de rechercher les points cardinaux de la maladie, à savoir :

- ✓ La dissémination dans le temps(DIT), qui se définit cliniquement par l'existence de deux événements neurologiques distincts séparés d'au moins de 30 jours entre eux. On peut remplacer le 2^{ème} événement par l'existence d'une lésion qui prend le contraste sur l'IRM initiale ou une nouvelle lésion sur l'IRM de suivi ou la persistance des BOC dans le LCS.
- ✓ La dissémination spatiale (DIS) par l'existence au moins de deux localisations anatomiques différentes du SNC situées dans des régions caractéristiques de la SEP.
- ✓ L'absence de toute autre pathologie démyélinisante pouvant mimer une SEP(179).

IV.3 Examens paracliniques

IV.3.1. Imagerie par résonance magnétique nucléaire

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébro-orbitaire et médullaire constitue une partie intégrante du diagnostic positif de la SEP.

L'interprétation des lésions nécessite un protocole initial standardisé par un panel d'experts en Imagerie de la SEP(180).

❖ IRM conventionnelle (IRMc)

1-Protocoles :

Au niveau cérébral et médullaire : une IRM 1.5 Tesla ou 3 Tesla si elle est disponible(180) est nécessaire pour le diagnostic positif au premier plan et aussi pour l'évaluation ultérieure des traitements de fond(181).

Les lésions visibles sur l'IRM ne sont pas spécifiques, leur interprétation doit tenir compte du contexte clinique. Les diagnostics différentiels sont à discuter devant des présentations cliniques et/ ou radiologiques atypiques de la SEP dites « drapeaux rouges », car il existe différentes causes pouvant affecter la substance blanche. d'où l'intérêt d'une utilisation rationnelle des critères diagnostiques de la SEP (182).

La séquence Susceptibility weighted imaging (SWI) appelée aussi SWAN a une plus grande sensibilité pour la détection des produits de dégradation du sang et les dépôts de fer (183,184).

l'IRM permet à la fois de rechercher la dissémination dans le temps et la dissémination dans l'espace(185). Pour cela, il est recommandé de réaliser certaines séquences pour une bonne visualisation des plaques de démyélinisations.

Au niveau du cerveau, il est impératif de réaliser la séquence pondérée T2 ou T2-FLAIR(Fluid Attenuated Inversion Recovery) pour mettre en évidence des lésions œdémateuses, démyélinisante ou gliotiques sous forme d'hypersignaux, elles apparaissent en hyposignal sur les séquences pondérées T1(152) en axial, une séquence T2-FLAIR en sagittal 2D ou 3D, une séquence pondérée

T1 en 2D ou 3D après injection de gadolinium et la double inversion récupération 2D ou 3D et une diffusion en axial.

Le protocole à réaliser pour le suivi doit comprendre au moins une imagerie en densité de proton et/ou T2- FLAIR/T2 et une imagerie 2D ou 3D T1 injecté et en option, une imagerie pondérée T1 en 2D ou 3D et une imagerie en double inversion récupération 2D ou 3D.

Au niveau médullaire, elle comprend une imagerie pondérée T2 ou STIR avec une T1 après injection, en sagittal et en axial(186).

2- Description des lésions :

Ces séquences permettent de rechercher les anomalies de signal de la substance blanche, leur répartition et leur taille, qui est variable (de quelques millimètres à plusieurs centimètres), arrondies ou ovalaires, > 6 mm prédominant au niveau péri ventriculaire, péri calleux, corticale, juxta corticale (fibres en U) et sous-tentorielle, de forme souvent ovoïde avec un grand axe perpendiculaire aux ventricules. Les plus sensibles et spécifiques de la SEP sont les lésions situées au niveau du corps calleux avec des extensions péri veinulaire en « crête de coq » sur les coupes sagittales (figure 9).

Elles touchent le plus souvent la moelle à l'étage cervical, peu étendues (inférieurs à 3 corps vertébraux) et prédominant dans la partie postérieure de la moelle(187,188),environ 40% des lésions sont de siège thoraco-lombaire à l'IRM(189).

Les lésions récentes et actives de la SEP apparaissent rehaussées après injection de gadolinium en anneau incomplet. Ce rehaussement témoigne de la rupture de la barrière hémato-encéphalique de moins de 3 mois(186,190).

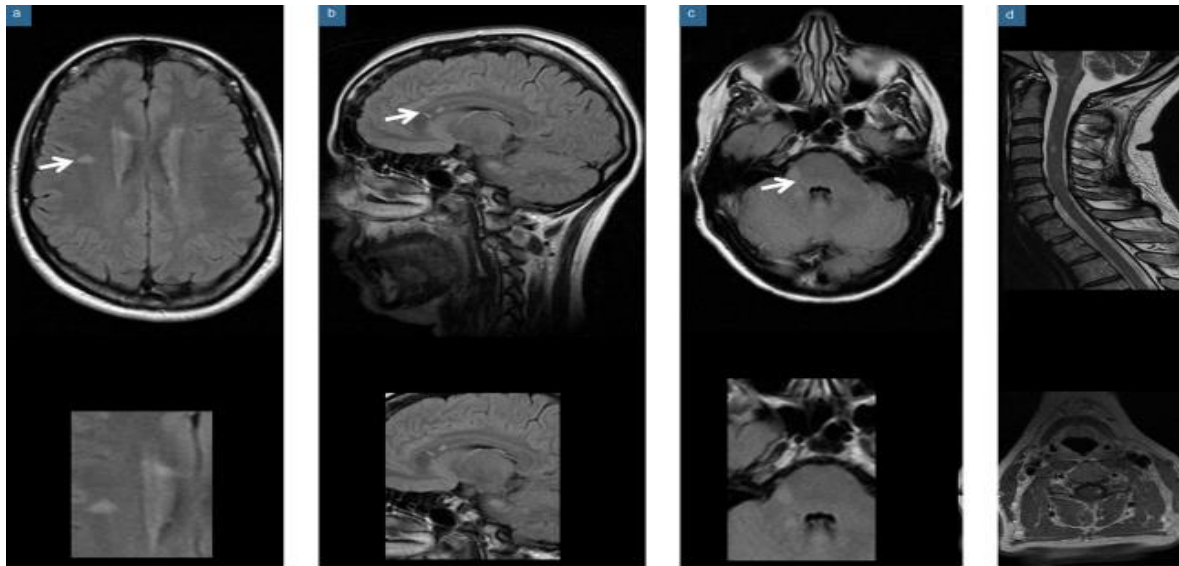


Figure 9 : Lésions IRM caractéristiques de la SEP

Sur l'IRM orbitaire, les anomalies rapportées sur le nerf optique sont représentées principalement par une augmentation du diamètre interne avec une diminution de taille des espaces sous- arachnoïdiens (ESA) et un œdème en hypersignal T2. L'atteinte du nerf optique peut être segmentaire ou globale atteignant le chiasma, uni ou bilatérale avec une prise de contraste plus ou moins importante(191,192).

❖ L'IRM non conventionnelle

Les nouvelles techniques de l'IRM sont plus sensibles et plus spécifiques que l'IRM conventionnelle. Elles permettent de préciser le mécanisme lésionnel et de montrer les anomalies du tissu en apparence normale en IRMc, qui semblent corrélées au phénotype clinique de la maladie. L'imagerie de transfert d'aimantation(ITA) permet de suivre la perte des membranes cellulaires et myéliniques. L'imagerie du tenseur de diffusion(ID) met en évidence la perte de structure en rapport avec les fibres myélinisées.

- La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) objective notamment le dysfonctionnement axonal et les modifications neurochimiques en rapport avec l'inflammation, la démyélinisation et la gliose astrocytaire. Ces techniques, appliquées aux stades précoces de la maladie, permettent une meilleure

compréhension physiopathologique. Leur intérêt dans le pronostic et la surveillance thérapeutique de la maladie reste à définir(192).

-Le poids croissant de l'IRM dans le diagnostic de la SEP a nécessité l'élaboration de critères spécifiques, afin de reconnaître les lésions démyélinisantes attribuées à la SEP.

Le groupe MAGNIMS a proposé certaines modifications en 2016 pour améliorer la spécificité du diagnostic de la SEP RR à savoir:

- L'inclusion des lésions symptomatiques.
- L'absence de distinction des topographies corticales et juxta corticales.
- Au moins 3 lésions péri ventriculaires
- la lésion du nerf optique.

Cependant, l'inclusion de la lésion du nerf optique reste difficile à compter et à interpréter en pratique courante, vu que l'IRM orbitaire n'est pas systématique dans le bilan initial et aussi vu les diagnostics différentiels qui peuvent mimer la SEP en particulier le spectre NMO, d'où la nécessité de penser à les améliorer(189).

IV.3.2 Liquide céphalo-spinal (LCS)

L'étude du LCS dans le diagnostic de la SEP est obligatoire, elle a un double intérêt, le premier permettant d'éliminer les diagnostics différentiels (processus infectieux ou néoplasique en particulier) par une analyse biochimique (protéinorachie) et bactériologique (cellularité).

Le second est pour établir un diagnostic positif par l'affirmation d'une réaction inflammatoire persistante dans le SNC si les critères cliniques et radiologiques de DIT ne sont pas remplis, cela sera confirmé par la mise en évidence d'une distribution oligoclonale des immunoglobulines G(IgG) du LCS et d'une augmentation de l'index IgG qui est moins sensible (70 à 88% versus 92-95 %) par l'immunoélectrophorèse simple ou l'immunofixation. L'index IgG doit être supérieur à 0.7, il est positif chez 75% des patients atteints de SEP, la présence des IgM semble être liée à un pronostic plus sévère(193,194)

Le nombre de cellules essentiellement lymphocytaire est élevé dans 50% des cas rarement supérieur à 35 éléments/mm³. Un taux supérieur à 50 doit faire rechercher un autre diagnostic(195).

Il faut savoir que la distribution oligoclonale ne doit pas être présente au niveau du sérum ou y être présentes en nombre inférieur. Car elle n'est cependant pas spécifique. Elle peut être fréquente dans les atteintes neurologiques infectieuses, auto-immunes et paranéoplasiques. La découverte d'un pic monoclonal d'IgG est moins évocatrice et doit faire rechercher une hémopathie. La mise en évidence de chaînes légères libres oligoclonales a la même signification(196,197).

IV.3.3 Bilan biologique

Tous les examens réalisés dans le sang à la recherche d'un syndrome inflammatoire systémique sont habituellement normaux dans la SEP, à savoir la Formule de numération sanguine(NFS), la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C réactive (CRP). Un bilan immunologique de base, systématiquement réalisé (anticorps antinucléaire, anticorps antiphospholipides et iso-électrofocalisation du sérum). Des sérologies (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], maladie de Lyme, treponema pallidum hémagglutination [TPHA], Brucellose, human T-cell lymphoma virus [HTLV1]...) et d'autres dosages seront réalisés selon le contexte.

IV.3.4 Autres bilans

- La réaction MRZ (Measles Rubella Zooster) : une augmentation des taux d'IgG dirigées contre des virus neurotropes (rougeole, rubéole, varicelle-zona) dans le LCS semble moins sensible mais plus spécifique dans la SEP que les BOC-IgG (193) La complexité du test reste toutefois un facteur limitant son utilisation en routine.
- Chaînes légères libres kappa (CLLk) : en plus de l'élévation de l'index IgG (immunoglobulines complètes associant chaînes lourdes et chaînes légères), il existe une augmentation de la sécrétion de chaînes légères libres kappa et lambda d'Ig dans le LCS des patients atteints de SEP. Les CLLk sont associées

à une augmentation du risque de conversion en SEP chez les CIS, avec une meilleure sensibilité que les BOC-IgG (25) ;

- Chitinase 3-like protein-1 (CHI3L1) : elles sont identifiées comme biomarqueurs du risque de conversion en SEP dans le LCS des patients CIS par des méthodes protéomiques. Les taux de CHI3L1 sont également associés aux différents stades de la maladie (10). Elles ne varient pas au cours des poussées, sans spécificité de la SEP, elles ont plus intérêt pronostic. Facilement dosée par ELISA dans le LCS et le sérum.

- Neurofilament-light chain (NfL) : l'augmentation du taux des NfL dans le LCS reflète l'atteinte neuronale liée aux lésions inflammatoires actives ou à la neurodégénérescence. Elle est corrélée à l'EDSS et aux poussées médullaires, et diminue avec le traitement de la SEP (25,193,198).

Le dosage des NfL dans le sérum est également associé à la progression du handicap et au risque de conversion en SEP après un CIS(25);

-Le dosage de la protéine acide fibrillaire gliale(GFAP) : c'est une protéine présente dans les astrocytes des cellules nerveuses au niveau du SNC ; facilement dosée dans le sanguin. Son taux élevé dans le sérum est récemment retenu dans les derniers critères diagnostiques de la SEP depuis septembre 2024(20). C'est un marqueur à la fois de l'activité et de la progression du fait que l'astrocyte joue un rôle important dans le processus neurodégénératif et le handicap progressif. Il a un intérêt diagnostique si les NFLs ne sont pas concluants et pronostic pour évaluer le risque rapide de la progression de la maladie et donc aider à orienter les décisions thérapeutiques(199).

IV.3.5 Potentiels Évoqués

L'intérêt des potentiels évoqués(PE) est de rechercher une dissémination dans l'espace. Ils peuvent être utiles quand l'atteinte d'une voie de conduction nerveuse manque sur le plan clinique à savoir ; les potentiels évoqués visuels (PEV) permettent d'objectiver l'atteinte du nerf optique devant l'allongement de la latence de l'onde P100. Très utiles dans les formes PP si l'IRM n'est pas suffisante pour établir le diagnostic dans les critères de McDonald révisés en 2005, ils ont perdu ce rôle avec les dernières révisions de critères en 2010.

Ils sont utiles dans le cadre du bilan lorsqu'un diagnostic différentiel de NO est suspecté.

Les autres potentiels évoqués (PES, PEM) ont moins d'intérêt (car non spécifiques) sauf en cas de doute sur l'origine organique des symptômes(200).

IV.3.6 Tomographie par cohérence optique

La Tomographie par cohérence optique(OCT) est un examen non invasif permettant d'obtenir in vivo des images des différentes couches rétinienne en particulier au niveau de la macula et de la papille. Elle permet une analyse quantitative et qualitative des modifications de la tête du nerf optique et constitue ainsi un marqueur évolutif et une aide diagnostique pour les formes pédiatriques.

Au cours de la SEP, elle peut mettre en évidence une modification de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétinienne ou RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) en rapport avec un processus inflammatoire et dégénératif chronique(201), qui peut manquer à la phase aiguë.

L'OCT peut également révéler un œdème papillaire, la couche des fibres ganglionnaires sera amincie du 3^{ème} au 6^{ème} mois, si l'épaisseur est $< 75 \mu\text{m}$, elle serait associée à une récupération incomplète(202).

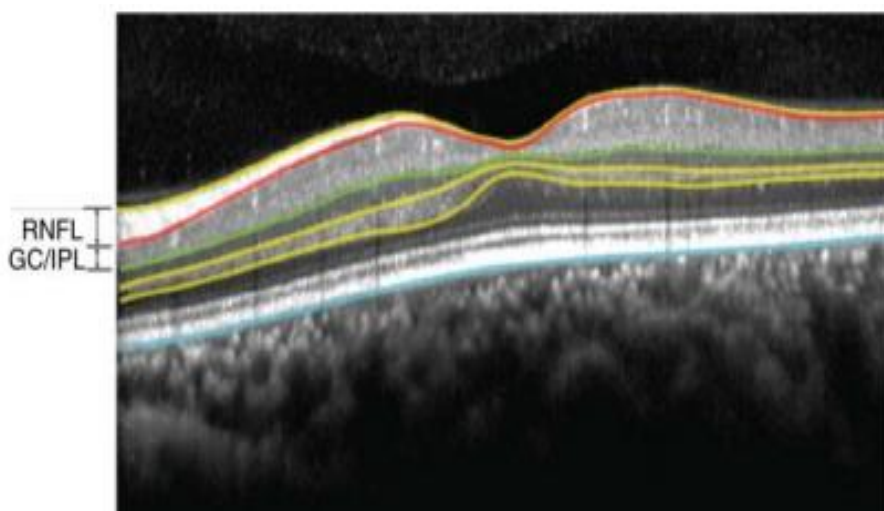


Figure 10: Coupe OCT normale

IV.4 Critères diagnostiques de la SEP

Le diagnostic positif de SEP repose sur l'association de plusieurs faisceaux d'arguments dont aucun pris individuellement n'est spécifique à lui seul. Il est basé sur la mise en évidence d'une dissémination des lésions dans l'espace et dans le temps.

La présence d'arguments cliniques, radiologiques et biologique en faveur du caractère inflammatoire de la maladie et enfin sur l'absence d'autres diagnostics.

L'âge de début est également un élément important dans l'orientation diagnostique, les formes rémittentes débutent fréquemment chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans d'où l'intérêt d'une analyse sémiologique prudente chez les sujets avant 10 ans et après 59 ans.

Les critères diagnostiques de la SEP ont énormément évolué depuis les premiers établis par Poser en 1983 (203), basés sur la confirmation de la DIT et de DIS clinique et biologique.

Par la suite et à partir de 2001 Mc Donald a impliqué l'imagerie dans le diagnostic de la SEP dans les formes rémittentes et progressives(16) avec plusieurs actualisations en 2005(204), 2010(9), 2017(4) et en 2024(20) qui se basent toujours sur l'utilisation des preuves cliniques, d'imageries (Figure 4) et par fois sur des analyses biologiques.

Tableau 2 : Critères de Poser 1983

Catégories	Espace	Temps	LCR
Cliniquement certaine	+	+	+
	+	+	-
Biologiquement certaine	+	-	+
	-	+	+
Cliniquement probable	+	-	-
	-	+	-
Biologiquement probable	-	-	+
Suspectée	-	-	-

- **Critères de Mc Donald**

Les critères diagnostiques ont été clarifiés dans la classification de Mc Donald 2001(205). Une poussée a été définie comme l'apparition ou l'aggravation d'un nouveau symptôme de focalisation, d'une durée supérieure à 24 heures.

Les critères reposent sur une association de symptômes cliniques et de lésions en IRM ils ont inclus également les potentiels évoqués visuels selon la situation clinique pour les formes RR et les formes PP (Voir Tableau 3).

Tableau 3 : Critère de Mc Donald 2001(16)

Poussées	Localisation	Critères supplémentaires
≥ 2	Signes cliniques dans au moins 2 localisations	Aucun
≥ 2	Une seule localisation clinique	Recherche de la DIS par l'IRM Ou 2 lésions sur l'IRM + BOC+ Ou Une nouvelle poussée clinique dans un autre territoire
1	Deux localisations cliniques ou plus	Recherche de la DIS par l'IRM Ou une nouvelle poussée clinique
1	Une localisation clinique =CIS	Rechercher une DIS par l'IRM Ou 2 lésions IRM + BOC+ Et rechercher une DIT par L'IRM Ou Une nouvelle poussée

- **Critères de Mc Donald 2005**

La révision de critères en 2005 était faite pour améliorer la sensibilité des critères de 2001 tout en gardant la spécificité au diagnostic et de simplifier la classification des formes cliniques pour le praticien. Depuis 2005, la recherche d'une prise de contraste en dehors de la lésion symptomatique au-delà de 3 mois de l'IRM précédente ou l'existence de nouvelles lésions T2 sur une IRM faite à au moins 1 mois d'intervalle, seront considérées comme une DIT, Une lésion médullaire à la même valeur que la lésion sous tentorielle, et la prise de contraste à ce niveau est équivalente à une prise de contraste en encéphalique(204).

- **Critères de Mc Donald 2010**

Les critères de 2010 ont apporté un plus pour la DIS , en tenant compte de l'existence de plus d' une lésion dans un territoire évocateur de SEP à savoir la région PV , Péri-calleuse, juxta corticale, infra-tentorielle et médullaire(21) dont le but initial était d'augmenté leur sensibilité sans en sacrifié de la spécificité dans la pratique courante . Par ailleurs, ces critères s'appliquent à des adultes d'origine caucasienne qui présenteraient un tableau clinique « typique ». Voir annexe « **Tableau 4**».

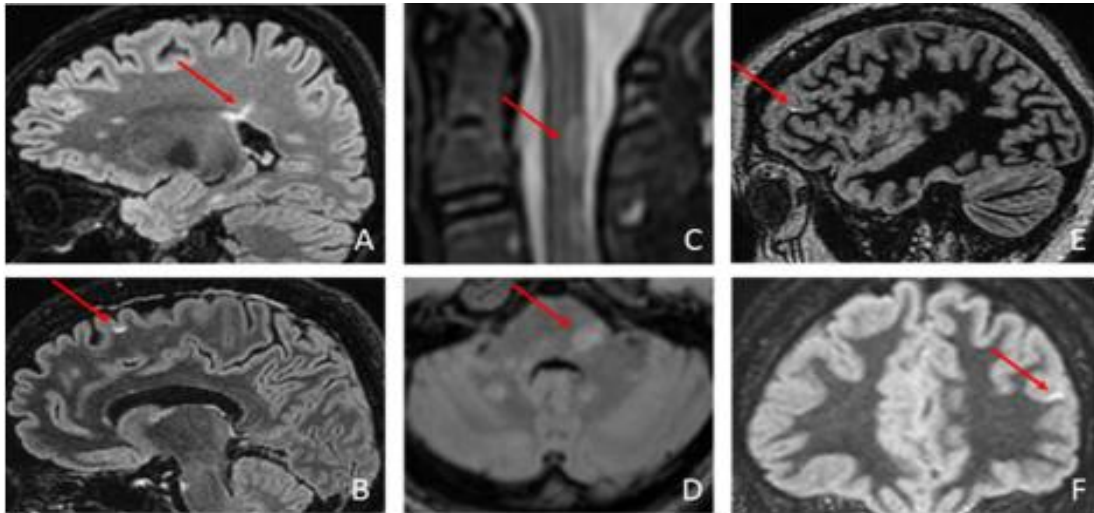
- **Critères de Mc Donald 2017**

Les principales modifications en 2017 des critères diagnostiques étaient :

- De prendre en considération la lésion corticale au même titre que la lésion juxta corticale.
- la lésion qui prend le contraste est prise en compte qu'elle soit symptomatique ou non.
- la présence de BOC est considérée comme une DIT.

Tableau 5: Critères de McDonald 2017 pour la SEP-RR (4)

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



A : séquence Flair : lésion péri ventriculaire ; **B** : séquence Flair : lésion juxta corticale ; **C** : séquence T2 médullaire : lésion cervicale haute partielle ; **D** : séquences Flair : multiples lésions sous tentorielles dont un pédoncule cérébelleux moyen gauche ; **E et F** : séquence en double –inversion récupération (DIR) et séquence Flair : lésion intra corticale frontale gauche.

Figure 11 : Lésions IRM typique de SEP selon les critères de 2017

✓ Pour les SEP PP, le diagnostic reste difficile à établir, il n'est souvent posé qu'après plusieurs années d'évolution insidieuse des symptômes persistants

* **En 2001** : La dissémination temporelle repose sur l'aggravation progressive des symptômes sur plus d'une année et la dissémination spatiale nécessite :

- * plus de 9 lésions sur l'IRM cérébrale et des BOC+ sur le LCR.
- * ou 4 à 8 lésions sur l'IRM cérébrale, 2 lésions médullaires BOC positives.
- * Si < 4 lésions à l'IRM, PEV anormaux et une lésion médullaire.

* **En 2005** : nécessite 1 critère majeur et 2 parmi 3 critères mineurs.

Critère majeur : aggravation progressive sur un an.

Critères mineurs : 9 lésions **ou** 4 sur l'IRM cérébrale et PEV anormaux **ou** 2 lésions médullaires **ou** BOC positives.

Critères 2010 :- Aggravation progressive sur un an.

- Deux critères mineurs sur 3 : une lésion à l'IRM cérébrale, 2 lésions sur l'IRM médullaire **ou** BOC positives.

- **Critères de Mc Donald 2024**

Depuis la dernière révision de 2017, le panel d'expert a travaillé sur une mise à jour des critères diagnostiques, permettant un diagnostic plus précoce sans perte de la sensibilité ou de la spécificité. Cette mise à jour inclut désormais :

-L'atteinte du nerf optique (par l'IRM, les potentiel évoqué visuel ou l'OCT) comme cinquième topographie d'intérêt pour valider la dissémination spatiale.

-De nouveaux marqueurs tels que l'élévation de l'index des chaînes légères kappa dans le LCR peut remplacer la positivité des bandes oligoclonales

-La présence d'au moins 6 lésions veino centrées ou d'au moins 1 lésion avec anneau paramagnétique en l'absence de dissémination temporelle et spatiale avérée.

- Devant un 1^{er} évènement compatible avec une SEP :

- ✓ En cas de lésions dans au moins quatre topographies d'intérêt, aucun autre élément paraclinique n'est requis pour valider le diagnostic
- ✓ En cas de lésions dans **2 ou 3** topographies d'intérêt, un critère additionnel sera nécessaire parmi : la présence d'une dissémination temporelle, la positivité du LCR (bandes oligoclonales ou index kappa), ou la présence d'au moins 6 lésions veino centrées.
- ✓ En cas de lésions dans une seule topographie d'intérêt, un des deux critères additionnels (la positivité du LCR ou la dissémination temporelle) devra obligatoirement être requis

- Il est fortement recommandé de rechercher un critère additionnel chez les patients de plus de 50 ans ou ayant des facteurs de risque cardiovasculaires incluant une maladie migraineuse.

-Le diagnostic de SEP peut être porté désormais chez des sujets asymptomatiques si présence d'une dissémination temporelle, présence de bandes oligoclonales ou présence d'au moins 6 lésions veino centrées(206).

IV.5 Aspects cliniques et diagnostiques de la SEP

IV.5.1 Histoire naturelle et formes cliniques de la SEP

Depuis 1996, le comité consultatif des essais cliniques de la sclérose en plaques de la société Américaine de la SEP, a rédigé à un consensus sur la terminologie clinique permettant de décrire les différents sous-types cliniques de la maladie(207). Ces définitions ont permis de standardiser la terminologie à utiliser dans la description des diverses formes évolutives cliniques de la SEP. Ceci a facilité la communication entre les sepologues (208).

Ces consensus ont abouti à décrivant la forme récurrente rémittente, la forme secondairement progressive, la forme primaire progressive et la forme progressive avec poussées dont la dernière révision de 2013(208).

• La forme récurrente rémittente (SEP RR)

Elle survient chez environ 80 % des patients initialement diagnostiqués, se définit par l'existence de poussées cliniques correspondant à des symptômes neurologiques pouvant survenir pour la première fois ou réapparaître de nouveaux. Complètement ou partiellement récupérer sans progression du handicap entre les différentes poussées(208).

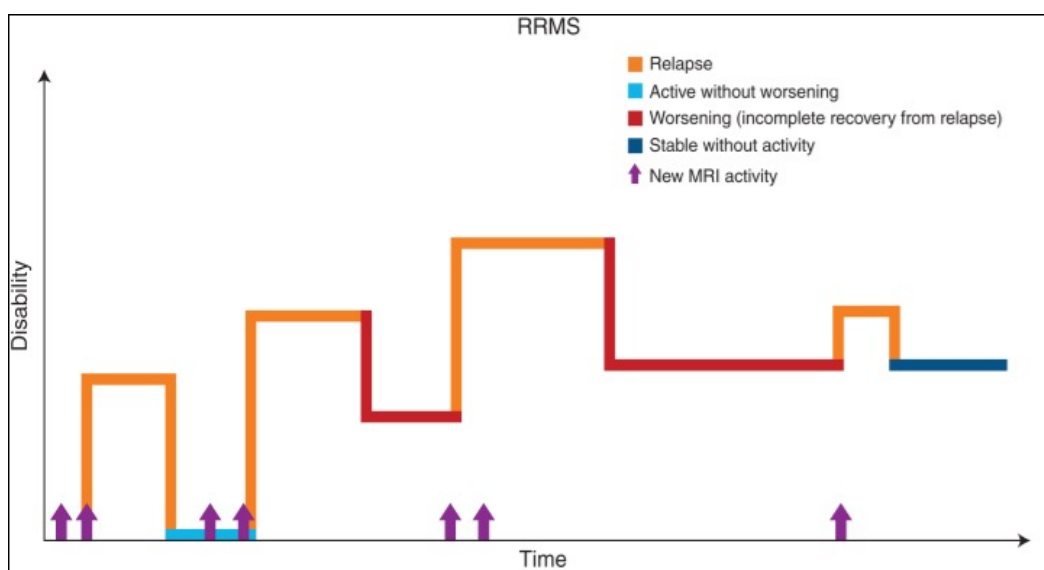


Figure 12 : Evolution clinique de la SEP RR(208)

• La forme secondairement progressive (SEP SP)

En moyenne, la moitié des patients SEP RR évoluent vers une progression secondaire après dix ans. et 90 % des cas après 25 ans (209,210). Il s'agit d'une phase de progression secondaire à la phase de rémission chez les patients SEP RR avec ou sans poussées surajoutées, avec ou sans période de rémission clinique ou de plateau. Cependant, il n'existe pas de critères internationaux spécifiques(190).

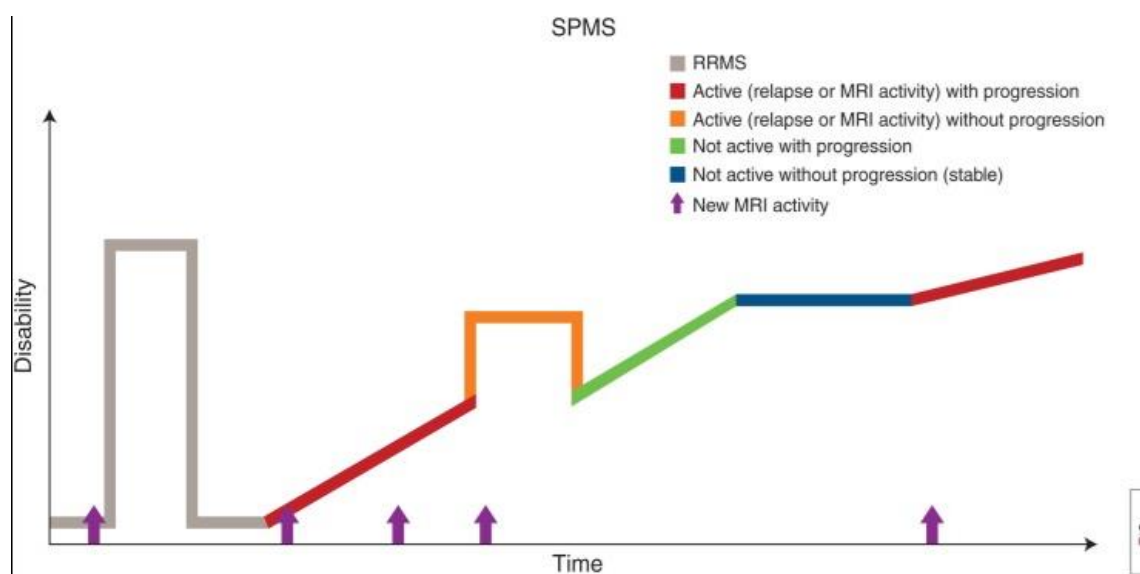


Figure 13: Evolution clinique de la SEP SP(208)

• La forme primaire progressive (SEP PP) :

Elle concerne environ 10 % des patients. Caractérisée par une progression continue des signes cliniques dès le début de la maladie avec parfois des phases de plateau ou d'amélioration modérée de courte durée. Elle reste de diagnostic difficile surtout au début de la maladie.

*Les critères de Mc Donald 2001 permettent de retenir la DIT sur l'aggravation progressive des symptômes sur une année et la DIS nécessite l'existence de :

- ✓ Plus de 9 lésions sur l'IRM cérébrale et une PL positive.
- ✓ ou 4 à 8 lésions sur l'IRM cérébrale, 2 lésions médullaires et une PL positive.

- ✓ Si moins de 4 lésions sur l'IRM cérébrale : PEV anormaux et une lésion médullaire.

*Les critères de Mc Donald 2005 nécessitent 2 critères, 1 critère majeur et 2 parmi les 3 critères mineurs.

- ✓ Critère majeur : aggravation progressive sur un an.
- ✓ Critères mineurs :
 - ✓ - 9 lésions ou 4 sur l'IRM cérébrale et PEV anormaux ou 2 lésions médullaires ou PL+.

*Les Critères de Mc Donald 2010 et 2017

-Aggravation progressive sur un an.

- Deux critères mineurs sur 3 : une lésion à l'IRM cérébrale, Deux lésions sur l'IRM médullaire ou BOC sur le LCR(211).

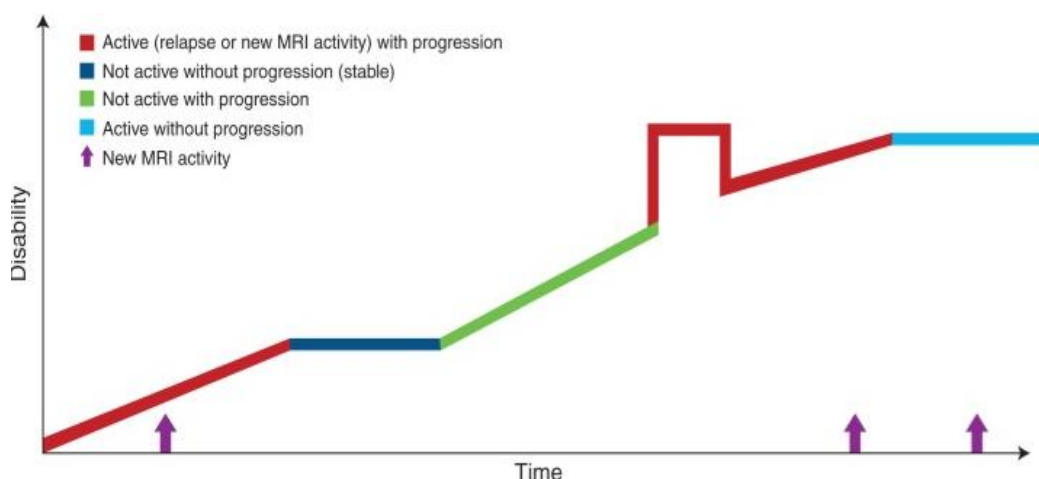


Figure14 : Evolution clinique de la SEP PP(208)

• **La forme rémittente progressive ou progressive à rechutes:**

Il s'agit d'une évolution progressive avec la survenue d'authentiques poussées surajoutées suivies ou non de récupération, cependant il existe clairement une aggravation continue. Cette forme est parfois apparentée aux formes primaires progressives avec poussées surajoutées.

D'autres phénotypes cliniques ont été décrits par les experts sous le terme de formes frontières des maladies démyélinisantes (212).

✓ **Deux nouveaux phénotypes (207):**

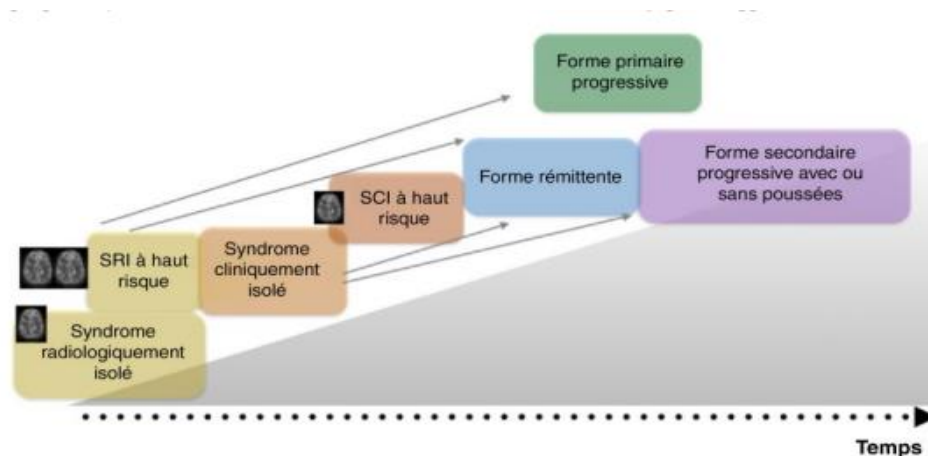


Figure 15 : Continuum des formes de sclérose en plaques

✓ **Syndrome cliniquement isolé (CIS)**

Correspond au premier événement neurologique de type inflammatoire associé à une démyélinisation mono ou pluri focale, pouvant évoquer une SEP sans remplir le critère de dissémination temporelle(213). L'imagerie cérébrale et médullaire peut être normale ou présenter des anomalies caractéristiques de SEP sans prise de contraste et des BOC négatives depuis les critères de 2017(214).

✓ **Syndrome radiologiquement isolé (RIS)**

Le RIS correspond à la découverte fortuite et asymptomatique d'anomalies de signal T2 de la substance blanche sur l'IRM cérébrale ou médullaire, évocatrices de la pathologie démyélinisante, en l'absence de manifestations cliniques caractéristiques(211).

L'application stricte des critères radiologiques utilisés pour le diagnostic de la SEP est indispensable. Certains RIS sont à haut risque d'évolué vers une SEP lorsque les anomalies radiologiques encéphaliques sont actives avec la prise de contraste et/ou si des anomalies sont aussi observées dans la moelle et/ou des BOC sont présentes dans le LCS. Chez ces patients à haut risque, la survenue d'un unique épisode neurologique caractéristique signe l'entrée dans la SEP (24).

La dissémination spatiale (DIS) est démontrée par la présence d'au moins 3 critères de Barkhof / Tintoré 2005 sur 4 :

- ✓ 9 lésions T2 ou 1 lésion T1 prenant le contraste,
- ✓ au moins 3 lésions péri ventriculaires,
- ✓ 1 lésion juxta-corticale,
- ✓ 1 lésion sous tentorielle.
- ✓ Une lésion de la moelle peut remplacer une lésion cérébrale.

Le RIS n'est cependant pas considéré comme un phénotype de SEP en tant que tel. Les patients concernés doivent bénéficier d'un suivi régulier (215). Ces critères ont été révisés en 2023 dans le but de mieux détecter les cas de RIS à haut risque d'évoluer vers une authentique SEP. (Voir Annexe : Tableau 6). Cependant à partir de 2024, certains tableaux de RIS seront retenus comme SEP(206).

❖ Les formes frontières et particulières de la SEP

Ils existent certaines variantes de pathologie démyélinisante individualisées de la SEP(182).

- ✓ Paraplégies progressives

Certains patients présentent une atteinte démyélinisante médullaire progressive isolée sans aucun signe clinique, d'imagerie ou pathologique d'autre lésion. Il peut s'agir d'une forme particulière de SEP progressive.

- ✓ Formes pseudo-tumorales

formes à larges plaques, maladie de Marburg, sclérose myélinoclastique de Schilder, sclérose concentrique de Balo(216).

- Le Marburg : c'est une forme décrite la première fois par Otto Marburg en 1906, liée à une destruction aiguë et extensive de la myéline avec une évolution fulminant. Il se traduit cliniquement par une installation rapide de la symptomatologie neurologique sans rémission. Son pronostic est sévère pouvant en majorité évoluer vers le décès avant 1 an.

Les lésions radiologiques sont soit locales prédominantes sur la moelle et le bulbe ou diffuses à bords moins nettes que dans les lésions retrouvées dans la

SEP. Souvent de même âge, pouvant s'accompagner d'œdème, une hypertrophie des astrocytes, les oligodendrocytes sont raréfiés dans les lésions aiguës et plus nombreux par régénérescence oligodendrogliale dans les lésions anciennes(29,68).

- La maladie de Schilder : trois cas « d'encéphalite péri-axile diffuse » dont seul le cas de 1912 a servi de description princeps au syndrome de sclérose diffuse myélinoclastique. Il s'agit d'une atteinte démyélinisante diffuse de la substance blanche encéphalique, bilatérale et grossièrement symétrique. L'histologie peut montrer des aspects cavitaires. Une évolution rémittente identique à celle d'une SEP a pu être observée, après régression d'un tableau initial de ce type.

-La sclérose concentrique de Balo : elle est considérée comme une forme particulière de SEP, sur le plan histologique elle est marquée par l'existence de bandes concentriques alternées d'axones démyélinisés et myélinisés. L'évolution était rapidement fatale surtout des premiers cas décrits. Cependant il existe des cas avec évolution rémittente.

✓ **Sclérose en plaques et grossesse**

La fréquence des poussées diminue pendant la grossesse, en particulier au troisième trimestre, mais une augmentation est observée dans les 3 mois du post-partum, puis rejoint le taux qui existait avant la grossesse. En générale, le pronostic n'est pas influencé par la grossesse.

L'anesthésie péridurale n'est pas contre-indiquée, au contraire c'est un facteur qui peut diminuer la fatigue liée à l'accouchement. Comme pour tout acte chirurgical nécessaire, il n'y a pas de contre-indication à l'anesthésie générale et à l'allaitement (217).

✓ **Formes bénignes**

La "forme bénigne" observée chez des patients SEP RR pendant plusieurs dizaines d'années, caractérisée par des poussées le plus souvent sensitif, sans déficit moteur. Le score EDSS reste ≤ 3 après une durée d'évolution de plus de 15 ans, sans perturbations cognitifs et thymiques(218,219).

✓ Formes malignes ou fulminantes

Correspondent à des formes où la dissémination spatiale est importante parfois pseudo tumorale et/ou la dissémination temporelle est courte. Selon Lublin et Reingold, se sont des formes rapidement progressives conduisant à un handicap majeur ou au décès dans un délai relativement court ; par rapport au début de la maladie ou un gain de 1,5 points d'EDSS sur une période de trois à six mois. une mauvaise réponse à la corticothérapie est également décrite(220).

✓ Formes à début tardif

Il n'existe pas de définition consensuelle de la SEP de révélation tardive. L'âge du début retenu selon les auteurs, peut-être à partir de 50 ou 60 ans, ou très tardive après l'âge de 70 ans. Ainsi, la description de cette entité nosologique est plutôt récente, notamment du fait de sa présentation particulière contrastant avec celles classiquement décrites chez le sujet jeune. Mais le diagnostic de SEP à cet âge nécessite une bonne évaluation clinique afin d'éliminer l'ensemble des diagnostics différentiels en particulier vasculaires **(221)**.

✓ Formes pédiatriques

Ce sont des formes qui débutent avant l'âge de 18 ans dans environs 10 à 12,5% des cas, le début avant l'âge de 10 ans est rare. Les signes cliniques initiaux sont très variables, mais les critères diagnostiques sont identiques à ceux de l'adulte.

L'Encéphalomyélite Disséminée Aiguë (ADEM) est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, son diagnostic différentiel avec la SEP est souvent difficile. La présentation poly symptomatique est plus fréquente dans l'ADEM que dans la SEP et la récupération des poussées semble être plus rapide chez les enfants que chez les adultes atteints de SEP**(222)**.

IV.5.2 Evaluation de la progression de la maladie

La progression du handicap dans la SEP ne dépend pas uniquement des poussées inflammatoires cliniques, mais également de la partie dégénérative de la maladie souvent invisible. Cette progression d'origine dégénérative a nécessité le développement de certains paramètres d'évaluation spécifique, qui sont devenus des outils utilisés dans les décisions thérapeutiques.

Deux concepts ont été adoptés par les sepologues pour la pratique clinique :

- ✓ **L'évaluation de la progression du handicap indépendante des poussées(PIRA)** :C'est l'aggravation des symptômes cliniques en l'absence de poussées à la fois clinique et radiologique (lésions avec prise de contraste ou une nouvelle lésion T2). Plusieurs études ont montré que le PIRA pourrait se produire dès le stade du CIS, devant la présence d'agrégats lymphoïdes méningés formant des lésions de démyélinisation corticale sous-piale(223).
- ✓ **Le Relapse Associated Worsning (RAW)** : il correspond à l'invalidité acquise par la poussée, d'où l'intérêt des traitements par le Méthyl prednisone afin de limiter l'aggravation et réduire les dommages engendrés par l'inflammation sévère(223).

Rôle de la Protéine Acide Fibrillaire Gliale (GFAP) dans la SEP :

- ✓ Marqueur de progression de la maladie : des taux élevés du GFAP dans le sang est associé à un risque accru de progression future, ce qui pourrait aider à identifier les patients susceptibles d'évoluer plus rapidement.
- ✓ Reflet de l'atteinte astrocytaire : L'augmentation du GFAP dans le sang peut indiquer une activation ou une dégénérescence des cellules astrocytaires, reflétant ainsi l'activité de la maladie.
- ✓ Intérêt pronostique et donc aider à la prise de décision thérapeutique.
- ✓ L'avantage potentiel du GFAP dans le diagnostic et le suivi: il est mesuré dans le sang, donc moins invasif et il pourrait être utilisé en complément des neurofilaments (NfL)(199),

IV.5.3 Les échelles d'évaluation de la SEP

Une fois le diagnostic positif est posé, une série de tests d'évaluation cliniques est importante à effectuer, permettant le suivi des patients sur le court et le long terme. Afin de détecter des éventuelles anomalies nécessitant une adaptation thérapeutiques.

L'Expanded Disability Status Scale de Kurtzke (EDSS) et le Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) pour l'évaluation du degrés du handicap (224) sont des échelles disponibles et faciles à utiliser en pratique courante.

- **L'EDSS**

JF Kurtzke a proposé cette échelle en 1983 dans le but d'apprécier le degré des différents déficits existant chez chaque patient. Elle représente aujourd'hui l'échelle de référence et le principal outil permettant d'évaluer l'état d'un patient atteint de SEP, offrant un langage commun entre les cliniciens(162). Cette échelle a été très largement critiquée du fait du manque de précision de l'estimation de la distance que peut parcourir un patient et la non inclusion de certaines manifestations (douleurs, vertiges, fatigue...).voir Annexe.

Elle est évaluée de 0 à 10, par paliers de 0.5 points (sauf entre 0 et 1), selon le degré d'atteinte neurologique. Elle est composée de huit parties qui correspondent aux fonctions neurologiques à évaluer telle que la fonction pyramidale, sensibles, cérébelleuse, du tronc cérébral, les troubles vésico-sphinctériens, cognitifs, visuels et autres troubles(163). Le neurologue doit évaluer chacune de ces fonctions et attribuer des notes permettant vers la fin de donner un score EDSS global. Ce score devrait se faire au moins une fois par an.

On peut le subdivisé en trois niveaux :

-L'EDSS de 0 à 3,0 (Handicap mineur): qui tient compte des déficiences fournies par l'examen clinique.

-L'EDSS de 3,5 à 7,0(Handicap modéré à sévère) caractérisée par une limitation à divers degrés de la marche.

-L' EDSS > 7,0 (Etat grabataire) au cours duquel la marche est impossible.

L'évolution de ce score permet de définir le type de SEP, de reconnaître le handicap et de justifier le remboursement des médicaments.

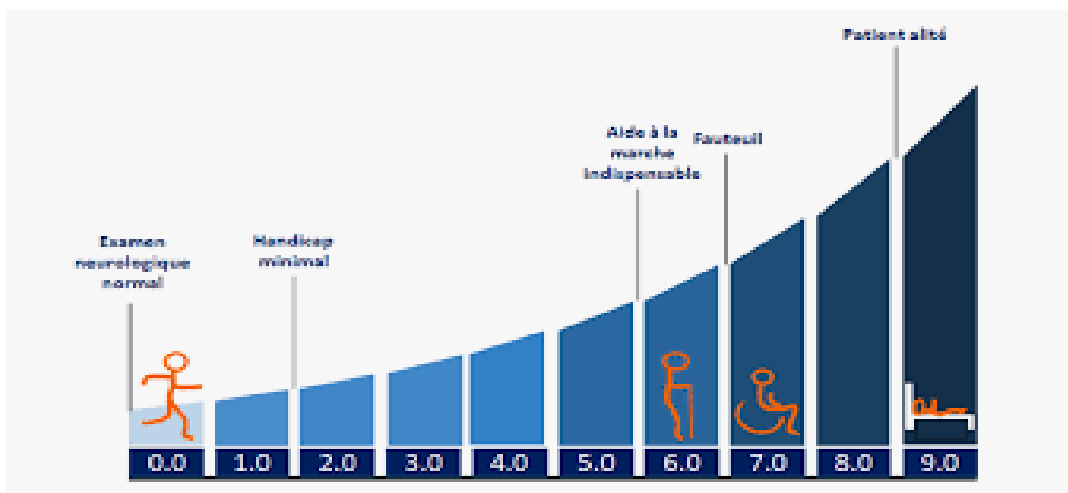


Figure 16 : EDSS de Kurtzke(40)

- Symbol Digital Modalities Test (SDMT)

C'est un test relativement simple et court, qui permet en 90 secondes de faire une évaluation des fonctions cognitives ; en particulier l'attention, la perception visio-spatiale, la mémoire de travail et la vitesse psychomotrice.

Le score est évalué sur 110 points, il devrait être réalisé dans des conditions optimales :

- réaliser après un bon sommeil
- dans un endroit calme
- après explication du déroulement du test.

Le test devrait être réalisé au moins une fois par année , et les résultats seront toujours comparés au score de base (225).

- Multiple sclerosis functional composite(MSFC)

C'est une échelle combinée de trois tests entre l'évaluation de la marche avec le -test de la marche chronométré sur 25 pieds (7,62 Mètres) :c'est un test chronométré, qu'on peut refaire facilement pour évaluer l'efficacité thérapeutique.

, le test de la dextérité manuelle des neuf trous (9NHPT) : pour évaluer les membres supérieurs(226).

-Le Paced Auditory Serial Audition(PASAT) :pour l'évaluation des troubles cognitif(227,228).

IV.6 Facteurs pronostics

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'affecter le pronostic des patients. Il est nécessaire de distinguer ceux qui sont potentiellement impliqués dans l'évolution rapide du handicap plus que d'autres pour lesquels une thérapeutique de haute efficacité précoce sera nécessaire et ceux dont l'évolution sera probablement bénigne.

L'atrophie cérébrale globale est un des biomarqueurs de l'évolution de la maladie(229) vers les délais moyens pour atteindre un EDSS 4, 6 et 7 sont respectivement de 8, 20 et 30 ans. Certaines études associent le sexe masculin comme un facteur de risque évolutif péjoratif. De plus, il semble que le phénotype clinique et le mode d'évolution de la maladie soient dépendants de l'âge de début de celle-ci, les formes à début précoce (Enfant, adolescence ou adulte jeune) évolueraient plus lentement que celles débutant plus tardivement après 50 ans.

Par ailleurs, la récupération incomplète après une première poussée, le court intervalle de temps entre la première et la deuxième poussée sont associés à un pronostic défavorable à long-terme. Ainsi que la taux annualisé(TAP) des poussées lors des premières années et le court délai de passage à la forme SP (230).

Enfin, les données épidémiologiques montrent que les formes RR évoluent dans au moins 80% des cas vers une forme SP(10). Une fois cette phase est installée, elle semble évoluer pour son propre compte, indépendamment de l'histoire antérieure.

Les formes PP semblent correspondre à des formes de SEP dont la phase RR était pauci ou asymptomatique ayant passée inaperçue, tandis que les formes RR seraient des formes exprimant la totalité du phénotype de la maladie mais n'ayant pas encore atteint le stade de conversion en forme progressive(231).

Sur le plan clinique, l'existence de troubles cognitifs précoces, d'une poussée médullaire ou cérébelleuse initiale serait de mauvais pronostic qu'une poussée sensitive. De même que sur le plan radiologique, l'existence d'une importante charge lésionnelle sur l'IRM de base et les IRM de suivis à 1 an.

Récemment, l'implication du dosage de la chaîne légère du neurofilament (NFL) dans le sang s'est révélé un test sensible au mauvais pronostic(198), également l'augmentation rapide des taux du GFAP(199) récemment décrite.

V. Diagnostic différentiel

La découverte des hypersignaux de la substance blanche sur une IRM représente une situation fréquente en pratique courante. Il est important de prendre en considération le contexte clinique, pouvant orienter vers une pathologie vasculaire, inflammatoire systémique ou dégénérative (232).certains drapeaux rouges, peuvent évoquer la pathologie vasculaire devant un âge avancé lors du premier événement neurologique avant de garder le diagnostic de la SEP(233).

V.1 Neuromyéélite optique

La NMO ou maladie de Devic est une maladie inflammatoire rare du SNC, qui se caractérise par la survenue d'une névrite optique sévère uni ou bilatérale associée ou non à une myélite transverse étendue surtout au début. Le diagnostic différentiel avec la SEP est parfois difficile. Cependant quelques éléments radiologiques et biologiques peuvent orienter vers cette pathologie à savoir :

- l'absence d'anomalie sur IRM cérébrale en dehors de l'hypersignal étendu des deux nerfs optiques remontant jusqu'au chiasma,
- l'augmentation du volume de la moelle où siège une lésion en hypersignal T2 extensive sur plus de 3 corps vertébraux, intéressant la substance grise souvent cervical et thoracique(234).
- l'hyperprotéinorrhachie peut dépasser 1g/l et la pléiocytose est observée dans 1/3 des cas.

- La présence des BOC dans le LCR varie en fonction des études jusqu'à 23% des cas(235) mais tendent à se négative sur des tests successifs.

La confirmation diagnostic repose sur la présence des anticorps anti-Aquaporine 4 (AQP- 4) dans le sang et /ou dans le LCR dans environ 70% des NMO est plus spécifique(236).

- ✓ Les MOGADs sont encore plus rares, avec des tableaux polymorphes de myélite aiguë et de NO souvent antérieure, les anticorps anti MOG sont présent dans 5 à 10% des NMO.
- ✓ La NMOSD considérée comme une maladie à part entière pour laquelle des traitements ciblés dirigés contre le complément (Eculizumab) et anti IL-6 (Stralizumab) sont indiqués(235,237).

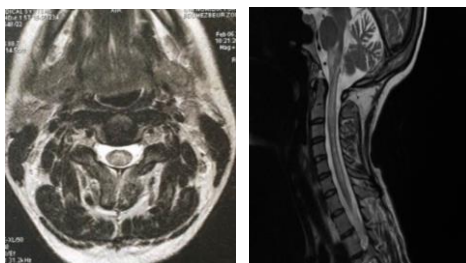


Figure17: Image IRM d'une Aquaporinopathie

Un hypersignal médullaire étendu > 3 corps vertébraux, touchant la substance grise.

V.2 Encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD)

L'EMAD peut être monophasique ou à rechute. Elle est souvent précédée d'une période de vaccination ou d'infection virale. Les symptômes cliniques sont variables : troubles du comportement à type de confusion, d'irritabilité et des formes fulminantes sévères pouvant causer le décès.

Les lésions IRM sont dominées par la présence d'hypersignaux de grande taille à contours flous, intéressant la substance blanche, le cortex et les noyaux gris centraux avec prise de contraste simultanée de la majorité des lésions. Ces lésions IRM sont évocatrices du diagnostic et confirment le caractère récent de l'atteinte. Les lésions peuvent disparaître sur une IRM de contrôle et les BOC ne sont présent que dans 20 % des cas(238).

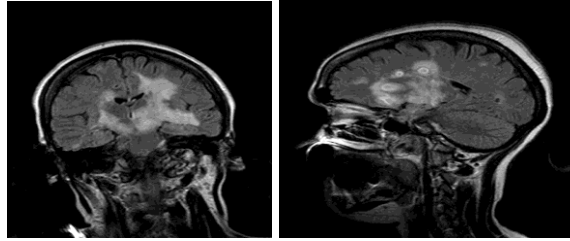


Figure 18 : Image IRM d' une EMAD

V.3 Les complications neurologiques des maladies de système

✓ Neurosarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire systémique de cause inconnue. Elle est caractérisée par la formation de granulomes épithélioïdes. Les complications neurologiques liées à la maladie sont rares. Elles atteintes du SNC sont les plus fréquents (50% des cas), avec souvent un tableau d'atteinte multiple des nerfs crâniens en particulier du VII et du VIII. L'existence d'une neuropathie optique unilatérale ou d'une myélopathie d'évolution subaigüe ou chronique parfois difficile à différentier de la SEP en l'absence d'atteinte méningée ou diencéphalique. Elle associe souvent une atteinte hypothalamo-hypophysaire. La recherche d'une atteinte extra-neurologique (Atteinte pulmonaire et médiastinale) et le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le sang et le LCR peuvent orienter le diagnostic(239,240). L'IRM cérébrale peut contribuer au diagnostic devant la détection de lésions au niveau de la base du crâne et leptoméningé, focale ou diffuse sous forme de nodule ou de plaques rehaussées par le produit de contraste. Ces lésions sont non spécifiques mais évocatrices de la maladie. Une hydrocéphalie obstructive constitue une complication majeur(239).

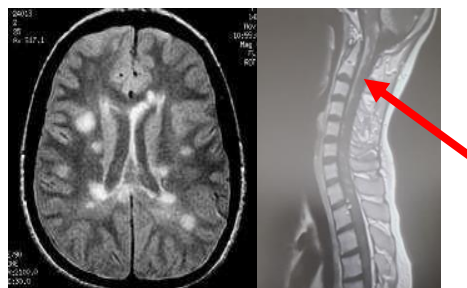


Figure 19: Image IRM de la Neurosarcoïdose

Des lésions léptoméningé et nodulaires T2 Flaire au cours de la Neurosarcoïdose

✓ **Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)**

Le SGS est une affection systémique auto-immune, caractérisée par une infiltration lymphocytaire et un tarissement des sécrétions des glandes salivaires et lacrymales. Cette infiltration est confirmée sur une biopsie des glandes salivaires accessoires(241). Les complications neurologiques sont dominées par l'atteinte périphérique ; alors que l'atteinte centrale peut survenir des années après le début de la maladie et elle est rarement révélatrice(242,243). Il s'agit d'un diagnostic le plus souvent trompeur surtout avec la SEP PP, notamment devant des neuropathies optiques, des atteintes tri-géminales, oculomotrices et surtout des myélites aiguës ou chroniques. En plus des signes somatiques évocateurs, la positivité des anticorps anti-SSA et/ou SSB associée à une sialadénite lymphocytaire grade 3 est en faveur du diagnostic(244).



Figure 20 : Image IRM d'une myélite dans le SGS

✓ **Maladie de Behçet**

C'est une vascularite systémique inflammatoire chronique dont les complications neurologiques sont d'environ 10 à 20 %. Les manifestations neurologiques peuvent atteindre le parenchyme cérébral soit par mécanisme inflammatoire ou ischémique (occlusion artérielle ou veineuse) ou de méningite aseptique dans 70% des cas(245), siégeant surtout au niveau du tronc cérébral. Les thromboses veineuses peuvent intéresser les structures veineuses de gros calibre et les veines profondes, cependant les atteintes médullaires et périphériques sont exceptionnelles.

Les lésions radiologiques caractéristiques siègent surtout au niveau de la jonction mésencéphalo-diencephalique, la protubérance, l'axe hypothalamo-hypophysaire et les ganglions de la base. Elles sont souvent étendues et confluentes, parfois hémisphériques sans prédominance péri ventriculaire.

Le LCR est souvent pathologique avec un infiltrat inflammatoire à prédominance polynucléaires neutrophiles (PNN) et de lymphocytes T activés (notamment de type Th17), les bandes oligoclonales sont rarement présentes (244).

Devant le pronostic sombre, le traitement doit être initié rapidement dès la confirmation du diagnostic afin de réduire les taux de rechutes et de décès(246).



Figure 21 : Lésion du tronc cérébral dans le Neuro-Behçet

✓ **Neuro-lupus**

Les complications neurologiques du Lupus érythémateux disséminé(LED) sont dominées par les manifestations centrales (14 et 75%), à type de crises convulsives, de mouvements anormaux (Chorée lupique) ou des signes moteurs (hémiparésie ou hémiplégie) et des manifestations psychiatriques.

Les céphalées sont plus fréquentes que dans la SEP, mais les névrites optiques sont exceptionnelles. Les tableaux médullaires sont sévères à type de myélite transverse.

L'IRM encéphalique objective des lésions de topographie corticale ou sous corticale et des noyaux gris centraux, elles touchent rarement les structures sous tentorielles et les régions péri calleuses (247,248).

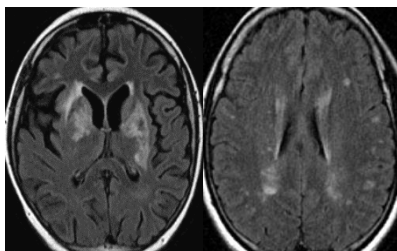


Figure 22: Image IRM au cours du LED

Des hypersignaux de la substance blanche sous tentorielle et des noyaux gris centraux dans le LED

✓ **Syndrome des anti-phospholipides(SAPL)**

Les présentations cliniques sont typiquement “pseudo-vasculaires”, parfois même avec des poussées plus aiguës que dans la SEP. Mais la symptomatologie est parfois trompeuse. L’interrogatoire retrouve souvent des céphalées, des antécédents thrombotiques ou des avortements spontanés associés à une myélite ou une névrite optique. Une thrombopénie modérée est observée chez 40 % des cas, elle est régressive sous corticothérapie. la présence des anticorps anti-phospholipides dans le sang confirme le diagnostic(249).

V.4 Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL)

Le CADASIL est une pathologie génétique rare, de transmission autosomique dominante. Son expression clinique varie considérablement d’un individu à un autre, y compris au sein d’une même famille. Le tableau clinique est dominé par : les crises de migraine avec aura débutant entre 20 et 40 ans, des infarctus cérébraux vers l’âge de 50 ans, les troubles de l’humeur, l’apathie et les troubles cognitifs qui deviennent perceptibles entre l’âge de 50 et 60 ans. L’évolution est marquée par l’installation d’une démence progressive, associée à des troubles moteurs et de l’équilibre à la phase terminale de la maladie.

L’IRM cérébrale est en faveur d’une leuco encéphalopathie caractérisée par des hypersignaux de la substance blanche, associées ou non à des infarctus sous corticaux et des micro- saignements. Chez environ 2/3 des patients, la distribution des hypersignaux en IRM est évocatrice de la maladie et permettent le plus souvent de la différencier de la SEP(250,251).

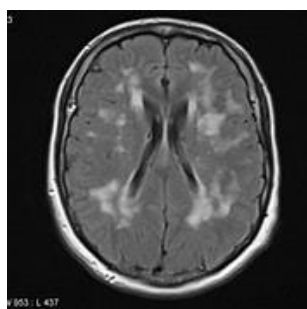


Figure 23 : Image IRM du CADASIL

V.5 Syndrome de Susac

Le syndrome de Susac est une micro angiopathie affectant le SNC, la rétine et l'oreille interne, réalisant un tableau d'encéphalopathie d'installation subaiguë d'évolution variable.

L'IRM cérébrale met en évidence des lésions punctiformes souvent rehaussées, localisées dans la partie centrale du corps calleux réalisant un aspect de « Snow Balls », elles peuvent aussi toucher les noyaux gris centraux et la substance blanche profonde. Ces lésions deviennent confluentes et mal limitées(252)



Figure 24 : Image IRM de Snow Balls et atteinte de la Rétine dans le Susac

V.6 MELAS

Le MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes syndrome) est une pathologie mitochondriale caractérisée par des épisodes pseudo migraineux associés à des épisodes d'encéphalopathie réversible. Des signes focaux évocateurs d'accident vasculaires cérébraux sont notés. L'IRM cérébrale met en évidence des lésions de taille importante, multiples, d'aspect vasculaire sans respect de la distribution artérielle, épargnant souvent le lobe frontal et le tronc cérébral.

La spectrométrie à l'IRM met en évidence une augmentation des lactates et l'évolution est rapidement péjorative(253).

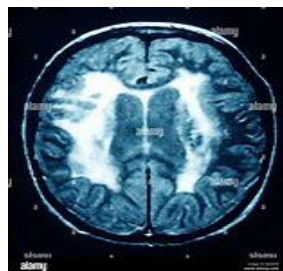


Figure25 : Image IRM du MELAS

V.7. Clippers (Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids)

Il s'agit d'une affection inflammatoire rare curable du système nerveux central, récemment décrite, pouvant évoluer par poussées. Elle touche préférentiellement le tronc cérébral réalisant un tableau de rhombencéphalique, l'IRM cérébrale est très caractéristique devant des hyper signaux T2-Flair avec des prises de contraste ponctiformes et curvilinéaires prédominants au niveau du pont. Ce syndrome est cortico-sensible avec régression des lésions radiologiques(254,255).

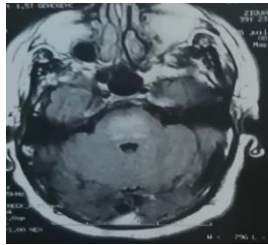


Figure 26 : Lésion du Pont dans le CLIPPERS

VI- Traitement

Une fois le diagnostic de la SEP est établi, la décision thérapeutique doit être précoce et efficace le plus possible. L'ultime objectif est de se diriger vers une thérapeutique personnalisée et ciblée selon les spécificités phénotypiques cliniques et radiologiques de chaque patient. Grâce au progrès scientifiques et les nouvelles connaissances physiopathologiques, plusieurs pistes thérapeutiques prometteuses sont découvertes ces dernières années(256).

La prise en charge est multidisciplinaire, touchant trois volets intimement liés et qui englobe : le traitement des poussées, le traitement de fond selon la forme clinique et le traitement symptomatique en fonction des symptômes gênants de chaque patient.

VI.1 Traitement de la poussée

La poussée de SEP peut régresser spontanément de façon favorable surtout au début de la maladie, en particulier suite aux premiers épisodes de NO, mais dans 70% des cas, elle peut laisser des séquelles permanentes, d'où la nécessité de la détecter et de la traiter dans les plus brève délais.

Il associe le repos à une corticothérapie(Méthyl prednisone) à forte dose par voie intra veineux lente(IVL) de courte durée sans nécessité de passer à la voie orale(152).

- La dose préconisée du Méthyl prednisone est de 1 à 2 gr/j pendant 3 à 5 jours en fonction de la sévérité des signes cliniques, Elle permet d'accélérer la récupération et de réduire la durée de la poussée. Cependant le bolus de corticoïde n'a aucun effet préventif ou sur le handicap à long terme. Le bénéfice est préservé avec l'utilisation de la même dose par voie orale(148), avec des comprimés de 100 mg prouvé par l'étude COPOUSEP offrant un confort au patient et un coût réduit. Cependant, afin d'éviter une banalisation de l'utilisation des corticoïdes ,la poussée doit être validée par le neurologue(257).

Le Bolus de corticoïde se fait en milieu hospitalier avec repos strict, régime hyposodé et pauvre en glucide sur une durée d'au moins 2 heures, associé à un traitement adjuvant pour pallier aux effets secondaires de la corticothérapie. Tel que la supplémentation en calcium, en potassium et une protection gastrique. Devant des poussées réfractaires(10 %) où les patients ne récupèrent pas d'au moins un point sur l'EDSS à 1 mois du traitement ; un 2^{ème} bolus de corticoïde semble être bénéfique (258).

-Les Echanges plasmatiques(EP) : depuis les années 1980, leur utilisation lors des poussées de SEP a été largement démontrée dans des études contrôlées en « cross-over » notamment dans les poussées sévères cortico-résistantes. contrairement à leur effet décevant comme traitement de fond dans la SEP (259,260).Ils peuvent être utilisés d'emblée ou en association au méthyl prednisolone si le pronostic vital est mis en jeu ou dans un second temps si les perfusions de cette dernière étaient jugées insuffisantes(261).

-Les Immunoglobulines (Ig) ont un rôle médiateur de l'immunité humorale, leur utilisation reste controversée dans la poussée de SEP. Elles sont moins utilisées malgré des résultats prometteurs décrites dans quelques séries (262) notamment dans des formes cortico-résistantes associées à une atteinte du système nerveux périphérique, mais les études systématiques n'ont pas été concluantes(263).

VI.2 Traitement de fond

Au cours de ses dernières années, il y a eu une grande évolution dans la prise en charge thérapeutique de la SEP pour les formes RR et progressives, rendant le choix encore plus difficile. Car cela nécessite de bonnes connaissances cliniques, physiopathologiques et radiologiques, afin de répondre au mieux aux besoins de chaque patient. Désormais, la classification des phénotypes de la SEP basée sur l'activité et la progression conditionne nos choix thérapeutiques pour une efficacité ciblée (154).

La tendance récente d'instaurer un traitement de fond le plus précocement possible au stade de CIS voir au stade du RIS, semble une opportunité pour éviter le passage à une forme active ou vers la progression de la maladie.

Selon leur mécanisme d'action, il existe actuellement deux catégories de traitements de fonds de la SEP :

- ✓ **Les thérapies de maintenance** : leur effet est chronique, maintenu dans le temps pour une efficacité durable. L'effet sur le système immunitaire n'est présent que lorsque le traitement est administré de façons continues et disparaît à l'arrêt. Tel que le rôle des immunomodulateurs (Interférons Béta et Acétate de Glatiramère) et les immunosuppresseurs (Natalizumab, Ocrélizumab, Fingolimod).
- ✓ **Les thérapies de reconstitution immunitaire(IRT)** : ce sont des traitements de courte durée, aboutissant à un changement qualitatifs dans la fonction immunitaire, ce qui permettra une efficacité durable sans recours à une reprise systématique de traitement. Il existe les IRT sélectives visant l'immunité adaptative tel que l'effet avec la Cladribine et l'Alemtuzumab ou non sélective impactant à la fois l'immunité innée et adaptative tel que l'effet de la Mitoxantrone et la transplantation de moelle osseuse(TMO) (154).

Selon le degré d'efficacité, on distingue deux catégories :

VI.2.1 Les traitements dits de premières lignes ou de plateformes

Ce sont les premiers traitements ayant été recommandés dans la SEP RR à savoir les Interférons β et l'acétate de glatiramère(AG) qui ont montré une efficacité réelle, mais modérée de 30% sur le TAP versus placebo. Ce qui a

permis de ralentir l'aggravation du handicap à court terme presque équivalant pour toutes les molécules(5).

1- Interféron Béta

C'est une classe thérapeutique Indiquée dans le traitement des SEP RR, CIS et les SEP SP avec 03 molécules :

- L'IFN β -1b non glycosylé (IFN-b-1b s/c 1j/2), est produit par Escherichia coli.

-L'IFN β 1a glycosylé (IFN-b-1a IM 1 fois par semaine ou s/c 3 fois par semaine), ils diffèrent de deux acides aminés de l'IFN β -1b, produit à partir des cellules ovariennes d'hamster et a une structure identique à celle de l'IFN-b naturel humain.

Leur mode d'action est d'inhibé l'activation et de la prolifération des cellules T, l'apoptose de cellules T auto-réactives et la modulation des cytokines (264).

Ces traitements injectables offrent un profil de tolérance correct avec toutefois des réactions possibles aux points d'injections ainsi que des effets systémiques, essentiellement le syndrome pseudo-grippal. Pour ces dernières molécules, une surveillance biologique s'impose, portant sur la numération formule sanguine(NFS), la fonction hépatique et thyroïdienne.

-L'interféron pégylé est un Interféron béta 1 a, utilisé en injection s/c chaque 15 jours, les résultats de l'étude ADVANCED ont montré une réduction de 37% des poussées, 33 % du risque du handicap à 3 mois et 41% à 6 mois avec une diminution de 66% les lésions GAD+ avec les mêmes effets secondaires et les contres indications que les interférons(265).

2-Acétate de Glatiramer(AG)

L'AG est un peptide de synthèse, copolymère¹, comprenant quatre acides aminés naturels : acide L-alanine, L- lysine, L-glutamique et L-tyrosine avec un ratio de 4,5/3,6/1,5/1 et une longueur moyenne de 40 à 100 aminoacides(266).

La dose est de 1 inj de 40 mg*3/semaine en S/C. Il est indiqué dans la forme RR et le CIS, permettant une réduction de 29% du TAP (Johnson et al, 1995), 35 % du nombre de lésions Gd+ (Comi, 1999). Il n'a pas d'indication dans la forme PP.

Généralement bien toléré, cependant des réactions allergiques sont fréquentes dans environ 15 % des cas. Des réactions d'hypersensibilité immédiate (flush, polypnée, oppression thoracique, anxiété) sont transitoires et d'évolution bénigne, il est utilisé depuis 2002(267).

3- Di-méthyl-fumarate (DMF)

Le DMF exerce son action via le facteur nucléaire (erythroid-derived 2)-like2 (Nrf2)inhibant notamment l'expression des cytokines pro-inflammatoires (185,268). Son efficacité est probablement supérieure aux traitements de première génération presque équivalente au Fingolimod(269,270). Il est globalement assez bien toléré en dehors des bouffées congestives et/ou gastralgies qui nécessitent parfois l'arrêt chez certains patients. Une surveillance hépatique et surtout de la lymphopénies est nécessaire afin de pallier aux risque des infections graves dont la plus redoutable est la leuco-encéphalopathie multifocale progressive(LEMP)(268).

C'est des comprimés de 120 et 240 mg, la dose initiale recommandée est de 120 mg*2/j pendant 07 jours puis 240 mg*2/j.

4-Teriflunomide

Premier métabolite du flunomide, inhibiteur de synthèse de la pyrimidine et de la capacité des cellules T et des cellules B à pénétrer dans le SNC. Il diminue d'environ 30 % le TAP versus placebo. Sa tolérance est correcte en dehors des troubles digestifs mineurs, une lymphopénie légère et une potentielle toxicité hépatique, nécessitant une surveillance hépatique et hématologique stricte les 6 premiers mois du traitement (271).

VI.2.2 Les traitements dits de haute efficacité

1- Fingolimod

Le Fingolimod est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate(S1P), agissant en séquestrant les lymphocytes dans le thymus et les ganglions lymphatiques, empêchant leur circulation au niveau périphérique ce

qui induit donc une lymphopénie virtuelle, diminuant le risque de transmigration des lymphocytes dans le SNC(272,273).

Il est indiqué dans la SEP-RR active depuis 2011, c'est le premier traitement par voie orale autorisé chez les enfants à partir de 12 ans. Ce sont des cp à 0,5 mg, donné à la dose de 0.5 mg/j pour l'adulte et 0.25 mg/j pour l'enfant. Son efficacité est supérieure à l'interféron bêta-1A sur les TAP et les lésions radiologiques(274).

Le risque de LEMP est plus rare. Cependant le risque des infections sévères a été rapporté, liés vraisemblablement à la lymphopénie réactionnelle. Enfin, il faut signaler que le Fingolimod diminue la réponse vaccinale, y compris contre le SARS-CoV-2, ce qui incite à pratiquer une sérologie post-vaccinale aux patients traité par ce produit pour confirmer leur statut sérologique(275).

2- Natalizumab

C'est un anticorps monoclonal ciblant la chaîne alpha-4 de l'alpha-4 bêta-1 intégrine portée par les lymphocytes et leur permettant d'interagir avec la vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), protéine de surface des cellules endothéliales du cerveau et de la moelle épinière. Ce qui empêche la transmigration lymphocytaire au niveau du SNC (276), et permet de réduire de 42 % le risque d'aggravation du handicap et 68 % du risque de poussée à un an (277,278). L'effet secondaire majeur est la LEMP surtout au-delà de 2 ans de traitements, ce risque est majoré par l'exposition aux immunosuppresseurs ultérieure, nécessitant la réduction de la durée du traitement.

Cependant un monitoring radiologique bien établi en fonction de l'index de la sérologie du virus JC permet de réduire considérablement ce risque (279) (280).

Le Natalizumab peut être utilisé en première intention chez les patients présentant une SEP RR sévère et d'évolution rapide, qui était définie par la survenue de 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale, ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure(278).

3- Les anti CD20

-Ocrélizumab C'est un AC monoclonal anti-CD20, ayant une action sélective sur les LB. Il diminue significativement le TAP, l'aggravation du handicap neurologique et l'apparition de nouvelles lésions T2 à l'IRM encéphalique sur 96 semaines versus Interférons. Il est indiqué dans les formes RR, SP et PP avec activité inflammatoire en première ou en deuxième intention(281). Il a une bonne tolérance même si le risque d'hypo-gammaglobulinémie à moyen terme augmente le risque des infections opportunistes notamment la LEMP. Il faut noter que le calendrier vaccinal doit être respecté avant le début du traitement(275).

- L'Ofatumumab

C'est un AC monoclonal antiCD20 ayant le même mécanisme d'action et les indications que l'Ocrélizumab mais utilisé par voie sous cutanée. Son efficacité est supérieure au Teriflunomide sur le TAP, l'aggravation du handicap et les paramètres d'inflammatoires radiologiques(282). On note des taux d'infections supérieures mais des réactions systémiques mineures lors des injections(278).

4- Le Siponimod

C'est un modulateur sélectif du récepteur S1P (283) qui a un mécanisme d'action semblable à celui du Fingolimod, avec une plus grande sélectivité des récepteurs S1P, d'une pénétrance plus élevée de la BHE et d'une demi-vie plus courte, ce qui permet le rétablissement rapide du nombre de lymphocytes à 10 jours de l'arrêt du médicament(284). Il a été approuvé par la FDA pour le CIS, la forme RR et SP active à la dose de 2 mg/jour par voie orale, réduisant ainsi les nouvelles lésions T2 et Gad+ de 72 % par rapport au placebo à 6 mois(283,285), et maintenu à 24 mois(286). Avec une titration de dose sur 10 jours dans l'étude d'extension sans bradycardie symptomatique rapporté. Cependant dans l'essai EXPAND une réduction de 55 % du taux de rechute de chez les patients atteints de SEP-SP(287). Des effets indésirables sont possible tel que l'élévation des enzymes hépatiques, l'œdème maculaire, l'hypertension, les convulsions et la réactivation de la varicelle-zona(287).

5- La Mitoxantrone

C'est un immunosuppresseur cytotoxique, utilisé dans le traitement du cancer du sein. Dans la SEP, il est utilisé comme un traitement d'induction sur 6 mois, suivie de l'utilisation d'un immunomodulateur conventionnel (288). Il a démontré une efficacité notable sur les formes agressives (au moins 2 poussées cliniques ou 1 poussée clinique avec prise de contraste à l'IRM ou présence de nouvelles lésion sur la séquence T2 à 12 mois).

Cependant son utilisation au long cours reste limitée par sa cardio-toxicité et le risque de leucémies qui ont été décrits, limitant donc son utilisation en pratique courante (289,290).

6- La Cladribine

C'est un analogue purique qui par un mécanisme complexe agit en ciblant le système immunitaire adaptatif, elle inhibe notamment les LT(291). Sa posologie est originale puisqu'il comporte deux phases de traitement à un an d'intervalle, sans relais par un autre immunomodulateur. Des « rémissions » de plus de 5 ans ont été rapportées. En raison de sa haute efficacité, notamment sur les formes à haute activité inflammatoire, et du fait de ses propriétés immunosuppressives(292), il est indiqué dans les formes très actives de SEP-RR si échec des alternatives thérapeutiques ou inéligibles à ces dernières. La lymphopénies prolongées mais réversibles, constitue un risque majeur sous traitement ce qui expose le patient à des infections virales du groupe Herpès, d'où la nécessité d'une prophylaxie en début de traitement(293).

7- Traitements utilisés hors AMM

- **Le Rituximab**

C'est un anticorps anti-CD20, analogue à l'Ocrélizumab (294) utilisé comme alternative possible chez les patients ne pouvant pas bénéficier du Natalizumab; en raison de leur statut sérologique du virus JC et du risque de la réactivation inflammatoire sévère après son arrêt(295).

- **Azathioprine**

L'azathioprine(AZA) est un immunosuppresseur à large spectre, prescrit bien avant l'arrivée des IFN-bêta pour la gestion de la SEP. Elle était testée à la dose de 2 à 3 mg/kg /jour dans les formes RR ou SP. Les modifications moyennes du score EDSS à 1, 2 ou 3 ans n'ont jamais été significatives cependant la probabilité d'être libre de poussée à un an était décrite dans la plupart des études(296). Les effets indésirables rapportés sont la leucopénie, les troubles digestifs et les anomalies hépatiques. Le risque cancérigène en particulier hématologiques dose dépendant(297).

- **Méthotrexate**

C'est un immunosuppresseur non spécifique, un analogue du Folate qui entraîne une inhibition pseudo-irréversible de la dihydrofolate réductase, enzyme clé de la synthèse des acides nucléiques. Il est largement utilisé en rhumatologie dans la polyarthrite rhumatoïde (PR). Son utilisation dans la SEP est limitée aux formes progressives lorsque la fonction des membres supérieurs est encore satisfaisante.

Mais cette utilisation est off-label en l'absence de toute autorisation. Une étude qui a été publiée en 1995(298), la dose est de 7,5 mg/semaine pendant deux ans, Il n'y avait pas d'effet sur le TAP mais la charge lésionnelle T2 était réduite avec une nette performance des patients au test des neuf trous (299).

- **Cyclophosphamide**

L'étude PROMESS a mis en évidence que l'utilisation de fortes doses de cyclophosphamide (CPM) en IV dans les SEP progressives n'a pas d'intérêt. Mais son administration en IVL chaque 2 mois chez 256 patients SEP-SP ; à deux ans du traitement, 38 % des patients sont restés stables contre 24 % du groupe non traité. Les effets secondaires à type d'aménorrhée, des infections urinaires, de troubles digestifs et surtout des cystites étaient fréquents. Cependant les patients ayant une forme PP répondaient moins bien. Il est conseillé de ne pas dépasser 20 g de dose cumulée(152).

9. Transplantation des cellules souches hématopoïétiques (AHSCT)

Elle est utilisée depuis 2017 et constitue une alternative thérapeutique, dont l'indication est désormais validée en 3^{ème} ligne dans la SEP agressive, en cas de résistance d'un ou de plusieurs traitements de fond de haute efficacité(300,301).

10. Nouvelles thérapeutiques

* Frexalimab (FREX) :c'est un anti CD40, le 1er anti CD40 de 2ème génération testé dans la SEP, il pourrait modifier l'activation des LT et LB et les fonctions immunitaires innées et adaptatives. Il a un haut potentiel sans déplétion lymphocytaire. L'étude est en phase 2 dans la SEP-RR, montre des résultats prometteurs (302).

* Evobrutinib : c'est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK),qui a démontré une efficacité clinique dans le traitement de la SEP-RR avec une très bonne tolérance (303).

VI.3 Traitement symptomatique

Le traitement des symptômes gênant est très important, il permet de réduire le handicap, en dehors du traitement de la poussée et du traitement de fond. L'avenir permettra peut-être d'envisager un traitement neuro-protecteur ou même de réparation myélinique.

1- La spasticité

Le Baclofène cp à 10 mg est un anti spastique, la dose initiale est de 5 mg /j puis on augmente progressivement jusqu'à une dose maximale de 80mg fractionnée sur la journée selon le besoin. Les fortes doses sont souvent limitées par la présence d'effets secondaires digestifs gênants et évitées s'il existe des crises convulsives non contrôlées.

Le traitement de toutes les épines irritatives (escarres, infections, constipation) par voie orale ou locale permet de réduire la spasticité, avec un bénéfice supérieur s'il est associé à une rééducation physique adaptée.

Le diazépam et la Gabapentine peuvent être aussi efficace au dépend de leur effet sédatif.

L'efficacité de la Tizanidine qui est un agoniste alpha 2-adrénergique central a été établie versus placebo dans la SEP, Il peut être prescrit sous forme de comprimés sécables à 4 mg (Sirdaludt) en commençant à 2 mg trois fois par jour jusqu'à une dose moyenne de trois à six comprimés par jour (dose maximale : 36 mg /j).

Le Dantrolène (Dantrium*) reste moins efficace que le Baclofène.

En cas de spasticité non contrôlée par ces substances, les corticoïdes intraveineux peuvent permettre de la réduire à court terme.

Le Baclofène en intra thècal est indiqué chez les patients qui gardent une possibilité de la marche mais avec une spasticité rebelle, un peu moins pour les patients grabataires (304).

L'injection de toxine Botulinique locale en intra musculaire permet de réduire les spasticités asymétrique et sévère qui ne répondent pas au traitement par voie générale. La durée maximale de l'effet est de 16 semaines. Le recourt à la neurotomie ne sera indiqué que si le patient présente des déformations sévères.

Des exercices de lutte contre la spasticité sont souvent utiles en début de séance (eau glacée, « coldpacks », mouvements passifs inhibiteurs de type Bobath, étirements et positionnements). En période de chaleur, une douche ou un bain froid, par leur effet favorable sur la conduction, peuvent faciliter le déroulement de la séance. la balnéothérapie est proposée pour lutter contre les troubles de la coordination(305,306).

2-Traitement de la douleur

Pour la névralgie du trijumeau ou des douleurs neurogènes paroxystiques, les antiépileptiques à savoir la Carbamazépine, le Clonazépam ou le Valproate de sodium peuvent être utilisés. Le signe de Lhermitte, les dysesthésies gênants et/ou persistants, répondent à la Gabapentine (cp à 300 et 400mg) généralement bien tolérée, et la dose utile peut aller jusqu'à 2400mg/j.

Le Tramadol à libération prolongée (150 à 200 mg /12h) et les tricycliques (Clomipramine, Amitriptyline) sont utiles contre les douleurs neurogènes

continues surtout à type de brûlures. Cependant la morphine par voie orale est rarement efficace, le cannabis per os été efficace(307).

Les effets de la neurostimulation médullaire sont mal connus dans cette maladie. Les douleurs des spasmes toniques sont traitées par les antiépileptiques (Clonazépam) ou les antispastiques. Les douleurs iatrogènes causées suite aux Interférons par exemple peuvent s'améliorer par la prise d'antalgique ou d'anti inflammatoire(68).

3. Rééducation fonctionnelle et Activité physique Adapté(APA)

La rééducation doit être centrée sur la qualité de vie des patients, elle a pour but de :

- 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 les séquelles, la spasticité et les troubles vésico-sphinctériens et aussi les escarres.

- Adapter le patient à son environnement, à l'habitat, par l'ergothérapie et une aide psychosociale.

-La rééducation motrice musculaire sera active mais modérée. Elle peut être pratiquée selon des méthodes analytiques ou globales. Avec des programmes récurrents dans des centres spécialisés durant 1 à 3 mois (308).

-Certaines règles de rééducations sont importantes a respecté avec les patients atteints de SEP : a évité lors des poussées, ne doit pas fatiguer le patient et doit s'adapter à son état(309,310).

La mise en place de programme de réentraînement à l'effort (APA), d'endurance en particulier à une intensité de 50 à 70% de la puissance maximale aérobie de 30 minutes, a un impact positif sur la fatigue, la force musculaire et la qualité de vie des patients SEP(306).

4-Troubles vésico-sphinctériens et sexuels

Devant une incontinence urinaire ou une miction impérieuse, les traitements Atropiniques Anticholinergiques sont utiles. Soit les Anticholinergiques purs (Probanthine) ou ceux associant des propriétés myorelaxantes sur le muscle lisse comme l'Oxybutinine 2,5 à 5 mg chaque 8 heures.

Les effets secondaires à surveiller sont la constipation et les troubles de l'accommodation qui ne sont pas constant.

La Toltérodine est mieux tolérée (2 mg /12 h).si l'incontinence est associée à la persistance d'un résidu post-mictionnel, on associe des Auto-sondages(166). L'énurésie peut être contrôlée par l'utilisation de la 1 désamino-8- vasopressine (DDAVP) en spray nasal le soir.

En cas d'hypo contractilité vésicale responsable de la rétention, le respect d'un horaire mictionnel rigoureux peut suffire au début. En cas d'aréflexie du détrusor, il est nécessaire de recourir aux médicaments anti spastiques (Baclofène, Tizanidine) pour agir sur le col vésical, ou aux sympathomimétiques (Urécholine). Mais en cas de rétention chronique, l'apprentissage des Auto sondages est la solution de choix (167).

Le traitement des troubles de l'évacuation rectale nécessite des moyens très limités : selles à heures fixes, lactulose, suppositoires de paraffine avec des mesures hygiéno-diététiques associés à une bonne hydratation.

Une activité physique régulière, la prise d'aliments qui facilite le transit tel que les pruneaux, le miel ..., Ou encore des massages abdominaux, peuvent être suffisants.

L'auto-lavement régulier à l'eau tiède: permet une évacuation indolore devant une constipation très importante et résistante aux thérapeutiques précédentes.

Les troubles de l'érection peuvent être améliorés par les sildénafil, Tadalafil, Vardénafil en l'absence de contre-indication cardiologique, associées à une prise en charge psychologique et sexologique spécialisée. Chez la femme les gels lubrifiants vaginaux peuvent aider(68).

5-Tremblement

L'efficacité des bêtabloquants, la Primidone, le Clonazepam dans le tremblement d'attitude gênant restent modérée à médiocre. Si le tremblement est invalidant, on peut proposer : l'isoniazide (800-1200 mg/ j), Glutéthimide, Tétrahydrocannabinol, L-tryptophane, buspirone à forte dose. La Thalamotomie a été utilisée pour traiter les formes unilatérales avec de bons résultats à court terme, mais elle expose à un échappement et parfois à des complications neurologiques. Dans les formes unilatérales, la stimulation du noyau ventral intermédiaire (VIM) thalamique a été proposée (311).

6-Fatigue

La fatigue constitue un élément majeur du handicap dans la SEP(166). l'exercice régulier et l'APA en dehors des poussées semblent réduire significativement la fatigue(312).

La vitamine C à 1 gr /j le matin où l'Amantadine cp à 100 mg à la dose de 100 mg*2 /j pourrait réduire son intensité. L'Adrafinil : à la dose de 1 à 2 cp/j : le matin et à midi s'il existe un trouble de la vigilance diurne. La L-Carnitine à la dose de 2 g / jour per os, a un bénéfice supérieur par rapport à l'Amantadine et le Sulbutiamine s'il existe des signes associés de dépression(174).

7- Traitement des troubles thymiques et cognitifs

Devant une dépression, la psychothérapie de soutien peut être efficace, en particulier la thérapie de groupe, soulignant ainsi le rôle des associations. Parfois, le recours à l'Amitriptylline à faibles doses (25-50 mg) ou la L-dopa, la Fluoxétine ou la Fluvoxamine (100 mg en une prise le soir) peuvent être efficaces sur le rire spasmodique. Cependant il n'y a pas de traitement de l'euphorie.

Les troubles anxieux peuvent être traités par les benzodiazépines, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou la Buspirone, les tricycliques sont à éviter. Le traitement des troubles de la mémoire par des programmes d'entraînement mnésique reste limité à des centres spécialisés (170).

8-Supplémentation en vitamine D

La supplémentation en vitamine D3, à dose modérée (entre 2000 et 4000 UI /j) doit être entreprise, elle permet de corriger l'insuffisance en vitamine D de la plupart des patients SEP, sans risque d'hypercalcémie. Il semble avoir aussi un effet clinique bénéfique notable sur la phase inflammatoire de la maladie, la supplémentation par 100000UI/ mois semble réduire 80.4% des TAP selon un essai clinique(313).

9- Autres

La Fampridine cp à 10 mg, la dose recommandée est de 10mg*2/j

C'est un inhibiteur des canaux potassiques, elle permet de prolonger la repolarisation et donc d'améliorer la formation du potentiel d'action dans les axones démyélinisés. Cela pourrait potentiellement agir sur la vitesse de la marche et l'ataxie.

La Biotine où la vitamine B8 semble pouvoir stimuler les oligodendrocytes, et de ce fait améliorer la clinique des patients atteints de SEP-SP par un effet de réparation neurologique. Il est utile aussi de supprimer les facteurs aggravants tel que l'arrêt de fumer, perdre du poids, les bains froids peuvent améliorer l'état neurologique du sujet pendant quelques heures en cas d'effets de la chaleur. les crises toniques paroxystiques, dysarthrie et ataxie, diplopie, déficit, etc., peuvent être améliorés par les Anti comitiaux(68).

Partie pratique

Matériels et Méthodes

I.Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive et analytique longitudinale s'étendant sur une période de 05 ans, allant du 1^{er} Janvier 2016 jusqu'au 31 Décembre 2020 au niveau de la wilaya de Constantine.

II. Population de l'étude

II.1 Critères d'inclusion

Nos critères d'inclusion étaient :

- Les patients diagnostiqués entre le 1 Janvier 2016 et 31 Décembre 2020.
- Toutes formes cliniques confondues.
- Tout âge confondu.
- Les patients résidants dans la wilaya de Constantine.

II.2 Critères de non inclusion

- On n'a pas retenu les patients SEP résidants hors de la wilaya de Constantine ainsi que les patients originaire des autres wilayas et résidant récemment à Constantine.
- Les patients ne répondant pas aux critères de diagnostic de SEP chez qui le diagnostic n'était pas jusque là retenu.
- Les patients originaire de Constantine mais non habitant dans la région depuis leur naissance.

III. Contexte de l'étude

- Le diagnostic de SEP était établi au service de neurologie de Constantine sur les critères de Mc Donald 2010 (21) pour les patients diagnostiqués avant 2018, et de Mc Donald 2017 (4) pour ceux diagnostiqués après 2018 sans faire une restriction sur l'âge ou la forme clinique.
- Seule les patients résidents à Constantine étaient recrutés suite à des hospitalisations au service de neurologie de Constantine, ou bien des patients vus en consultation spécialisée en pathologie inflammatoire. On recense environ 950 patients SEP des différentes wilayas de l'Est Algérien dans notre

consultation. Ces patients sont recrutés en collaboration étroite avec les neurologues du secteur publique et libéral de la wilaya de Constantine et toutes les consultations de SEP à l'échelle nationale ; ainsi que ceux orientés par les différents spécialités, principalement les ophtalmologistes, les internistes, les radiologues, les MPRs, les rhumatologues ainsi que les médecins généralistes.

➤ **Contexte géographique de la wilaya de Constantine**



Figure 27: Localisation de la wilaya de Constantine

➤ **Présentation de la wilaya de Constantine**

Constantine est une vieille ville, c'est la métropole du nord-est de l'Algérie. La wilaya compte plus de 1300 000 habitants (registre national de l'ONS 2023)(314), occupant donc la 10^{ème} place en terme de population en Algérie, elle est l'une des plus importantes de l'Algérie (315) C'est la ville des ponts suspendus, qui a été construite sur un rocher de plus de 600m d'altitude, entourée de profonds ravins, traversée par le Rhumel. Sa géographie est unique, ce qui a nécessité la construction de nombreux ponts. Sur 36° 17 '00" au Nord, 6°37'00" à l'Est, elle occupe une position géographique centrale entre le Tell et les Hautes Plaines, au croisement des

grands axes nord-sud (Skikda-Biskra) et Ouest-Est (Sétif-Annaba). elle assure des fonctions supérieures notamment culturelles et industrielles(316).

Constantine se situe à 431 km à l'Est de la capitale Alger, Elle occupe une superficie de 2.187 Km².

Le climat de la wilaya de Constantine est méditerranéen avec des températures à fortes amplitudes. La moyenne pluviométrique varie de 500 à 700 mm³ /an. Elle est froide en hiver, atteint jusqu'à -6 °C, et chaude en été avec des pics de chaleurs allant jusqu'à 47 °C.

La ville « des aigles » dispose d'une zone agricole prospère et diversifiée.

Elle assure aussi des fonctions supérieures surtout culturelles et industrielles,

La wilaya est sub divisée en 6 Daïras et 12 Communes qui sont : Constantine, Ouled Rahmoune, El Khroub, Ain Abid, Ibn Badis, Ain Smara, Ibn Ziad, Hamma Bouziane, Didouche Mourad, Messaoud Boujeriou, Beni H'midene et Zighoud Youcef.

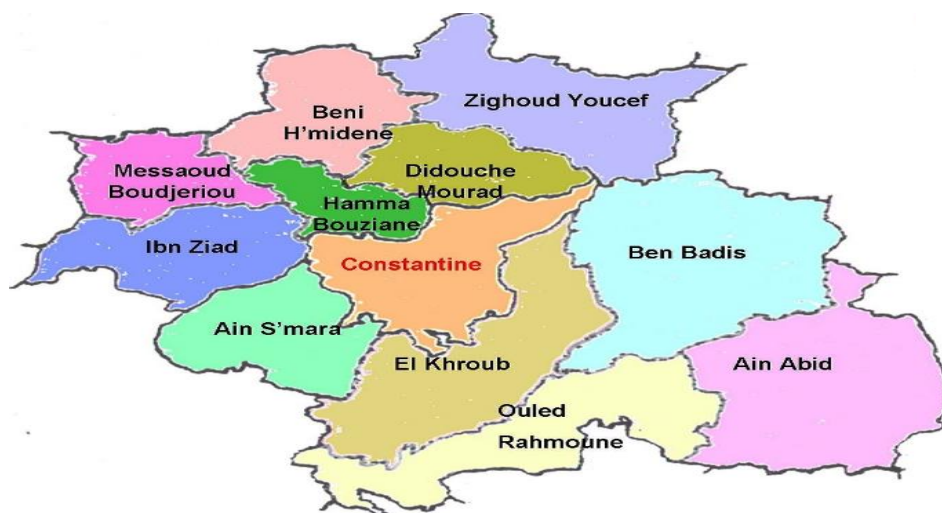


Figure 28 : Présentation cartographique des communes de la wilaya de Constantine

Les structures de santé sont au nombre de 5 hôpitaux entre CHU et EHS et 05 EPSP où il existe au moins un médecin neurologue.

IV. Données à collecter

Notre étude a évalué uniquement les patients SEP issu de la wilaya de Constantine, suivis en consultation spécialisée en pathologie inflammatoire.

Cette évaluation était établie sur plusieurs étapes :

-Recueil des informations spécifiques au patient sur une fiche technique à partir d'un interrogatoire minutieux, un examen clinique complet lors de la première visite et au cours des consultations de suivies chaque 3 mois sur une durée minimale de 2 ans.

* Description de la fiche technique :

- Identification du patient par le nom, le prénom et la date de naissance.
- Le diagnostic positif et la forme clinique : basé sur les signes cliniques et la pratique d'une IRM cérébro-médullaire de 1.5 Tesla au moins, avec les protocoles spécifiques dédiés à l'analyse d'une maladie démyélinisante.
- L'état initial du patient par l'EDSS à l'aide de l'échelle de Kurtzke.
- Evaluation du SDMT à la première consultation (T1) au moment du diagnostic et à 2 ans d'évolution (T2).
- Le diagnostic se fait après élimination des autres diagnostics différentiels, par des bilans biologiques, l'analyse du LCS est effectuée pour aider à établir un diagnostic de SEP quand les données cliniques et/ ou radiologiques ne sont pas réunis. L'étude du LCS par la technique d'isoélectrofocalisation à la recherche d'une distribution oligoclonale des IgG ou d'une augmentation de l'index IgG (>0.65)
- Les potentiels évoqués visuels sont utiles pour établir le caractère de dissémination dans l'espace une fois cela manque sur le plan clinique ou radiologique.
- Un bilan biologique inflammatoire et immunologique sanguin selon le contexte clinique.
- Evaluation des poussées avant et après traitement se faisait chaque 3 mois sur au minimum 2 ans. En se basant sur l'EDSS 2 semaines après la poussée.

- Le traitement de fond au début par les traitements de plate forme (Les immuno-modulateurs) et au cours de l'évolution avec le recours dans certains cas aux traitements de haute efficacité disponibles.
- Les traitements symptomatiques et la rééducation des patients étaient noté sur la fiche d'évaluation.
- Mentionner les effets secondaires des traitements chez chaque patient. (voir annexe).

V. Déroulement de l'étude

La collecte des données était obtenue par un interrogatoire détaillé incluant :

*Les caractéristiques démographiques et socio professionnelles :

Nom, prénom, sexe, adresse, habitation, situation familiale, facteurs toxiques, la profession, niveau d'instruction, âge du début de la maladie et du diagnostic et facteurs déclenchant des premiers symptômes.

* Les antécédents personnels du patient avec les facteurs de risque à savoir le tabac, l'obésité et le déficit en Vitamine D.

* Les antécédents familiaux de SEP et des autres pathologies auto-immunes.

V.1 Evaluation clinique

-Le tableau clinique initial mono ou multi symptomatique.

-Le ou les signes inauguraux de la maladie : NORB, signes moteurs, ataxiques, signes sensitifs ou du tronc cérébral.

-Détecer l'existence de poussées cliniques et évaluer leur devenir avec ou sans rémission ainsi que la récupération totale ou partielle avec ou sans traitement.

-La forme clinique un CIS, RR (modérément active ou agressive), SP OU PP.

-La présence de signes cliniques gênants : spasticité, dépression, tremblement, troubles sphinctériens, troubles sexuels, troubles cognitifs. Date de début de la maladie et date du diagnostic.

- EDSS au moment du diagnostic.
- Evaluation des EDSS à 12 et 24 mois du début du traitement de fond.
- Evaluation de l'activité clinique à 1 an et à 2 ans par le nombre de poussées leur sévérité et leur impact clinique (EDSS et SDMT).
- Evaluation de la progression de la maladie par l'indice de progression (l'EDSS du patient /le nombre d'année d'évolution) (Annexe1 : questionnaire).

V. 2 Moyens paracliniques de diagnostic

L'IRM cérébro-médullaire d'au moins 1.5 Tesla qui comporte :

- La date de réalisation, les séquences initiales pour le diagnostic: séquence T1, T1 injecté au Gadolinium avec ou sans prise de contraste, la diffusion, T2, T2 Flair, T2 *
- Les coupes nécessaires sont l'axiale, la sagittale, et la coronale en encéphalique ; l'axiale et la sagittale en médullaire au début du diagnostic (T0), à 1 an (T1) et à 2 ans (T2), et à n'importe quel moment si poussée invalidante.
Evaluation radiologique à 12 et 24 mois (les lésions Gad + et nouvelle lésions T2) évaluation de la progression clinique et radiologique (EDSS à 12 mois et les lésions T2 plus large, black hôles et atrophie cérébrale)
- Ponction Lombar (PL) pour une étude biochimique, bactériologique et parfois immunologique (BOC et synthèse intra-thécale d'IgG si nécessaire).
- PEV et champ visuel et OCT si nécessaire.

V.3 Evaluation thérapeutique

L'évaluation était basée surtout sur la réponse aux traitements de fond: les immun modulateurs par le score de RIO modifié et le traitement de haute efficacité par le le NEDA3 (No Evidence Of Disease Activity).

Ainsi que l'évaluation de l'efficacité des bolus de méthyl Prednisolone par l'EDSS après au moins 2 semaines du traitement.

VI.Méthodes statistiques

VI.1 Saisie des données

La saisie des données a été faite sur un tableau Excel 2010 et SPSS version 26.

La prévalence « P » est la proportion du nombre de cas d'une maladie observée dans un moment donné divisé sur le nombre de la population générale dans la même région.

Le nombre total de la population dans la wilaya de Constantine est tiré des registres nationaux de l'office national des statistiques (ONS) sur les périodes indiquées de chaque année de l'étude.

$$P = \frac{\text{Le nombre de cas observés}}{\text{La population moyenne pendant la période de l'étude}}$$

L'incidence d'une maladie est définie comme étant le nombre de nouveaux cas diagnostiqués sur une période donnée, le taux est calculé en rapportant le nombre de nouveaux cas sur la taille de la population cible, permettant d'évaluer la vitesse d'apparition des nouveaux cas(317).

VI.2 Analyse des données

L'analyse des données a été faite avec les logiciels SPSS version 26.

Les tests statistiques sont :

- Le Khi-Deux test était utilisé pour les variables qualitatives.
- Le test t de student pour les variables quantitatives.
- La méthode de Kaplan Meier pour estimer le délai d'atteinte des scores EDSS 4 et 6 ainsi que les différentes variables prédictives d'apparition de ces derniers.

- le Test F de Fischer-Snedecor et ANOVA pour la comparaison de plusieurs moyennes.
- Certaines analyses statistiques et représentations graphiques ont été réalisées avec le logiciel R (version 4.4.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).
- Les données sont exprimées sous forme de moyenne \pm écart type.
- le seuil de signification était de $P < 0.05$ pour tous les tests.
- COX 2 : ce modèle permet d'évaluer le lien entre la survie (non survenue d'un évènement) et une ou plusieurs variables explicatives (qualitative ou quantitative), dans notre étude, on a évalué la survenue de la progression.

VII. Considérations ethniques

- Pour la réalisation de cette étude on a largement insisté sur la confidentialité des noms des patients et leur identité même au sein des patients appartenant à la même famille.
- Respect de l'éthique dans les décisions thérapeutiques chez chaque patient.
- On n'a aucun conflit d'intérêt avec cette étude.

Résultats

I- Nombre de cas de SEP dans la wilaya de Constantine

Sur 217 patients diagnostiqués SEP dans la wilaya de Constantine, 129 résident dans la commune de Constantine (59.4%), 49 dans la commune d'El Khroub (22.6%), 8 à l'Hamma Bouziane (3.7%), 7 à Zighoud Youcef (3.2%), 5 cas à Didouche Mourad et 5 cas à ouled Rahmoune ,4 cas à Ain Abid, 3 cas à Ibn Ziad(1.4%), et 2 à Messaoud Boudjriou(0.9%), 2 cas à Ain Smara(0.9%) et 2 à Beni H'midene(0.9%).

Tableau 07 : Répartition des cas de SEP selon la commune de résidence

	Effectif	%	% cumulé
Constantine	129	59,4	59.4
El Khroub	49	22,6	82
Hamma Bouziane	8	3,7	85.7
Zighoud Youcef	7	3,2	88.9
Ouled Rahmoune	5	2,3	91.2
Didouche Mourad	5	2,3	93.5
Aïn Abid	4	1,9	95.4
Ibn Ziad	3	1,4	96.8
Aïn Smara	2	0,9	97.7
Messaoud Boudjriou	2	0,9	98.6
Beni Hmidene	2	0,9	99.5
Ibn Badis	1	0,5	100
Total	217	100	100

II. Caractéristiques sociodémographiques et socioprofessionnelles

II.1 Age de début et âge du diagnostic de la maladie

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic dans notre série était de 33.64 ± 10.69 ans (IC 95% 32.14 ;35.12) avec des extrêmes de 12 et 64 ans, alors que l'âge moyen de début de la maladie était de **31.45 ans \pm 10.14** (IC 95% **29.96 ; 32.78**) avec des extrêmes de 10 et 61 ans. Le retard diagnostic était de 2.19 ans.

II.1.1 Tranches d'âge du début

La tranche d'âge du début des signes cliniques entre 20 et 30 ans était la plus représentée dans notre série (34.1%) suivie de la tranche d'âge entre 30 et 40 ans (32.7%).

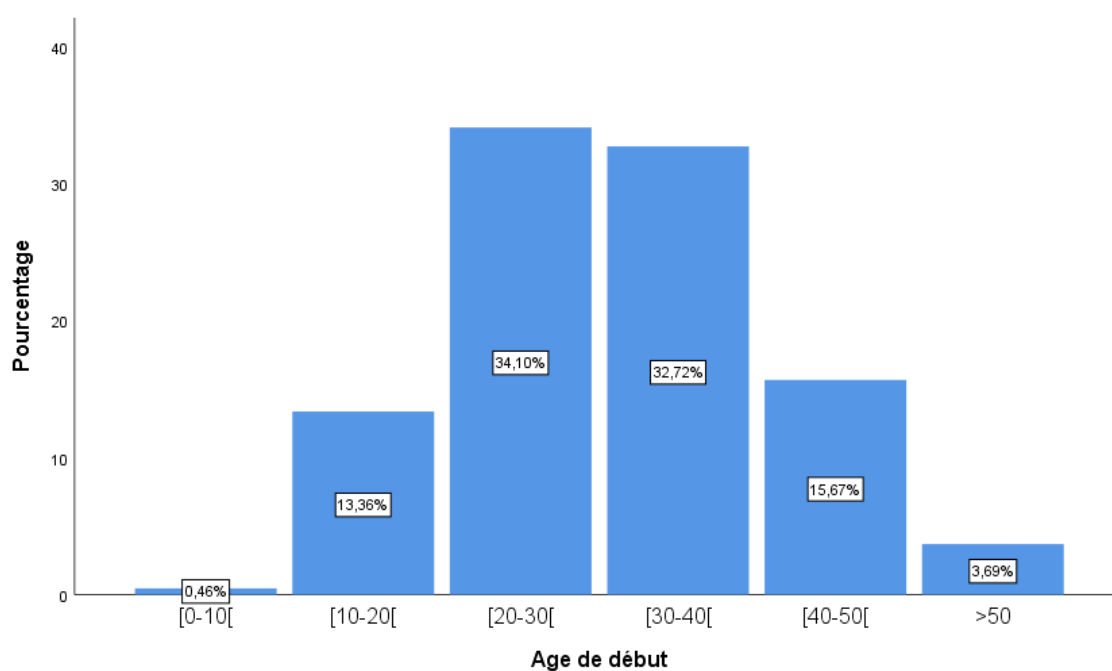


Figure 29: Répartition des cas selon les tranches d'âge du début de la maladie

II.1.2 Tranches d'âge du diagnostic

La tranche d'âge du diagnostic entre 30 et 40 ans est la plus représentée dans notre série (32.7%) suivie de la tranche d'âge entre 20 et 30 ans (30.4%).

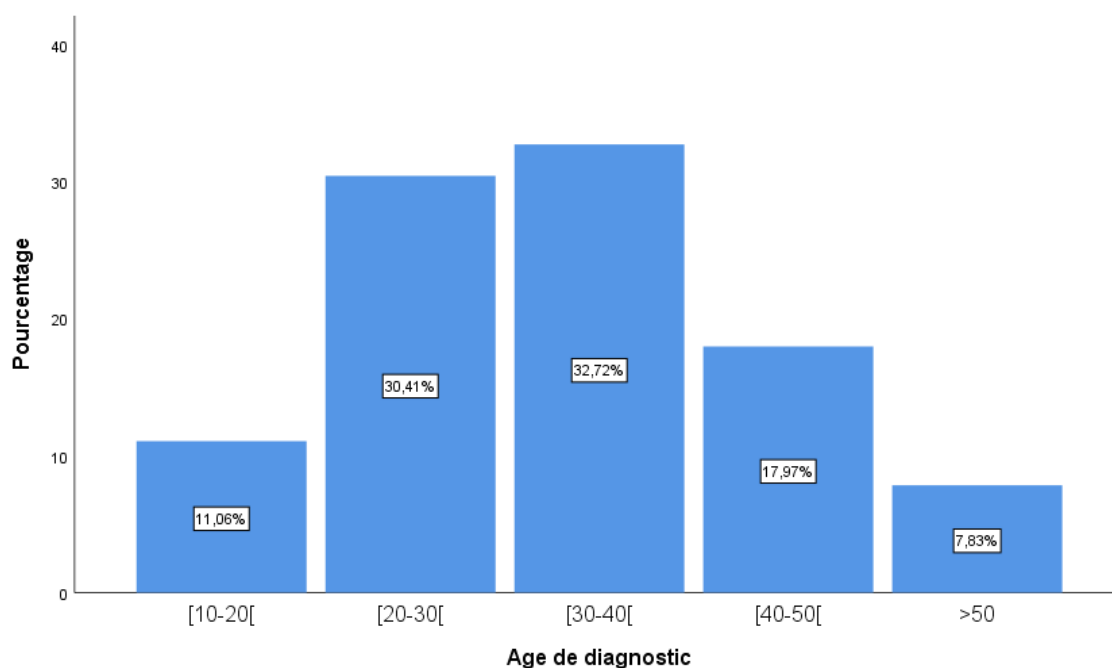


Figure 30 : Répartition selon les tranches d'âge du diagnostic

II.2 Sexe

Dans notre série les femmes sont 3.44 fois plus atteintes que les hommes, 168 femmes (77.42%) et 49 hommes (22.58%), avec le sex-ratio H/F de 0.29.

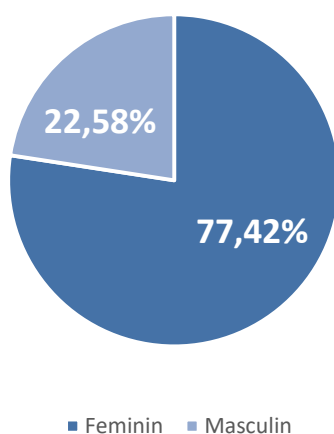


Figure 31 : Répartition selon le sexe

- **Sexe et tranches d'âge du début**

La prédominance féminine était retrouvée dans toutes les tranches d'âge de début de la maladie, **P= 0.906**.

Elle était aussi retrouvée dans toutes les tranches d'âge du diagnostic de la maladie ; Au-delà de 60 ans il n'y avait pas de prédominance de sexe. **P=0.526**

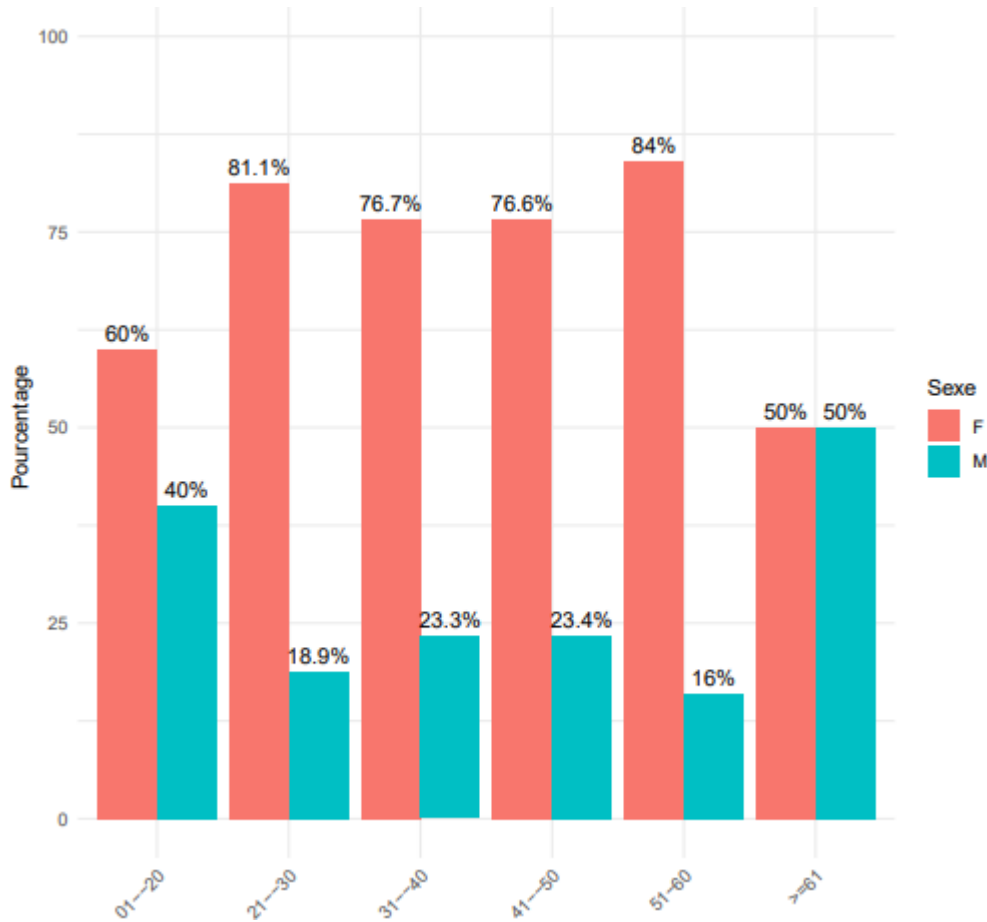


Figure 32 : Répartition des cas selon les tranches d'âge du diagnostic et le sexe

II.3 Etat matrimonial

Dans notre série 50.70% de nos patients étaient mariés au moment du diagnostic, 46.89% étaient célibataires, 2.3% étaient divorcés et 0.92% étaient veufs.

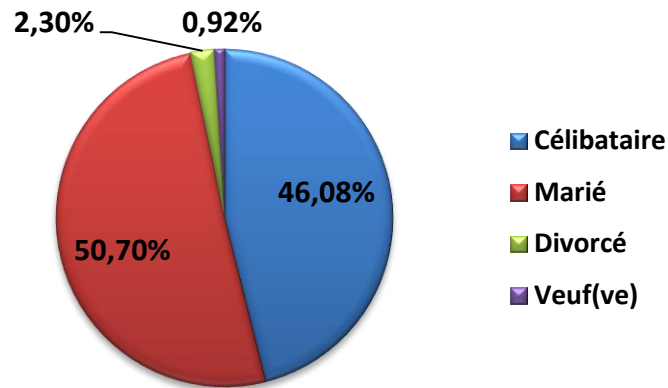


Figure 33 : Répartition selon l'état matrimonial

II.4 Niveau d'instruction

Le niveau d'instruction dans notre population d'étude était secondaire dans 50.5% des cas, universitaire dans 23.6% des cas, un niveau moyen dans 23.1%, et environ 2.8 % des cas avaient un niveau primaire, pas de cas sans niveau d'instruction.

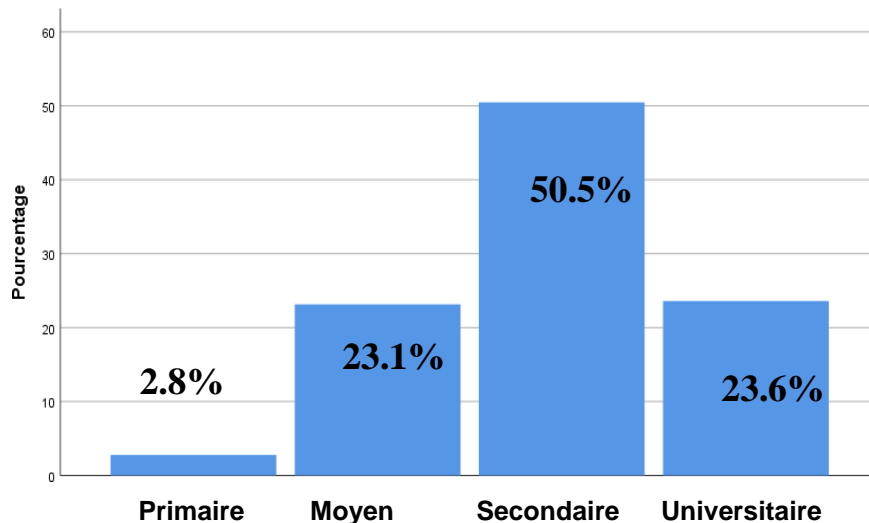


Figure 34 : Répartition selon le niveau d'instruction

II.5 Situation professionnelle

La major partie de nos patients étaient sans profession lors du diagnostic (54.8 %), ils étaient des employés étatiques dans 20.7% et 11.1% étaient étudiants, les commerçants représentaient 5.1%.

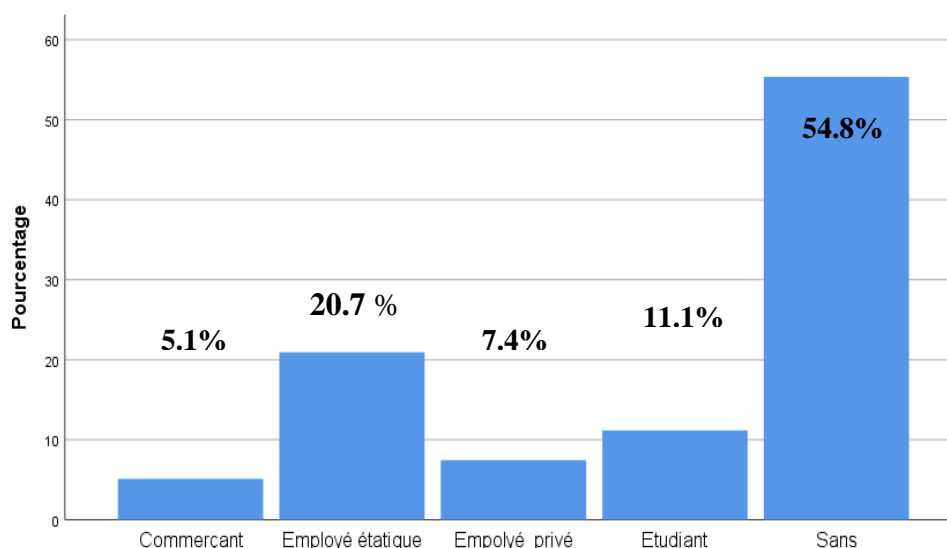


Figure 35 : Répartition selon la situation professionnelle

II.6 Couverture sociale

La majorité de nos patients ont pu bénéficier de la couverture sociale à 100% après l'établissement de leur diagnostic (95.4 %), il reste une minorité (4.6%) qui n'a pas encore reçu sa prise en charge par la sécurité sociale, cependant, ils sont pris en charge par la pharmacie de la structure hospitalière la plus proche de leur domicile en attendant le traitement de leur dossier par la direction des affaires sociales(DAS).

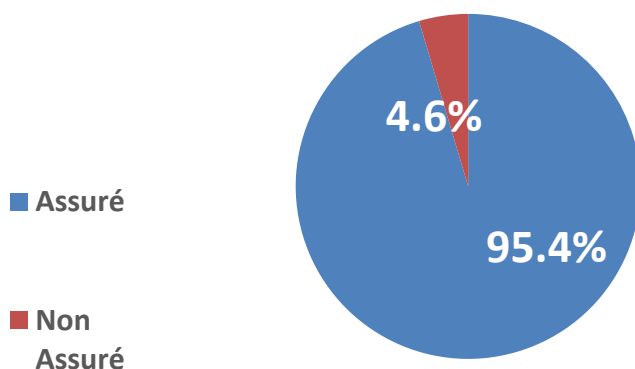


Figure 36: Répartition selon la couverture sociale

II.7 Antécédents personnels et familiaux

II.7.1 Antécédents personnels

Les comorbidités dans notre série étaient retrouvées chez 58.57% des patients.

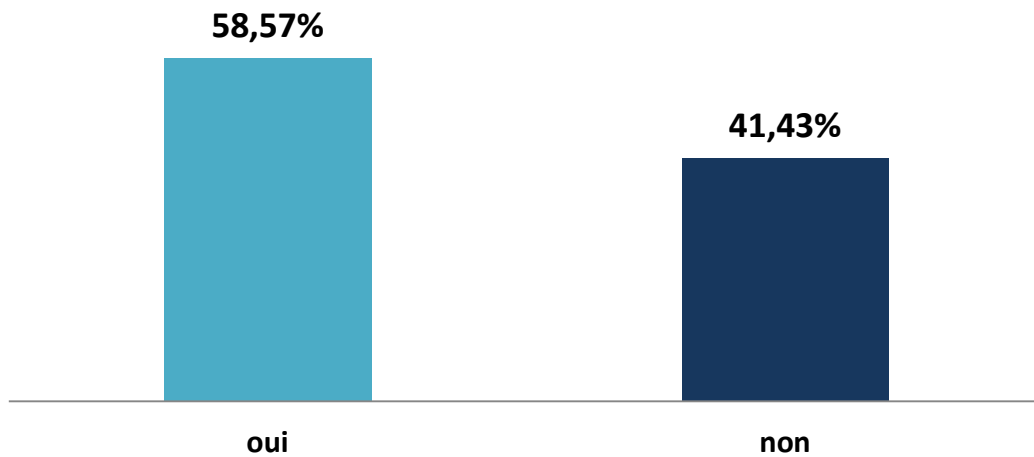


Figure 37 : Répartition selon la présence ou non des antécédents

L'hypovitaminose D était retrouvée dans 43.20% des cas, suivie de l'anémie chronique (14.81%) et de l'hypovitaminose B12 (13.58%).

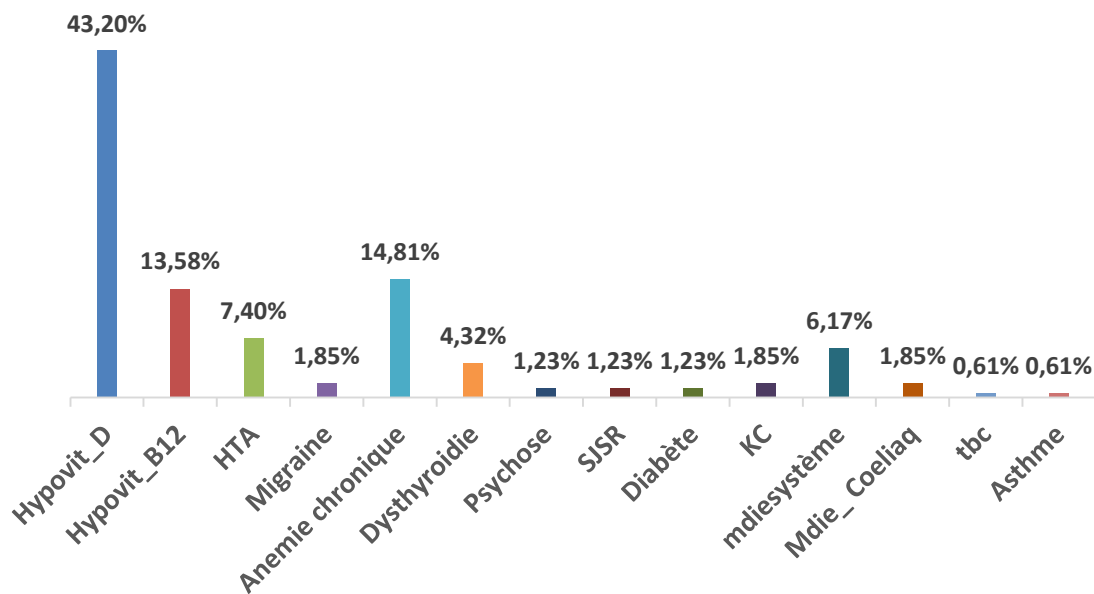


Figure 38 : Répartition selon les antécédents personnels

- **Antécédents et sexe**

L'existence de comorbidités était retrouvée chez 61.3% des femmes et 53.1% des hommes. P= 0.301.

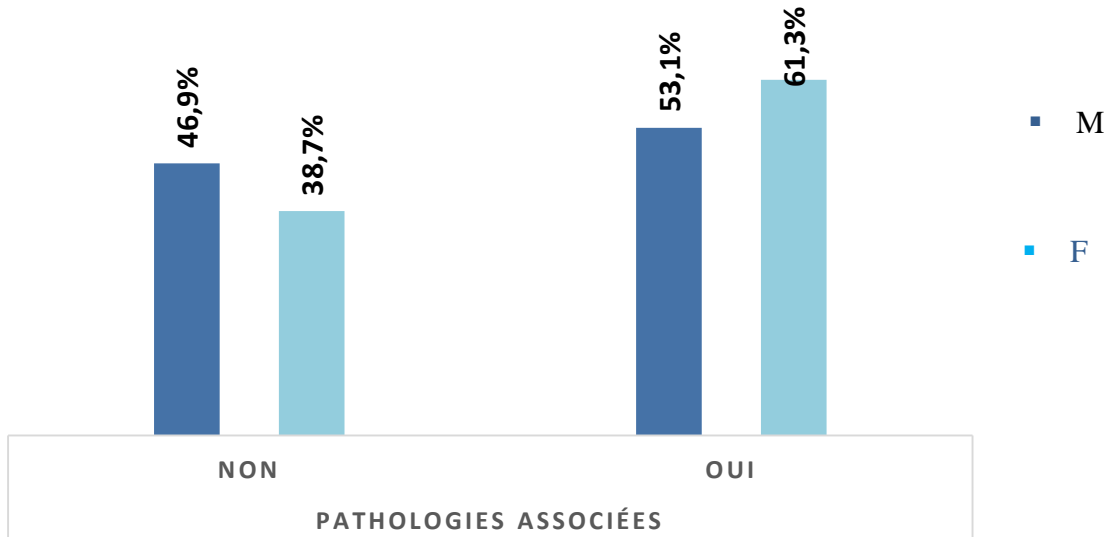


Figure 39: Répartition des pathologies associées et le sexe

- **Antécédents et tranches d'âge**

L'association de SEP avec un antécédent personnel existe à toutes les tranches d'âge, cependant elle est nettement supérieure à partir de 51 ans, mais le pic de fréquence est plus important entre 31 et 40 ans (32.6%). P=0.273.

- **Tabac**

Le Tabagisme était présent chez 25.35% de nos patients dont 7.38% étaient actifs.

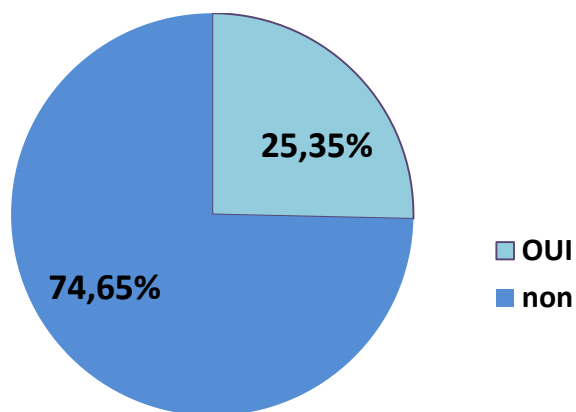


Figure 40 : Répartition selon le Tabac

II.7.2 Antécédents familiaux

Dans notre série, 19 familles avaient au moins 2 cas de SEP. Avec un total de 26 cas recrutés dans notre étude soit 11.98%,(alors que les autres cas ne répondaient pas à nos critères d'inclusion).

Dans ce groupe de SEP familiale: 34.61% étaient des frères ou des sœurs, 23.07% des cousins de 1^{er} degré, 11.53% des neveux ou des nièces.

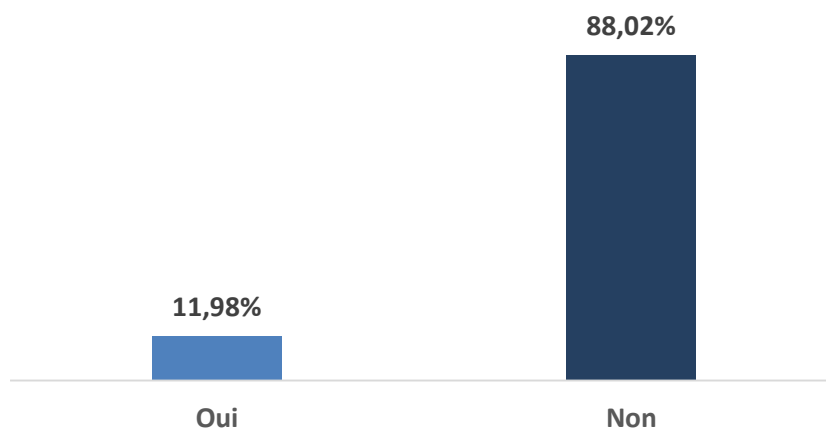


Figure 41 : Répartition selon l'antécédent familial de SEP

Tableau 08: Antécédents familiaux de SEP

Cas familiaux	N	%
Parents	2	7.70%
Enfants	2	7.70%
Fratrie	9	34.61%
Oncles ou tante	2	7.70%
Neveu ou nièce	3	11.53%
Cousin 1 ^{er} degré	6	23.07%
Cousin 2 ^{ème} degré	2	7.70%

II.8 Mois de naissance

Dans notre série, il y a une nette prédominance des patients nés le mois Janvier (23.55%) chez les deux sexes, suivi des patients nés respectivement aux mois de Juin et Avril pour les femmes (8.9%) et aux mois de Février et d'Octobre pour les hommes (10.2%).

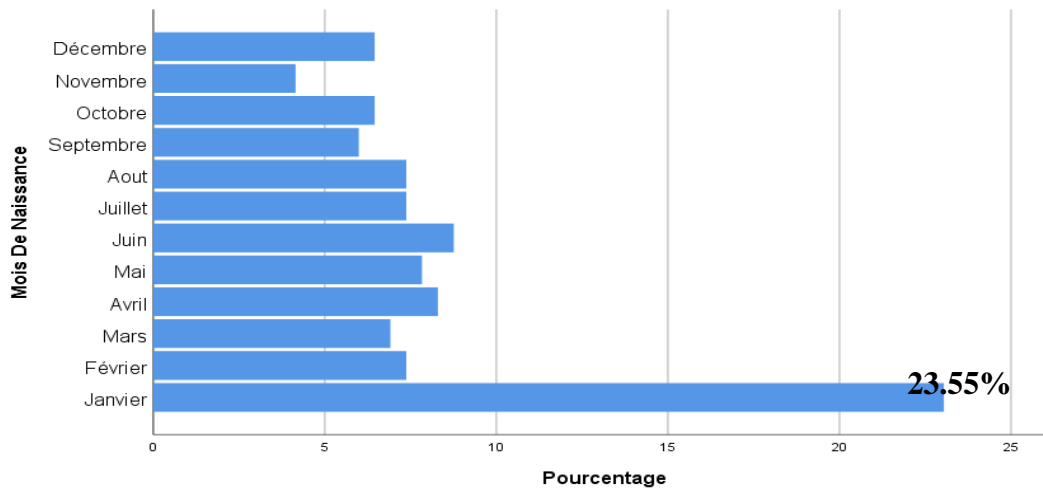


Figure 42: Répartition des cas selon le mois de naissance

II.9 Facteurs déclenchants

Dans notre série 70.5% de nos patients n'ont pas noté un facteur déclanchant spécifique lors de leur premier symptôme clinique et 29.5% ont déclaré un facteur de stress relié à une situation familiale dans (11.1%) , le passage d'un examen important (10.6%), un décès dans la famille(3.7%), ou suite à un accouchement(4.1%).

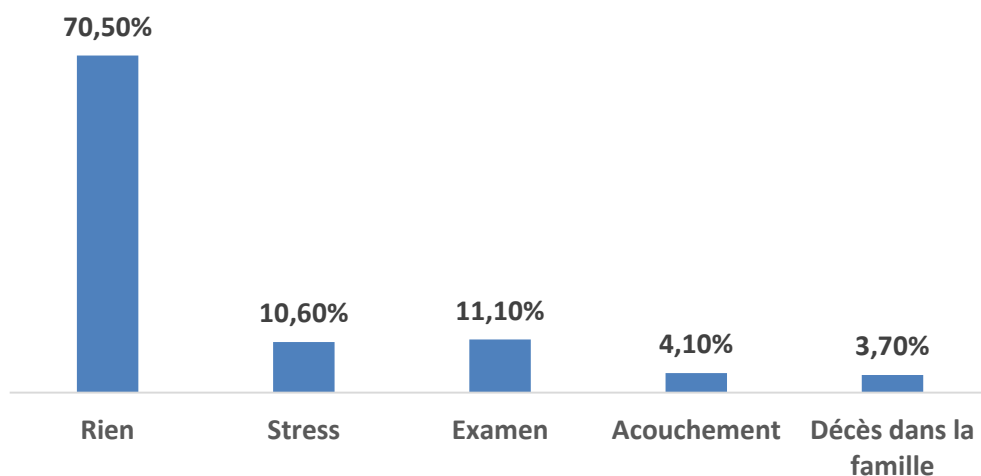


Figure 43 :Facteurs déclenchants de la maladie

III. Prévalence et incidence de la SEP dans la wilaya de Constantine

III.1 Prévalence de la SEP dans la wilaya de Constantine

La prévalence de la SEP dans la wilaya de Constantine est en augmentation croissante de 2016 jusqu'à 2020, elle suit l'augmentation de la population générale allant de 1232075 en 2016 jusqu'à 1310420 en 2020.

$$P(2020) = \frac{643}{1310420} = 49.6 \text{ pour } 100\,000 \text{ H}$$

Tableau 9 : Estimation de la prévalence dans la wilaya de Constantine

Année	population	Nombre de cas	prévalence
2016	1 232 075	469	38.08
2017	1 253 181	510	40.69
2018	1 271 977	559	43.94
2019	1 291 055	603	46.70
2020	1 310 420	643	49.6

III.2 Incidence de la SEP dans la wilaya de Constantine

Le taux de l'incidence dans la wilaya de Constantine varie entre 3.05 et 3.85 et une densité d'incidence de 3.42 cas /100 000 H/an.

Ces chiffres sont issus de la consultation sous spécialisée qui offre une meilleure investigation et orientation des patients SEP. La baisse de l'année 2020 était très probablement liée à la 1^{ère} année de la pandémie du Covid 19.

Tableau 10: Estimation de l'incidence de 2016 à 2020

Année	Population	Nouveaux cas	Incidence/100000H/an
2016	1 232 075	43	3.49
2017	1 253 181	41	3.27
2018	1271977	49	3.85
2019	1 291 055	44	3.41
2020	1 310 420	40	3.05

- **L'incidence selon le sexe**

Le taux de l'incidence en 2020 était de 4.64 cas /100000 H / an chez les femmes et 1.50 cas /100000 H / an chez les hommes.

III.3 Caractéristiques cliniques et para cliniques de la SEP dans la wilaya de Constantine

III.3.1 Caractéristiques cliniques

III.3.1.1 Mode de début de la maladie

Le début mono symptomatique était le plus exprimé avec 85.2% et 14.8%.des patients avaient un mode de début poly symptomatique.

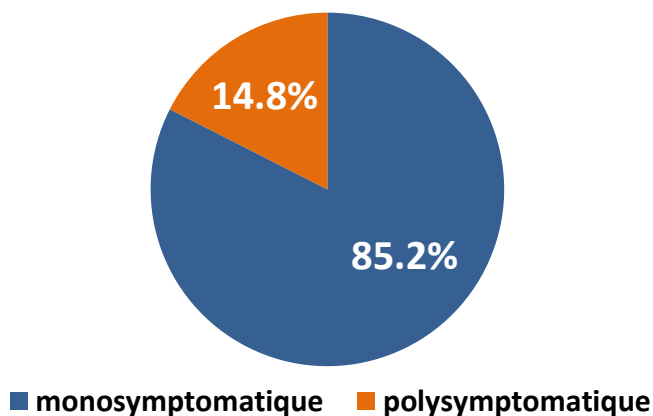


Figure 44 : Répartition selon le mode de début

- **Le mode de début et les tranches d'âge**

Le mode de début mono symptomatique était plus important dans les tranches d'âge entre 21 et 40 ans, il était poly symptomatique avant 20 ans et après 41 ans. **P = 0.231.**

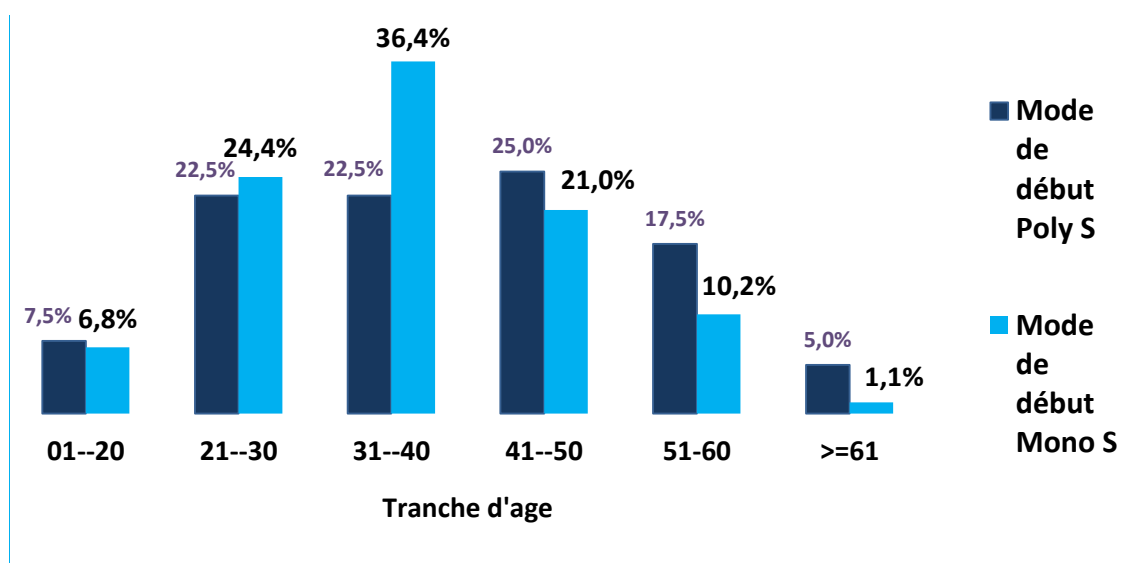


Figure 45: Répartition du mode de début selon les tranches d'âge

III.3.1.2 Formes cliniques du début

Dans notre série la forme clinique rémittente récurrente était prépondérante chez 186 patients (85.7%) ; le CIS était chez 7 patients (3.2%) et la forme progressive primaire chez 2 patients (0.9%), alors que 22 patients étaient diagnostiqués durant la phase progressive secondaire (10.1%) par retard diagnostic. **P<0.000**

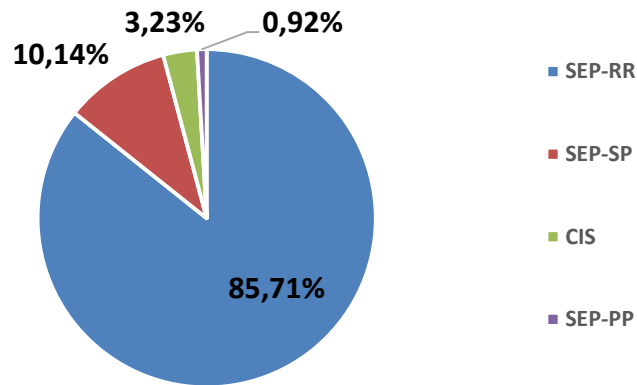


Figure 46 : Répartition des formes cliniques du début

- **Les formes cliniques du début selon le sexe**

Dans notre série la nette prédominance féminine est retrouvée dans les formes CIS, RR et SP, seule la forme PP était à 100% masculine, P= 0.655

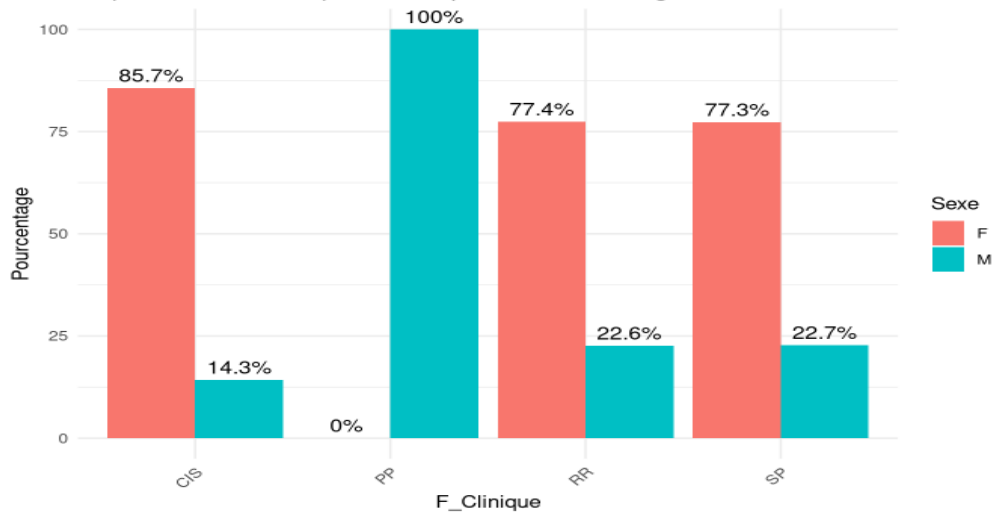


Figure 47 : Répartition des formes cliniques selon le sexe

- **Les formes cliniques selon les tranches d'âge**

Dans notre série 71% des CIS étaient âgés entre 20 et 30 ans, dans la forme PP 100% des patients étaient âgés entre 41 et 50 ans, dans la SEP-RR 36.69% des patients étaient âgés entre 31 et 40 ans et 32.69% étaient âgés entre 21 et 30 ans, 14.42% avaient moins de 20ans et 3.37% avaient plus de 50 ans, $P=0.650$.

III.3.1.3. Signes cliniques inauguraux de la maladie

Le début mono symptomatique était représenté par des signes moteurs (29%) suivi de la NORB (21%), des troubles sensitifs (17%) et puis par les signes de l'atteinte du tronc cérébrale (16%). $P = 0.005$.

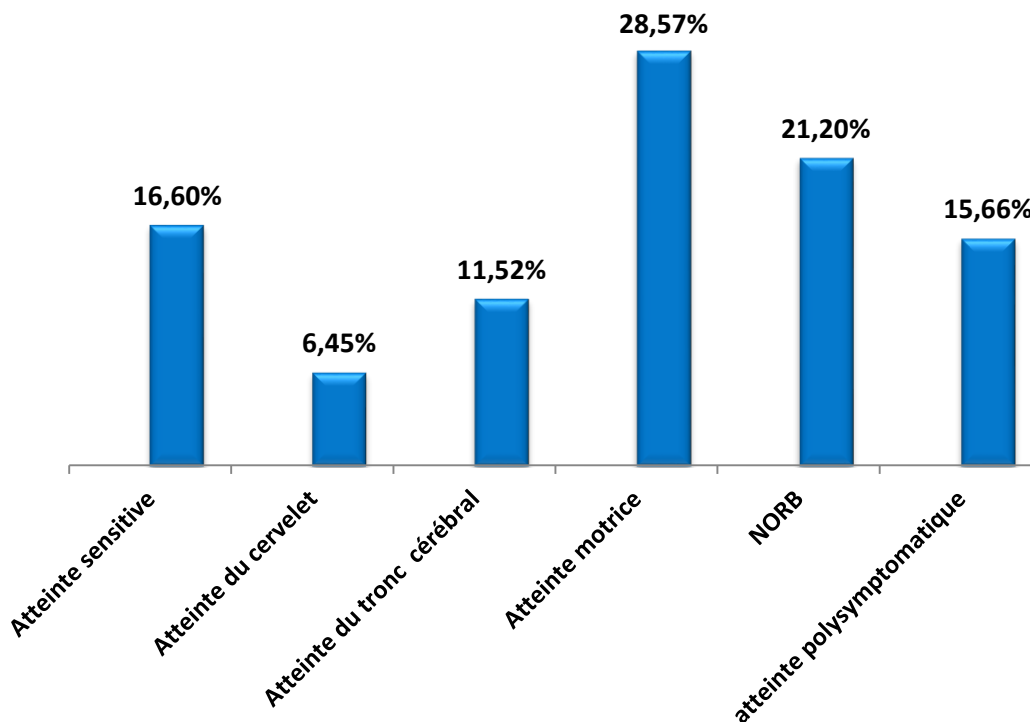


Figure 48: Répartition des signes inauguraux de la maladie.

- **Les signes inauguraux selon le sexe**

Dans notre série les troubles moteurs sont dominants au début de la maladie chez les deux sexes, suivis des NORB chez les femmes (23.8%) et des troubles sensitifs chez les hommes (20.4%) **P= 0,514**

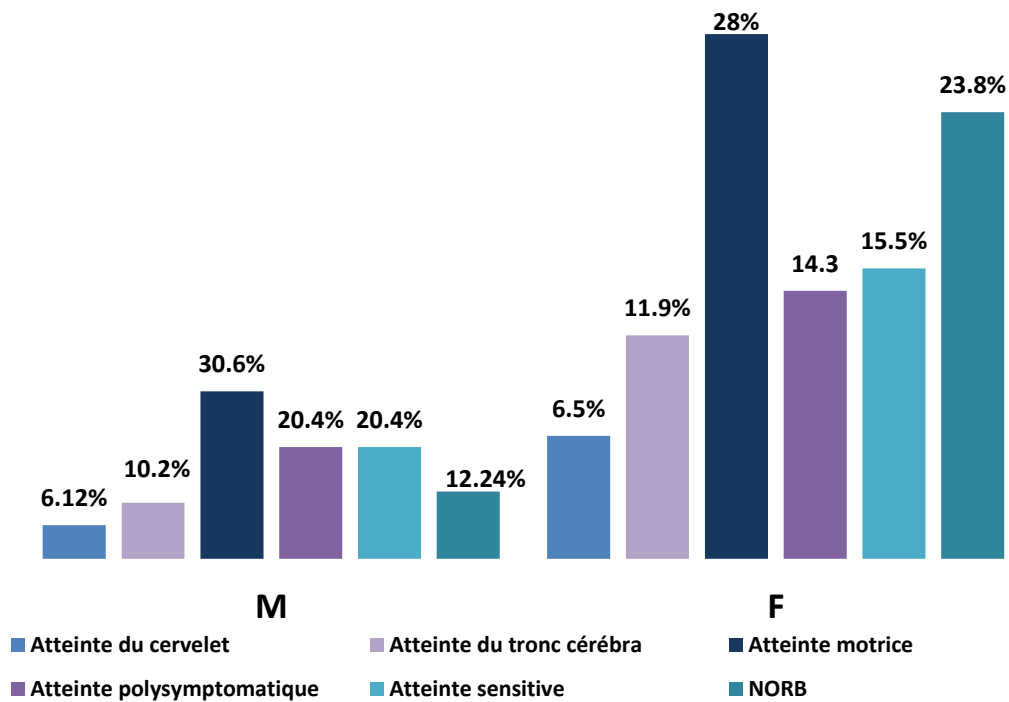


Figure 49 : Répartition des signes du début selon le sexe

- **Les signes inauguraux selon les formes cliniques du début**

Les troubles moteurs représentent les signes cliniques inauguraux les plus fréquents dans les différentes formes clinique (50% dans la PP, 32.14% dans la SP, 28.6% dans le CIS et 26.9% dans la RR), suivis des NORB dans la forme RR (23.66 %). **P = 0.279**

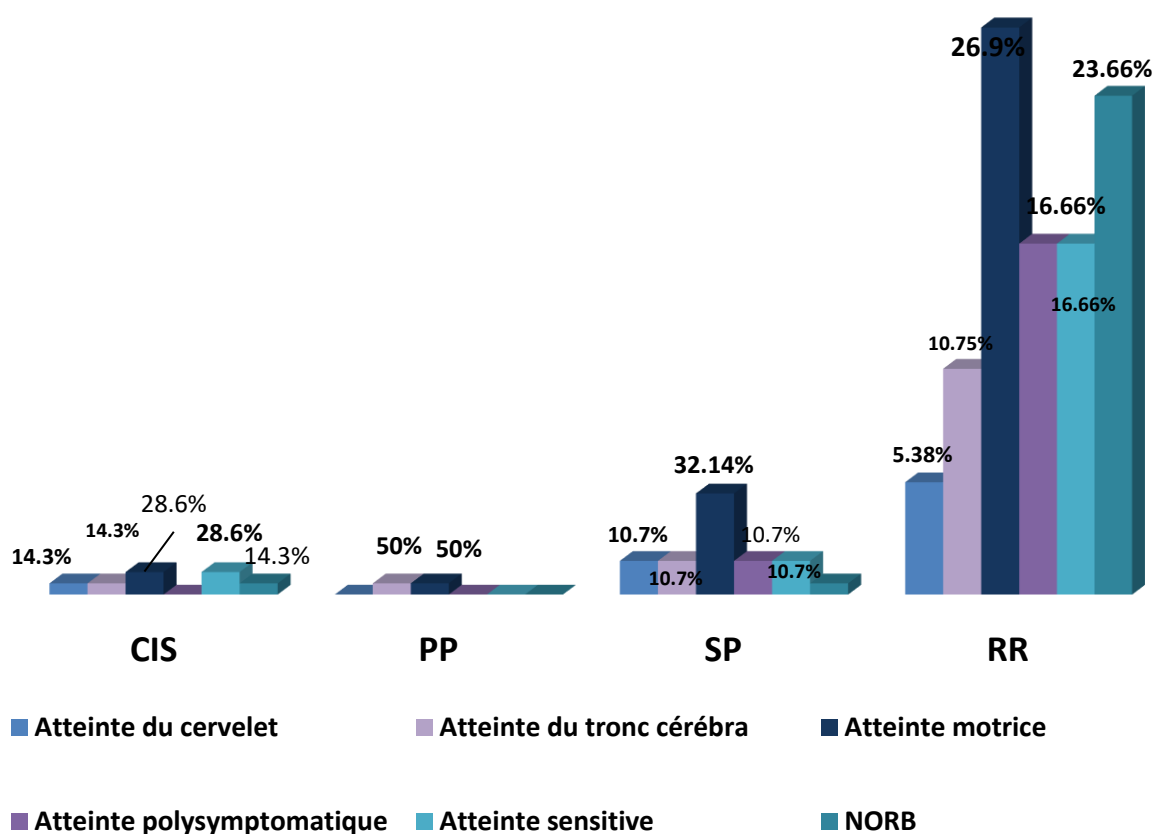


Figure 50: Répartition des signes inauguraux selon les formes cliniques

- **Les signes inauguraux selon les tranches d'âge**

La NORB était plus fréquemment retrouvée dans les tranches d'âge entre 31-40 ans et avant 20 ans mais absente après 50 ans, alors que des troubles moteurs étaient dominants entre 41 et 60 ans. **P < 0.000**

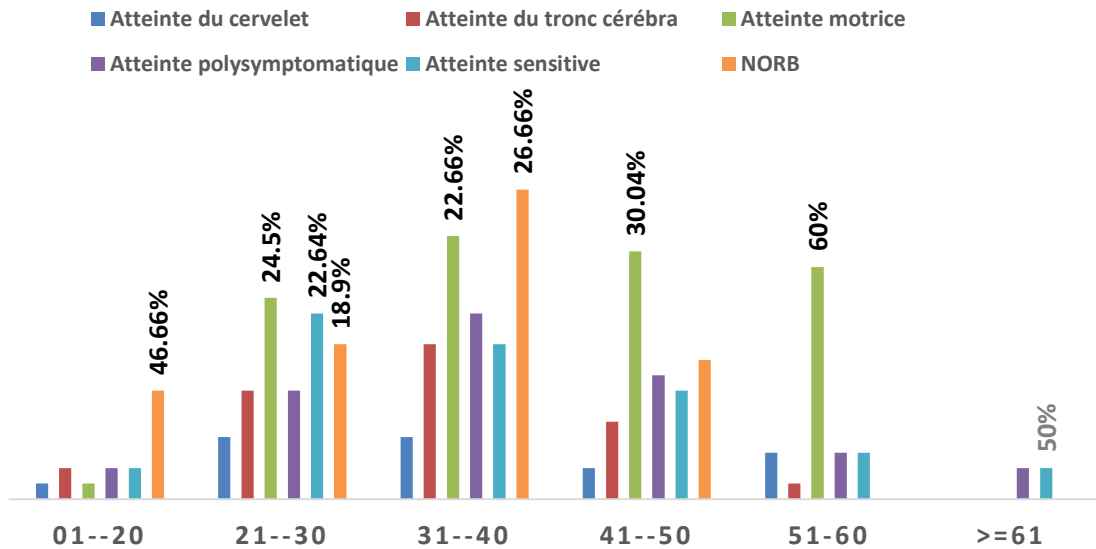


Figure 51 : Répartition des signes inauguraux selon les tranches d'âge

- **Les signes inauguraux selon le mode de début**

Dans notre série la NORB était à 100% mono symptomatiques suivie par les troubles moteurs et sensitifs (95.2%, 86.10%), alors que les signes cérébelleux étaient monosymptomatiques dans 61.5% des cas. **P < 0.0000**

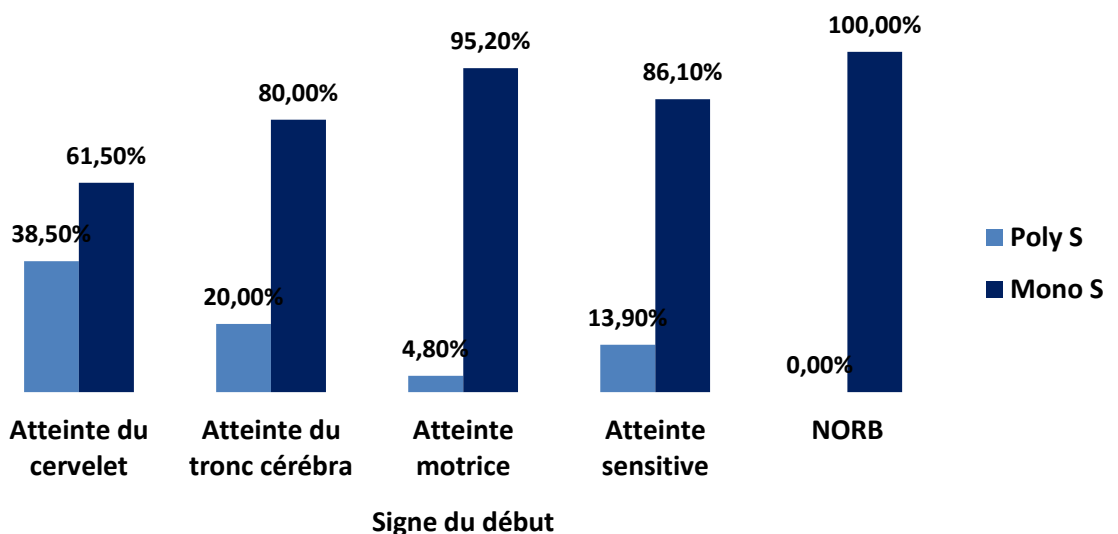


Figure 52: Répartition des signes inauguraux selon le mode du début

III.3.1.4 Délai moyen du diagnostic

Le délai moyen du diagnostic dans notre série était de **27.57** mois (2.29 ans) avec des extrêmes allant de 2 à 146 mois. (IC 95% :23.35-31.79), 27.6% de nos patients étaient diagnostiqués durant les 6 premiers mois du début des signes cliniques et 25.3% étaient diagnostiqués entre 7 et 12 mois, donc plus de la moitié(51.8 %) étaient diagnostiqués durant la 1^{ère} année de la maladie. Cependant 13.8% étaient diagnostiqués au-delà de 3 ans du début des symptômes. **P < 0.000**

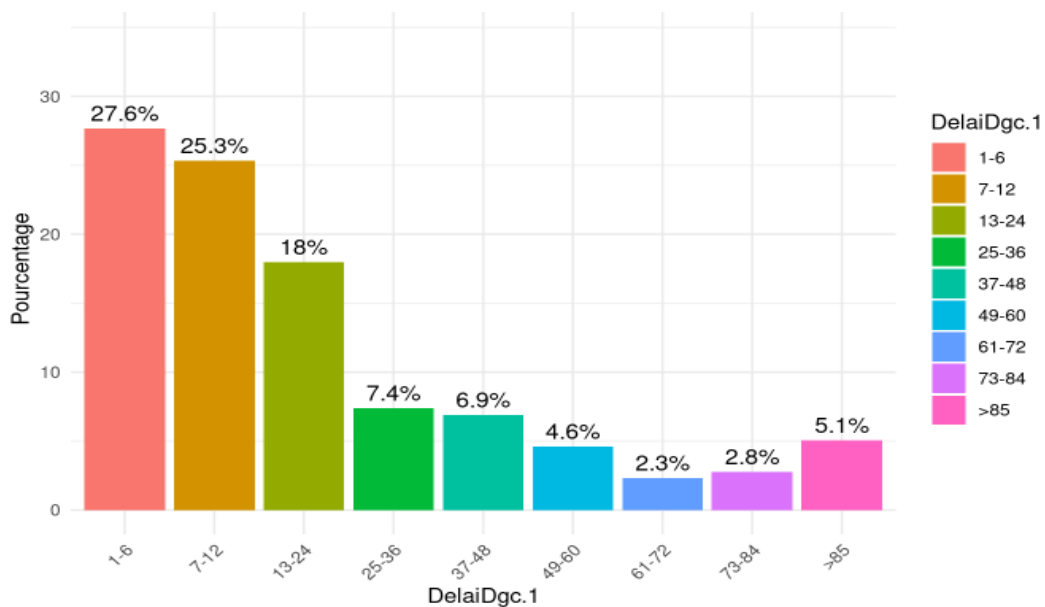


Figure 53: Répartition du délai moyen du diagnostic

- **Délai moyen du diagnostic selon le sexe**

Il n'y avait aucune différence significative du délai du diagnostic entre les 2 sexes.

• Délai moyen du diagnostic selon la forme clinique

Dans notre série le délai moyen du diagnostic était inférieur à 1 an dans les formes RR et le CIS, par contre il était retardé (>30 mois) dans les formes PP et SP. **P < 0.0000**

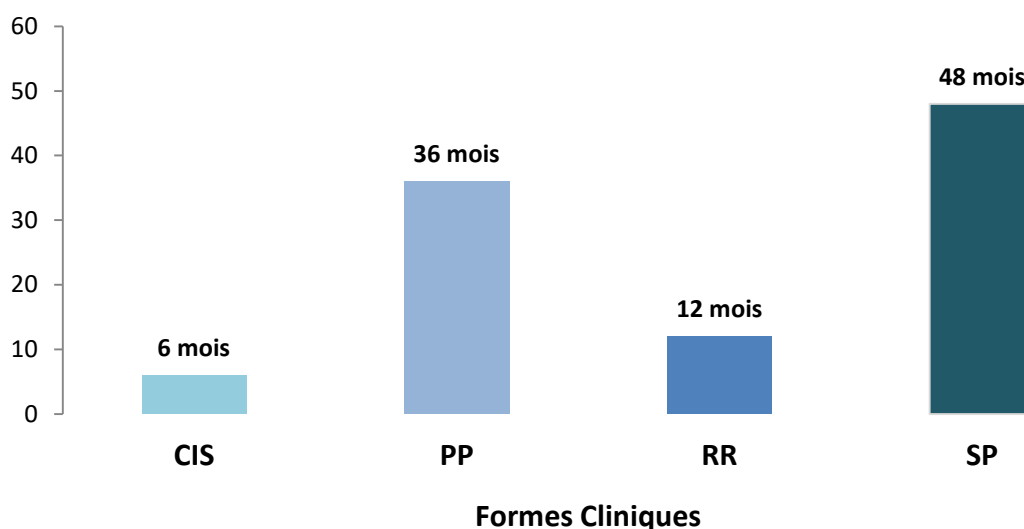


Figure 54: Répartition du délai de diagnostic selon la forme clinique

III.3.1.5 Nombre de poussées avant le diagnostic

Chez nos patients, 57.1% ont fait 2 poussées avant qu'ils ne soient diagnostiqués, et 10.6% ont fait de 4 à 6 poussées avant le diagnostic.

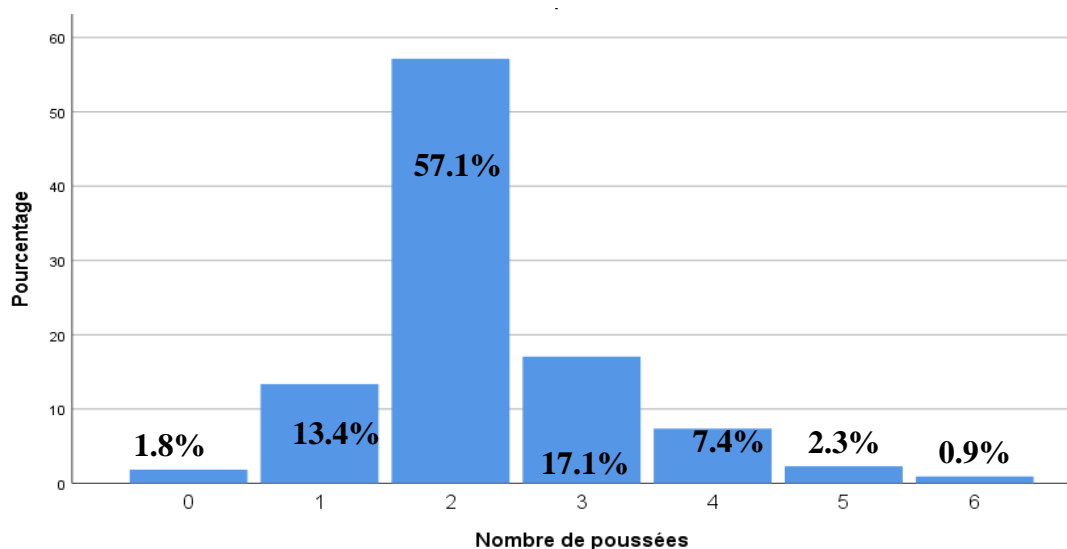


Figure 55 : Répartition du nombre de poussées au moment du diagnostic

III.3.1.6 Taux annualisés des poussées avant le diagnostic

Le taux annualisé des poussées (TAP) avant le diagnostic était de 0.716 ± 0.480 IC à 95% (0.649-0.781), environ 35.5% des patients ont fait une seule poussée avant le diagnostic, et 0.5 % ont eu 3.

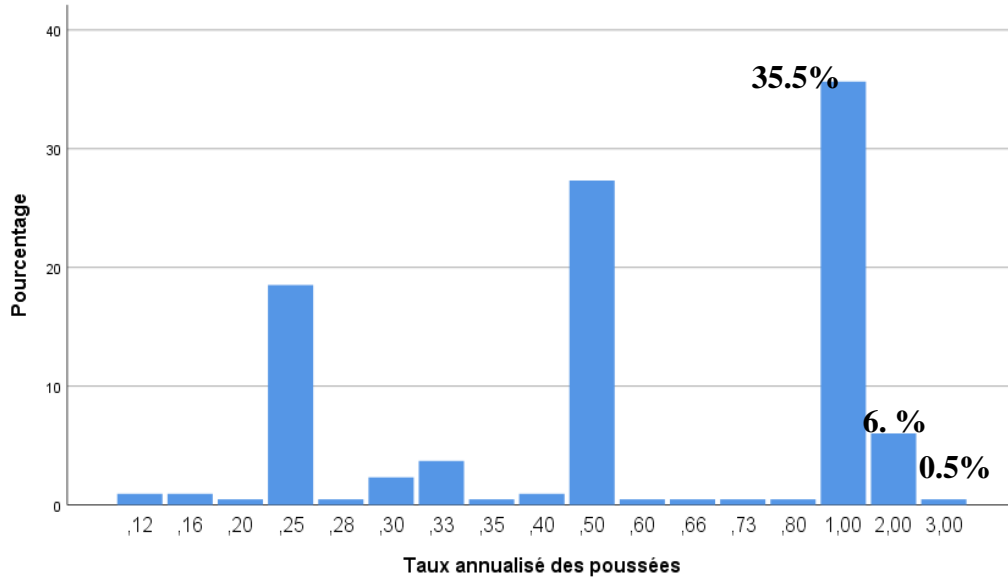


Figure56 : Répartition du TAP avant le diagnostic

III.3.1.7 Signes cliniques au cours de l'évolution de la maladie

- **NORB**

Elle était présente chez 50.7% de nos patients, souvent unilatérale soit à droite ou à gauche. Elle était plus fréquente dans la tranchée d'âge < 40 ans (77.3%).
P= 1.000

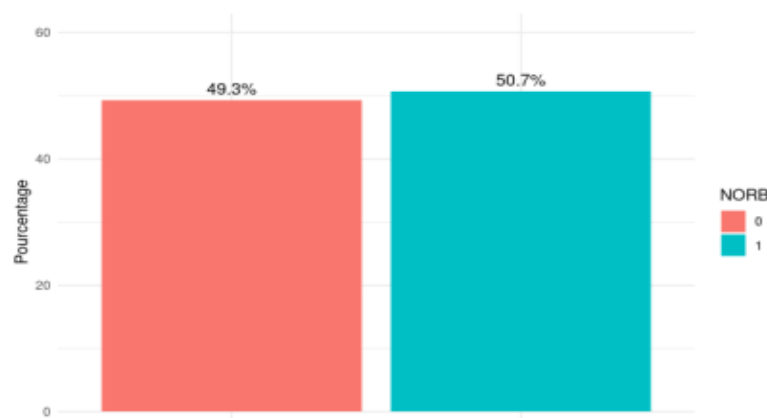


Figure 57: Répartition de la NORB

- **Trouble moteur**

Les troubles moteurs ont été retrouvés chez 62.2% de nos patients au cours de l'évolution, plus présent après 30 ans. **P= 0.896**

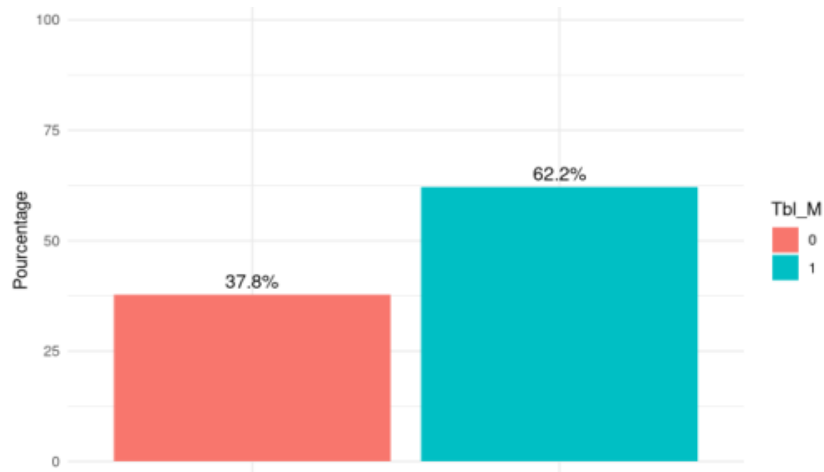


Figure 58 : Répartition des troubles moteurs

- **Ataxie**

L'ataxie était présente chez 39.6% de nos patients au cours de l'évolution.elle était de 43.4% avant 30 ans. **P=0.5788**

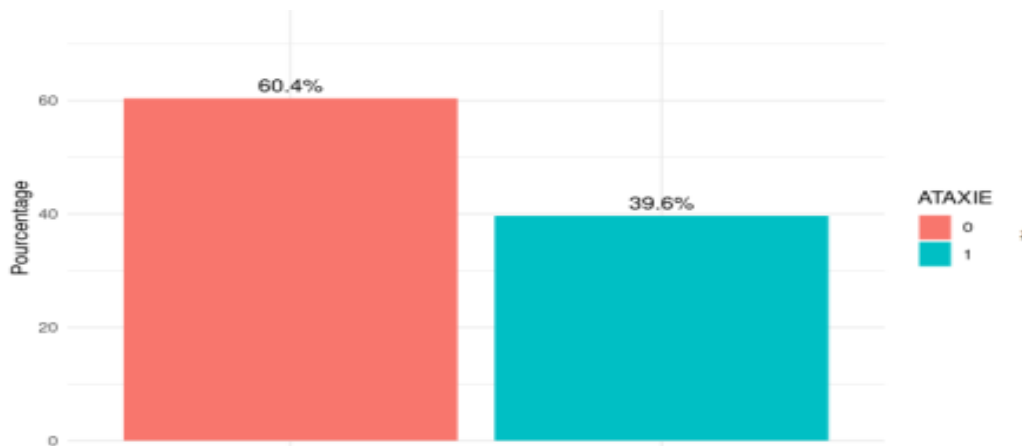


Figure 59: Répartition de l'Ataxie au début de la maladie

- **Trouble sensitifs**

Les troubles sensitifs étaient présents chez 75.6% au cours de l'évolution.

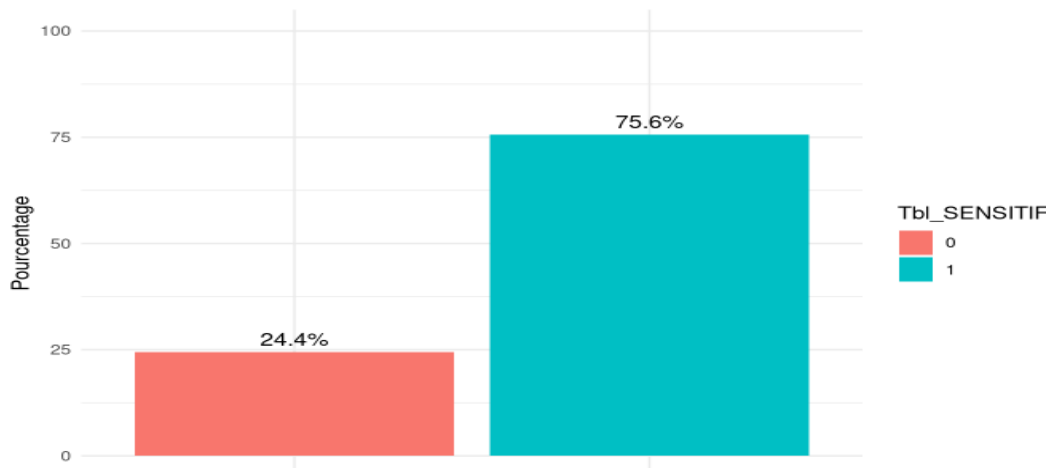


Figure 60: Répartition des troubles sensitifs

- **Fatigue**

Chez nos patients 83.4% ont décrit une fatigue matinale quotidienne; présente de façon égale chez les 2 sexes. **P= 0.579.**

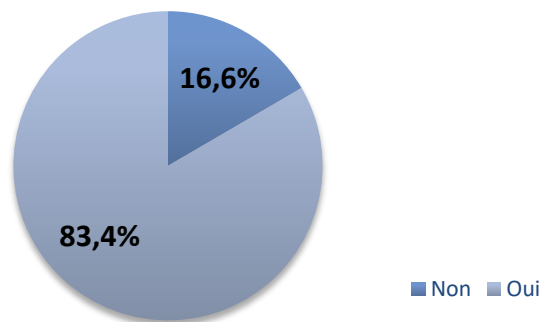


Figure 61: Répartition de la fatigue

III.3.2 Evaluation clinique

III.3.2.1 Score EDSS

Le score EDSS initiale de nos patients lors du diagnostic était en moyenne de 1.53 (IC95% :1.335 ; 1.726), Cependant le score EDSS de 0 était le plus fréquent (34%). Suivi du score 1 chez 29.1% et 90.3% avaient un EDSS <4. Seule « 0.7% avaient un score EDSS initiale ≥ 6 .

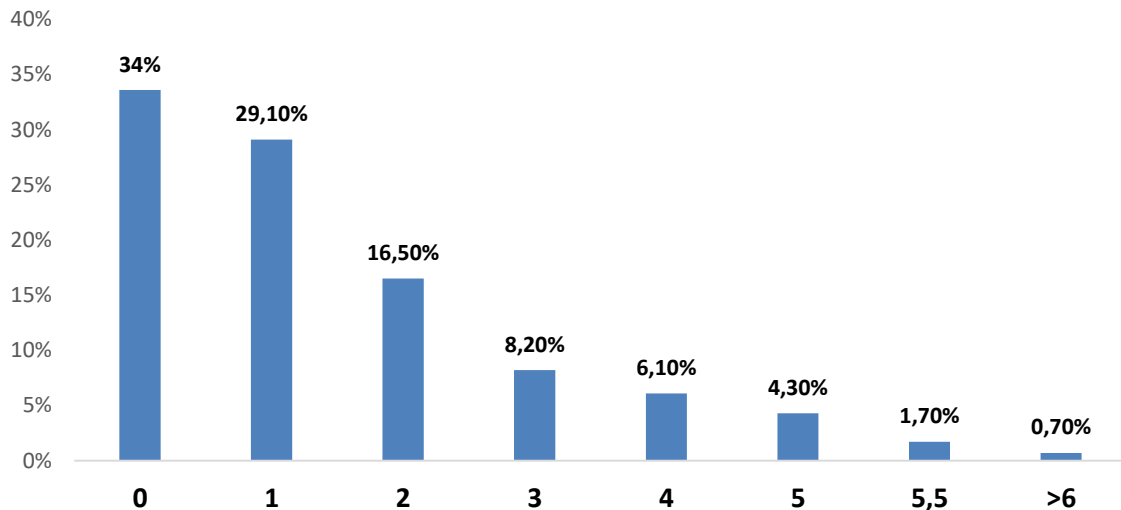


Figure 62 : Répartition selon les EDSS du début

- l'EDSS du début selon le sexe

Il n'y avait pas de prédominance significative du sexe selon l'EDSS initiale.
P= 0.155

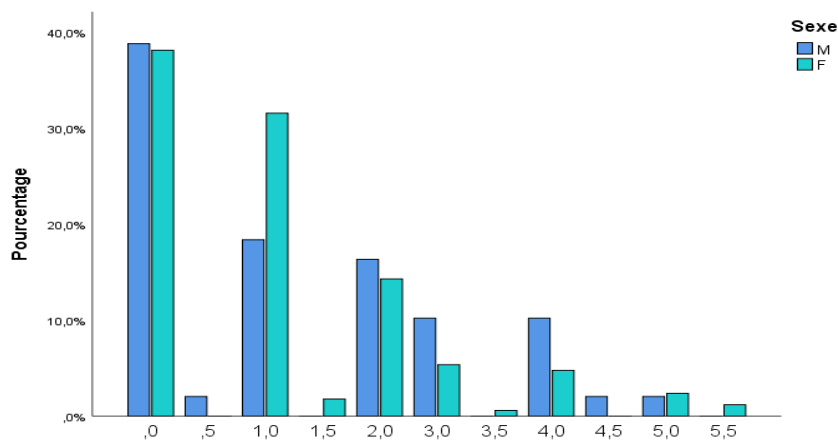


Figure 63: Répartition des EDSS du début selon le sexe

- **L'EDSS du début selon les formes cliniques et le sexe**

Dans notre série un EDSS initial <2 était observé chez les femmes au stade de CIS. L'EDSS initiale était <2 dans la forme RR et de 3 à 5 dans la forme RR et SP sans prédominance de sexe, mais il était > 6 chez les hommes dans la forme PP. **P= 0.016**

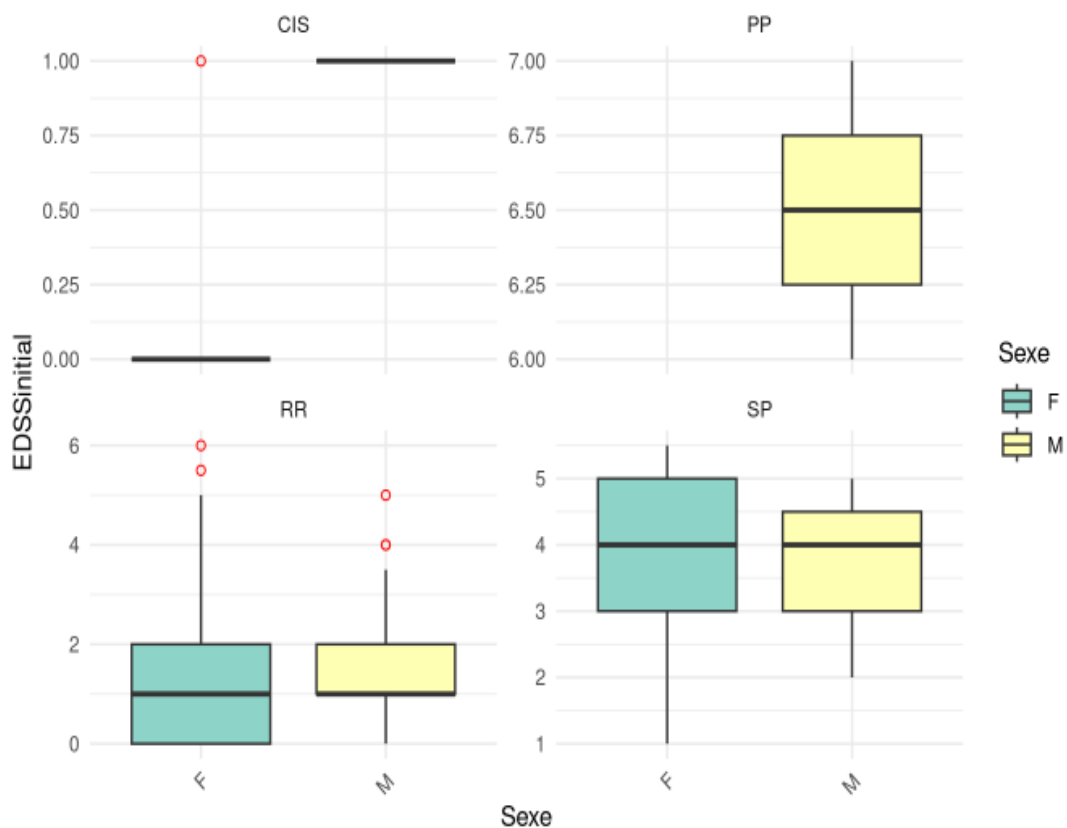


Figure 64: Répartition de l'EDSS initial selon les formes cliniques et sexe

- **L'EDSS initiale selon le mode du début**

Dans notre série l'EDSS initiale moyen était plus élevé chez les patients qui avaient un début poly symptomatique de la maladie (2.0), par rapport aux patients mono symptomatiques (1.0). **P= 0.02**

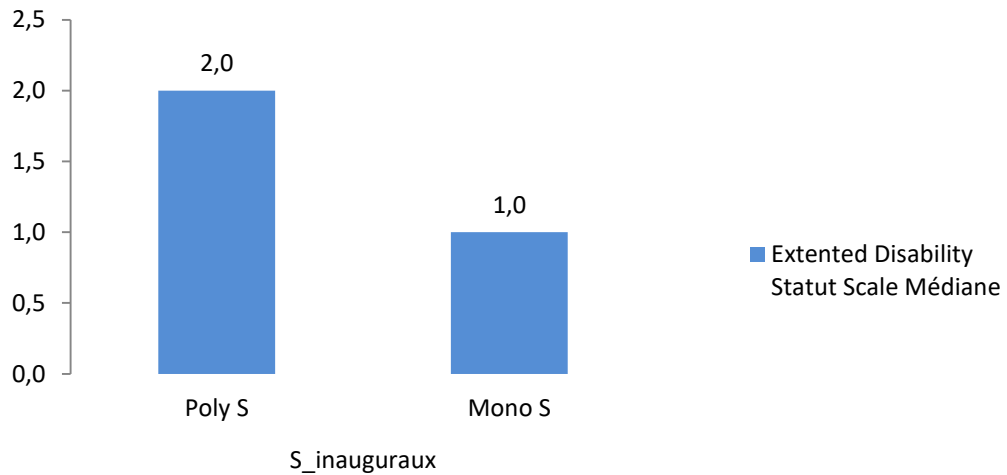


Figure 65 : Répartition de l'EDSS moyen selon le mode de début

- **Impact de l'Ataxie sur l'EDSS**

Dans notre série 64% des patients qui avaient un EDSS ≥ 4 ont fait une Ataxie au début de la maladie. **P= 0.008**

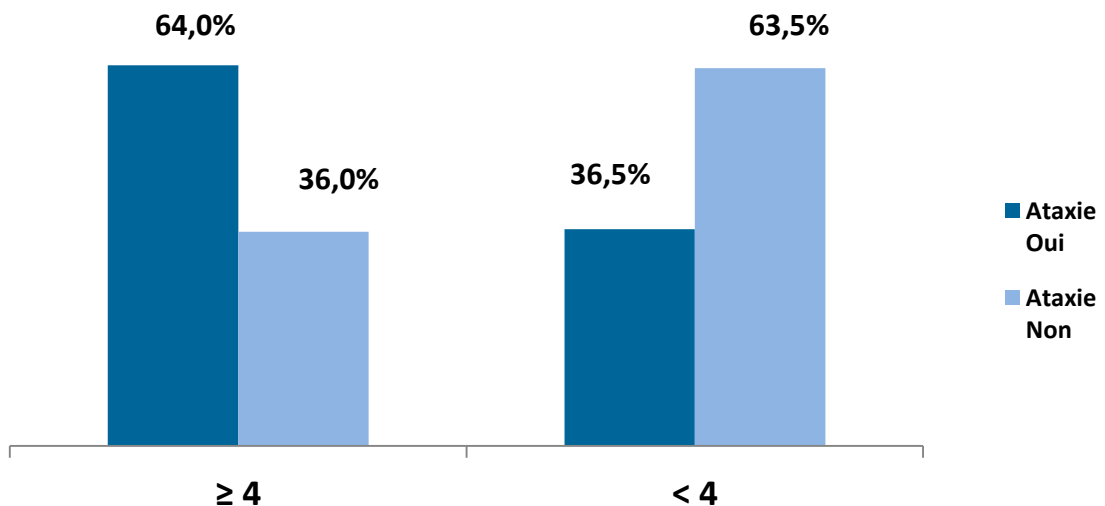


Figure 66 : Répartition de l'EDSS selon l'ataxie au début du diagnostic

III.3.2.2 Score SDMT au début du diagnostic

Le score SDMT était réalisé au début chez 144 patients (66.5%).

26.7% avaient un SDMT entre 31 et 40/110.

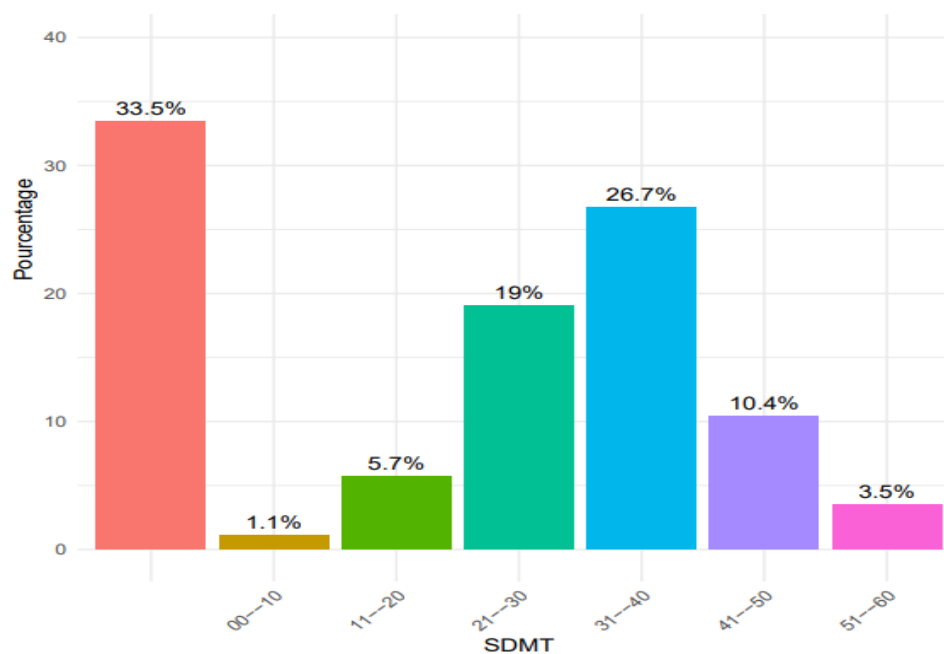


Figure 67 : Répartition selon le score SDMT initial

- **Le score SDMT selon les tranches d'âge**

Le score SDMT entre 50 et 60/110 était plus objectivé chez les sujets de moins de 40 ans et particulièrement chez les sujets < 20 ans. **P= 0.001**

III.3.3 Examens complémentaires du diagnostic

III.3.3.1 L'Imagerie par Résonance Magnétique

L'IRM cérébrale et médullaire était réalisée chez 100% des patients.

- **Les critères de Barkhof**

Les critères de Barkhof étaient présents dans 93.1 % des cas, dont 6.9% au stade de CIS. **P < 0.0000**

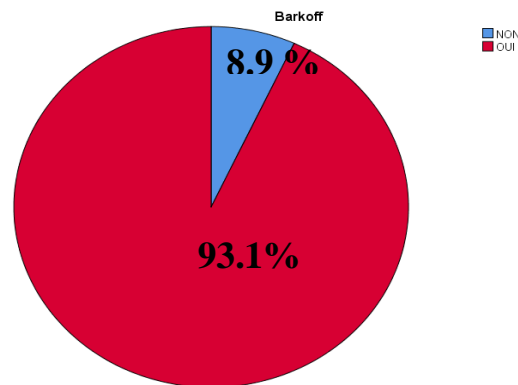


Figure 68 : Répartition des critères de Barkhof

- **Le nombre des lésions T2**

La moyenne du nombre des lésions T2 sur l'IRM initiale était de 8.22 ± 2.457 . IC à 95%(7.89 - 8.54).

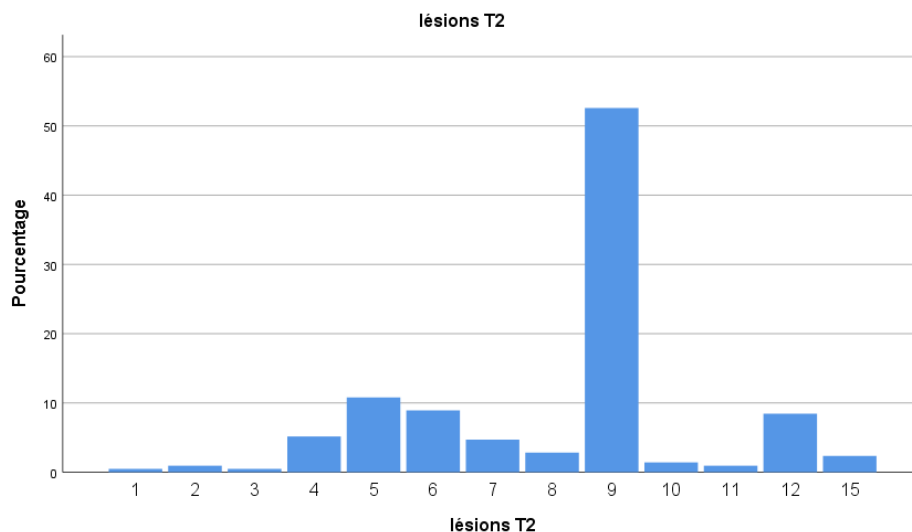


Figure 69 : Répartition du nombre de lésions T2

- **Topographie des lésions T2 sur la 1^{ère} IRM**

Dans notre série 99.53% des patients avaient des lésions péri ventriculaires, 93.54% avaient des lésions péri calleuses et 75.11% avaient des lésions corticales. Les lésions médullaires étaient retrouvées dans 27.64%.

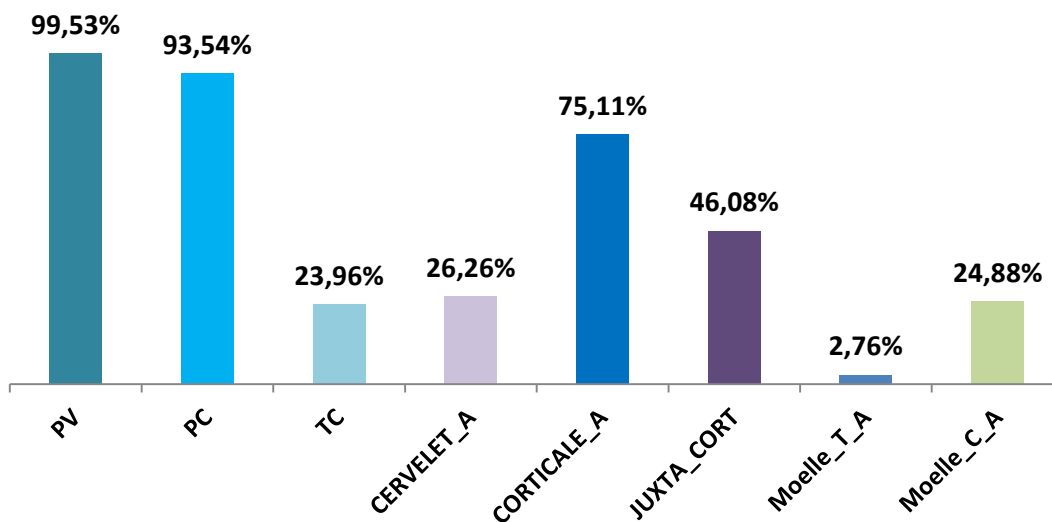


Figure 70: Répartition de la localisation des lésions T2 sur l'IRM initiale.

- **Nombre de lésion T2 sur la 1^{ère} IRM selon le sexe**

Dans notre série la charge lésionnelle sur la 1^{ère} IRM a montré un nombre de lésions > 9 plus chez les femmes (80.6%) que chez les hommes (19.4%). **P=0.214.**

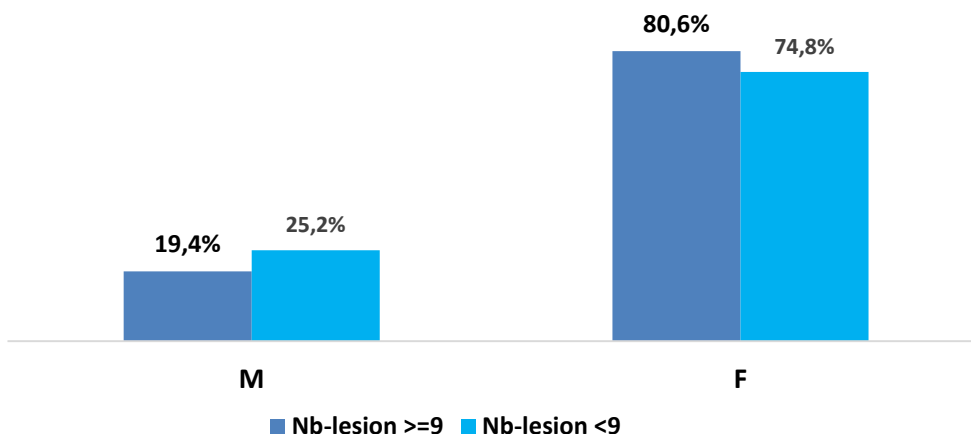


Figure 71 : Répartition des lésions T2 sur la 1^{ère} IRM selon le sexe

- **Nombre de lésion T2 sur la 1^{ère} IRM selon les formes cliniques**

Le nombre de lésion T2 est plus fréquent dans la forme RR et le CIS.

P= 0.212

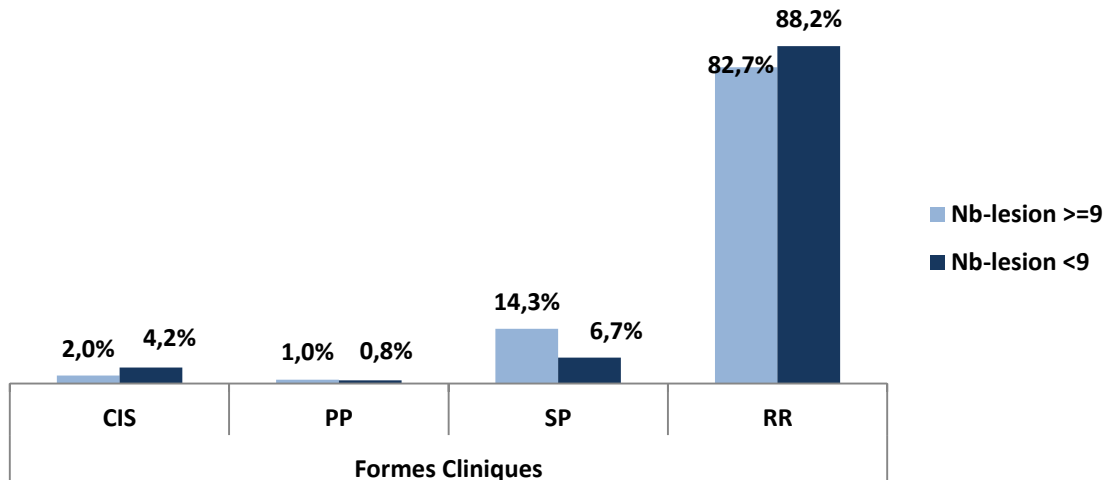


Figure 72: Répartition du nombre de lésion T2 selon les formes cliniques

- **Lésions T2 sur la 1^{ère} IRM selon les tranches d'âge**

Le nombre de lésion T2 > 9 était plus présent chez les sujets de moins de 20 ans et entre 41 et 60 ans. Cependant, il était plus important chez les patients entre 31 et 40 ans. **P=0.026**

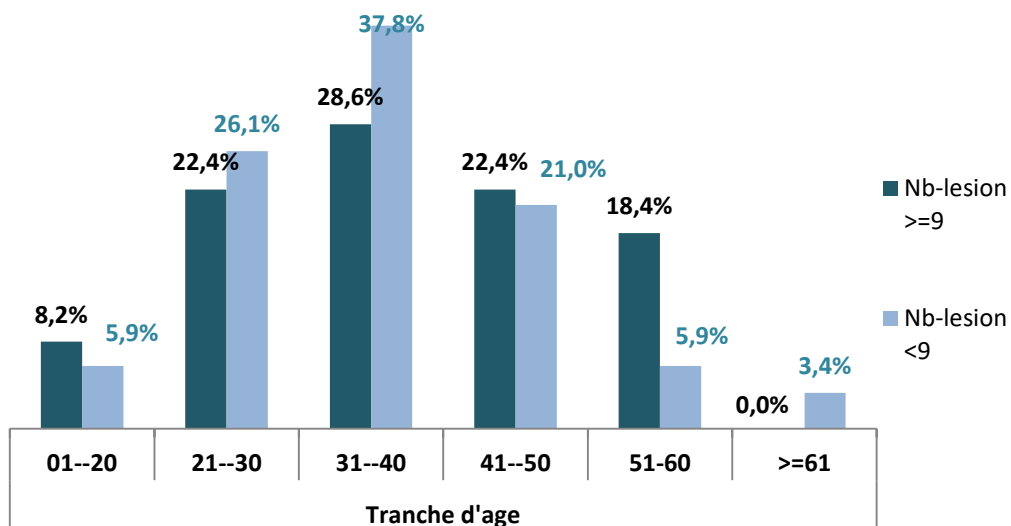


Figure 73: Répartition des lésions T2 sur la 1^{ère} IRM selon les tranches d'âge

- **Nombre de lésions T2 selon les signes du début**

Dans notre série les troubles moteurs sont corrélés à un nombre de lésion T2 ≥ 9 (39.8%) et la NORB était la plus fréquemment retrouvée avec un nombre de lésion T2 < 9 . **P= 0.022**

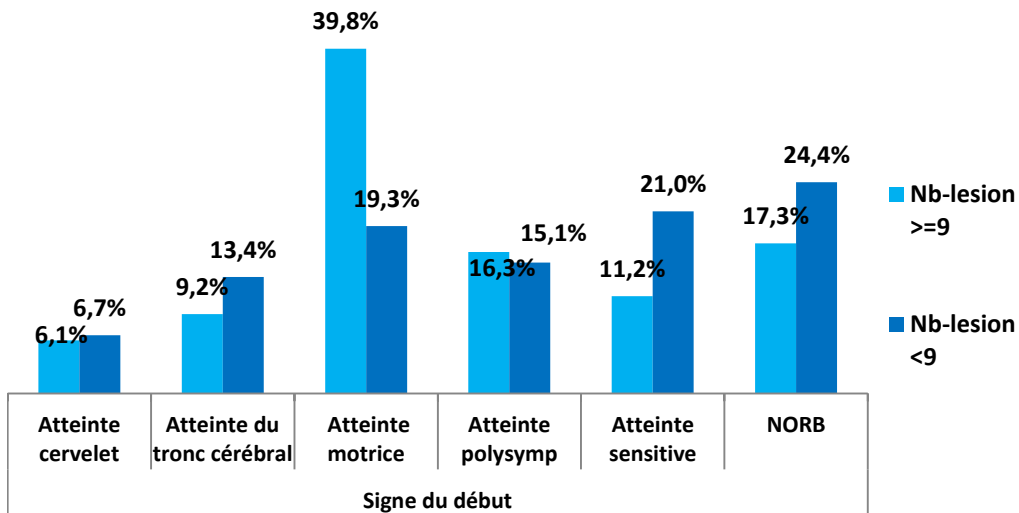


Figure 74: Répartition du nombre de lésions T2 selon les signes du début

- **Nombre de lésions médullaires sur l'IRM initiale**

Dans notre série, le nombre moyen des lésions médullaires était de 0.75 ± 0.657 ; 36.7 % de nos patients n'avaient pas de lésions médullaires sur leur IRM de base, 52.1% avaient une seule lésion médullaire et 0.5 % avaient 3 lésions.

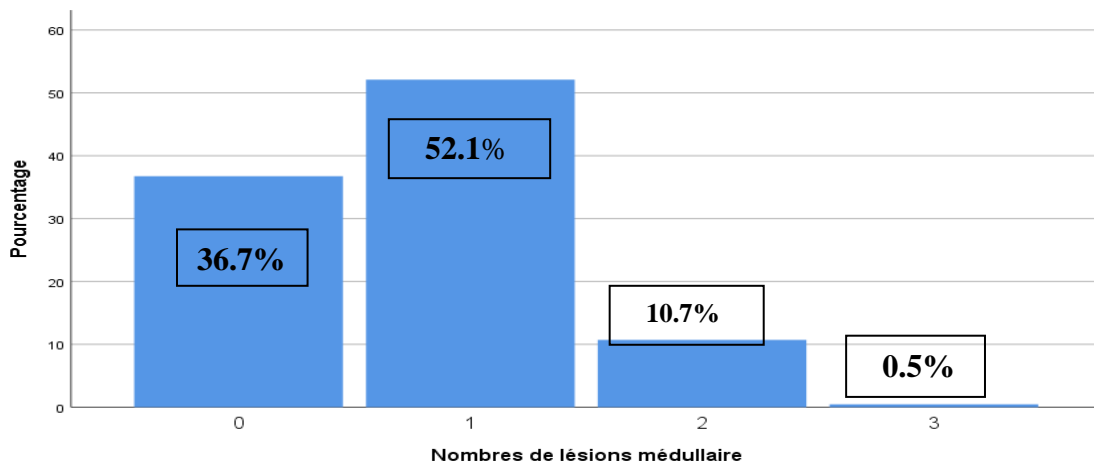


Figure 75 : Répartitions des lésions médullaires

- **Topographie des lésions médullaires :**

La localisation cervicale était la plus fréquente des lésions médullaires (95.5%), suivie de la localisation thoraciques seule 2.25% ou associées à des lésions cervicales chez 2.25% des patients. **P=0.021**

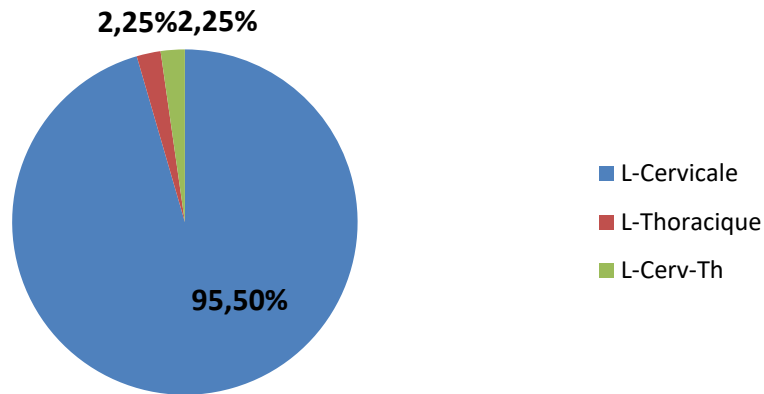


Figure 76 : Répartitions de la localisation des lésions médullaires sur la 1^{ère} IRM

- **Lésions médullaires et formes cliniques**

Les lésions médullaires étaient présentes chez 100% des SEP-PP, 86.36% des SEP- SP, 62.90% des SEP-RR et 14.28% des CIS. **P=0.002**

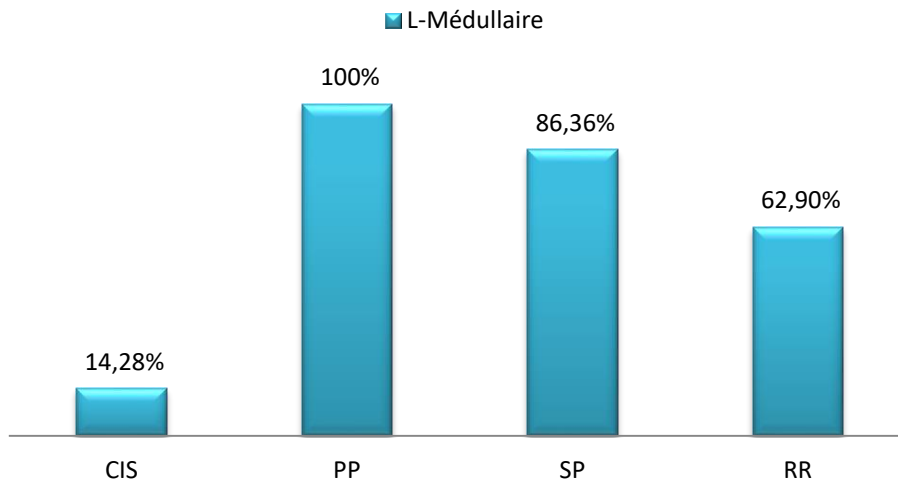


Figure 77 : Répartition des lésions médullaire selon les formes cliniques

- **Lésions médullaires selon les signes cliniques**

Les lésions médullaires étaient plus fréquentes chez les patients ayant débuté leur tableau clinique par des troubles moteurs. **P= 0.184**

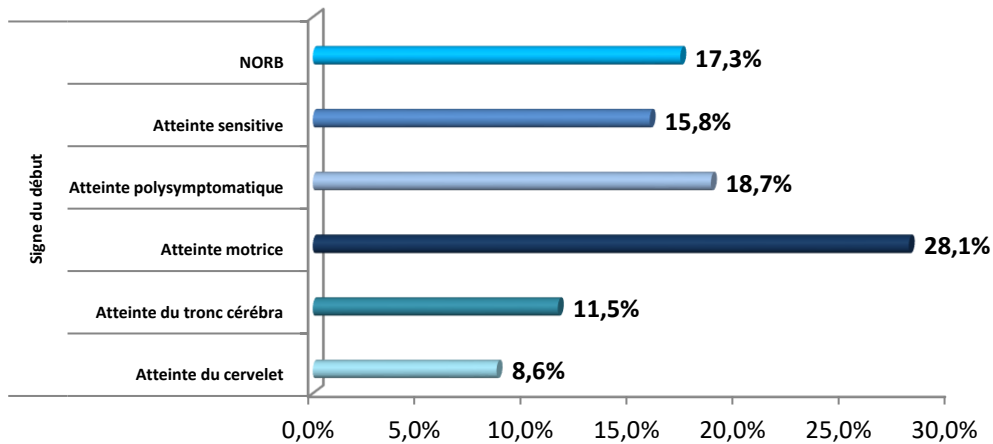


Figure 78: Répartition des lésions médullaire selon les signes inauguraux

- **Nombre de lésions GAD+ sur l'IRM initiale**

Il n'y avait pas de lésion active chez 53.9% des patients. Cependant 39.6% avaient 1 lésion active, 5.1% avaient 2 lésions actives et 1.4% avaient 3.

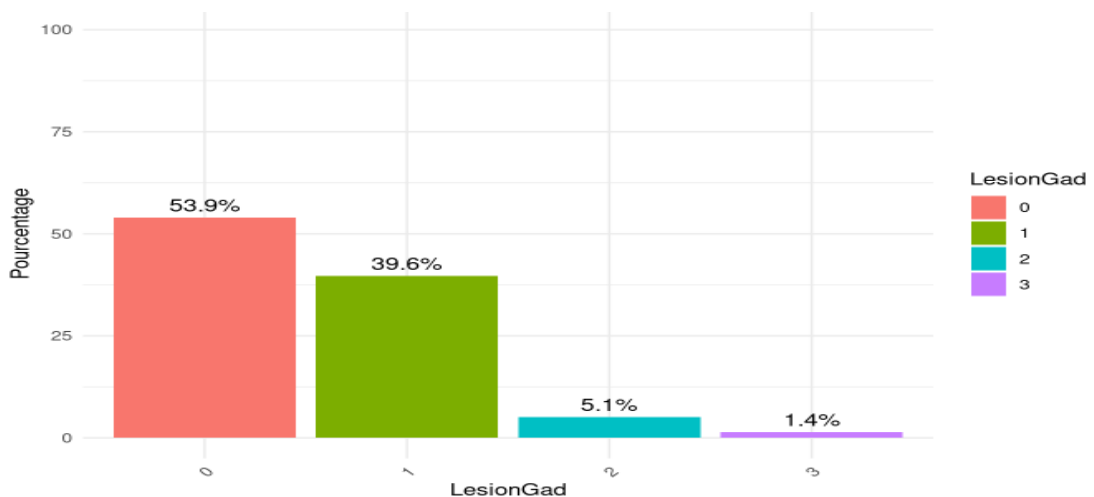


Figure 79 : Répartition des lésions actives sur la 1ère IRM selon le nombre

- **Les lésions GAD+ et sexe**

Le nombre de lésion GAD+ est plus fréquent chez les femmes. **P = 0.196**

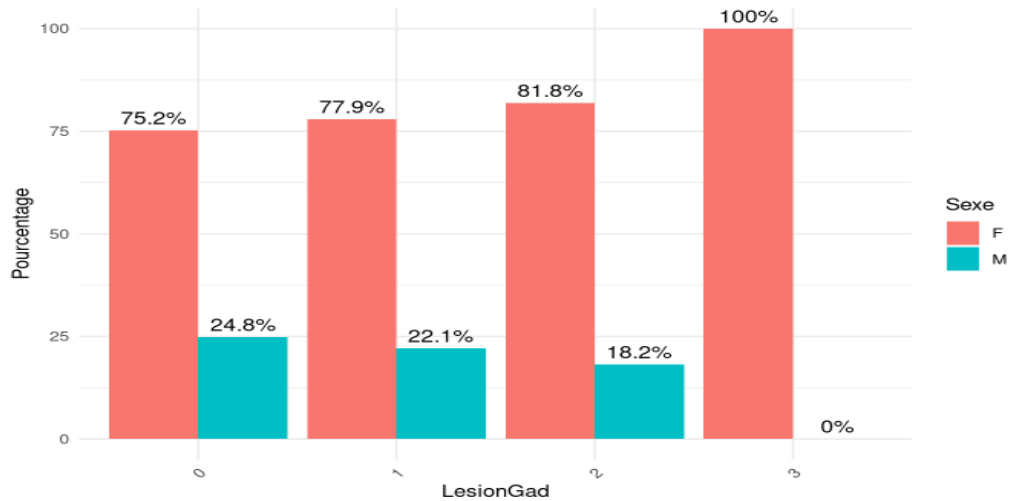


Figure 80 : Répartition des lésions GAD+ selon le sexe

- **Lésions GAD+ et les tranches d'âge :**

Dans notre série l'absence des lésions actives sur l'IRM de base était retrouvée à toutes les tranches d'âge jusqu'à 50 ans. La présence de plus de deux lésions était plus notée dans la tranche d'âge < 20 ans. **P = 0.002**

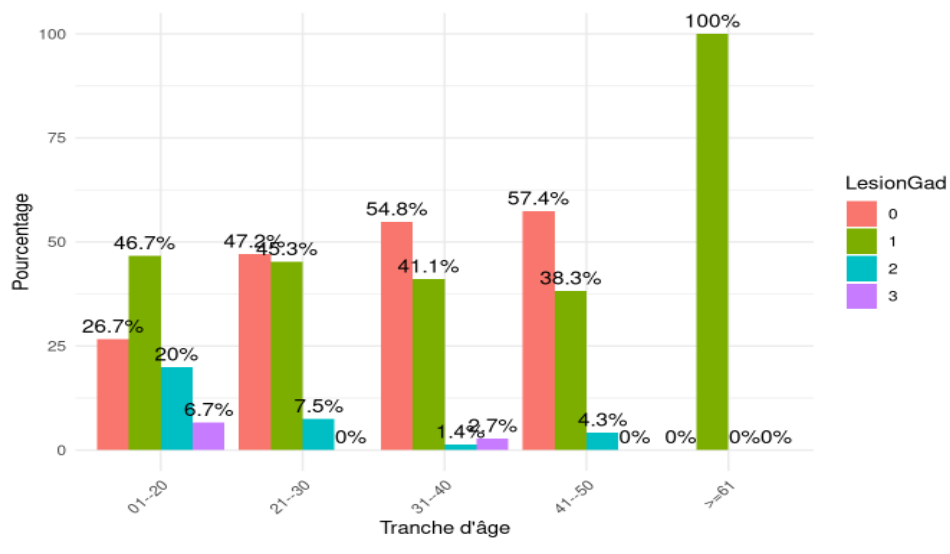


Figure 81: Répartition du nombre de lésions GAD+ selon les tranches d'âge

- **Les Black hôles sur la 1^{ère} IRM**

La présence des black hôles sur l'IRM de base était retrouvée chez 52.07% de nos patients.

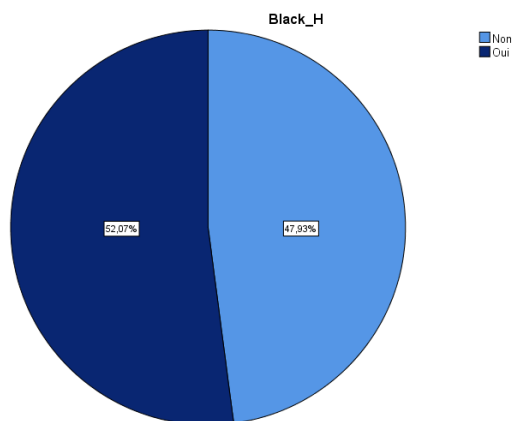


Figure 82: Répartition des Black Hôles

- **L'atrophie corticale**

Dans notre série 32.26% des patients avaient une atrophie corticale sur leur IRM cérébrale initiale.

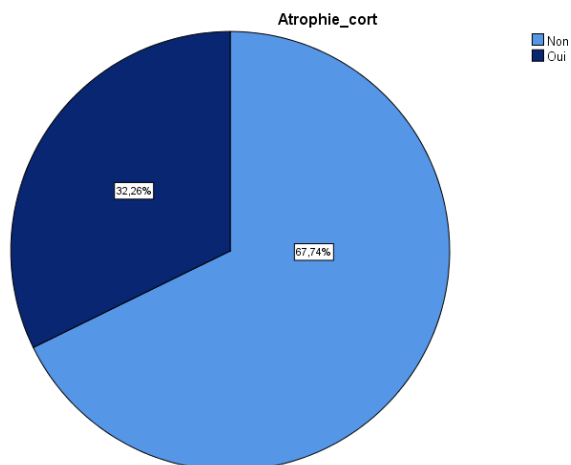


Figure 83 : Répartition de l'atrophie corticale

- **L'atrophie corticale selon le nombre de lésions T2**

La présence de l'atrophie corticale sur l'IRM cérébrale initiale de nos patients était plus importante lorsque le nombre de lésions T2 étaient ≥ 9 . **P= 0.013**

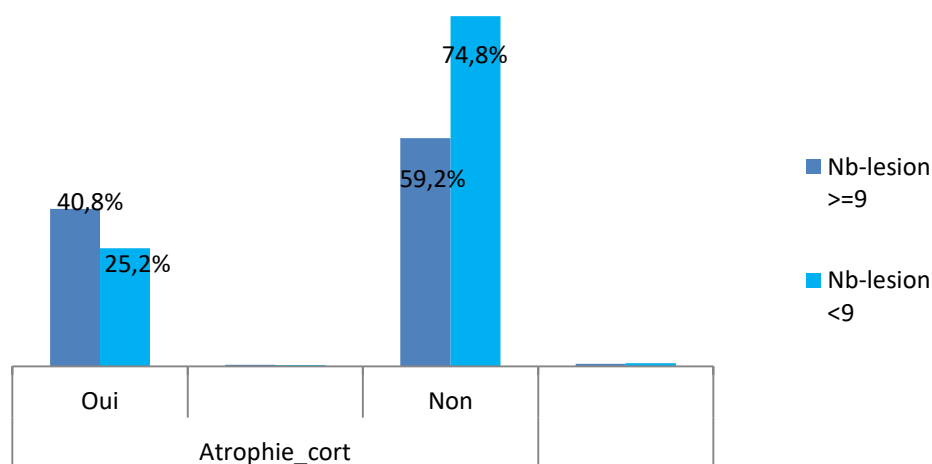


Figure 84 : Répartition de l'atrophie corticale selon le nombre de lésion T2

- **L'atrophie corticale selon les formes cliniques**

L'atrophie corticale était noté chez 54.5% des SEP-SP, 50% des SEP-PP et 30.6% des SEP-RR, alors quelle est absente chez 100% des CIS. **P= 0.017**

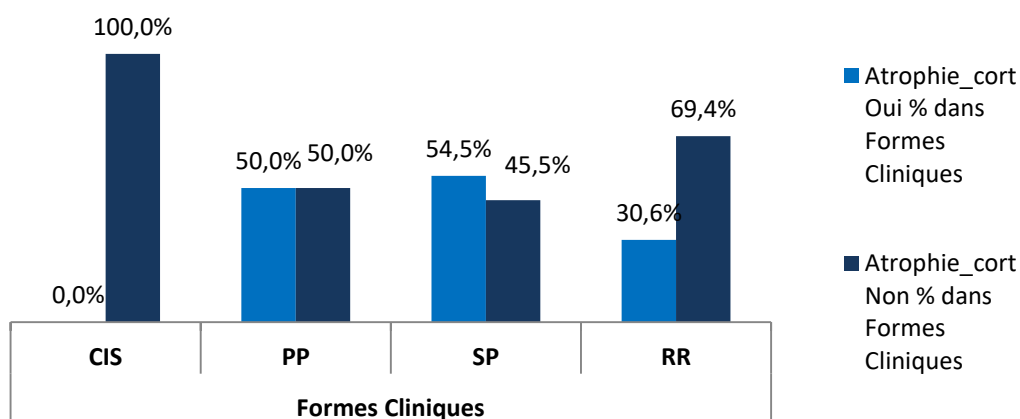


Figure 85 : Répartition de l'atrophie corticale selon la forme clinique

- **L'atrophie du corps calleux**

Dans notre série 15.7% de nos patients avaient une atrophie du corps calleux sur leur IRM initiale.

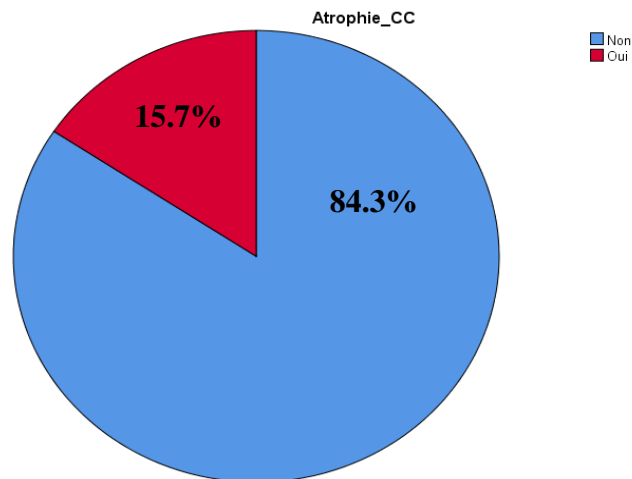


Figure 86: Répartition de l'atrophie du corps calleux

L'absence de l'atrophie du corps calleux était plus marquée chez les patients qui avaient un nombre de lésion T2 <9 sur leur IRM initiale (89,9%). **P= 0.013**

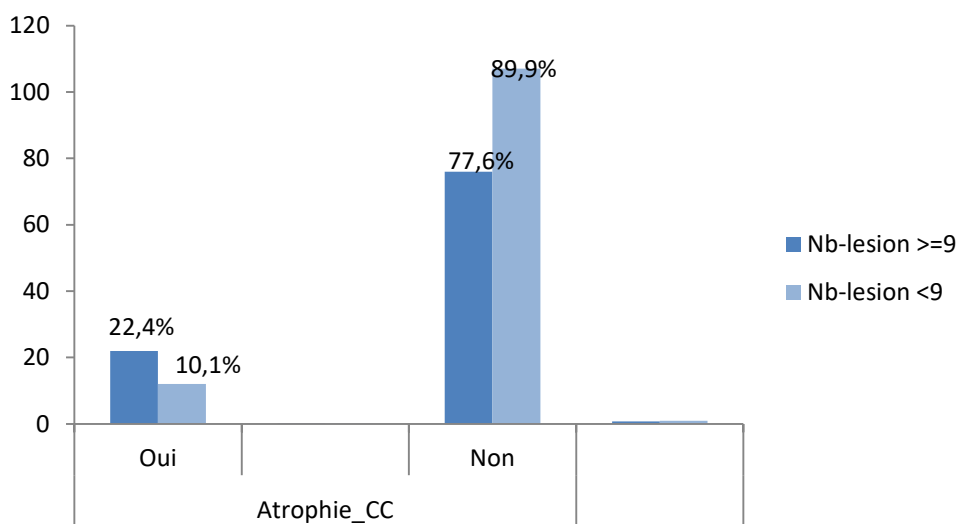


Figure 87: Répartition de l'atrophie du corps calleux selon le nombre de lésion T2

- **L'atrophie du corps calleux selon les formes cliniques**

L'existence de l'atrophie du corps calleux sur l'IRM initiale de nos patients était plus importante dans les formes SEP-SP puis les formes SEP-RR, alors qu'elle était absente dans le CIS et les SEP-PP. **P=0.053**

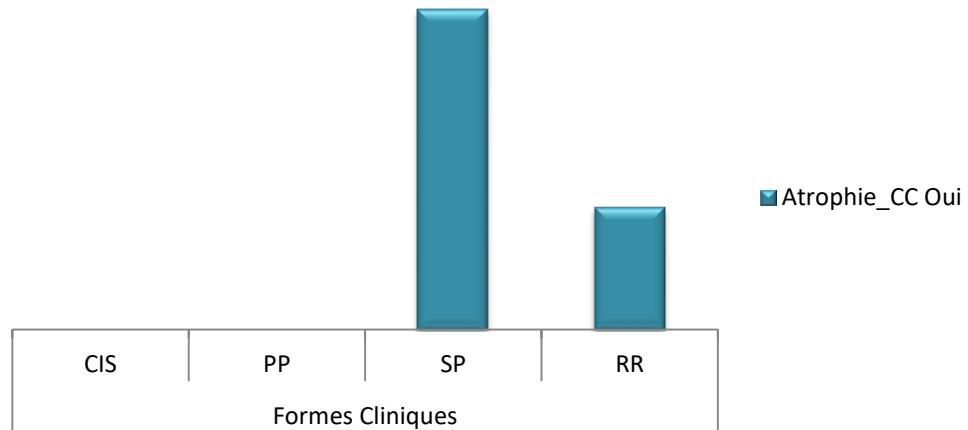


Figure 88: Répartition de l'atrophie du corps calleux selon la forme clinique

III.3.3.2 Etude du LCR

La pratique de la PL dans le but du diagnostic positive était faite dans 44.20% des cas.

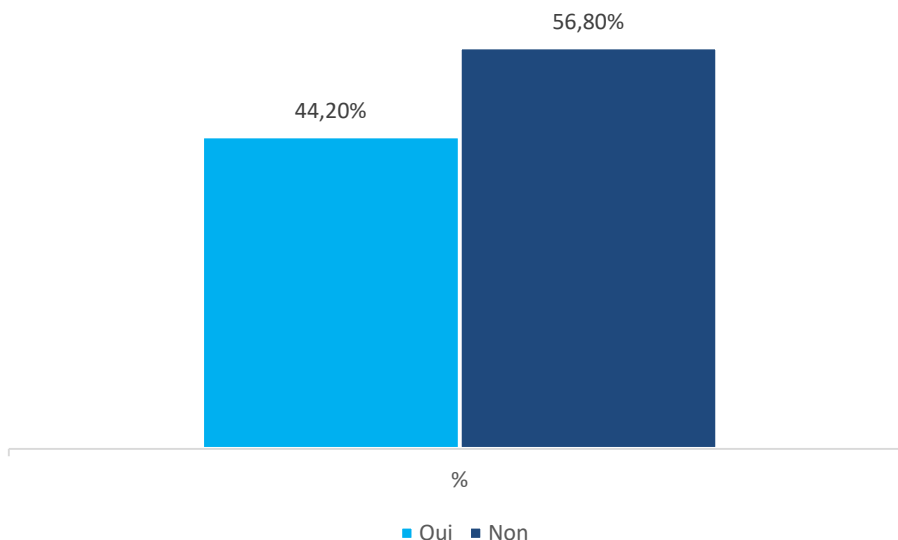


Figure 89: Répartition de la PL

- **La recherche de l'Index IGG**

Parmi les patients chez qui la PL était pratiquée, 87.63% avaient un index IgG positif entre 0.65 et 1.



Figure 90: Répartition selon l'index IgG

- **La recherche de BOC**

La présence de BOC au niveau du LCS des patients était chez qui on a fait une PL était de 91%.

III.3.3.3 PEV

On n'a pas eu recours à la pratique des PEV chez nos patients comme un élément de diagnostic.

III.4 Prise en charge

III.4.1 Traitement de poussée

Au cours de la 1^{ère} année du traitement de fond, 19.4% de nos patients ont fait une poussée clinique, 95 % parmi eux ont bénéficié de traitement par Bolus de Méthyl prednisone, 5% avaient des troubles sensitifs mineurs. La récupération totale était notée chez 59%.

Parmi les effets secondaires du Bolus, on a noté 38% de flash facial, des épigastralgies chez 7.1% et une asthénie chez 6% ; l'arrêt de la perfusion était noté chez une patiente (2.4%) lié à un état de psychose.

III.4.2 Traitement de fond initial

Dans notre série 98.1% de nos patients étaient mis sous un interféron β , 0.5% sous Imurel et 1.4 % ont refusé le traitement par rapport à la voie d'administration.

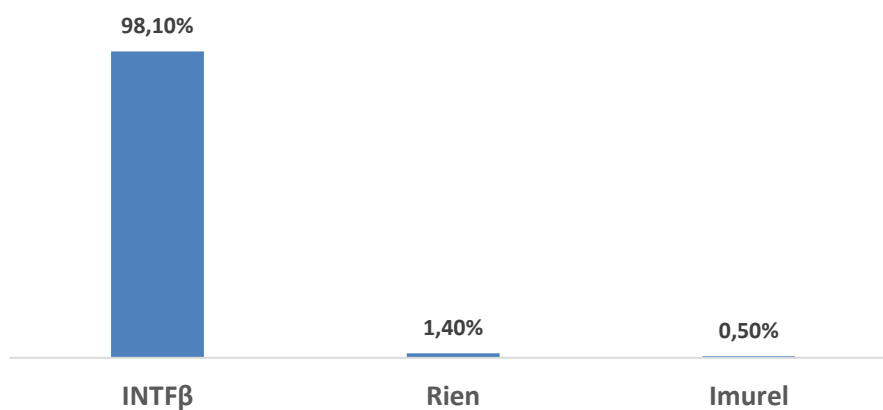


Figure 91 : Répartition selon le traitement de fond initial

- **Effets secondaires des traitements de fond**

Les effets secondaires des DMTs dans notre série étaient présent chez 83.9% de nos patients, dominés par le syndrome pseudo-grippal en particulier les courbatures (67.5%), la fièvre (49.3%).

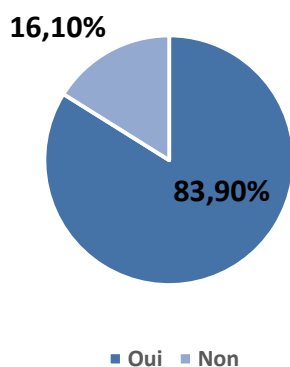


Figure 92: Répartition selon l'existence des effets secondaires des DMTs

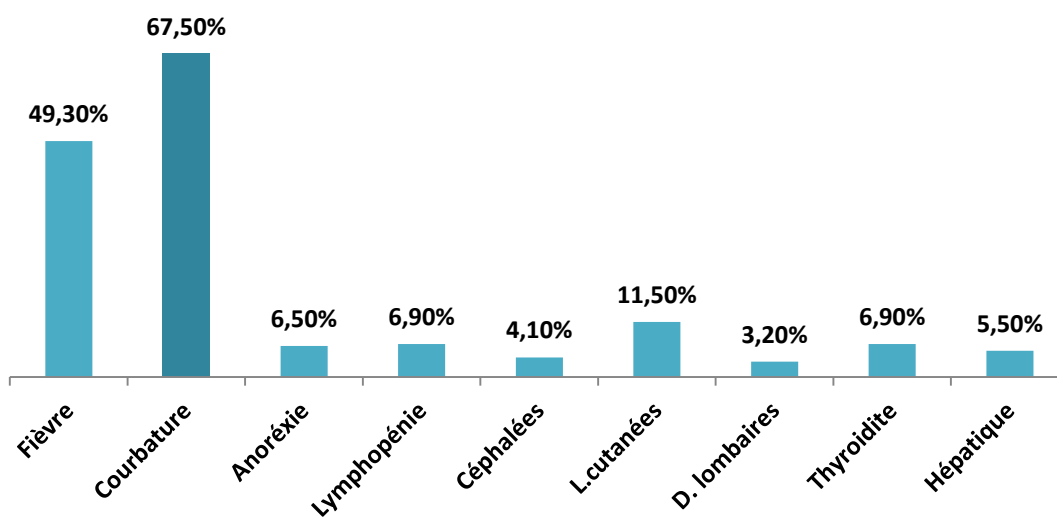


Figure 93: Répartitions selon le type d'effet secondaire des DMTs1

III.4.3 Evaluation du traitement de fond initial

- **RIO modifié**

Aucune activité clinique ou radiologique n'a été retrouvée chez 80.2% des patients sous traitement de fond. Cependant 19.4% ont fait une poussée clinique et 0.5% ont eu une activité clinique et radiologique à 1 an. La moyenne du score de RIO modifié était de 0.34 ± 0.532 . **P= 0.010**.

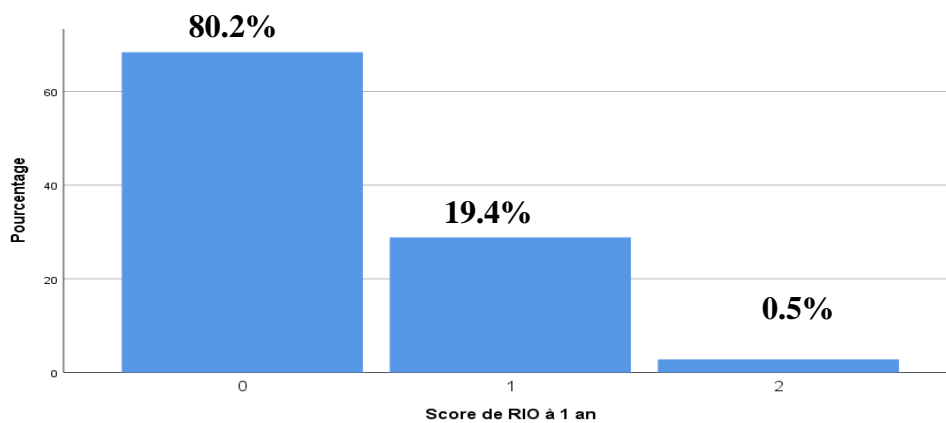


Figure 94: Répartition de l'activité à 1 an du traitement de fond

- **Le TAP après le 1^{er} Traitement de fond**

Le TAP était réduit à 0.523 ± 0.381 à 1 an du traitement de fond, IC à 95% (0.532-0.621).

- **Scores EDSS et SDMT à 1 an**

Il n'y avait pas de corrélation entre le nombre de lésion T2 avec l'EDSS médian et le SDMT médian à un an. **P=0.061**

	Nb-lésion	
	>=9 Médiane	<9 Médiane
EDSS à 1 an	1,0	1,0
Symbol Digital Modalities Test1	32	32

- **Score EDSS à 1 an selon le sexe**

Les femmes ont gardé un EDSS <4 plus que les hommes (78.6% vs 21.4%).

P=0.002

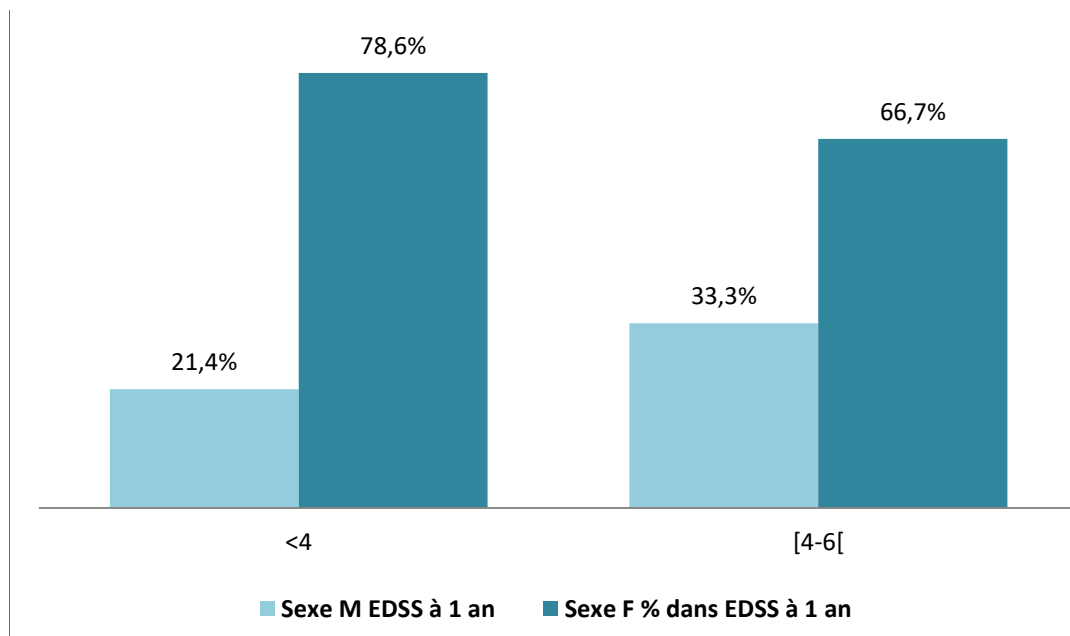


Figure 95 : Répartition de l'EDSS selon le sexe à 1an

- **Score EDSS à 1 an et les tranches d'âge**

Dans notre série la majorité des patients dans les tranches d'âges <30 ans ont gardé un EDSS <4 à 1 an. IC à 95%(0.207 ; 1.438). **P=0.270**

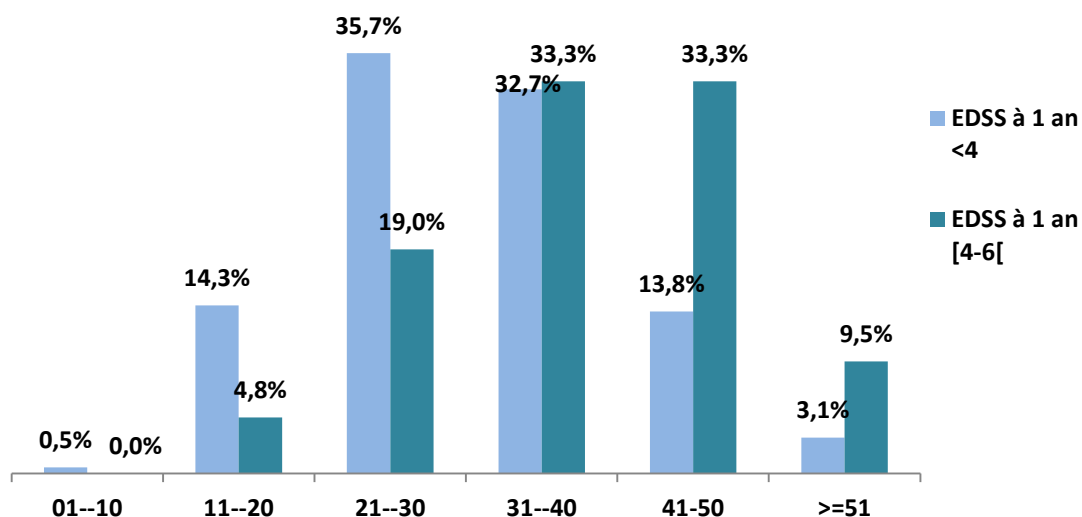


Figure 96: Répartition de l'EDSS selon les tranches d'âge

- **Score EDSS à un an et la forme clinique**

L'EDSS <4 était majoritairement observé dans les formes RR et CIS (94.4%), alors que dans les formes SP et PP la majorité des patients avaient un EDSS ≥4 à 1 an. **P< 0.000.**

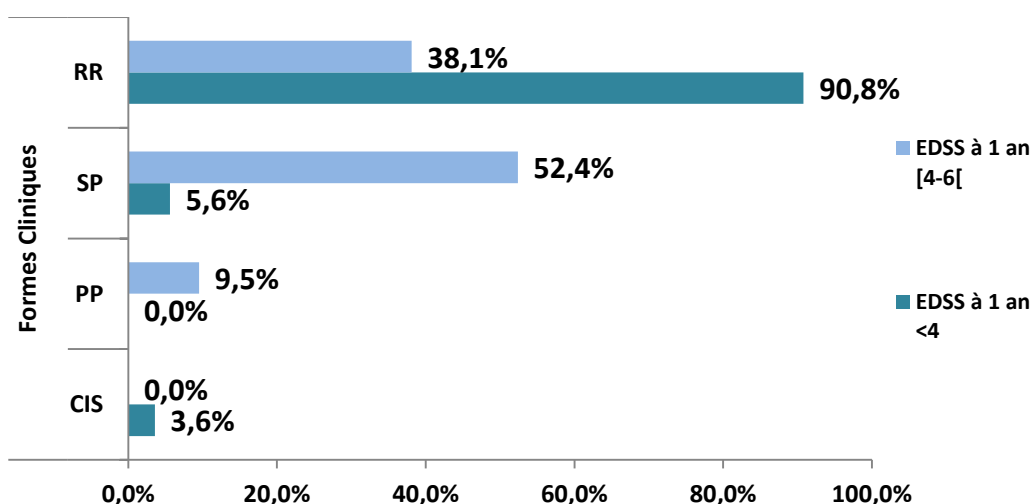


Figure 97 : Répartition de l'EDSS 1 selon la forme clinique

- **Répartition du NEDA selon le nombre de lésion T2**

Chez nos patients, une mauvaise réponse aux traitements de plate forme était retrouvée chez ceux qui avaient une charge lésionnelle importante (100% de NEDA 0). **P= 0.036**

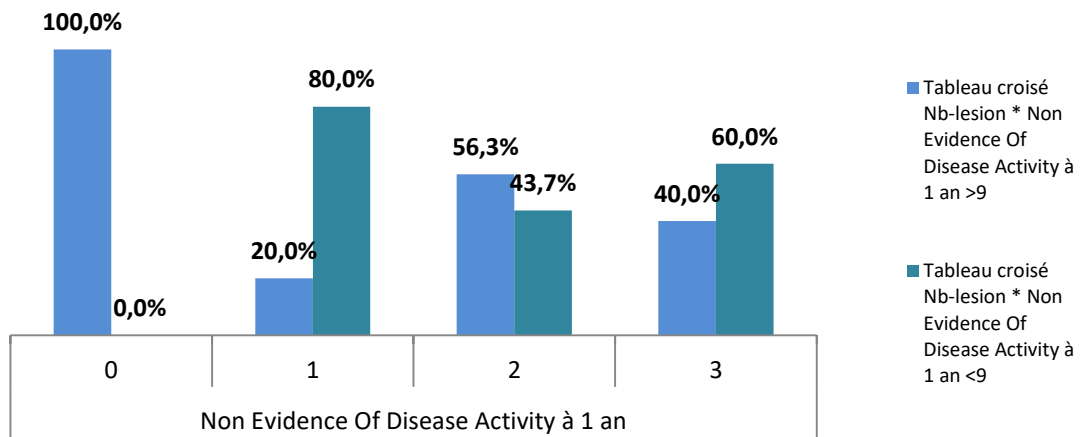


Figure 98 : Répartition du NEDA selon le nombre de lésion sur la 1^{ère} IRM cérébrale

- **Délais du changement des DMTs selon les formes cliniques**

Les patients SEP-RR avaient bénéficié d'une modification de traitement de fond plus rapidement que les patients SP (13 et 26 mois respectivement).

III.4.4 Modification du traitement de fond

Le recours au changement de classe thérapeutique du traitement de fond était de 9.3% des cas.

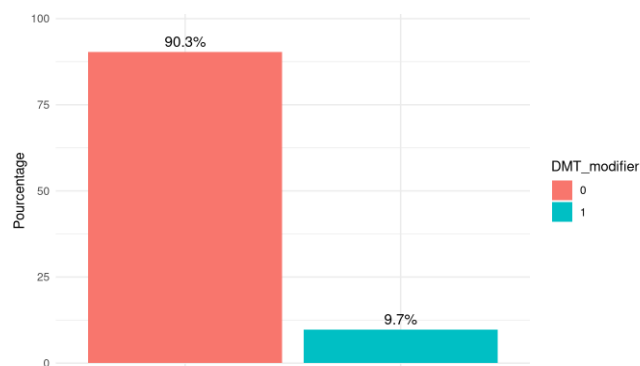


Figure 99 : Modification du traitement de fond

- **Modification du traitement de fond selon la forme clinique**

Le recours au changement du DMT a concerné seulement les patients RR et SP. **P=0.604**

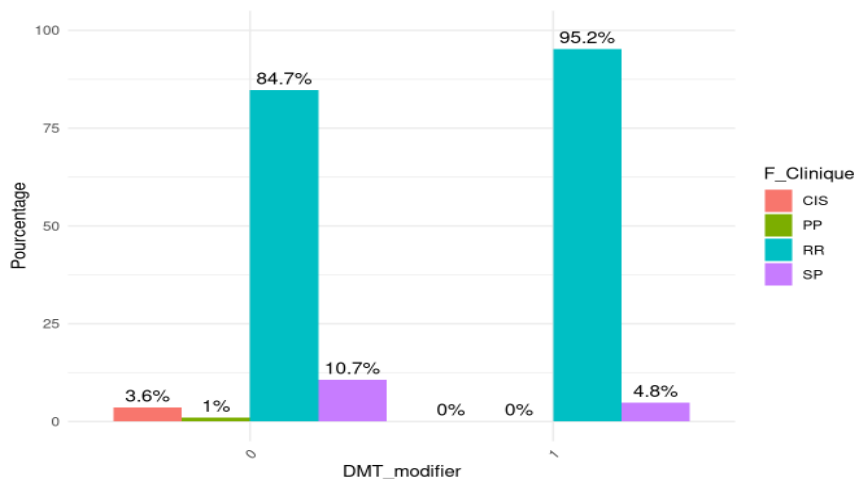


Figure 100: Répartition du changement des DMTs à 2 ans selon la forme clinique

L'instauration du Natalizumab était chez 6.5% de nos patients et du Rituximab chez 2.30 %.

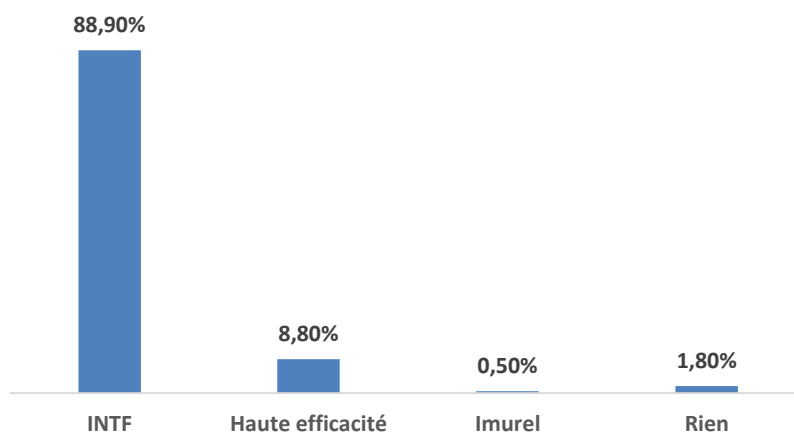


Figure 101: Répartition des DMTs 2

- **Score EDSS à 2 ans selon le sexe**

La prédominance féminine était présente dans toutes les tranches d'EDSS à 2 ans. **P= 0.700.**

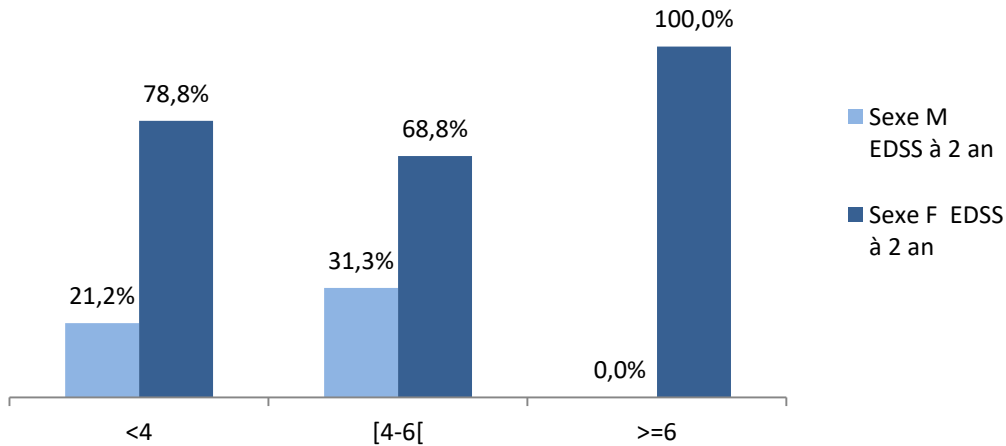


Figure 102: Répartition de l'EDSS à deux ans selon le sexe

- **Evaluation de l'EDSS à un et deux ans sous traitement de fond**

L'EDSS moyen dans notre série était relativement stable entre la 1^{ère} année du traitement de fond ($1,240 \pm 1,387$) et la 2^{ème} année ($1,512 \pm 1,654$), il était relativement plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes. **P = 0.072.**

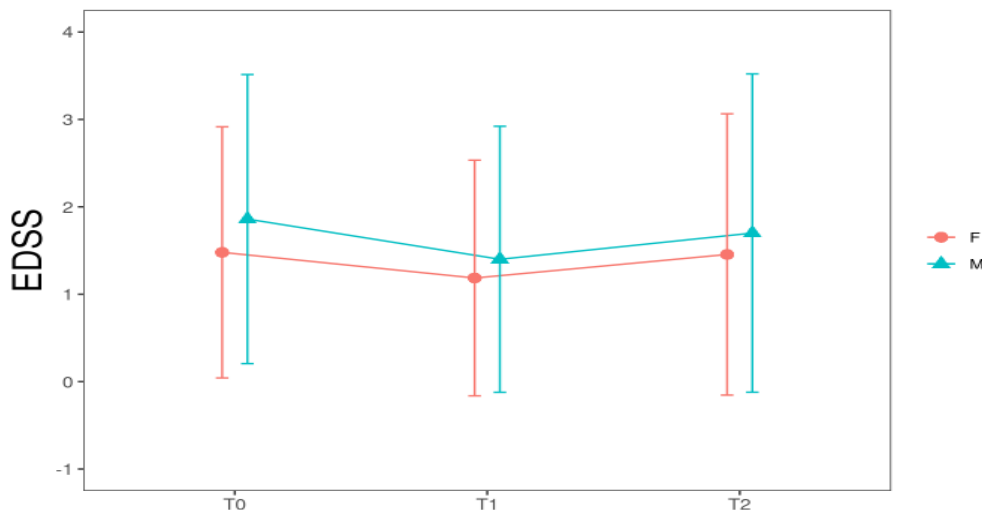


Figure 103: Répartition de l'EDSS à 1 an et à 2 ans

- **EDSS à deux ans selon les tranches d'âge**

Dans notre série 84.2% des patients âgés moins de 40 ans ont gardé un EDSS < 4 à 2 ans. Les EDSS entre 4 et 6 étaient retrouvés chez les sujets âgés de plus de 40 ans (40.7%) IC 95%(1.292-1.753). **P = 0.032**

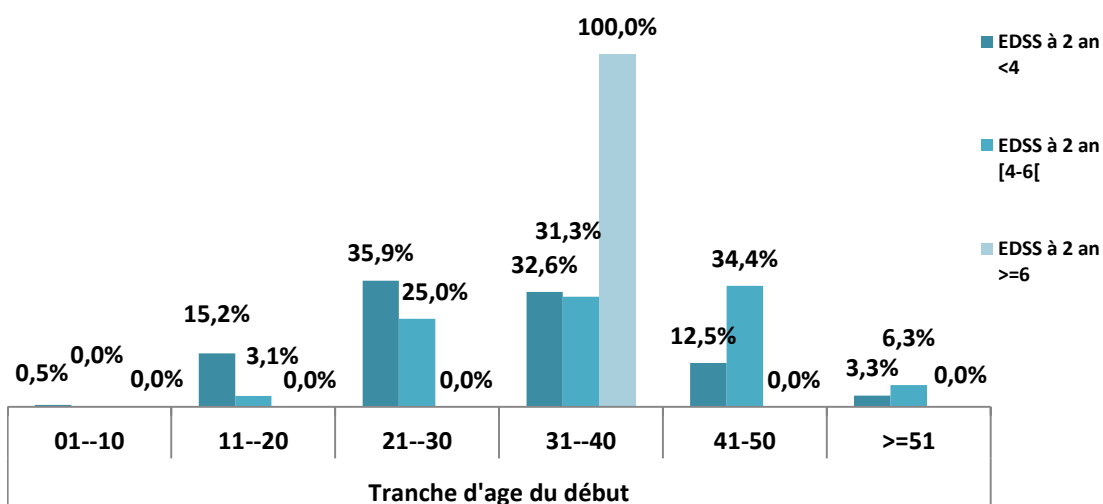


Figure 104 : Répartition de l'EDSS à 2 ans selon les tranches d'âge

- **EDSS à deux ans selon la forme clinique**

L'EDSS à 2 ans était <4 chez 92.4% des patients RR et entre 4 et 6 chez 50% des SEP-RR et 43.8% des SEP-SP, alors que 100% des SEP-SP avaient un EDSS ≥ 6. **P < 0.000**

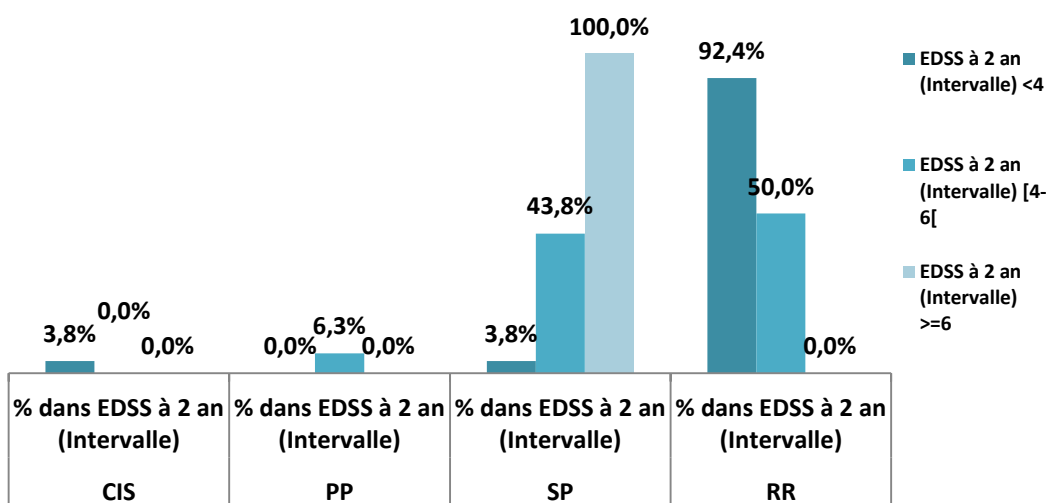


Figure 105 : répartition de l'EDSS à 2 ans selon les formes cliniques

- **Corrélation de l'EDSS avec les caractéristiques IRM**

- 1-EDSS à 1an et 2 ans en fonction des Black Hôles**

Dans notre série l'EDSS moyen des patients qui avaient des Black Hôles sur leur IRM de base, était plus élevé à un an (1) par rapport aux patients qui n'avaient pas de Black holes (0), mais il a augmenté moins rapidement (de 0.5 point) par rapport à ceux qui n'avaient pas de Black-Hôles chez qui l'augmentation était de 1 point. **P <0.000**

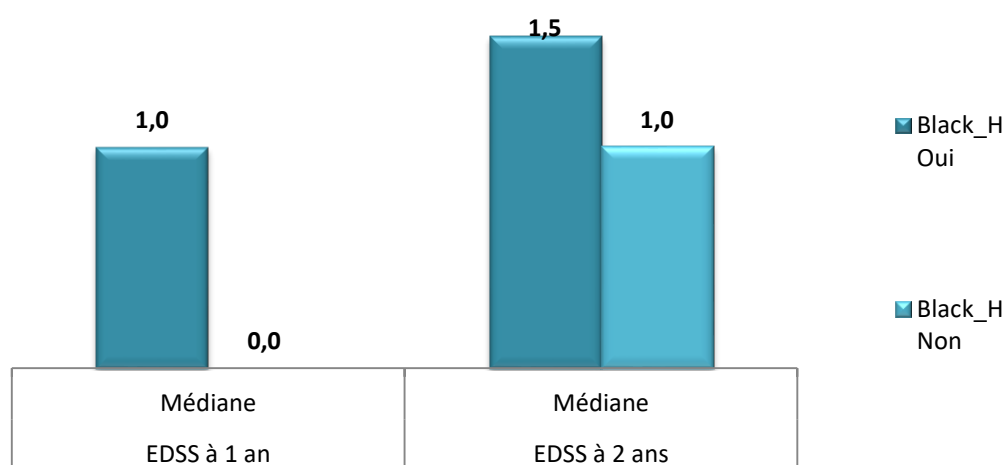


Figure 106: Comparaison de l'EDSS à 1 et 2 ans selon l'existence de Black Hôles

2-L'EDSS moyen selon l'existence de lésions médullaires

L'EDSS moyen était de « zéro » chez les patients qui n'avaient pas de lésions médullaires au début du diagnostic et il est resté stable à deux ans, alors qu'il était à « un » chez les patients qui avaient des lésions médullaires, en restant stable à 2 ans. **P < 0.000**

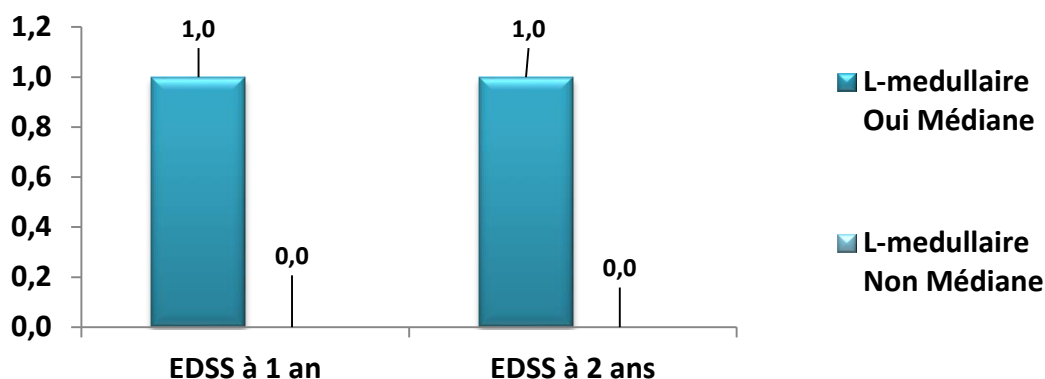


Figure 107: Comparaison de l'EDSS 1 et 2 selon la présence de lésions médullaire

3-L'EDSS médian selon l'atrophie corticale et du corps calleux à un et deux ans

L'EDSS médian de nos patients était plus élevé en présence de l'atrophie corticale ou du corps calleux à un an « 2 ». Cependant il augmente encore plus « 3 » à 2 ans en présence de l'atrophie du corps calleux. **P < 0.000**

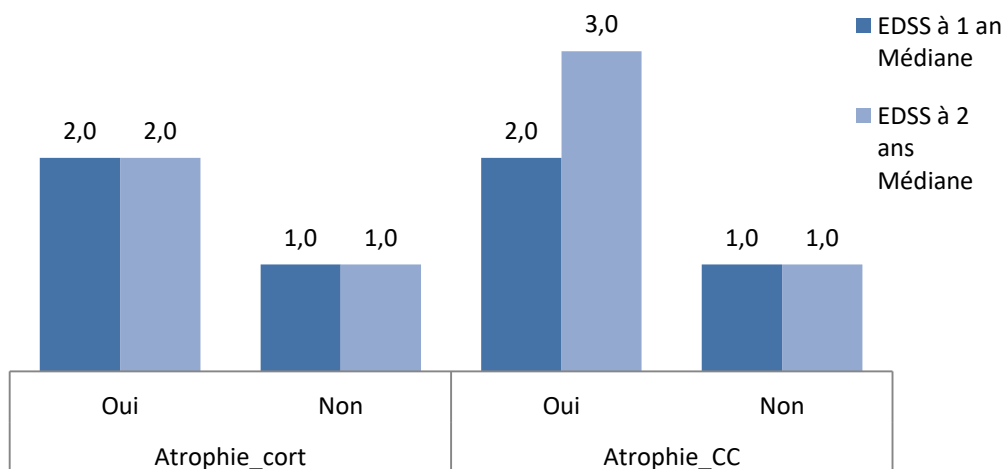


Figure 108 : Répartition de l'EDSS selon la localisation de l'atrophie

- **L'EDSS à deux ans selon le délai du diagnostic**

Dans notre série les patients ayant atteint l'EDSS de 4 à 2 ans étaient diagnostiqués entre 61 et 72 mois du début des signes cliniques. **P< 0.000**

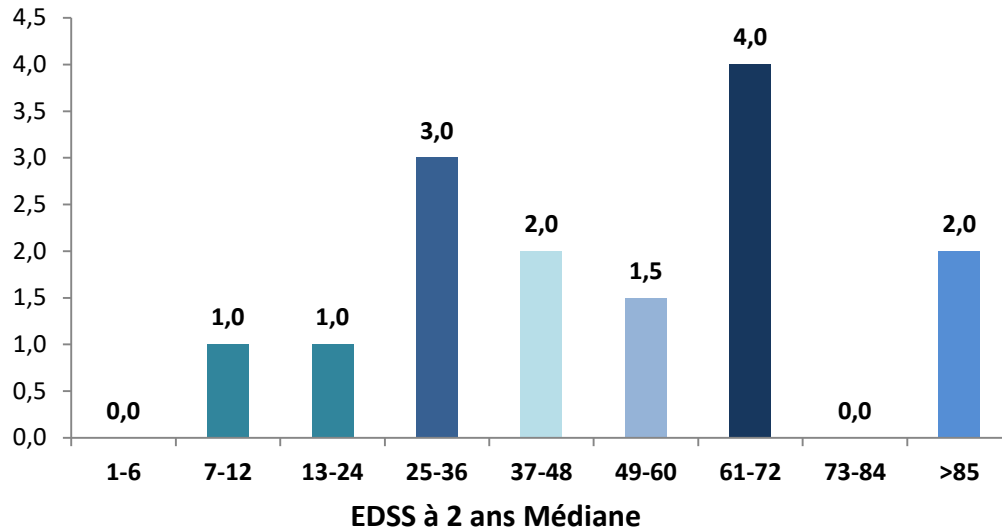


Figure 109 : Répartition des EDSS2 selon le délai du diagnostic

4. Score SDMT moyen et localisation de l'atrophie

Il est noté que la valeur du score SDMT à 2 ans était plus basse chez les patients qui avaient une atrophie corticale, que chez ceux qui avaient une atrophie du corps calleux depuis le début de la maladie. **P=0.010**

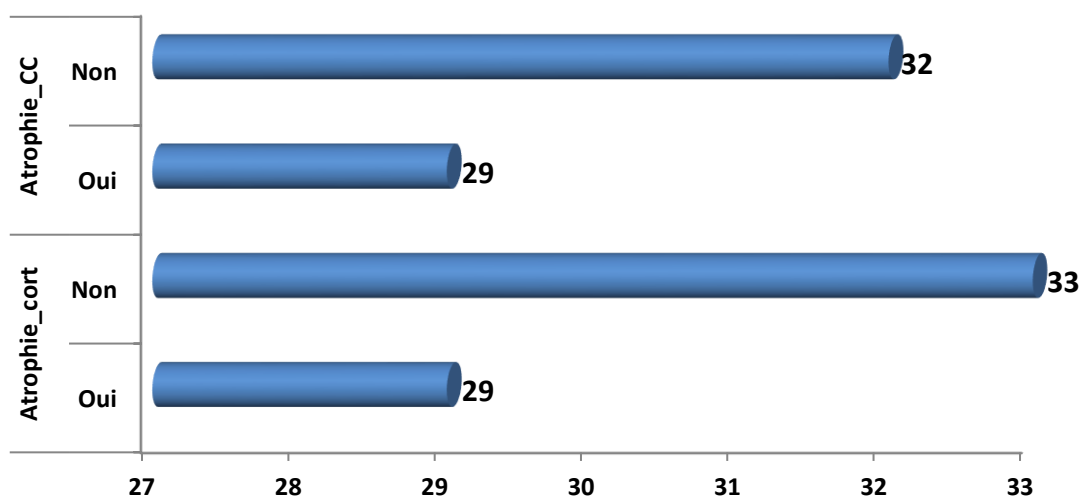


Figure 110 : Répartition de l'SDMT moyen selon la localisation de l'atrophie

- **Evaluation du NEDA à 2 ans**

Le NEDA 3 à 2 ans était noté chez 66.4% de nos patients. Alors que 31.8% répondaient aux critères NEDA 2, seules 1.4% au NEDA 1 et 0.5% de non répondeurs. **P< 0.000**

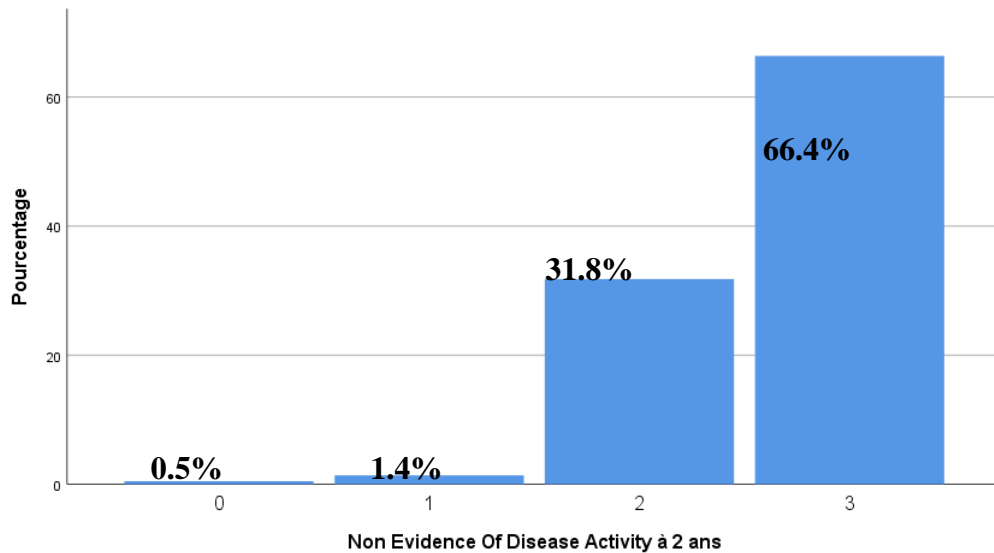


Figure 111 : Répartition du NEDA 2 à 2 ans

- **Evaluation de la réponse des traitements de haute efficacité à 1 an**

Le NEDA 3 était respecté chez 88.4% des patients mis sous traitement de haute efficacité à 1 an, seule 1.5% qui n'étaient pas répondeurs. **P<0.000**

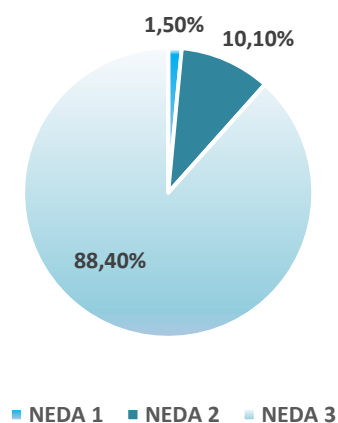


Figure 112: Répartition de la réponse aux DMTs de haute efficacité

III.4.5 Traitement symptomatique

Dans notre série, 45% de nos patients avaient besoins d'un traitement symptomatique, 36% étaient mis sous traitement anti douleur, 22% sous un anti spastique et 19 % sous traitement pour les troubles sphinctériens.

Environ 55% des patients suivaient une rééducation fonctionnelle régulière.

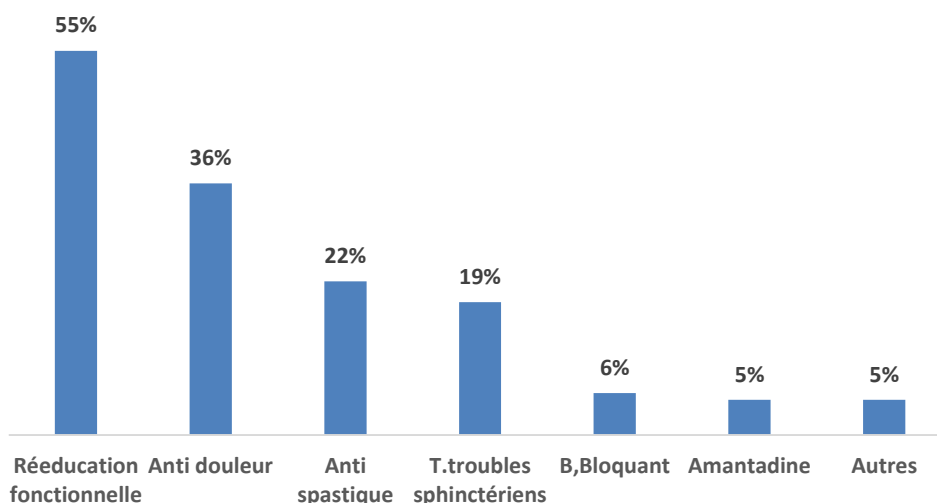


Figure 113 : Répartition des traitements symptomatiques

III.5 Evolution des formes cliniques

Après 2 ans de suivi, seules 2.3 % de nos patients sont restés CIS, les SEP-RR étaient de 85.25% et les SEP-SP de 11.52%.

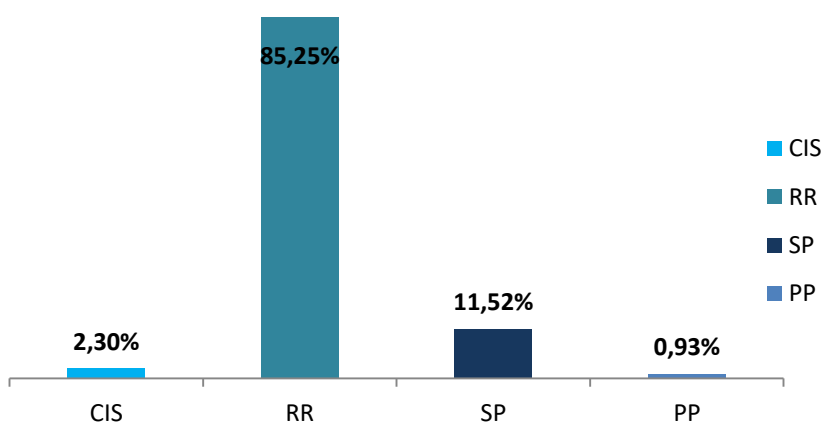


Figure 114 : Répartition des formes cliniques à 2 ans

- **Indice de progression**

La progression à 2 ans n'a pas été constatée chez 36.90% de nos patients. Alors qu'une progression rapide à 2 ans a été notée chez 28.9%. **P< 0.000**. La moyenne de cet indice était de 0.4516 ± 1.8662 .

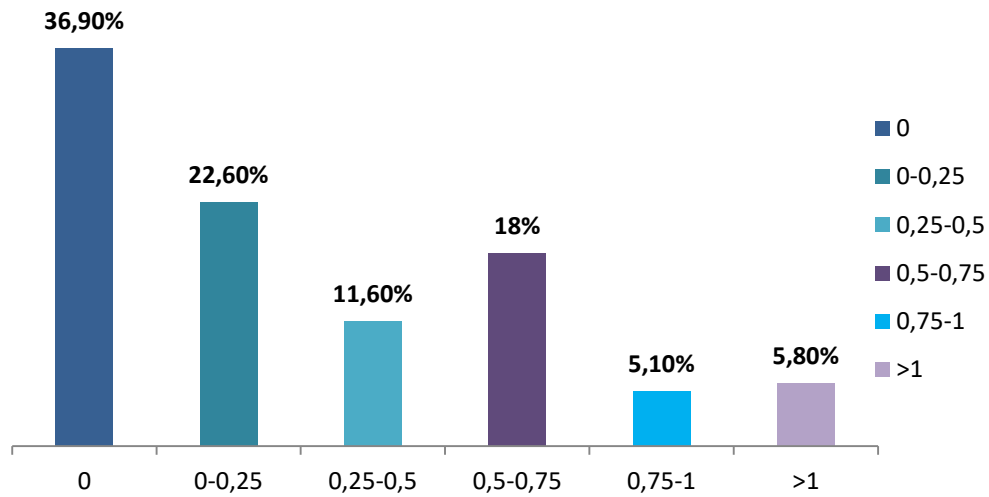


Figure 115 : Répartition de l'indice de progression à 2 ans

III.6 Analyse multivariée

Nous avons procédé à une analyse multivariée afin de préciser les facteurs influençant la progression vers le score EDSS de 4 et de 6 chez nos patients.

- **La progression vers l'EDSS de 4**

Elle semble être influencée de façon significative par quatre facteurs:

- ✓ l'ataxie (OR à 2.99, IC à 95%(1.68-5.33)),
- ✓ le délai diagnostic tardif >2 ans (OR à 2.7, IC à 95%(1.52-4.87)),
- ✓ et le sexe masculin (OR à 1.79, IC à 95%(1.02-3.15)).
- ✓ Les troubles moteurs avaient un OR de 1.88. **P= 0.066.**

EDSS 4

	p-value	OR	95,0% CI pour OR	
			Plus bas	Supérieur
Hypovit_B12	0,768	0,869	0,340	2,220
Age de début < 20 ans	0,373	0,585	0,180	1,902
Age de début 20-40 ans	0,816	0,927	0,488	1,759
Sexe Masculin	0,042	1,793	1,020	3,152
Tbl_M	0,066	1,884	0,959	3,703
ATAXIE	0,000	2,998	1,685	5,334
Delai Dgc >= 2 ans	0,001	2,724	1,522	4,874

- **La progression vers l'EDSS de 6**

La progression vers un score EDSS de 6 semble être influencée de façon significative chez les patients :

- ✓ Présentant une ataxie (OR à 5.4, IC à 95%(2.13-13.7)).
- ✓ âge du début entre 20 et 40 ans (OR à 0.414, IC à 95% (0.188-0.614)).
- ✓ et avec un délai diagnostique tardif > 2 ans (OR à 3.57, IC à 95%(1.45-8.8)).
- ✓ Les troubles moteurs avaient un OR de 2.99. **P= 0.083**

EDSS 6

	p-value	OR	95,0% CI pour OR	
			Plus bas	Supérieur
Hypovit_B12	0,969	0,976	0,285	3,338
Sexe Masculin	0,273	1,563	0,703	3,474
Age de début < 20 ans	0,150	0,213	0,026	1,746
Age de début 20-40 ans	0,029	0,414	0,188	0,914
Tbl_M	0,083	2,990	0,868	10,302
ATAXIE	0,000	5,404	2,127	13,732
Delai Dgc >= 2 ans	0,006	3,570	1,447	8,807

III.7 Analyse de survie

Il s'agit d'une analyse qui a pour but de décrire la survie d'une certaine population de malades. Dans notre étude, l'objectif était d'estimer le délai médian de la non survenue de l'handicap chez nos patients atteints de SEP.

Ce handicap est évalué par un EDSS à partir de 4. Notre cohorte a été suivie pendant une durée moyenne de 71 mois avec des extrêmes de 42 à 102 mois.

Dans notre population d'étude, ce délai médian correspond au délai de non progression vers le score EDSS 4 et 6 chez les patients atteints de SEP.

La valeur requise du seuil du handicap dans la SEP est définie par l'atteinte des scores EDSS 4 et 6.

On a estimé que 130 patients ont gardé un EDSS au-dessous du seuil défini du handicap.

Les patients dont l'EDSS 4 et l'EDSS 6 étaient déjà atteints lors du recrutement ont été exclus de l'analyse de survie.

Pour les 87 patients qui ont atteint le seuil de l'handicap durant notre étude, la courbe de Kaplan-Meier nous a fourni des estimations sur les délais médians pour atteindre un handicap irréversible à 4 et à 6.

III.7.1 Délais médians du score EDSS 4

Dans notre étude, le délai médian de non progression Vers le score EDSS 4 était de 6.99 ans IC 95% (80.197 - 87.546).

Kaplan-Meier EDSS 4

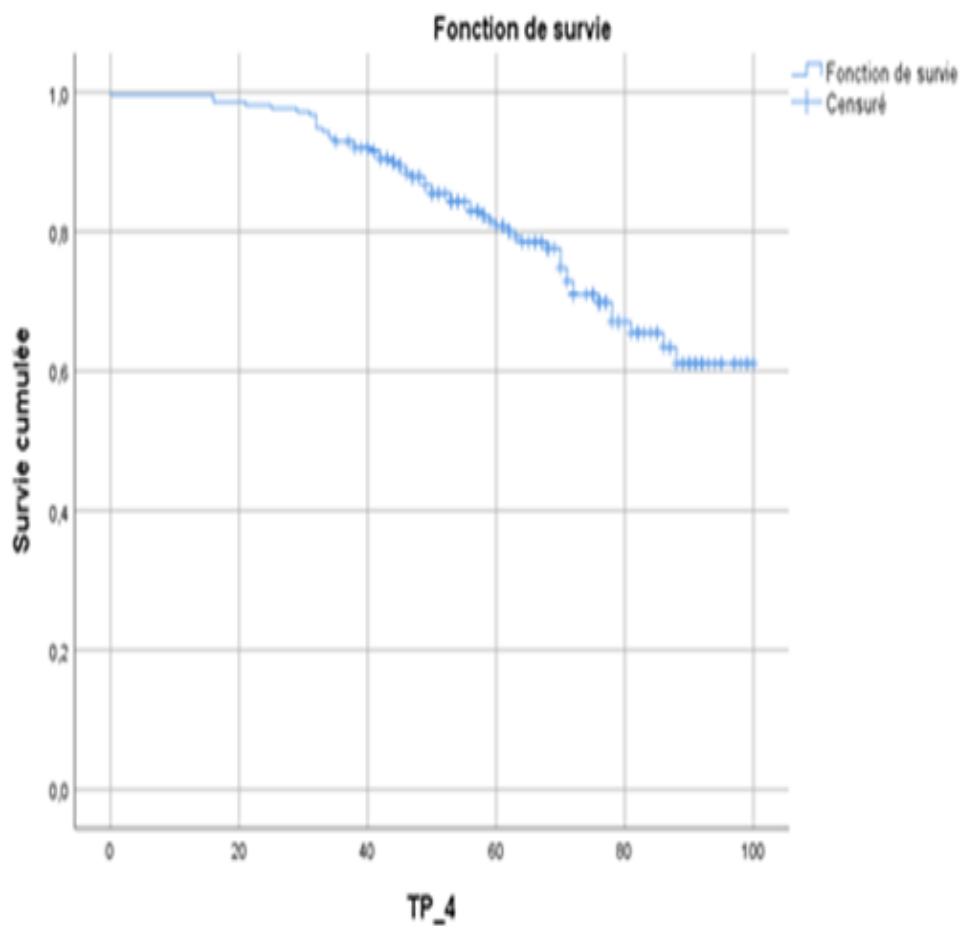


Figure 116 : Courbe de survie du délai médian de l'EDSS 4

- **L'EDSS 4 et sexe**

Le délai médian de non progression vers l'EDSS 4 était :

- ✓ chez les hommes de 6.28 ans IC95% (67 - 83.4)
- ✓ chez les femmes de 7.21 ans IC95% (82.5 - 90.4)

Le sexe masculin avait une influence sur le délai médian pour atteindre l'EDSS 4. (**P= 0.014**)

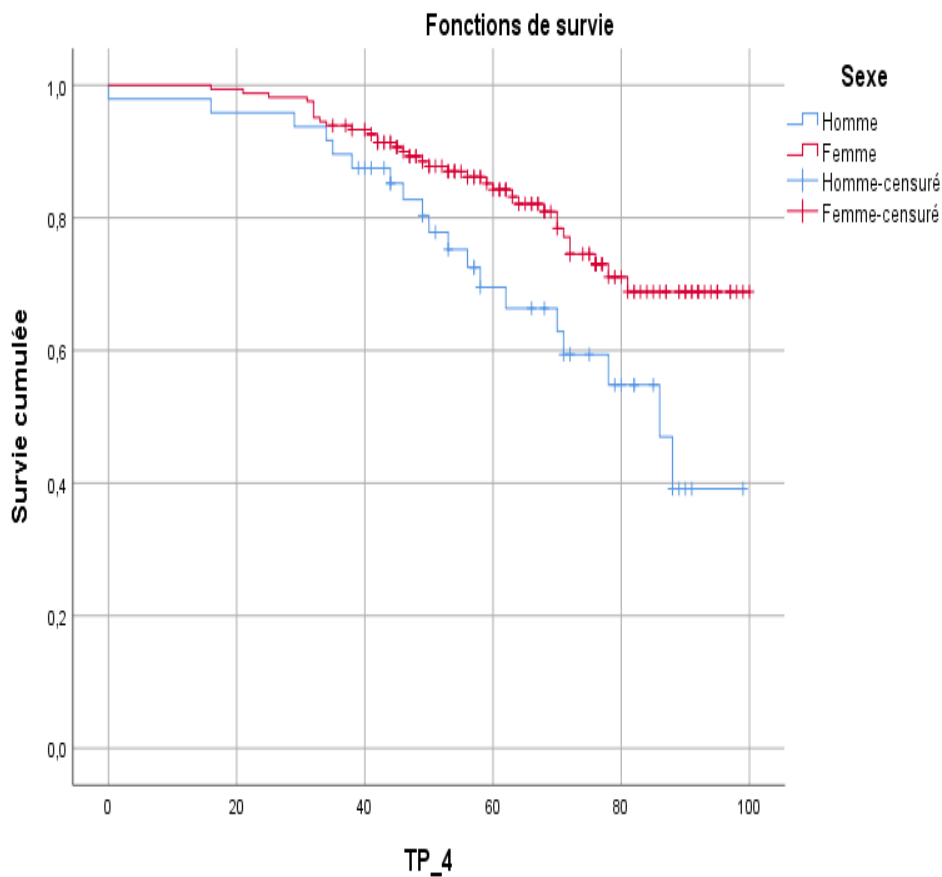


Figure 117: Influence du sexe sur le délai de progression vers l'EDSS4

- Kaplan-Meier EDSS 4 et tranche d'âge du début

Les tranches d'âge du début de la maladie n'avaient aucune influence sur le délai médian pour atteindre l'EDSS 4. (**P=0.362**)

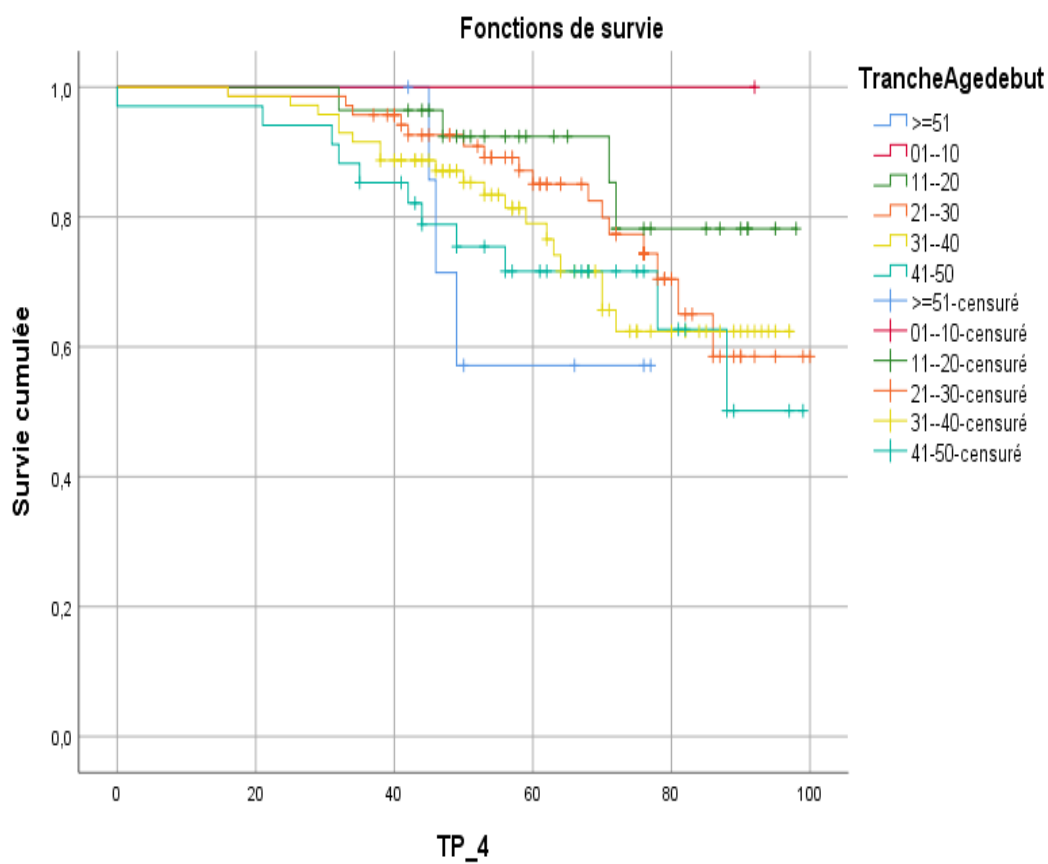


Figure 118: Influence des tranches d'âge sur le délai médian de l'EDSS 4

III.7.2 Délais médians des scores EDSS 6

Dans notre étude, le délai médian pour la non progression vers l'EDSS 6 était de 7.53 ans chez les 2 sexes, IC 95% (87.469 - 93.352).

Kaplan-Meier EDSS 6

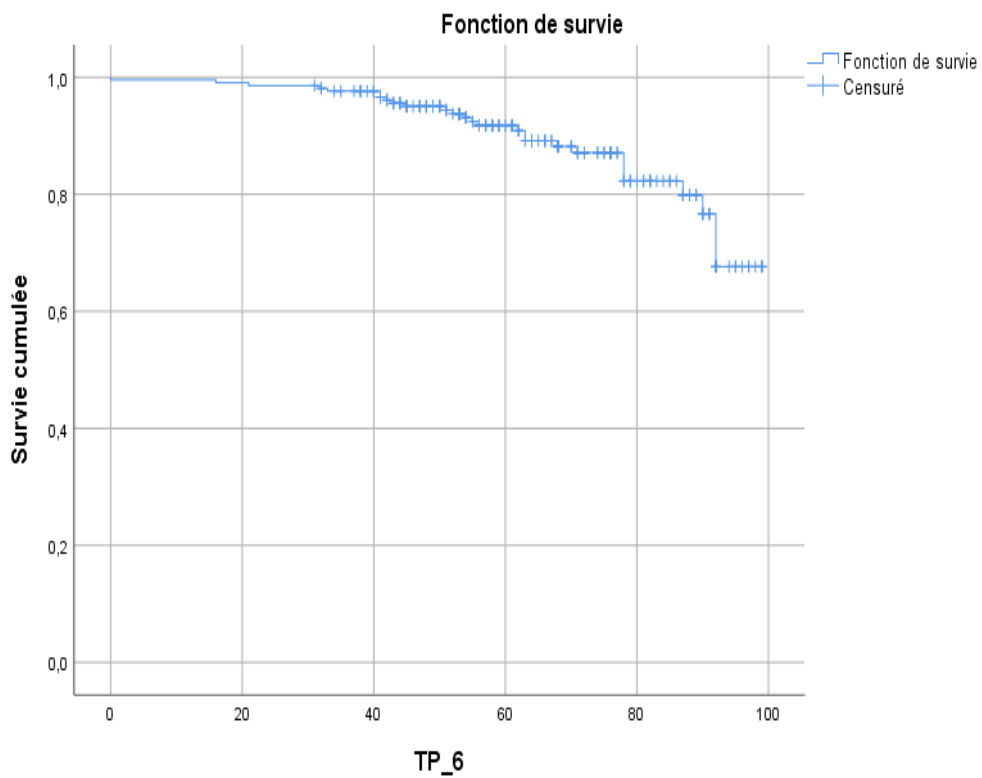


Figure 119 : Courbe de survie du délai médian de l'EDSS 6

- **Analyse du délai médian et sexe**

- 6.94 ans pour les hommes IC 95% (76.16 - 90.368)
- 7.69 ans pour les femmes. (89.308- 95.380)

Le sexe masculin avait une influence sur le délai médian pour atteindre l'EDSS 6 de façon significative. (**P= 0.020**)

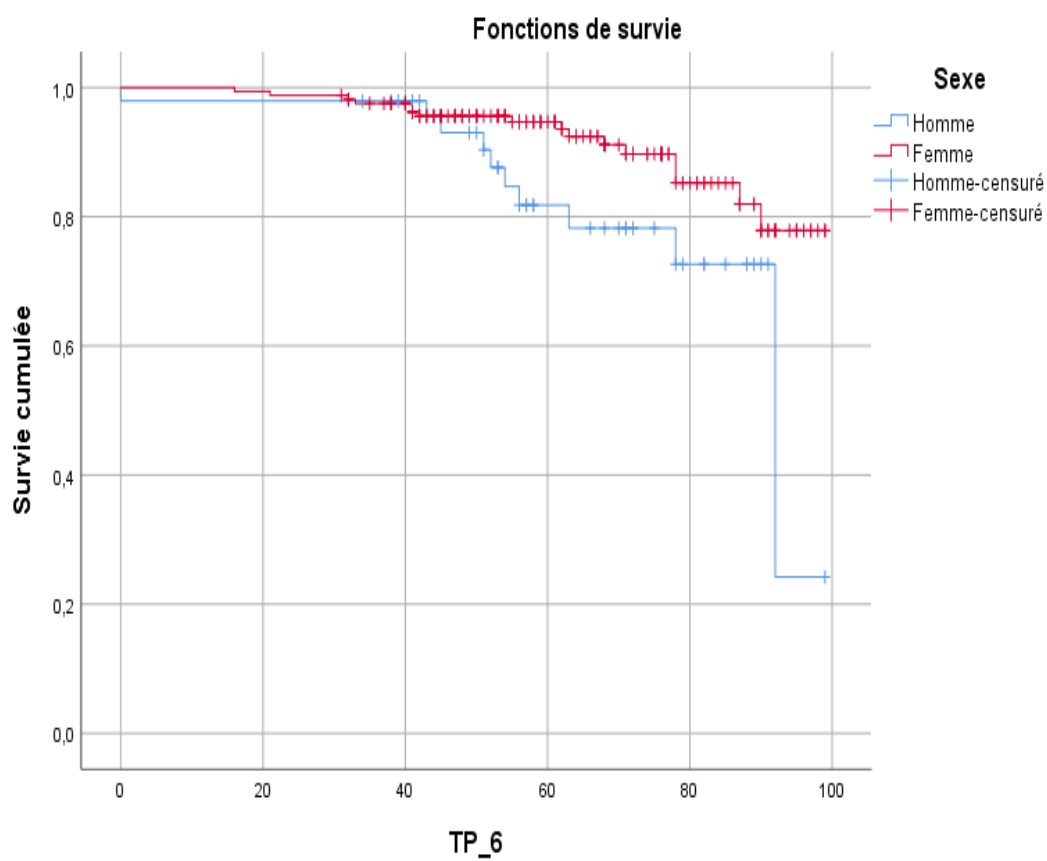


Figure 120 : Influence du sexe sur le délai de progression vers l'EDSS 6

Il existe une influence significative de la tranche d'âge ≥ 51 ans sur le délai médian pour atteindre l'EDSS 6. ($P = 0.007$)

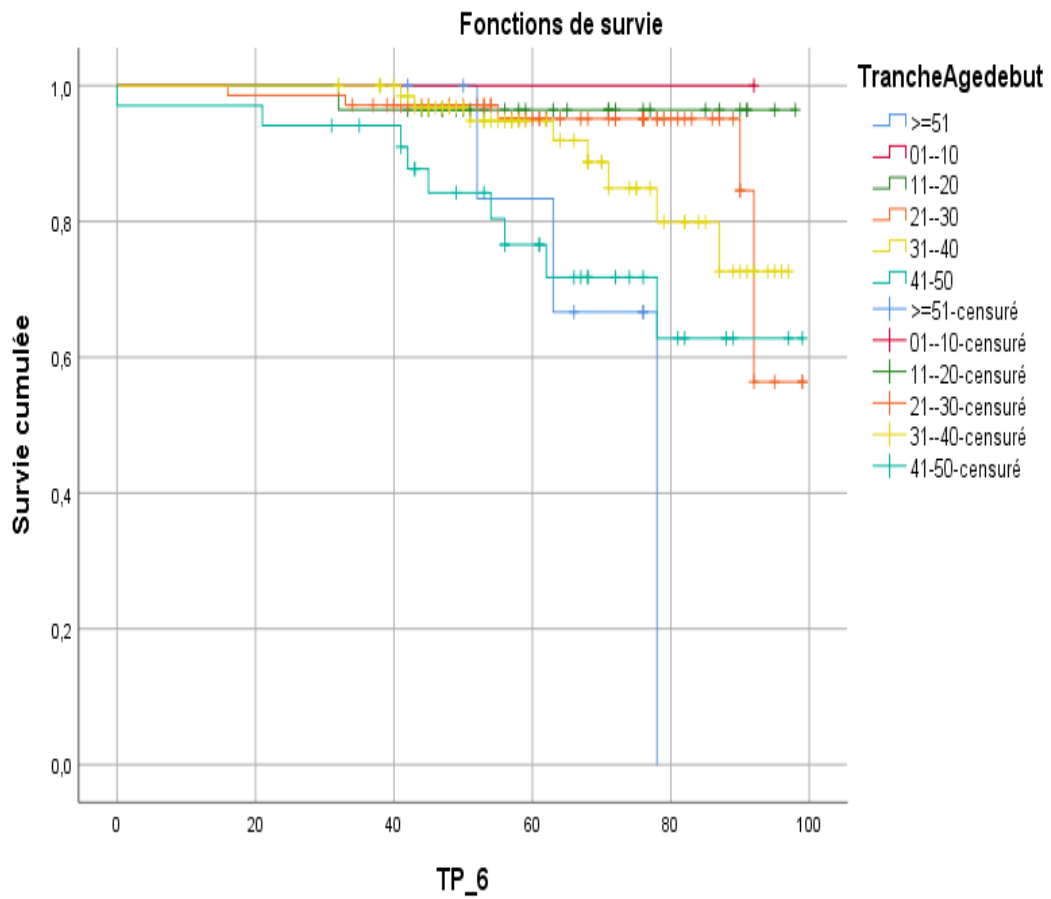


Figure 121 : Influence des tranches d'âge sur le délai de progression vers l'EDSS 6

Discussion

Notre étude est de type descriptif longitudinal exhaustif. Elle a inclus 217 patients atteints de SEP exclusivement issus de la wilaya de Constantine, et recrutés durant la période entre le 1^e Janvier 2016 et le 31 Décembre 2020.

On a décrit les spécificités sociodémographiques, phénotypiques et évolutives des patients SEP dans notre wilaya.

Nous avons retrouvé des caractéristiques socio-économiques relativement semblables aux autres études Algériennes et Maghrébines, à savoir :

- L'âge moyen de début de 31.45 ans.
- Une nette prédominance féminine, avec un sex-Ratio H/F de 0.29.
- L'association de comorbidités était présente chez 58.57% des patients, avec un taux de 11.98 % de cas familiaux englobant 19 familles. Ces cas familiaux sont en partie expliqués par la consanguinité et l'environnement en sachant que la wilaya de Constantine est en majorité une zone industrielle.
- Le mode de début était majoritairement mono symptomatique (85.2%).
- Avec un taux de formes RR d'environ 85.7%. Cependant les CIS étaient de 3.2 % et les formes progressives de 0.9%.
- Les signes cliniques de début étaient dominés par les signes moteurs (29%), puis la NORB (21%), et les signes sensitifs (17%)
- Le pronostic fonctionnel était sévère depuis le début chez 25.4 % des patients avec un EDSS initial ≥ 4 .
- Le délai médian d'apparition des EDSS 4 et 6 était respectivement de 6.98 et 7.53 ans, il était relativement court par rapport aux autres études.
- Sur le plan IRM, la charge lésionnelle initiale était relativement élevée avec plus de 9 lésions en T2 chez 66.2 % des patients.

1-Profil épidémiologique des patients SEP

1-1 Incidence et prévalence

L'incidence moyenne (3.42) et la prévalence moyenne (43.80) retrouvées dans notre étude étaient relativement élevées, en se comparant aux données Algériennes au cours de cette dernière décennie. Ces données renforcent le constat de l'augmentation croissante du risque de survenu de la SEP en Algérie et à l'Est Algérien en particulier, comparativement avec le début des années 2000.

Nos résultats permettent de situer la région dans une zone de moyen risque en se rapprochant vers une zone à haut risque avec un taux de prévalence de 49.6 cas/ 100000H/ an en 2020.

Tableau 11: Comparaison de l'incidence et de la prévalence avec les données de la littérature

Pays	Incidence	Prévalence
Algérie		
Batna(2020)	4.23	32.65
Blida(2018)	3	39.7
Tlemcen (2018)		41.5
Alger(1984)		10
Constantine(2020)	3.05	49.6
Afrique		
Tunis(2006)	1.3	20.1
Maroc (2010)		17
Lybie(1985)	0.8	5.9
Moyen Orient		
Liban(2018)		62.91
Iran(2022)		167.54
Europe		
Italie(2020)	7.32	128.46
France(2021)		197.6
Amérique		
OHIO-USA(2010)		86.5
CANADA(2010)	11.4	226.7
Brésil(2012)		30.7
Australie(2011)	3.7	125.2
Monde(2020)	2.1	36

Les études épidémiologiques permettent de clarifier les données spécifiques d'une pathologie dans une zone géographique et dans une population sur une période précise, cela pourra par la suite aider le personnel de la santé à mieux connaître l'impact de cette pathologie sur la santé publique et de la proposer des moyens de prise en charge plus adaptés à notre population.

Les premiers chiffres épidémiologiques de la SEP remontent au début du XXème siècle par Sydney Allison (318).

L'augmentation de la prévalence et de l'incidence semble réelle ces dernières années dans les différentes régions du monde. Ce qui était nettement visible sur la dernière cartographie de l'Atlas 2023(2). Ceci est expliquée par l'application des derniers critères de Mc Donald 2017 de la SEP, et à l'accès plus facile aux nouvelles technologies radiologiques et biologiques dont l'analyse des BOC dans le LCS.

L'Algérie était considérée au début des années 80 comme une zone à faible risque, mais cela n'était pas spécifique à tout le pays. Car l'unique étude faite en 1984 a montré une prévalence hospitalière de 10 cas /100000 H/an (35), et cela avant l'intégration de l'IRM dans les critères de diagnostics. Après 2010 plusieurs études ont bien démontré une nette augmentation de la prévalence au centre de l'Algérie(37) et à l'Ouest(Tlemcen)(36) avec respectivement 23.7 et 26.3 cas /100000 H/an.

Alors qu'en 2018 une 2^{ème} étude faite à Blida a montré une prévalence nettement plus élevée de 39.7(8) et à Tlemcen 41.7 (319). Tant dis qu' en 2022 la prévalence était de 32.65 cas /100000H à Batna (320), ce qui a fait basculer l'Algérie vers une zone à haut risque durant cette période.

Les études épidémiologiques du grand Maghreb ont rapporté le même constat ; En 2010 une prévalence de 20 cas/100000H était estimée au Maroc (321,322).

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(323). En 1985, la prévalence au Nord-Est de la Tunisie, a été évaluée à 9 pour 100 000(324). Mais, d'après une étude à Tunis qui a englobé les patients suivis entre 1974 et 2000, la prévalence corrigée était estimée à 20,1 cas par 100 000(34,325).

En Libye, une seule étude publiée en 1985 a rapporté une prévalence de l'ordre de 5,9 cas / 100 000H(326)

Il existe un gradient décroissant Nord-Sud dans l'hémisphère nord et l'inverse dans l'hémisphère sud faisant que la SEP est plus répandue dans les pays tempérés, plus particulièrement les pays Nordiques scandinaves(327)

Il semblerait qu'il existe aussi un gradient spécifique de chaque région lié à spécificités géographiques et environnementales de chaque pays. La migration a largement été démontrée comme facteur influençant la survenue de la SEP dans une population donnée, comme les maghrébins immigrants en France avant l'âge de 15 ans et après l'âge de 15 ans, sachant que les maghrébins qui viennent d'une zone de moyenne prévalence le risque de SEP est plus important lorsqu'ils vivent dans une zone à haut risque comparativement à ceux qui migrent après l'âge de 15 ans(32,328).

Le rôle de la Vitamine D reste parfaitement impliqué tant sur le déclenchement de la maladie que sur la fréquence des poussées (313).

Les principaux objectifs de notre travail ont été atteints malgré les biais de recrutement, en particulier durant l'année 2020 qui a coïncidé avec le début de la pandémie du Covid 19, où l'accès aux structures hospitalières n'était pas le plus facile, vu la peur de s'y rendre.

Ces chiffres confirment l'appartenance de l'Algérie à une zone à moyen risque et se rapprochant réellement vers la zone à haut risque sans qu'il est un gradient Ouest-Est ou Est –Ouest; Cependant le gradient Sud-Nord qui reste à évaluer.

1-2 Age de début

Il est connu que la SEP est une pathologie du sujet jeune entre 20 et 40 ans(329,330).

L'âge moyen de début de la maladie chez nos patients était de 31.45 ans (IC95%; 30.09 -32.80), des extrêmes allant de 10 à 63 ans et une médiane de 30 ans.

Dans notre série, 66.8% ont débuté leur maladie entre 20 – 40 ans. Nos résultats se rapprochent aux données de la littérature. Cependant l'âge moyen est légèrement plus élevé dans notre étude comparativement avec celui de Batna (30.75) IC95%(529.86-31.67)(7), celui d'Oran (29.45± 9.54)(331), de Tlemcen (29.23 ans)(6), et de Blida (29.70 ans)(8).

Au Maghreb, nos résultats sont très proches de ceux retrouvés en Tunisie (32,4 ± 10.1) (332), au Maroc 32.1 en 2012(333) et au Liban en 2008 30.2(334).

L'âge moyen de début de nôtre cohorte est légèrement plus élevé à celui retrouvé chez les Nord-Africains vivant en France (29.9±9.8)(49),.alors qu'il est plus proche à celui des français natives vivant en France(32.9) (50) et en Angleterre(30.6±10.0)(81)

En Asie l'âge moyen de début de la SEP est nettement plus précoce (28.54 ans)(331,335).

La comparaison de nos résultats avec les autres études réalisées dans les différents pays sont notées sur le tableau 7. En effet, il semble très difficile d'être certain sur la date exacte du début de la maladie. Particulièrement lorsque la phase de transition asymptomatique entre les signes paroxystiques, les signes non gênant du début et le premier symptôme pour lequel le patient consulte est long, pouvant aller de 6 et 12 mois.

Tableau 12 : Comparaison de l'âge du début

PAYS	Age moyen
Algérie	
Tlemcen(2012)	29.23±7.55
Blida(2018)	29.70±9.81
Oran(2018)	29.45±9.54
Batna(2020)	30.75±9.29
Constantine	
(notre étude2020)	31.45±14.25
Tunisie (2014)	30.2±10.3
(2006)	32.4±10.1
Maroc (2014)	29.69±9.24
France(2006)	
Européens	32.9±10.6
Nord-africains	29.9±9.8
Italie (2015-2020)	46.11 ± 13.55
Liban(2008)	30.2±10.2
Iran(2018)	28.82
Jordanie(2006)	29.3±9.6

1.3 Sex-Ratio

Dans notre étude, le sex-ratio H / F était de 0.29 , soit 3.43 femmes pour un homme (49 Hommes et 168 Femmes), cette prédominance féminine est retrouvée dans toutes les études, elle se rapproche des résultats de l'étude d'Oran avec 3.6 femmes pour un homme en 2020(300), mais reste beaucoup plus élevée par rapport à Batna avec 2.29 femmes pour un homme (320), à Blida 2.26 femmes pour 1 homme en 2018(8,37), et à Tlemcen avec 1.84 en 2013(36), cependant à Alger en 1984, la prédominance était masculine 1.47 hommes pour une femme(35).

Tant dis qu'au Maghreb, en Tunisie il est de 2.34 femmes pour 1 homme en 2014(336) alors qu'en 2006 la prédominance était masculine avec 0.78(337) .Au Maroc 1,7 et 2,1 sur deux études différentes faites en 2014(322,338).en France de 1.9 à 2.1 (339). En Italy1.36 en 2020(340).

Aux Moyen Orient ,le sex-ratio H/ F était en faveur des femmes, de 0.35 à 0.38 en Egypte, à Abu Dhabi, à Dubaï et en Jordanie (341,342), il est de 3 :1 en Iran(343)

Cette augmentation du sex-ratio est en partie expliquée par l'accès possible et plus facile aux structures hospitalières pour les femmes de nos jours en comparant avec les années précédentes dans les différentes wilayas, ainsi que les changements des habitudes alimentaires et de vie(sédentarité et consommations des aliments industriels), l'association à des comorbidités, l'exposition aux toxique(Tabac) et probablement la pollution de l'environnement. L'interaction de ces facteurs avec et la prédisposition génétique pourrait être une explication plausible de cette augmentation de l'incidence dans notre wilaya. Ces facteurs devront être le sujet d'autres études plus poussé (voir tableau 13).

Tableau 13: Comparaison du Sex- Ratio

Etude	Sex-ratio H/F
Tlemcen(2012)	0.54
Blida(2018)	0.44
Oran(2020)	0.27
Batna(2020)	0.43
Notre étude	
Constantine(2020)	0.29
Tunisie(2014)	0.43
Maroc(2014)	0.59
France(2007)	0.53
(2007)	0.63
Italie(2020)	0.74
Liban(2008)	0.55
Iran(2013)	0.29
Jordanie(2006)	0.4
Canada(2006)	0.31

1.4 Antécédents

1.4.1 Antécédents personnels

Dans notre série 58.57% de nos patients avaient des comorbidités associées à la SEP depuis le début de la maladie ou installées au cours de l'évolution à savoir : l'hypovitaminose B12 (13.5%), l'Hypertension artérielle(HTA) (7.4%), les dysthyroïdies (4.32%), les maladies auto-immune systémiques (6.17%), la maladie cœliaque (1.85%), les psychoses (1.23%) et les KC (0.61%).

Ce chiffre est beaucoup plus élevé que celui retrouvé à Batna en 2020 (35.28%)(320) et à Oran en 2018(12.4%)(344).

Dans la littérature, sur le grande registre Américain NARCOMS portée sur 9000 patients la base EDMUS Alsacienne l'association était moindre (13.8%)(345)

La prévalence de l'HTA était estimée à 10% chez les patients SEP malgré sa plus grande fréquence dans la population générale. L'incidence de l'HTA après un suivi sur 30 ans reste aussi faible (3.73%), elle était rapportée chez les patients traités par l'Acétate de Glatiramère, le Natalizumab, l'Alemtuzumab et le Tériflunomide d'où l'intérêt de bien surveiller les patients sous traitement de fond(84).

1.4.2 Antécédents familiaux

Dans notre série le taux des cas familiaux de SEP était estimé à 11.98% proche de celui de la wilaya de Batna qui était à 12.7% et en Iran avec 11.7%.mais loin des autres études du Maghreb et du Moyen Orient où les taux étaient de l'ordre de 4% à 5% en Tunisie, 5% au Liban. Alors que les chiffres rapportés sont nettement plus élevés en Arabie-Saoudite 21%(346) et au Canada 32.7%(347)

Les différentes études génétiques ont montré que la SEP n'est pas une pathologie héréditaire, non transmissible génétiquement, cependant, il existe une susceptibilité génétique. Dans la famille d'un patient atteint de SEP le risque de développer la maladie est un peu plus fréquent que dans la population général(348).

Il existent 59 variants génétiques associés à la SEP avec une forte association de l'allèle HLA DRB1* 15.01 (349). Le risque de survenue d'une SEP chez un membre de la famille d'un patient déjà atteint est d'environ 15% pour les zones de haute prévalence, et varie selon les régions et l'ethnie.

Les premiers cas de SEP familiale ont été décrits par Curtius en 1933, ayant montrés que celle-ci est plus fréquente chez les parents de 1^{er} et de 3^{ème} degré, pouvant atteindre un taux de 22,8% chez les parents de 1^{er} et de 2^{ème} degré. Bien que la plupart des cas de SEP surviennent de façon sporadique mais dans 20% elle est familiale (350). Le risque est de 12 à 38 fois chez la fratrie, de 7 à 26 fois chez les parents et de 6 à 25 fois chez les enfants(351)(Voir tableau 14).

D'autres études génétiques semblent nécessaires pour mieux expliquer ce facteur familial également constaté dans notre cohorte, tel un polymorphisme allélique interagissant avec les facteurs environnementaux et les comorbidités.

Tableau 14 : Comparaison des antécédents familiaux dans le monde

Etude	% Cas familiaux
Algérie	
Alger(1984)	2.4%
Tlemcen (2013)	9.6%
Blida (2018)	5%
Oran (2018)	9.6%
Batna (2020)	12.7%
Constantine (2020)	11.98%
Tunisie (2018)	5.5%
Jordanie	9.4%
Liban	5%
Arabie Saoudite	21%
Iran	11.7%
Canada (2014)	32.7%
Angleterre(1996)	19%

1.5 Le mois de naissance

Le mois de naissance le plus retrouvé dans notre cohorte était représenté par le mois de Janvier(23%), suivi par le mois de Juin (8.8%) puis le mois d'Avril(8.3%) ce qui est discordant avec les autres études Algériennes ; qui était le mois de Juin(12.7%) à Batna , Mars à Oran, Avril et Mai à Tlemcen, et aussi dans le monde, tel que Juin et Novembre en Italie, alors qu'il était en Juillet et Septembre en Espagne(36,320,344,352).

Au Nord de l'équateur Le risque de développer une SEP pour les sujets nés en Mai est de 1.18 (IC à 95%, 1.10 -1.30) et il est de 0.89 (IC à 95%, 0.81- 0.98) pour ceux qui sont nés en Novembre. La variation des mois de naissance des patients SEP par la latitude s'explique par l'effet de l'exposition aux rayons ultraviolet observé en Sicile et chez les individus nés dans l'hémisphère sud. Par contre en Sardaigne il est semblable à celui des Européens du nord. En Écosse 31% des naissances de SEP en Avril et 20% de naissances en Novembre (P= 0.001)(353). (Voir tableau 15).

Tableau 15: Comparaison du mois de naissance avec les données de la littérature

Etude	Le mois de naissance à haut risque	Le mois de naissance à bas risque
Algérie		
Tlemcen (2013)	Avril et Mai	Septembre
Blida (2018)	Janvier et Avril	Août
Oran (2018)	Mars	Août
Batna (2020)	Juin	Octobre
Notre étude Constantine	Janvier	Novembre
Tunisie (2015)		
	Mai et Octobre	
Iran (2014)		
	Avril, Mai et Octobre	
Espagne (2016)		
	Juillet et Septembre	Janvier et Mars
Australie (2010)		
	Novembre et Décembre	Mai et Juin
Danemark (1992)		
	Mars et Juin	
Italie (2000)		
	Juin et Novembre	

1.6 Etat civil

Selon les chiffres de l'ONS, le taux de divorce en Algérie est de 15% (354). Dans notre cohorte, 2.3% de nos patients étaient divorcés avant le début de la maladie (2.7% ont divorcé après le diagnostic de SEP deux femmes et un homme); et 46.08% étaient célibataires, alors qu'à Oran le taux de divorce était plus élevé(3,4%) et le taux des célibataires (38.5%) était un peu plus réduit(344). Ces taux de divorce sont reliés de façon direct ou indirect à la maladie et cela chez les deux sexes, car de 45 à 85% des patients peuvent avoir des troubles sexuels au cours de leur vie et aussi au degré du handicap ayant impacté leur qualité de vie. Dans notre série nous avons noté 2 cas de divorce motivés par la circonstance de la maladie.

1.7 Tabac

Le tabagisme est l'un des principaux facteurs environnementaux impliqués avec d'autres facteurs dans le déclenchement de la SEP chez des personnes ayant une susceptibilité génétique mais son mécanisme reste mal connu.

En Algérie, le tabagisme actif est estimé à 26,4% chez les hommes et 0,43 chez les femmes. Dans notre étude 25,35% de nos patients étaient exposés au tabac soit actif ou passif. Dans la série Oranaise 21.3% étaient tabagiques (344), l'exposition était plus importante au Moyen Orient et au Liban avec 31,2% (IC à 95% : 30,9-31,6%) et 53,9% respectivement, alors qu'elle était plus faible au Maroc avec 15,3% (355).

Sur une méta-analyse, le risque relatif du tabac était estimé à 3 pour la SEP (356). Ce risque paraît être plus important chez les hommes que chez les femmes, et chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Une étude cas-témoins réalisée en suède(95) a montré que le tabagisme que ce soit actif ou passif, augmente le risque de survenue d'une SEP de 20,4%, ce risque augmente à 41% chez les sujets porteurs de l'allèle HLA DRB1* 15 mais dépourvu de l'allèle HLA-A* 02.

2- Profil clinique

2.1 Le mode de début

Dans notre série le mode de début le plus fréquent chez nos patients était le mode mono symptomatique (85.2%), chez les deux sexes.

Ce mode de début était décrit dans la majorité des études dans le monde, il est semblable à ceux de Batna (84.26%)(320), Blida (84.34%)(8) et Tlemcen (80.7%)(36), alors qu'il était plus bas à Oran 59.3%(344). Il semble moins fréquent en Tunisie 70.3%(337), et plus fréquent en France 92.3%(49).

(Voir tableau16).

Tableau 16 : Comparaison du mode du début de la SEP avec la littérature

Etude	Début mono symptomatique	Début poly symptomatique
Algérie		
Tlemcen (2013)	80.7%	19.3%
Blida (2018)	84.34%	15.66%
Oran (2018)	59.5%	40.5%
Batna (2020)	84.26%	15.74%
Notre étude Constantine	85.2%	14.8%
Tunisie (2013)		
	70.3%	29.7%
Jordanie		
	85.8%	14.2%
France		
Jeannin et Al(2007)		
Nice	92.3%	7.7%
Maghrébins immigrés avant 15 ans	95.6%	4.4%

2.2 Les symptômes inauguraux

Dans notre série, les signes initiaux étaient largement représentés par le début mono symptomatique, en premier par les signes moteurs (29%) suivi par la NORB (21%), les troubles sensitifs (17%) et du tronc cérébrale (16%) avec un $P= 0.005$.

Cette prédominance du début par des signes moteurs était retrouvée dans toutes les études Algériennes(36,37,320,344) , en Tunisie le pourcentage de l'atteinte motrice était relativement semblable avec 28% en 2014(336) et très élevé dans l'étude de 1977(44%)(357), alors que dans des études Japonaises (358) , chinoise(359) et Marocaine(322) le signe clinique initial le plus fréquent était soit sensitif soit visuel.(voir tableau17).

Tableau 17: Comparaison des signes initiaux avec les données de la littérature

Etude	AM	AS	NORB	TC/AC	AP
Blida	55.9%		12.3%	16.2%	15.7%
Batna	24.37%	23.6%	20.81%	9.39%TC 7.61%AC	14.21%
Oran	26.5%	9.5%	13.4%	6.5% TC 3.1% AC	40.5%
Notre étude	29%	17%	21%	16% TC 6% AC	16%

AM : Atteinte Motrice, AS : Atteinte Sensitive, NORB : Névrite Optique Rétro Bulbaire, ATC : Atteinte du Tronc Cérébrale, AC : Atteinte Cérébelleuse, AP : Atteinte Poly symptomatique.

2.3 Les formes cliniques du début

La forme RR est la plus fréquente dans notre cohorte (88.2%) suivie de la forme progressive secondaire (10.1%), le CIS (3.2%) et puis la forme PP (0.9%).

Nos résultats sont Plus élevés que ceux de Tlemcen(76.8% RR)(36) et beaucoup plus élevés par rapport à ceux de Blida où la forme RR était de 48.18%(37) et 52.6% à Oran(344) et 49% à Batna(320); nettement plus réduite pour les formes PP par rapport à Blida(23.62%)(8) et à Batna (22.08%)(320), cela pourrait être bien expliqué par le choix de l'échantillon. (Voir tableau 18).

Tableau 18 : Comparaison des formes cliniques du début

Etude	CIS	SEP-RR	SEP-PP	SEP-SP
Algérie				
Alger(1984)	/	65%	17%	18%
Tlemcen (2013)	/	76.8%	7.4%	18.8%
Blida (2018)	/	48.18%	23.62%	28.2%
Oran (2018)		52.6%	17.2%	30.2%
Batna (2020)	2.3%	49%	22.08%	28.20
Constantine (2020)	3.2%	88.2%	0.9%	7.7%

3. Caractéristiques para cliniques de notre d'étude

3.1 L'IRM

Dans notre série 100% de nos patient ont bénéficié d'une IRM cérébro-médullaire d'au moins « 1.5 Tesla » pour le diagnostic, chez qui la charge lésionnelle était ≥ 9 lésions T2 dans 66.2% ce taux était plus important par rapport à celui de Batna (52.7%) (320).

Les localisations PV et PC étaient majoritaire avec respectivement 99.53% et 93.54%, les lésions sous tentorielles étaient présentes chez 50.22 % des patients, dont 23.96% au niveau du cervelet.

Cette répartition topographique des lésions semble être différente de celle rapportée par l'étude oranaise en 2018 avec 83,5% de lésions PV, 50,9% PC, 67,7% juxta corticale et 29,9% au niveau du cervelet, dans une étude portée sur 129 patients SEP, 82,2% avaient des lésions PV ,97% de lésions corticales mais sur une IRM de 7 Tesla(360).

Les lésions de la moelle épinière étaient présentes dans 27.64 % des cas. L'atteinte cervicale était notée chez 24.88 % des patients, et l'atteinte de la moelle thoracique haute était de 2.76 %. La fréquence de l'atteinte médullaire dans notre série semble plus importante que celle décrite à Batna(9%)(320)

L'IRM médullaire dans la SEP apporte d'une part une aide au diagnostic à travers une bonne interprétation de la répartition des lésions et leur étendu, d'autres part de faire un diagnostic différentiel avec certaines pathologies dites SEP-like pouvant exprimées des anomalies de signal du cordon médullaire. Dans les cas de SEP diagnostiqués récemment, plus de 80% de patients ont des lésions médullaires typiques, se sont de petites lésions occupant moins de 50% de la section transversal médullaire, s'étendant sur moins de deux segments vertébraux et siégeant le plus souvent dans la moelle épinière cervicale. Des localisations thoraciques et lombaires sont également observées(361).

3.2 Etude du LCR

L'importance de la pratique de la PL et sa contribution dans le diagnostic de la SEP était introduite par POSER dans les critères du diagnostic en 1983. Mais cela n'était plus systématique avec les critères de Mc Donald 2001, 2005 et 2010 lorsque la dissémination dans le temps et dans l'espace est bien démontrée. Cependant en 2017, la place de la PL comme un outil de confirmation de la DIT a repris sa place.

Il faut savoir que des résultats négatifs ou normaux de l'analyse du LCS n'éliminent pas le diagnostic de la SEP.

Dans notre étude, le recours à la pratique d'une étude immunologique dans le LCS n'était pas systématique(44.2%), vu qu'on a utilisé les critères de Mc Donald 2010 et 2017 (256,348) et le recours à la PL comme élément diagnostique n'était pas nécessaire devant la présence de la DIT clinique et radiologique. La synthèse intra thécale d'IgG était majoritairement positive chez 90.99% de nos patients beaucoup plus importante que dans la série de Batna 60.11%(320) à et Oran 46.4%(344).

3.3 Potentiels évoqués

Le recours aux PEV et aux PES n'est pas désormais systématique ou nécessaire, vu le développement de l'IRM et surtout par la facilité de sa pratique par rapport, et son introduction dans les critères diagnostiques à partir de 2001. Dans notre étude aucun patient n'a eu recours à la pratique des PEV ou des PES dans le but du diagnostic positif, car tous nos patients avaient une DIS au moment du diagnostic. contrairement aux autres études où le recours aux PEV était de 26.14% à Batna mais qui n'étaient positives que dans 56.31% (320), encore plus demandés dans une étude au Maroc(83.3%)(322) et dans la cohorte de Schumacher(85%)(17).

4. Evaluation

4.1 Evaluation des traitements de fond

Le seuil d'efficacité des traitements de plateforme à savoir les Interférons β et L'AG est de l'ordre de 30% du TAP dans les formes RR à activité faible à modérée (362).

Chez nos patients, 80.2% n'avaient aucune activité clinique ou radiologique à un an sous traitement (leur RIO modifié était à 0). Ce taux d'efficacité était inférieur à celui rapporté par l'étude de Batna(87%)(320). L'évolution de nos patient CIS était marqué par une conversion élevé vers une SEP définie à un an (41.85% des CIS), et cela est expliqué par les critères utilisés chez les trois patients convertis(critères de 2010), qui étaient considéré comme des CIS à haut risque, c'est le même constat fait par les deux étude de Blida(52.9% et 43.69%) (363) (364).

Chez 9.7% de nos patients, nous avons procédé à une escalade thérapeutique au bout d'une année vers le Natalizumab, le seul traitement de haute efficacité disponible durant notre étude. Ce taux reste moindre que celui de Batna (16.8) (320), avec un bon profil d'efficacité (NEDA 3 à 1 an et à 2 ans).

Les effets secondaires des interférons étaient plus nombreux dans notre cohorte(83.9%) par rapport à ceux constatés à Batna (75.63%)(320).

On n'a pas noté des effets secondaires majeurs sous Natalizumab ou Rituximab type LEMP.

4.2 EDSS de la 1ère consultation et de la dernière consultation

Lors de la 1ère consultation le score EDSS moyen de nos patients était de 1.53 (1.567 ± 1.4942), 90.3% avaient un EDSS de début < 4 dont 79.6% avaient un EDSS ≤ 2 , 9.6% avaient un EDSS entre 4 et 6. Il était de 2.8 ± 1.9 à Oran (77.3% des patients avaient un EDSS ≤ 4 et 17.5% un EDSS ≥ 6), plus proche de celui de Batna avec 1.94 ± 2.11 (EDSS ≤ 4 dans 84.6% et un EDSS ≥ 6 dans 9.3% des cas).

L'évaluation du score EDSS à la dernière consultation soit à 2 ans du traitement a objectivé une augmentation modérée de 1.51 ± 1.65 alors qu'il était plus élevé à Oran (4.1) (344).

Chez nos patients 70.4% avaient un EDSS < 4 à 2 an beaucoup plus important que celui retrouvé à Batna (47.6%)(7),

En effet une étude menée au Qatar sur 218 patients atteints de SEP a montré que l'EDSS moyen de début était de 2.7(365)(292) ce qui était plus élevé que nos résultats ,alors qu'une étude marocaine a montré un EDSS moyen était nettement plus élevé (4.09)(333).

Confavreux et ses collaborateurs ont montré à partir de l'European Data base for Multiple Sclerosis (EDMUS) que pour 1844 patients suivis pendant 2 ans, un total de 1026 (56%) avaient un score EDSS de 4, cependant 595 (32%) avaient un EDSS 6 (231).ce qui est légèrement ou plus élevé que celui de notre étude.

4.3. Les délais médians

Les délais médians pour atteindre les scores EDSS 4 et 6 dans notre série étaient relativement courts de 6.99 et 7.53 ans respectivement, Concordant avec les résultats de Blida (6.8 et 8 ans pour atteindre l'EDSS 4 et 6).

Alors qu'ils étaient très courts par rapport aux résultats retrouvés dans d'autres études Algériennes en particulier Oranaise en 2018 (11 ans pour atteindre l'EDSS 4 et 15 ans pour atteindre l'EDSS 6)(344) ainsi que l'étude de Batna (10 ans pour l' EDSS4 et 13 ans pour l'EDSS6)(320), ,encore plus long à Tlemcen(12.17 et 13.24 ans pour l'EDSS 4 et 6 respectivement)(319). Une étude Tunisienne a montré qu' après une durée moyenne de suivi de 8.5 ans, 50% des patients avaient un score EDSS 3, 41% avaient un score EDSS 4 et 27% avaient un score EDSS 6(336), ceci pourra expliquer le caractère évolutif sévère de nos patients. Cette différence pourrait être expliquée par des modes de recrutement différents

Dans la cohorte canadienne (366), les délais médians pour atteindre un EDSS 3 étaient de 7.7 ans , et 15 ans pour l'EDSS 6 .Ce délai médian était de 18 ans pour un EDSS 6 dans une cohorte suédoise(367) et de 8,4 ans, 20,1 ans , 29,9 ans pour un EDSS 4, 6 et 7 pour la cohorte Lyonnaise(368). Une très grande hétérogénéité dans les délais médians ont été constaté à travers les différentes études et cela pourrait être expliqué en partie par la méthodologie utilisée dans chaque étude.

En fin de suivi notre étude a retrouvé que 94.1% de nos patients qui présentaient une SEP-RR avaient un EDSS \leq 4. Alors que l'étude London Ontario(369), portant sur 806 atteint de SEP-RR , a montré qu'au début de suivi 87 % des patients présentaient un score EDSS variant entre 2 et 4 et en fin de suivi 81.5% avaient un EDSS de 3. Alors qu'à 10 ans d'évolution, 66.7% avaient un EDSS à 6, 48.4% un EDSS 8 et 16.4% un EDSS 10. Cependant la période de suivi dans cette étude était de 28 ans.

L'indice de progression moyen était de 0.45 ± 1.8662 , 5.80% de nos patients ont passé à un indice >1 à 2 ans, ce qui explique la sévérité du phénotype dans notre cohorte.

4.4 SDMT

Nous avons constaté que le score SDMT progressait au cours du suivi de nos patients malgré le traitement de plateforme initié dès le diagnostic, d'où l'intérêt d'intégrer une évaluation cognitive plus large dans notre approche thérapeutique

5. Facteurs pronostiques

Le sexe

L'EDSS 4 était atteint plus précocement chez les hommes que chez les femmes (6.28 ; 7.12 ans).

L'EDSS 6 était atteint aussi précocement chez les hommes que chez les femmes (6.94 ; 7.69 ans) ce qui confirme que le sexe masculin est un des facteurs péjoratifs de mauvais pronostic surtout sur le plan fonctionnel.

Les tranches d'âge

Les patients dont l'âge est >51 ans ont atteint l'EDSS 6 plus précocement comparativement avec les autres tranches d'âge.

L'association d'une Ataxie et un délai de diagnostic > 2 ans étaient reliés à un pronostic plus péjoratif.

L'atrophie corticale et du corps calleux semble influencées l'indice de progression ainsi que la progression des troubles cognitifs évalués par le score SDMT.

6. Impacts de l'étude sur la santé publique

-Nos chiffres élevés de prévalence et d'incidence de la SEP au niveau de la wilaya de Constantine devraient attirer l'attention de la tutelle du risque qui ne cesse de croître dans la région et dans notre pays, imposant donc une stratégie de prise en charge plus agressive.

-Le taux important des cas familiaux doit sensibiliser la population, de la susceptibilité génétique ainsi que son interférence avec les facteurs environnementaux. De cette pathologie dont on devrait être plus conscient vis-à-vis de la consanguinité surtout dans la région de l'Est.

- L'importance du diagnostic précoce pour améliorer les délais du diagnostic et aussi le pronostic à long terme nécessite une mise en place de moyens cliniques et para cliniques disponibles pour une meilleure prise en charge des patients.

-Cela permettra de réduire les dépenses de l'état sur la santé publique et de les rationaliser par l'instauration des thérapeutiques de haute efficacité chez les patients à haute activité et/ou à haut risque de progression.

-Au terme de notre travail, un registre de la wilaya de Constantine pourrait être enfin concrétisé, et lancer par la suite un registre régional et national dans un future proche.

Conclusion

Notre étude est descriptive longitudinale, elle nous a permis de répondre à la majorité de nos objectifs pré définis malgré le biais des circonstances liées à la période de la pandémie du Covid 19.

Nous avons retrouvé des taux d'incidence et de prévalence relativement élevés à 3.42 et 43.80 respectives

Un âge moyen de début relativement tardif de 31.45 ans avec une nette prédominance féminine (3.42 :1).

On a noté un taux important de cas familiaux, de l'ordre de 11.98%.

Le mode de début était majoritairement mono symptomatique (85.2%), avec un pourcentage des formes RR d'environ 85.71%. de 3.22 % de CIS et 0.92% de formes PP.

Les signes cliniques de début sont dominés par les signes moteurs (29%), suivis des NORB (21%), et de signes sensitifs (17%)

Le pronostic fonctionnel est relativement sévère depuis le début chez 25.4 % des patients avec un EDSS initial ≥ 4 . Sur le plan IRM, la charge lésionnelle initiale était relativement élevée ≥ 9 chez 66.2 % des patients.

Le délai médian d'apparition des EDSS 4 et 6 était respectivement de 6.98 et 7.53 ans, il est relativement court par rapport aux autres études.

Les facteurs de mauvais pronostique dans notre étude étaient plus le sexe masculin, le nombre de lésions T2 >9 sur l'IRM de base et l'existence de lésion médullaire dès le début de la maladie.

Perspectives

- Devant cette nette augmentation de la prévalence et de l'incidence, des études sur les facteurs de risque environnementaux et génétiques s'avèrent importantes à l'heure actuelle, pour mieux comprendre la progression et la sévérité de la maladie dans notre pays.

- Devant le taux élevé des formes familiales, il nous semble important de lancer des études génétiques qui peuvent permettre une meilleure compréhension des présentations cliniques de notre région et d'évaluer l'impact de chacun des facteurs génétiques et environnementaux.

Une évaluation précoce et répétée des troubles cognitifs chez nos patients permettrait une stratification plus précise des formes cliniques. Avec une adaptation optimale de l'approche thérapeutique.

- Des études biologiques et radiologiques sur des marqueurs qui permettent de prédire l'évolution de la SEP, en particulier la détection précoce de la dégénérescence neuronale (NFL et GFPA) et de l'atrophie sont nécessaires pour une meilleure orientation sur le plan thérapeutique.

- Collaborer avec les médecins MPRs, les professionnels de médecine sportive et les psychologues pour une prise en charge pluri disciplinaire optimale pouvant apporter un nouveau souffle dans l'amélioration de la fatigue et les troubles cognitifs.

- La création d'un réseau de consultation dédié à cette pathologie au niveau de la wilaya puis de la région constantinoise, qui sera un outil de recrutement exhaustif pour un futur registre régional et national.

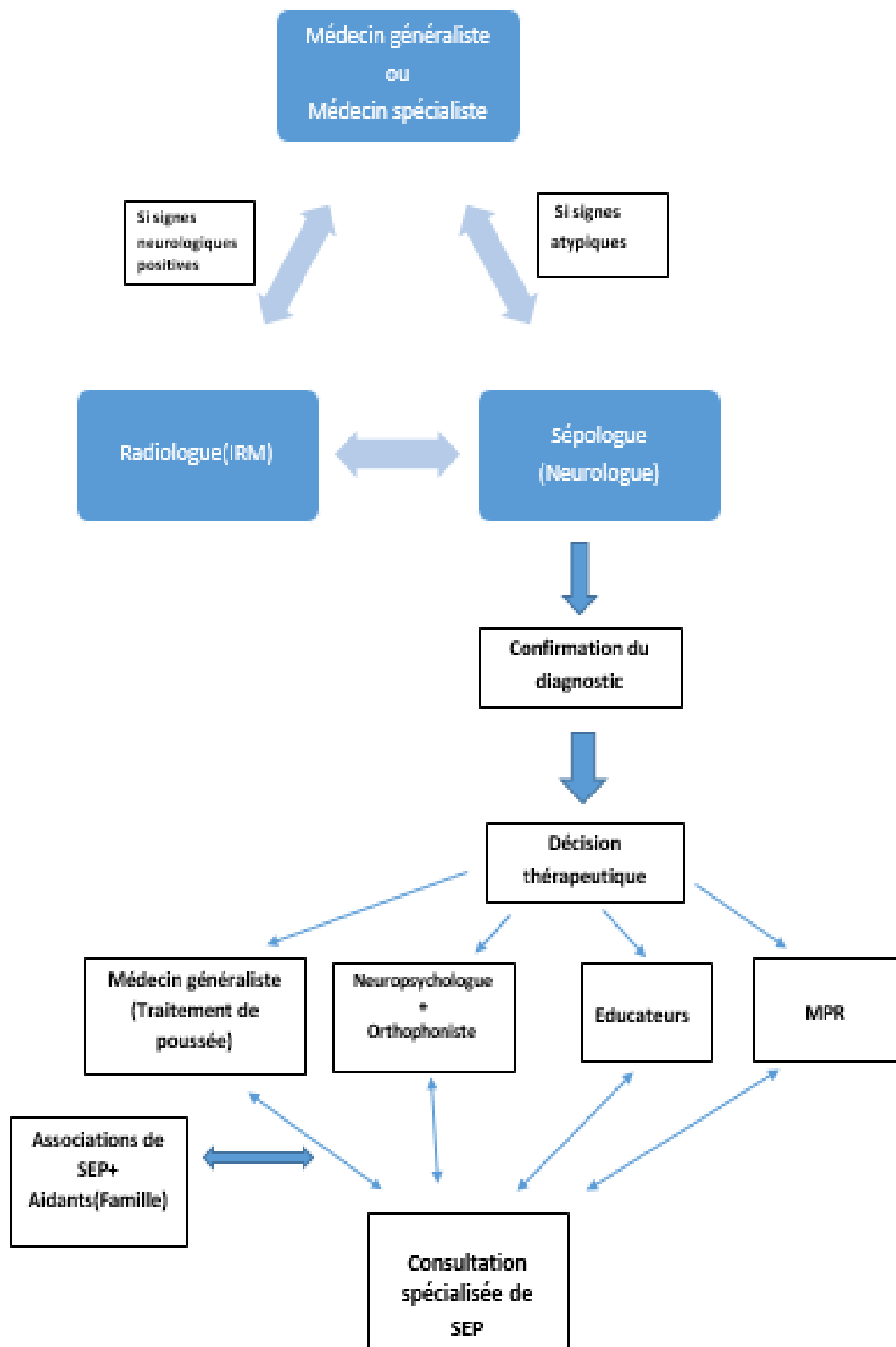
-La formation continue des médecins généralistes pourrait contribuer à la détection précoce des cas de SEP et delà de réduire les délais diagnostiques.

- Développer des applications digitales destinées aux patients, afin d'améliorer la prise en charge globale par une interaction plus personnalisée et rapide avec l'équipe soignante. Elles peuvent être également une source fiable pour l'évaluation de l'état clinique réel du patient SEP.

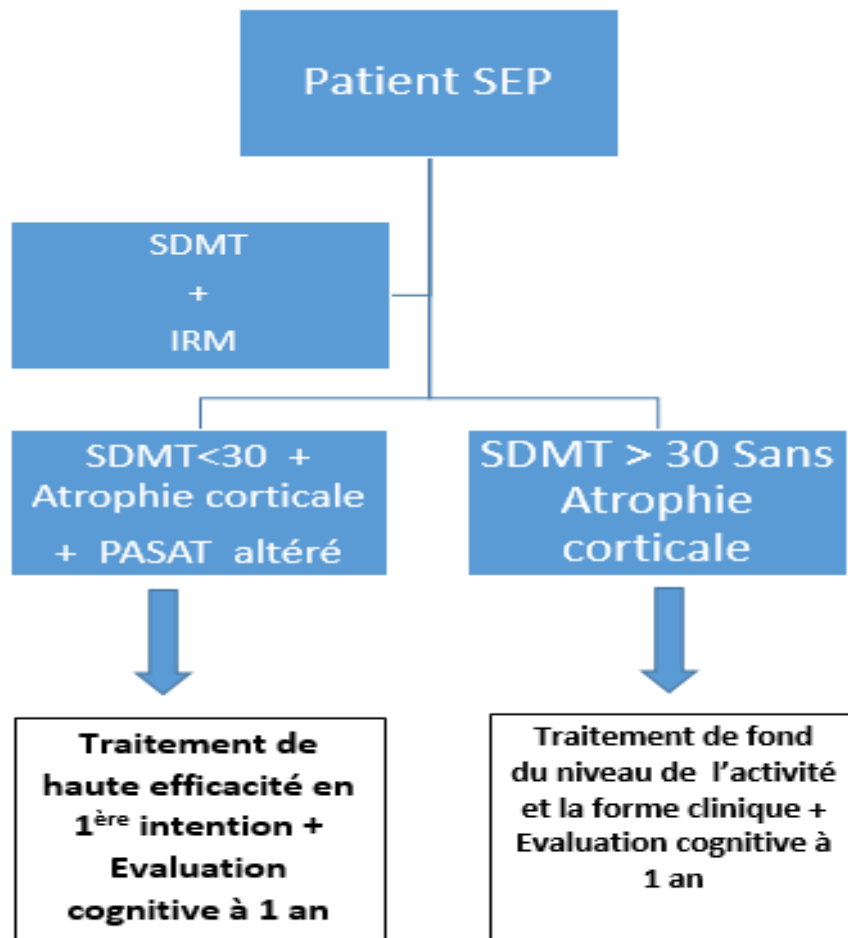
- Nous proposons un organigramme pour un meilleur management de la prise en charge des patients SEP, en incluant notamment l'évaluation cognitive au moment du diagnostic pour une stratification des patients selon le risque potentiel de progression. Cette évaluation cognitive doit comporter en plus du score SDMT d'autres batteries qui évaluent les autres aires cognitives. Ainsi que l'évaluation de l'atrophie corticale sur l'IRM initiale par des logiciels spécifiques. Cette stratification pourrait mieux préciser le choix du traitement de fond pour chaque patient.

Le constat affirmé par plusieurs études Algériennes sur l'augmentation de la prévalence de la SEP dans notre population, et l'errance diagnostic constaté dans notre étude responsable d'un retard de prise en charge; nous impose une réflexion sur le parcours de soin de nos patients.

Pour cela nous suggérons la conception d'un circuit patient fiable dédié, qui sera une autre pierre dans l'édifice de notre système de santé. Ce circuit nécessite l'intervention de plusieurs disciplines (Ophtalmologues, orthopédistes, rhumatologues, pédiatres, MPRs, et internistes..) et donne une place particulière aux médecins généralistes formés dans la prise en charge des patients atteints de SEP.



Circuit patient atteint de SEP proposé



Organigramme de prise de décision thérapeutique

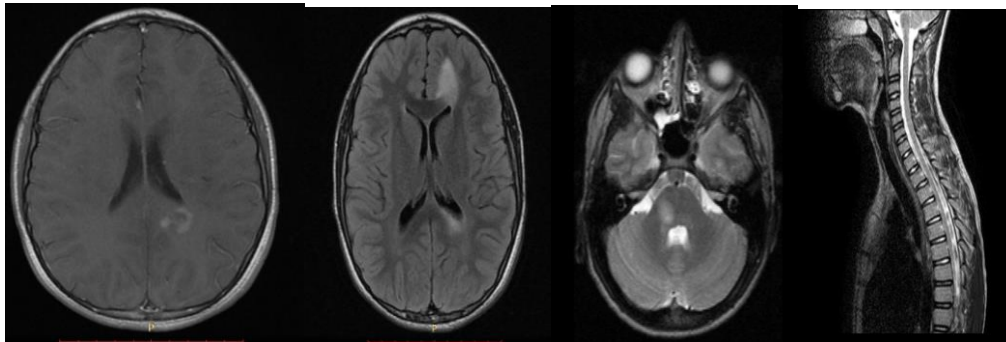
Iconographie

Cas n° 1

Collégien de 12 ans, il a présenté une diplopie suivie 15 jours après de céphalées et vomissement associées à une fièvre de 38°C.

Examen neurologique a mis en évidence :

- ✓ VI gauche.
- ✓ Un syndrome vestibulaire central.
- ✓ Un syndrome cordonal postérieur.
- ✓ Un syndrome cérébelleux statique.



L'IRM cérébrale a mis en évidence des lésions périventriculaires, cérébelleuse moyenne sur les séquences T2 Flaire et T2 avec prise de contraste annulaire, et 2 lésions médullaires cervicales.

Diadnostic retenu : SEP RR.

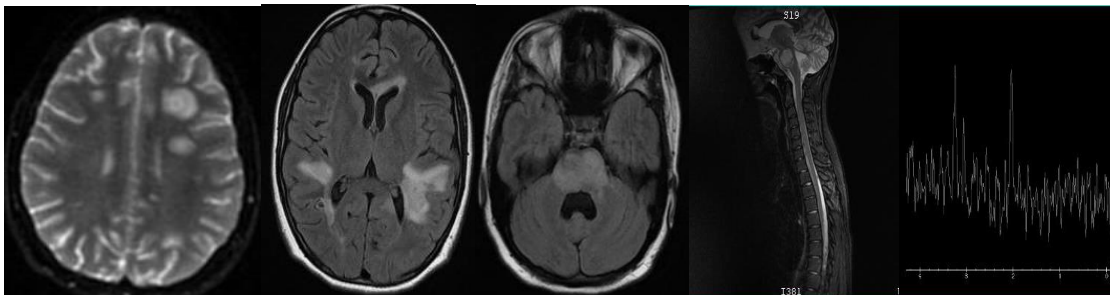
Cas n°2

Une fillette de 15 ans. Qui consulte pour une faiblesse de HCD d'installation brutale, avec une aphasie d'expression et un trouble de l'équilibre là confinant au lit.

Précéder 20j avant par un syndrome d'HIC avec flou visuel.

L'examen neurologique:

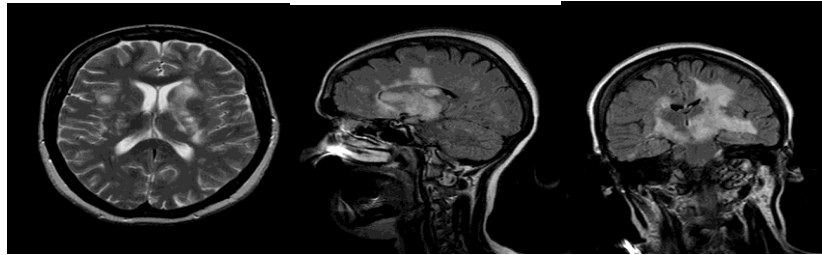
- Patiente somnolente.
- Une aphasie d'expression.
- V gauche.
- Un syndrome vestibulaire central.
- Un syndrome pyramidal des 4 membres prédominant à droite
- Un syndrome cérébelleux stato-cinétique.



Lésions pseudo tumorales, avec œdème péri lésionnel,
L'aspect spectroscopique d'allure tumorale avec un pic de choline sur créa à 2.19, L'IRM médullaire était normale

Cas n° 3

Une jeune femme âgée de 18 ans, qui a présenté un trouble de l'élocution associé à une PFP gauche et une faiblesse de l'hémicorps droit avec somnolence d'installation progressive.



L'IRM cérébrale a mis en évidence de multiples lésions péri calleuses, péri ventriculaires et sous corticales de même âge avec prise de contraste simultanée de 4 lésions.

Diagnostic retenu : EMAD

Cas n° 4

Une Femme de 31 ans. Qui a présenté un tableau médullaire d'aggravation progressive rapidement associé à une baisse sévère de l'acuité visuelle.

L'examen neurologique: a mis en évidence :

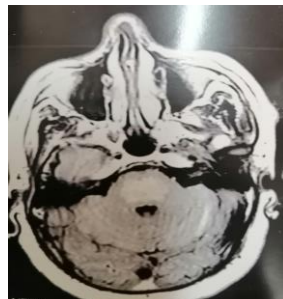
- ✓ Atteinte sévère et bilatérale du II
- ✓ Syndrome pyramidal des 2 MI.
- ✓ Syndrome cordonal postérieur des 2 MI.



IRM cérébrale et médullaire : hypersignal en hauteur (Jonction bulbo-pontique au cône terminal) et en volume (zones d'hypertrophie médullaire)
Diagnostic retenu : Aquaporinopathie

Cas n° 5

Un Homme, 36 ans, sans antécédent.
Il consulte pour une diplopie avec ptosis gauche, associés à des vomissements et flou visuel.



L'IRM cérébrale: un hypersignal flair centro-pontique
Diagnostic retenu : Syndrome de CLIPPERS

Références bibliographiques

1. Moreau T, Du Pasquier R, C.Papeix. Etablissement du diagnostic. In: Sclérose en plaques. 2017^e éd. p. 111.
2. Atlas of MS [Internet]. [cité 30 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.atlasofms.org/fact-sheet/algeria>
3. 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.
4. 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*. 1 févr 2018;17(2):162-73.
5. Didierjean J, Kremer L, Collongues N, Carré G, Courtois S, Lanotte L, et al. Évolution des prescriptions des traitements de fond de la sclérose en plaques rémittente-récurrente en Alsace : une étude observationnelle en vie réelle. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2024;180:S49.
6. Barka. Augmentation de la prévalence de la sclérose en plaques à l'extrême ouest d'Algérie.
7. Masson E. EM-Consulte. [cité 5 juin 2024]. Épidémiologie de la sclérose en plaques dans la wilaya de Batna en Algérie. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1581027/epidemiologie-de-la-sclerose-en-plaques-dans-la-wi>
8. Dr Draï R; Etude clinique et profil évolutif des patients sclérose en plaques au niveau du CHU de Blida avec une estimation de la prévalence dans la commune de Blida; , Thèse Med.Université de Blida 2018.
9. Kerschen P .La sclerose en plaques: aperçu historique.2010, la lettre de Neurologie, Vol XIV n° 2.
10. La sclérose en plaques – Historique, épidémiologie et pathogénie Coordonné par Gilles Defer et Marc Debouverie page 20.
11. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*. janv 2023;15(1):e33242.
12. Landtblom AM,Fazio P, Frederikson S. The first case history of multiple sclerosis:Augustus d'Esté(1794- 1848).2010 Feb;31(1):29-33.

13. Kabat EA, Moore DH, Landow H. An electrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relationship to the serum proteins. *J Clin Invest* 1942.
14. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of MS. *Act Neurol Scand* 1975;51:110–36.
15. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis - PubMed [Internet]. [cité 19 juin 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9397021/>
16. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H, 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.*
17. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al.(1965). Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad. Sci. ; 122: 55268.*
18. Poser S, Bauer HJ, Poser W. (1983). Prognosis of multiple sclerosis. Results from an epidemiological area in Germany. *Acta Neurol. Scand. ; 65: 347-54.*
19. Grossman, R. I. et al. Multiple sclerosis: serial study of gadolinium enhanced MR imaging. *Radiology* 169, 117–122 (1988).
20. <https://ectrims.eu/mcdonald-diagnostic-criteria>.
21. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292302.
22. Goossens J. Revised McDonald criteria allow earlier and more precise MS diagnosis [Internet]. Medical Conferences. 2024 [cité 20 déc 2024]. Disponible sur: <https://conferences.medicom-publishers.com/specialisation/neurology/ectrims-2024/revised-mcdonald-criteria-allow-earlier-and-more-precise-ms-diagnosis-2/>
23. Chapitre 1 Historique de la sclérose en plaques;P. Hauteœur ;La sclérose en plaques – Historique, épidémiologie et pathogénie Coordonné par Gilles Defer et Marc Debouverie. In.
24. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2018;24(2):96–120.
25. La sclérose en plaques – Historique, épidémiologie et pathogénie Coordonné par Gilles Defer et Marc Debouverie.

26. Ascherio A, Munger K, White R, Köchert K, Simon K. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014 Mar;71(3):306-14.
27. <https://view.officeapps.live.com/>.
28. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention-An Update. *Semin Neurol.* avr 2016;36(2):103-14.
29. Ouallet JC, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol.* oct 2004;1(4):415-57.
30. Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, Barkhof F, Brochet B, Dousset V et al. Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology* 1999;52: 839-845. In.
31. Cotton F, Kremer S, Hannoun S, Vukusic S, Dousset V, Imaging Working Group of the Observatoire Français de la Sclérose en Plaques. OFSEP, a nationwide cohort of people with multiple sclerosis: Consensus minimal MRI protocol. *J Neuroradiol J Neuroradiol.* juin 2015;42(3):133-40.
32. Gouider R. MS in Maghrebian inhabitants and immigrants. *Mult Scler Relat Disord.* 1 nov 2014;3(6):768.
33. Sidhom Y, Maillart E , Tezenas S, Montcel, PhD, Kacem I, Lubetzki Ci, MD, Gouider R, Papeix C. Multiple sclerosis progression in North Africans. Both genetics and environment matter *Neurology*® 2017;88:1–8.
34. Spécificités de la sclérose en plaques chez les Maghrébins : rôle des facteurs environnementaux et génétiques_ Specific characteristics of multiple sclerosis in North Africa: Role of genetic and environmental factors R. Gouider a,* , S. Mrabet a , Y. Sidhom a , I. Kacema Q2 , C. Lubetzki b,c , C. Papeix b,c.
35. Boukhelifa Chaouch; Profil épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques dans la wilaya d'Alger. Thèse Med. Université d'Alger 1984;
36. Barka BZ (2013). Prévalence, forme clinique, évolution et traitement de la SEP dans la région de Tlemcen. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales.
37. Draï , Arezki M , (2012). Prévalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida. *Rev neurol* dec 2012 ; p 54-57.
38. Kurtzke JF. Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* mai 2005;16(2):327-49.
39. Confavreux C, Compston A. The distribution of multiple sclerosis. In: Compston A, Ebers G, Lassmann H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis.* 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2007. p. 71–105.

40. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–52.
41. Kantarci O, Wingerchuck D. (2006). Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insight. *Curr. Opin. Neurol* 19 (3): 2486-254.
42. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. (2009). Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* ; 70:1079-83.
43. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the northern hemisphere? *J Neurol Sci* 2011;311(1–2):58–63.
44. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C, Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:707-9.
45. Moreau T, Foulon S, Debouverie M, Weill A. Prevalence in France, ECTRIMS 2015. *Mult Sclero J* 2015: abst 790.
46. Steve Simpson-Yap a,b,c, Duncan Maddox d, Jeanette Reece b, Jeannette Lechner-Scott e,f,g, Cameron Shaw h, Bruce Taylor c, Tomas Kalincik a,i, Anneke van der Waltj. Longitudinal epidemiology of multiple sclerosis in Townsville, Queensland, Australia, 2012-2022. 2023.
47. Sreeram V, Ramagopalan DP, b, A. Datta Sadovnick., Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2011(29):207-17.
48. Fromont A, Moreau T. De l'épidémiologie aux hypothèses étiologiques dans la SEP Ce qui évolue. *Neurologies* Janvier 2012 15(144).
49. Jeannin S, Bourg V, Berthier F and Lebrun C. Phenotypical aspects and course of multiple sclerosis in 76 patients with a North African ethnic background followed at the Nice University Hospital. *Rev Neurol* 2007; 163: 440–447.
50. Debouverie M, Lebrun C, Jeannin S, Pittion-Vouyovitch S, Roederer T, Vespignani H. More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France. *Neurology*. 2 janv 2007;68(1):29-32.
51. 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.
52. Physiopathologie de la sclérose en plaques : actualités Multiple sclerosis: Update on pathogenesis C. Lubetzki.
53. Joensen P. Multiple sclerosis: variation of incidence of onset over time in the Faroe Islands. *Mult Scler* 2011;17(11):139–45.

54. Brassat D, Salemi G , Barcellos LF, Mc Neill G, Proia P, Hauser SL et al. The HLA locus and multiple sclerosis in Sicily .*Neurology* 2005;64:361-3.
55. Salou M, Elong Ngonon A, Garcia A, Michel L, Laplaud DA. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne*. août 2013;34(8):479-86.
56. Prévalence , formes cliniques , évolution et traitement de la sclérose en plaques dans la région d Tlemcen; Zahira Bedrane-Barka thèse 2013.
57. Rosati G. Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: a critical overview. *Ann Neurol* 1994; 36 suppl2: S164-S174.
58. Compston A. Genetic epidemiology. In: Compston A, ed. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone, 1998; 45-142. In.
59. Compston Alastair, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.
60. Dymment et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology*; (2004) 60:27-30.
61. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al.(2005). Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* ; 128: 2705–2712.8: 2705–2712.
62. Ebers GC.Environmental factors and multiple sclerosis.*Lancet Neurol*2008;7:268-77.
63. Labalette M , Braham S , Béné MC.IE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE HUMAINE.
64. Briggs FB, Leung LJ, Barcellos LF. Annotation of functional variation within non-MHC MS susceptibility loci through bioinformatics analysis. *Genes Immun* 2014;15(7):466–76. doi: 10.1038/gene.2014.37. Epub 2014 Jul 17. PubMed PMID: 25030428.
65. Lill CM. Recent advances and future challenges in the genetics of multiple sclerosis. *Front Neurol* 2014;5:130. doi: 10.3389/fneur.2014.00130. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 25071715; PubMed Central PMCID: PMC4094909.
66. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Babwell B. Epstein Barr Virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004;291:1875-9.
67. Pohl D, Krone B , Rostasy K , Kahler E , Brunner E, Lehnet M et al .High seroprevalence of Epstein Barr Virus in children multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67:2063-5.
68. EMC 2018.

69. Kurtzke JF, Delassnerie-Laupretre N, Wallin MT. Multiple sclerosis in North African migrants to France. *Acta Neurol Scand* 1998;98:302–9.
70. Cabre P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. *J Neuro sci.* 2009;286:58-61.
71. Bashi T, Bizzaro G, Ben-Ami Shor D, Blank M, Shoen-feld Y . The mechanisms behind helminth's immunomodulation in autoimmunity. *Autoimmune Rev* 2015;14:98-104.
72. Correale J, Gaitan MI. Multiple sclerosis and environmental factors: The role of Vitamine D, parasites , and Epstein Barr virus infection. *Acta Neurol;scand* 2015;132:46-55.
73. MOWRY EM, WAUBANT E, MCCULLOCH CE, coll. e. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis *Ann Neurol.* 2012;72(2):234-40.
74. Wendel Gustavse M, Naccache L. Environmental exposures and the risk of multiple sclerosis investigated in a Norwegian case-control study. *BMC Neurology.* 2014(14):196.
75. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* nov 2016;34(4):919-39.
76. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Vitamin D-mediated immune regulation in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2011 Dec 15;311(1-2):23-31.
77. Ramasamy A, Trabzunib D, Foraboscod P, Smithe C, Walkere R, Dillmanf A, et al. the vitamin D3 metabolizing enzyme CYP24A1 in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2014;3:211–9.
78. Salzer J, Nyström M, Hallmans M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Epstein-Barr virus antibodies and vitamin D in prospective multiple sclerosis biobank samples. *Multiple Sclerosis Journal.* 2013;19(12):1587–91. Research Paper.
79. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013 Apr;84(4):427-32.
80. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011 Feb 8;76(6):540-8.
81. Tremlett H, van der Mei IA, Pittas F, Blizzard L, Paley G, Mesaros D, et al. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2008;31(4):271-9.

82. Yamout B, Karaky NM, Mahfouz RAR, Jaber F, Estaitieh N, Shamaa D, et al. Vitamin D receptor biochemical and genetic profiling and HLA-class II genotyping among Lebanese with multiple sclerosis — A pilot study. *Journal of Neuroimmunology* 2016;293 59–64.
83. Jelinek G, Marck CH, Weiland TJ, Pereira N, van der Meer DM, Hadgkiss EJ. Latitude, sun exposure and vitamin D supplementation: associations with quality of life and disease outcomes in a large international cohort of people with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2015 Aug 5(15).
84. Fromont A, Binquet C, Sauleau E, Fournell, Despalins R, Rollot F, Weill A, Clerc L, Bonithon-Kopp C, Moreau T. (2012). *Mult Scler.* National estimate of multiple sclerosis incidences in France. 18:1108-15.
85. Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredson L. (2009). Tobacco smoking *Neurology.*
86. Matthews D, Wilson J, Zilkha K. Cyanide metabolism and vitamin B12 in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965;28:426-428.
87. Van Houten W, Friede R. Histochemical studies of experimental demyelination produced with cyanide. *Exp Neurol* 1961;4:402-412.
88. Smith D, Hoffman A, David D, Adams C, Gerhardt G. Nicotine evoked nitric oxide release in the rat hippocampal slice. *Neurosci Lett* 1998;255:127-130.
89. Suemaru K, Kawasaki H, Gomita Y, Tanizaki Y. Involvement of nitric oxide in development of tail tremor induced by repeated nicotine administration in rats. *Eur J Pharmacol* 1997;335:139-143.
90. Hawkes CH, (2007). Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a meta analysis *Mult Scler* ; 13 :610-5.
91. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R et al. (2008). Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* ; 14 :1026-30.
92. Laplaud D-A, Confavreux C. [Etiology of multiple sclerosis]. *Rev Prat* 2006;56:1306–12.
93. Petersen E, Oturai A, Koch-Henriksen N, et al. Smoking affects the interferon beta treatment response in multiple sclerosis. *Neurol* 2018;90(7): e593-e600. doi:10.1212/WNL.0000000000004949.
94. Petersen E, Bach Søndergaard H, Laursen J, et al. Smoking is associated with increased disease activity during natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019;25(9):1298-1305. doi:10.1177/1352458518791753.
95. Hedstrom A, Olsson T, Alfredsson L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2016;22(8): 1021-1026. doi:10.1177/1352458515609794.

96. Brenton N, Woolbright E, Briscoe-Abath C, et al. Body mass index trajectories in pediatric multiple sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 2019;61(11): 1289-1294. doi:10.1111/dmcn.14233.
97. Liu Z, Zhang T, Yu J, et al. Excess body weight during childhood and adolescence is associated with the risk of multiple sclerosis: a meta analysis. *Neuroepidemiology* 2016;47(2):103-108. doi:10.1159/000450854.
98. Hedström AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*. 11 mars 2014;82(10):865-72.
99. V.Pantazou,R.Du Pasquier. Facteurs de risque environnementaux. In: *Sclérose en plaques*. Doin; p. 37.
100. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014 Mar 27;157(1):121-41.
101. Telesford K, Ochoa-Reparaz J, Kasper LH. Gut commensalism, cytokines, and central nervous system demyelination. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research* 2014 Aug;34(8):605-14.
102. Wang Y, Begum-Haque S, Telesford KM, Ochoa-Reparaz J, Christy M, Kasper EJ, et al. A commensal bacterial product elicits and modulates migratory capacity of CD39(+) CD4 T regulatory subsets in the suppression of neuroinflammation. *Gut microbes* 2014 Jul 1;5(4):552-61.
103. Manzel A, Muller DN, Hafler DA, Erdman SE, Linker RA, Kleinewietfeld M. Role of « Western diet » in inflammatory autoimmune diseases. *Current allergy and asthma reports* 2014 Jan;14(1):404.
104. Nouri M, Bredberg A, Westrom B, Lavasani S. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *PloS one* 2014;9(9):e106335.
105. Huckle S, Wiendl H, Klotz L. Implications of dietary salt intake for multiple sclerosis pathogenesis. *Mult Scler J* 2016;22(2):133–9.
106. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S, The month of birth effect in multiple sclerosis: systemic effect, meta analysis and effect of latitude.*J Journal neurosurg Psychiatry* 2013. 84/ 427632.
107. Auto-immunité physiologique et pathologique dans les maladies neurologiques S. Dubucquoi.
108. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 21 févr 2018;97(4):742-68.
109. Immunologie de la sclérose en plaques.

110. Bannerman PG, Hahn A, Ramirez S, et al. Motor neuron pathology in experimental autoimmune encephalomyelitis: studies in THY1-YFP transgenic mice. *Brain* 2005;128:1877–86.
111. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 2009;9:393–407.
112. M. Michieletto, R. Bernard-Valnet, A. Dejean, A. Saoudi. Immunology of multiple sclerosis. [cité 15 mars 2024]; Disponible sur: https://core.ac.uk/reader/14986214?utm_source=linkout
113. Becher B, Segal BM. T(H)17 cytokines in autoimmune neuro-inflammation. *Curr Opin Immunol* 2011;23:707–12.
114. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005;23:683–747.
115. Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, et al. Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med* 2000;192:393–404.
116. Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, Tubridy N, Mills KHG. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol* 2010;162:1–11.
117. Venken K, Hellings N, Liblau R, Stinissen P. Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. *Trends Mol Med* 2010;16:58–68.
118. Lowther DE, Hafler DA. Regulatory T cells in the central nervous system. *Immunol Rev* 2012;248:156–69.
119. Knippenberg S, Peelen E, Smolders J, Thewissen M, Menheere P, Cohen Tervaert JW, et al. Reduction in IL-10 producing B cells (Breg) in multiple sclerosis is accompanied by a reduced naïve/memory Breg ratio during a relapse but not in remission. *J Neuroimmunol* 2011;239:80–6.
120. Moreau T. sclérose en plaques.
- 121.
122. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, et al. Preferential recruitment of interferon-gamma-expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2009;66:390–402. In.
123. Panitch HS, Hirsch RL, Haley AS, Johnson KP. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet* 1987;1:893–5. In.
124. Katz-Levy Y, Neville KL, Girvin AM, et al. Endogenous presentation of self myelin epitopes by CNS-resident APCs in Theiler's virus-infected mice. *J Clin Invest* 1999;104:599–610. In.

125. Lipton HL. Theiler's virus infection in mice: an unusual biphasic disease process leading to demyelination. *Infect Immun* 1975;11:1147–55. In.
126. Kieseier BC, Hartung HP. Multiple paradigm shifts in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2003;16:247–52. In.
127. Billiau A, Heremans H, Vandekerckhove F, et al. Enhancement of experimental allergic encephalomyelitis in mice by antibodies against IFN-gamma. *J Immunol* 1988;140:1506–10. In.
128. Wensky AK, Furtado GC, Marcondes MC, et al. IFN-gamma determines distinct clinical outcomes in autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2005;174:1416–23. In.
129. Zéphir H. Sclérose en plaques : les nouvelles approches physiopathologiques. *Prat Neurol - FMC*. 1 avr 2019;10(2):112-7.
130. Roy RM, Wuthrich M, Klein BS. Chitin elicits CCL2 from airway epithelial cells and induces CCR2-dependent innate allergic inflammation in the lung. *J Immunol* 2012;189:2545–52. In.
131. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012;122:1180–8.
132. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, Schirmer L, Buck D, Tackenberg B, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:115–23.
133. Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012;122:1180–8.
134. Luchicchi A, Preziosa P, Hart B. Editorial: “Inside-Out” vs. “Outside-In” paradigms in multiple sclerosis etiopathogenesis. *Front Cell Neurosci* 2021;15:53.
135. Hart BA, Luchicchi A, Schenk GJ, Stys PK, Geurts JGG. Mechanistic underpinning of an inside-out concept for autoimmunity in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(8): 1709—19.
136. Bezukladova S, Tuisku J, Matilainen M, Vuorimaa A, Nylund M, Smith S, et al. Insights into disseminated MS brain pathology with multimodal diffusion tensor and PET imaging. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(3):e691.
137. Gaitán MI, Maggi P, Wohler J, Leibovitch E, Sati P, Calandri IL, et al. Perivenular brain lesions in a primate multiple sclerosis model at 7-tesla magnetic resonance imaging. *Mult Scler* 2014;20:64–71.
138. Dal-Bianco A, Hametner S, Grabner G, Scherthaner M, Kronnerwetter C, Reitner A, et al. Veins in plaques of multiple sclerosis patients - a longitudinal magnetic resonance imaging study at 7 Tesla. *Eur Radiol* 2015;25:2913–20.

139. Fischer MT, Wimmer I, Höftberger R, Gerlach S, Haider L, Zrzavy T, et al. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. *Brain* 2013;136:1799–815.
140. Hammond KE, Metcalf M, Carvajal L, Okuda DT, Srinivasan R, Vigneron D, et al. Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 Tesla with sensitivity to iron. *Ann Neurol* 2008;64:707–13.
141. Absinta M, Sati P, Gaitán MI, Maggi P, Cortese IC, Filippi M, et al. Seven-tesla phase imaging of acute multiple sclerosis lesions: a new window into the inflammatory process. *Ann Neurol* 2013;74:669–78.
142. Moll NM, Rietsch AM, Ransohoff AJ, Cossoy MB, Huang D, Eichler FS, et al. Cortical demyelination in PML and MS: Similarities and differences. *Neurology* 2008;70:336–43.
143. Bø L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:723–32.
144. Absinta M, Nair G, Sati P, Cortese IC, Filippi M, Reich DS. Direct MRI detection of impending plaque development in multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e145.
145. Leprieur A. Sclérose en plaques: la maladie et les avancées thérapeutiques.
146. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132:1175–89.
147. Carlson AK, Fox RJ. Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Emerging Neurotherapeutic Targets for Progressive Multiple Sclerosis: The Age of PIRA. *Neurol Clin.* févr 2024;42(1):39-54.
148. Morel N. Traitement de la sclérose en plaques par le natalizumab : évaluation des indications, de l'efficacité, de la tolérance, de la qualité de vie et du retentissement médico-économique au sein de la cohorte grenobloise. 2012.
149. Matthews B. Symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, ed. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone, 1998; 145-190.
150. Brochet B. Démarche diagnostique dans la sclérose en plaques. *Rev Prat* 1999; 49: 1861-1865.
151. 17-066-A-60 Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques, EMC2018.
152. Ouallet J, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale de Neurologie*. 2004;17-066-A-60 1-27.

153. Seze J d. Management of inflammatory optic neuritis. *Pratique Neurologique*. 2011;2(1):21-7.
154. De Seize J, Vermersch P. sclérose en plaques.
155. Clavelou P, Hautecoeur P. Douleurs dans la sclérose en plaques. *Fondation ARSEP*. 2015.
156. Brochet B, Michel P, Henry P. Pain complaints in outpatients with multiple sclerosis: description and consequences on disability. *Pain Clin* 1992; 5: 157-164.
157. Barnes D, McDonald WI. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 863-868.
158. Meaney JF, Watt JW, Eldridge PR, Whitehouse GH, Wells JC, Miles JB. Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 253-259.
159. Patrya I BF, Kremerd S, Collongues N, De Seze J. Unusual first manifestation in multiple sclerosis: Multiple cranial nerve palsies. *Pratique Neurologique – FMC*. 2011;2:183 - 7.
160. Lopez LI, Bronstein AM, Gresty MA, DuBoulay EP, Rudge P. Clinical and MRI correlates in 27 patients with acquired pendular nystagmus. *Brain* 1996; 119: 465-472.
161. Walsh RD, McClelland CM, Galetta SL. The Neuro-ophthalmology of Multiple Sclerosis. *Future Neurology*. 2012;7 (6):679-700. .
162. Weier K, Banwell B, Cerasa A, Louis Collins D, Dogonowski AM, al e. *The Role of the Cerebellum in Multiple Sclerosis*. Springer. 13 January 2015.
163. Tranchant C, Bhatia KP, Marsden CD. Movement disorders in multiple sclerosis. *Mov Disord* 1995; 10: 418-423.
164. Jaillon-Rivière V. Mouvements anormaux et sclérose en plaques. *La Lettre du Neurologue* mars 2010;XIV(3).
165. Amarenco G, Bosc S, Boiteau F. Les complications urologiques de la sclérose en plaques, 180 cas. *Presse Méd* 1996; 25: 1007-101.
166. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246: 1027-1032.
167. Litwiler SE. Treatment of bladder and sexual dysfunction. In: Rudick RA, Goodkin DE, eds. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz, 1999; 489-516.

168. J. Kelley B, Rodriguez M. Seizures in Patients with Multiple Sclerosis: Epidemiology, Pathophysiology and Management. *CNS Drugs* 2009;23(10):805-15.
169. Amato MP, Ponziani G, Amaducci L. Cognitive impairment in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Electroen.*
170. Minden SL. Treatment of mood and affective disorders. In: Rudick RA, Goodkin DE, eds. *Multiple scl.*
171. Minden SL. Treatment of mood and affective disorders. In: Pelletier J, Benoit N, Montreuil M, Habib M. *Troubles cognitifs et émotionnels dans la sclérose en plaques.* *Pathol Biol* 2000; 48: 121-131.
172. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, Miller DH, Borrás C, Auriacombe S et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999; 122: 1341-1348.
173. Arnett PA, Rao SM, Hussain M, Swanson SJ, Hammeke TA. Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. *Neurology* 1996; 47: 576-578.
174. Krupp LB. Treatment of fatigue in multiple sclerosis. In: Rudick RA, Goodkin DE, eds. *Multiple sclerosis therapeutics.* London: Martin Dunitz, 1999; 467-474.
175. El Helou J, Makhoul J, Ghaoui N, Koussa S. Fatigue et sclérose en plaques : rôle des troubles du sommeil. *Revue Neurologique.* 2017 March;173(Supplement 2):S197.
176. Zéphir H. Fatigue and multiple sclerosis. *Pratique Neurologique – FMC.* 2014(5):49–56.
177. Avis SP, Pryse-Phillips WE. Sudden death in multiple sclerosis associated with sun exposure: a report of two cases. *Can J Neurol Sci* 1995; 22: 305-307.
178. Masson E. EM-Consulte. [cité 5 juin 2024]. Sclérose en plaque à début pédiatrique. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1040243/sclerose-en-plaque-a-debut-pediatrique>
179. Collège des enseignants en neurologie. Item 125- sclérose en plaques. *Abrégés connaissances et pratique Elsevier Masson; 2009.* P 349-357.
180. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* août 2021;20(8):653-70.
181. J P. Nouvelles techniques IRM dans la sclérose en plaques : que peut-on en attendre ? *La Lettre du Neurologue.* 2008;Vol. XII - n° 7.
182. la sclérose en plaques clinique et thérapeutique, B. Audoin .P70. In.

183. Hodel J, Rodallec M, Gerber S, Blanc R, Maraval A, Caron S, et al. Séquences IRM « SWAN, SWI et VenobOLD » exploitant le phénomène de susceptibilité magnétique : principes techniques et applications cliniques. *J Neuroradiol*. 1 mai 2012;39(2):71-86.
184. Séquences IRM « SWAN, SWI et VenobOLD » exploitant le phénomène de susceptibilité magnétique : principes techniques et applications cliniques - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0150986111001416?via%3Dihub>
185. Fox RJ, Beall E, Pallab Bhattacharyya P, Chen JT, Sakaie K. Advanced MRI in Multiple Sclerosis: Current Status and Future Challenges. *Neurol Clin* 2011(29):357-80.
186. Lovblad KO, Anzalone N, Dorfler A, Essig M, Hurwitz B, Kappos L, et al. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:983–9.
187. Rovira A, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol* 2015;11:471–82.
188. Traboulsee AL, Li D. The role of MRI in the diagnosis of multiple sclerosis. *Adv Neurol*. 2006;98:125- 46.
189. Filippi M, Rocca M, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet* January 25, 2016.
190. Critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *P.Labauge, Pratique Neurologique – FMC* 2017;8:118–121.
191. Ouaziz H. Apport de l'IRM dans la neuropathie optique aiguë chez l'enfant 2016.
192. Tourbah A. IRM non conventionnelle dans la sclérose en plaques. *La Lettre du Neurologue*. 2006;vol. X - n° 6:192-4.
193. Brochet B. Immunosuppression non spécifique et sclérose en plaques. *Rev Neurol* 1998; 154: 629-634. In.
194. Bunot Brochet, J. De Seze, Christine Lebrun-Frény, Hélène Zéphir. *la sclérose en Plaques , clinique et thérapeutique. Elsevier-Masson* 2017.
195. Giesser. B S. Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* (2011)(29):381–8.
196. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 27-30.

197. Lowenthal A, Karcher D. Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Clin Neurosci* 1994; 2: 211-214.
198. Malucchi S, Bava CI, Valentino P, Martire S, Lo Re M, Bertolotto A, et al. In multiple sclerosis patients a single serum neurofilament light chain (sNFL) dosage is strongly associated with 12 months outcome: data from a real-life clinical setting. *J Neurol* [Internet]. 23 sept 2024 [cité 28 sept 2024]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12701-w>
199. Ayrygnac X, Le Bars E, Duflos C, Hirtz C, Maleska Maceski A, Carra-Dallière C, et al. Serum GFAP in multiple sclerosis: correlation with disease type and MRI markers of disease severity. *Sci Rep.* 2 juill 2020;10(1):10923.
200. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques.
201. Longoni G, al. Progressive degeneration of RNFL and GCL is seen in pediatric MS in comparaison to monophasic demyelination and controls. *ANN.* 2017;Abstract S16.003.
202. Tourbah A. Place de l'imagerie dans le diagnostic et le suivi des patients (IRM et OCT). *La Lettre du Neurologue* juin 2014;XVIII(6).
203. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13(3):227–31.
204. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005;58(6):840–6.
205. 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* 2001;50(1):121–7.
206. Sclérose en plaques : nouveaux critères diagnostiques post-ECTRIMS 2024 [Internet]. [cité 23 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.frequencemedicale.com/medecine-generale/actualites/12716-Sclerose-en-plaques-nouveaux-criteres-diagnostiques-post-ECTRIMS-2024>
207. (4):907–11. Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009;7:841–6.
208. Pandey KS, Krieger SC, Farrell C, Hannigan C, DeAngelis T, Miller AE, et al. Clinical course in multiple sclerosis patients presenting with a history of progressive disease. *Mult Scler Relat Disord.* 1 janv 2014;3(1):67-71.

209. Filippi M, Preziosa P, Meani A, Ciccarelli O, Mesaros S, Rovira A, et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2018;17(2):133–42.
210. van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, Runia TF, Jafari N, Samijn JP, et al. Application of the 2017 revised McDonald criteria for multiple sclerosis to patients with a typical clinically isolated syndrome. *JAMA Neurology* 2018;75 (11):1392–8.
211. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis : results of an international survey. *Neurology* 1996;46 (4):907–11.
212. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive –relapsing and relapsing– progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;122: 1941–50.
213. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4: 281–8.
214. A. Kwiatkowski; Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique – FMC* 2019;10:118–125.
215. Lebrun-Fréney C, Okuda DT, Siva A, Landes-Chateau C, Azevedo CJ, Mondot L, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. 2 mars 2023;146(8):3431-43.
216. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions: A study of 113 cases. *Brain* 1999;122:2279–2295.
217. S. Vukusic, C. Lebrun-Fréney, Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques : grossesse et sclérose en plaques. *Pratique Neurologique – FMC* 2022;13:146–161.
218. Henry A, Caucheteux N, Maarouf A, Nonnonhou V, Chaunu MP, Montreuil M, et al. Sclérose en plaques bénignes et troubles cognitifs. *revue neurologique* 2016;172 S A54–A100.
219. Lopis D, Henry A, Montreuil M, Maarouf A, Chaunu MP, Gibelin N, et al. Les fonctions cognitives dans la forme « bénigne » de sclérose en plaques. *revue neurologique* 2015;171S A59–A83.
220. Ory S, Debouverie M, Le Page E, Pelletier J, Malikova I, Gout O, et al. Use of mitoxantrone in early multiple sclerosis with malignant disease course. Observational study in 30 patients with clinical and MRI outcomes after one year. *revue neurologique* 2008;164 1028 – 34.

221. Grosset-Janin. D MN, Casez. O. Mise au point sur la sclérose en plaques de début tardif : 10 questions portant sur la SEP du sujet âgé. *Pratique Neurologique – FMC*. 2014(5):32–8.
222. Chitnis. T KL, Yeh. A, Rubin. J , Kuntz.N, Strober. JB , Chabas. D, Weinstock-Guttman. B, Ness. J, Rodrigue. R, Waubant.E,. *Pediatric Multiple Sclerosis*. *Neurol Clin*. 2011 (29):481–505.
223. Dale S, Pooja C. Defining progression independent of relapse activity (PIRA) in adult patients with relapsing multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis and related disorders*; 2023.
224. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability.
225. SDMT (Symbol Digit Modalities Test) – sfsep.org [Internet]. [cité 25 sept 2024]. Disponible sur: <https://sfsep.org/sdmt-symbol-digit-modalities-test/>
226. Nine Hole Peg Test (NHPT) – Strokengine [Internet]. [cité 24 déc 2024]. Disponible sur: <https://strokengine.ca/fr/assessments/nine-hole-peg-test-nhpt/>
227. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC, National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Mult Scler J*. août 1999;5(4):244-50.
228. PASAT – sfsep.org [Internet]. [cité 24 déc 2024]. Disponible sur: <https://sfsep.org/pasat/>
229. Svenningsson A, Hendin BA. Paramètres cliniques, biochimiques et d'imagerie prédictifs de l'évolution de la sclérose en plaques. *European Neurological Review Supplement* 2012.
230. Morel N. Traitement de la sclérose en plaques par le natalizumab : évaluation des indications, de l'efficacité, de la tolérance, de la qualité de vie et du retentissement médico-économique au sein de la cohorte grenobloise. 2012.
231. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129: 595–605.
232. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, De Stefano N, Fazekas F, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of “no better explanation”. *Lancet Neurol* 2006;5:841–52.
233. Fadil H, Roger EK, Toledo EG. Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *International Review of Neurobiology*. 2007;79:393-422.
234. PAPEIX CLC, MOREAU T, TOURBAH A, GOUT O. Spinal cord magnetic resonance characteristics in Devic's neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2003;S110.

235. De Seze J. The NMO story. *La Lettre du Neurologue*. Janvier- Février 201;XIX(12).
236. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neurmyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *THE LANCET*. 2004;364(9451):2106-12.
237. Traboulsee et Al(2020) *Lancet Neurology*,19(5),402-412.
238. Blanc-Lasserre IK, Moreau T. Diagnostic différentiel pratique de la sclérose en plaques. *La lettre du neurologue*. décembre 2000;IV(6).
239. Ritzenthaler T, Gonzalez-Martinez V, Guegen A, Tilikete C, Vighetto A. Neurosarcoïdose réfractaire et infliximab : une expérience grandissante. *Revue Neurologique* 2009;165:197-200.
240. Karouache A, Mounach J, Aziz N, Bouraza A, Satte A. Neurosarcoïdose. Étude de neuf cas. *Revue neurologique*. 2005 161(11):1091-101.
241. Mapoure NY, Ali-Ahmad R, Aubert L, C. Fernandez C, N. Schleinitz N, Macia F. Polyneuropathie axonale aiguë et syndrome de Gougerot-Sjogren. *REVUE NEUROLOGIQUE*. 2011 167 530-2.
242. Azeroual A, Benomar A, Harmouche H, Daoudi N, Ait Benhaddou EH, Yahyaoui M, et al. Syndrome cérébelleux isolé révélant un syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. *Rev Neurol* 2007 163(12):1242-5.
243. Abouzaid CH, Kissani N, Essaadouni L. Pachyméningite crânienne et syndrome de Gougerot-Sjogren primitif. *REVUE NEUROLOGIQUE*. revue neurologique 167:348-51.
244. Vermersch P, Labauge P, de Seze J, Wiertlewski S. Diseases mimicking multiple sclerosis. *La Lettre du Neurologue* 2008;XII(9):284-91.
245. Tosto G, Letteri F, Canevelli M, Bruno G. Efficacy of sertraline in patient with Neuro-Behçet's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013;20:897-901.
246. Noel N, Drier A, Wechsler B, Piette JC, De Paz R. Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *La Revue de Médecine Interne*. *La Revue de Médecine Interne*.35(2):112-20).
247. Alaya Z, Toulgui E, Alaya R, Lataoui S, Ghannouchi N, Baccouche K, et al. Particularités cliniques et paracliniques du neuro-lupus en milieu rhumatologique: à propos de 25 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2015;36:150-1.
248. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001;57(3):496-500.

249. Ahbeddou N, Ait Ben Haddou E, Hammib S, Slimani C, Regragui W, Benomar A, et al. Sclérose en plaques associée à un syndrome des antiphospholipides : difficultés diagnostiques et thérapeutiques. *revue neurologique*. 2012 168:65 – 9.
250. Sullivan AA, Teh BT, Jeavons S, Schalling M, Silburn P, Larsson C, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy. *J Clin Neurosci*. avr 1997;4(2):176-80.
251. CADASIL(Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy), HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / Juin 2011.
252. Roriz M, Alexandra JF, Bertinchamp R, Chauveheid MP, Cohen Aubart F, Doan S, et al. Syndrome de SUSAC : séquelles et absence de facteurs cliniques prédictifs. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2018;39:A95.
253. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=MELAS%20%28syndrome%29>
254. S. Nouioua,L. Ali Pacha,Kh.Beghdadi, L. Ait Aissa, R.Bouderba, N.Hecham,M. Tazir Le syndrome de CLIPPERS : une nouvelle entité dans le spectre des rhombencéphalites inflammatoires *Revue Neurologique* 174(2018)S55-S108.
255. V. Lacombe , G. Urbanski , P. Lozac'h, J.Y. Tanguy , C. Verny ,C. Lavigne Atteinte insidieuse du tronc cérébral :penser au syndrome CLIPPERS . *La Revue de médecine interne* 40 (2019) A105–A214.
256. Tourbah A. Sclérose en plaques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris),Traité de Médecine Akos. (5- 1100) 2010.
257. Coustans M. Le Top 5 de la pathologie inflammatoire « La corticothérapie par voie orale à forte dose validée dans le traitements des poussées. *Neurologies*. 2016;19(186).
258. Le Page E, et al. Oral versus intravenous high dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9997):974–81.
259. Sellebjerg F, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12(12):939–46.
260. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878-886.

261. El Alaoui S, Brochet B, Ouallet JC. Modifying therapies used in severe first idiopathic acute inflammatory events within the central nervous system. *Neurology* 2009;72(Suppl3):A36.
262. Utilisation d'immunoglobulines (anticorps) pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques [Internet]. [cité 29 sept 2024]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD002936/MS_utilisation-dimmunoglobulines-anticorps-pour-le-traitement-des-patients-atteints-de-sclerose-en
263. Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, Lauritzen M, Bang P, Mørup A, Frederiksen JL. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. *Neurology* 2005;64(5):804–10.
264. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon-mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74(1 Supplement 1):S17—24.
265. Ouallet JC. L'interféron pégylé, un nouvel interféron bientôt disponible avec seulement deux injections par mois. *Neurologie (Paris)* 2015;(143):20-1.
266. Ford CC. Glatiramer acetate. In: Rudick RA, Goodkin DE, eds. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz, 1999; 277-297.
267. Vermersch P. Nouvelles approches thérapeutiques de l'inflammation et de la progression dans la sclérose en plaques (évaluations cliniques et IRM). *Prat Neurol - FMC*. 1 avr 2019;10(2):126-30.
268. Briner M, Bagnoud M, Miclea A, Friedli C, Diem L, Chan A, et al. Time course of lymphocyte repopulation after dimethyl fumarate-induced grade 3 lymphopenia: contribution of patient age. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12 [175628641984345—4].
269. Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D, Izquierdo G, Prat A, Girard M, et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2019;90(4):458—68.
270. Lorscheider J, Benkert P, Lienert C, Hänni P, Derfuss T, Kuhle J, et al. Comparative analysis of dimethyl fumarate and fingolimod in relapsing—remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2021;268:941—9.
271. Miller AE. An updated review of teriflunomide's use in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag* 2021;11:387—409.
272. Jeffery DR, Rammohan KW, Hawker K, Fox E. Fingolimod: a review of its mode of action in the context of its efficacy and safety profile in relapsing forms of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2016;16:31—44.
273. Fujita T, et al. Fungal metabolites. Part 11. A potent immunosuppressive activity found in *Isaria sinclairii* metabolite. *J Antibiot* 1994;47: 208–15.

274. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402—15.
275. Tallantyre EC, Vickaryous N, Anderson V, Asardag AN, Baker D, Bestwick J, et al. COVID-19 Vaccine Response in People with Multiple Sclerosis. *Annals Neurol* 2022;91(1):89—100.
276. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GPA, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348:15—23.
277. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899—910.
278. Traitements de fond de la sclérose en plaques. État des lieux et perspectives L. Magy. *Bull Acad Natl Med* 206 (2022) 741—751 Disponible sur Internet le 25 mai 2022.
279. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, Kapoor R, Mazibrada G, Molyneux P, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2015;87:117—25.
280. Vukusic S, Rollot F, Casey R, Pique J, Marignier R, Mathey G, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy incidence and risk stratification among natalizumab users in France. *JAMA Neurol* 2019;77(1):1—9.
281. Hauser SL, Kappos L, Montalban X, Craveiro L, Cho gnot C, Hughes R, et al. Safety of ocrelizumab in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2021;97(16):e1546—59, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000012700>.
282. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383:546—57.
283. Selmaj et al., 2013.
284. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, Vermersch P, Arnold DL, Arnould S, Scherz T, Wolf C, Wallström E, Dahlke F; EXPAND Clinical Investigators. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study.
285. Yamout B, Sahraian M, Bohlega S, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*. 1 janv 2020;37:101459.
286. Kappos et coll., 2016.

287. Kappos et al., 2018.
288. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1344—50.
289. treatment of multiple sclerosis , by Anne Cross.Review Article page 1047.
290. Hartung HP, Gonsette R, Morrissey S, Krapf H, Fazekas F. Mitoxantrone. In: Rudick RA, Goodkin DE, eds. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz, 1999; 335-348.
291. Rammohan K, Coyle PK, Sylvester E, Galazka A, Dangond F, Grosso M, et al. The development of cladribine tablets for the treatment of multiple sclerosis: a comprehensive review. *Drugs* 2020;80:1901—28.
292. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: a post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler* 2019;25:819—27.
293. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:416—26.
294. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676—88.
295. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: a retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology* 2016;87:2074—81.
296. Cavazzuti M, Merelli E, Tassone G, Mavilla L. Lesion load quantification in serial MR of early relapsing multiple sclerosis patients in azathioprine treatment. A retrospective study. *Eur Neurol* 1997;38(4):284—90.
297. Confavreux C, Sadiere P, Grimaud J, Moreau T, Adeleine P, Aimard G. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology* 1996;46(6):1607—12.
298. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J, Van Dyke C. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995;37(1):30—40.
299. Brochet B. Indications thérapeutiques lors des poussées de sclérose en plaques. *Rev Neurol* 2001; 157: 988-995.

300. Grégory Pugnet and Al. Indications et suivi des autogreffes de cellules souches hématopoïétiques dans les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) 2017.
301. Updated guidelines and recommendations from the EBMT Autoimmune Diseases Working Party Sharrack et al. *Bone Marrow Transplant*; 2020; 55(2): 283–306.
302. Scopus preview - Scopus - Document details - Inhibition of CD40L with Frexalimab in Multiple Sclerosis [Internet]. [cité 11 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85185346550&origin=inward&txGid=38f03187aafd5addc17cca217e4775ae>
303. Montalban X, Vermersch P, Arnold DL, Bar-Or A, Cree BAC, Cross AH, et al. Safety and efficacy of evobrutinib in relapsing multiple sclerosis (evolutionRMS1 and evolutionRMS2): two multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trials. *Lancet Neurol*. 19 sept 2024;S1474-4422(24)00328-4.
304. Kita M. Treatment of spasticity. In: Rudick RA, Goodkin DE, eds. *Multiple sclerosis therapeutics*. London: Martin Dunitz, 1999; 475-488.
305. Prescription d'activité physique. Sclérose en plaques Validée par le Collège le 28 mars 2024.
306. S.Hameau, S. Bui Xuan Loc, R. Zory, Sclérose en plaques et réentraînement à l'effort; EMC 2019.
307. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1517-1526.
308. Arné L, Barat M. Sclérose en plaques. In: Grossiord A, Held JP, eds. *Médecine de rééducation*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1981; 328-334.
309. Freeman JA, Langdon DW, Hobart JC, Thompson AJ. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1997; 42: 236-244.
310. Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1225-1230.
311. Geny C, Nguyen JP, Pollin B, Fève A, Ricolfi F, Cesaro P et al. Improvement of severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis by chronic thalamic stimulation. *Mov Disord* 1996; 11: 489-494.
312. Di Fabio RP, Soderberg J, Choi T, Hansen CR, Schapiro RT. Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 141-146.

313. A.Aidi; Sclérose en plaques:Essai clinique comparatif de l'apport de la vitamine D dans l'amélioration du handicap moteur au CHU d'Oran; Université Oran 1.
314. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Constantine_\(Algrie\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Constantine_(Algrie)).
315. Liste des wilayas d'Algérie par population. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 18 déc 2024]. Disponible sur:
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Liste_des_wilayas_d%27Alg%C3%A9rie_par_population&oldid=220339788
316. Wilaya de Constantine. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 18 déc 2024]. Disponible sur:
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Wilaya_de_Constantine&oldid=220756050
317. Incidence (épidémiologie). In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 9 oct 2024]. Disponible sur:
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Incidence_\(%C3%A9pid%C3%A9miologie\)&oldid=204552459](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Incidence_(%C3%A9pid%C3%A9miologie)&oldid=204552459)
318. ALLISON RS. DISSEMINATED SCLEROSIS IN NORTH WALES: AN INQUIRY INTO ITS INCIDENCE, FREQUENCY, DISTRIBUTION AND OTHER ÆTIOLOGICAL FACTORS. *Brain*. 1 janv 1931;53(4):391-430.
319. 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.
320. Kohil M.Aspects épidémiologique cliniques et évolutifs de la Sclérose en plaques dans la Wilaya de Batna2022.
321. Fares MA, Azulay JP. Congrès annuel de la Société marocaine de neurologie, sclérose en plaques et maladie de Parkinson. *Doctinews* 2011;3(34).
322. Laajouri S. Profil épidémiologique, clinique et évolutif de la sclérose en plaques à propos de 70 cas; 2014 [Thèse de médecine, université de Mohammed V Rabat]. Q7.
323. Ben Hamida M. La sclérose en plaques en Tunisie. Étude clinique de 100 observations. *Rev Neurol* 1977;133:109—17.
324. Attia Romdhane N, Ben Hamida M, Mrabet A, Larnaout A, Samoud S, Ben Hamda A, et al. Prevalence study of neurologic disorders in Kelibia, Tunisia. *Neuroepidemiology* 1993;12:285—99.
325. Ammar N, Gouider-Khouja N, Hentati F. A comparative study of clinical and paramedical aspects of multiple sclerosis in Tunisia. *Rev Neurol* 2006;162(6—7):729—33.

326. Radhakrishnan K, Ashok PP, Sridharan R, Mousa ME. Prevalence and pattern of multiple sclerosis in Benghazi, north-eastern Libya. *J Neurol Sci* 1985;70(1):39—46.
327. Alonso A, Hermann MA. Temporal trends in incidence of multiple sclerosis. a systematic review. *Neurology* 2008; 71:129-35.
328. Sidhom Y, Maillart E, Tezenas du Montcel S, Kacem I, Lubetzki C, Gouider R, et al. Fast multiple sclerosis progression in North Africans. *Neurology*. 28 mars 2017;88(13):1218-25.
329. Tipirneni A, Guttman BW, Ramanathan M. MRI characteristics of familial and sporadic multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;19(9):1145 - 52.
330. Maghzia H, Shaygannejada V, Minagarb A, Hassanzadehc A, Maghzi AH. Clinical characteristics of patients with multiple sclerosis enrolled in a new registry in Egypt. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2016;10 179–80.
331. Oudrer N, Aidi A, Bahmani A, Chentouf A. The Clinical Course of Multiple Sclerosis Patients in Oran. *Mult Scler Relat Disord*. 1 mars 2023;71:104311.
332. Étude comparative des aspects cliniques et paracliniques de la sclérose en plaques en Tunisie N. Ammar, N. Gouider-Khouja, F. Hentati Service de Neurologie, Institut National de Neurologie, Tunis, Tunisie. Reçu en dernière révision le : 02/09/2005 ;
333. Araqi-Houssaini A, Lahlou I, Benkadir Y, Elotmani H. Multiple sclerosis severity score in a cohort of Moroccan patients. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014;20(6):764–5.
334. Yamout BI, Assaad W, Tamim H, Mrabet S, Gouider R. Epidemiology and phenotypes of multiple sclerosis in the Middle East North Africa (MENA) region. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2020;6(1):2055217319841881.
335. Abdollahzadeh R, Fard MS, Rahmani F, Moloudi K, Sadeghi kalani B, Azarnezha A. Predisposing role of vitamin D receptor (VDR) polymorphisms in the development of multiple sclerosis: A case-control study. *Journal of the Neurological Sciences* 2016;367:148–51.
336. 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* 2014;343(1—2):110—4.
337. Ammar N, Gouider-Khouja N, Hentati F. A comparative study of clinical and paramedical aspects of multiple sclerosis in Tunisia. *Rev Neurol* 2006;162(6—7):729—33.
338. Slassi I. Is multiple sclerosis more disabling in North African patients. *Mult Scler Relat Disord* 2014;3(6):769.

339. Bernet-Bernady P, Preux PM, Preux M, Dumas M, Vallat JM, Couratier P. Étude descriptive de 199 patients atteints de sclérose en plaques à partir du programme EDMUS. *Rev Neurol.* 2000;156(1):41-6.
340. Bezzini D, Olivelli M, Gualdani E, Razzanelli M, Ferretti F, Meucci G, et al. Increasing prevalence of multiple sclerosis in Tuscany, Italy. *Neurol Sci.* févr 2020;41(2):397-402.
341. Zakaria M, Zamzam DA, AbdelHafeez MA, Swelam MS, Et a. Clinical characteristics of patients with multiple sclerosis enrolled in a new registry in Egypt. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2016;10:30–5.
342. El-Salem K, Al-Shimmery E, Horany K, Al-Refai A, Al-Hayk K, Khader Y. Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study. *J Neurol.* 2006 253(9):1210-6.
343. Epidemiology of MS in Tehran Province, Iran: A Population- Based Study Sharareh Eskandarieh,2020.
344. PROFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGIQUE ET EVOLUTIF DE LA SCLEROSE EN PLAQUES A ORAN. Naima OUDRER- TABTI, JANVIER 2018.
345. Ruth AM. Comorbidity in Multiple Sclerosis Some Answers, More Questions. *International Journal of MS Care.* 2016;18(6):271–2. .
346. Hussein WI, Reddy SS. Prevalence of Diabetes in Patients With Multiple Sclerosis. *Diabetes Care.* 1 août 2006;29(8):1984-5.
347. Hader WJ, Yee IM. The Prevalence of Familial Multiple Sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Mult Scler Int.* 2014;2014:545080.
348. Gafson A, Giovannoni G, Hawkes CH. The diagnostic criteria for multiple sclerosis:From Charcot to McDonald. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2012;1:9–14.
349. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011;476:214-9.
350. Carton H, Vlietinck R, Debruyne J, De Keyser J, D’Hooghe MB. Risks of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders, Belgium. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1997;62:329-33.
351. Prokopenko I, Montomoli C, Ferrai R, Musu L, Piras ML. Risk for relatives of patients with multiple sclerosis in central Sardinia, Italy. *Neuroepidemiology* 2003;22:290-6.
352. Epidemiology of multiple sclerosis in the Campania Region (Italy): Derivation and validation of an algorithm to calculate the 2015-2020 incidence Giuseppina Affinito et al.

353. Sreeram V, Ramagopalan DP, b, A. Dessa Sadovnick,. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin* 2011(29):207-17.
354. le divorce en algérie. 2014; Available from: www.algerie-focus.com › algérie › société.
355. Khattab A, Javaid A, Iraqi G, Alzaabi A, Kheder AB. Smoking habits in the Middle East and North Africa: Results of the BREATHE study. *Respiratory Medicine*. 2012 106(2):S16-S24.
356. Zhang P, Wang R, Li Z, Wang Y, Gao C, Lv X, et al. The risk of smoking on multiple sclerosis: a metaanalysis based on 20,626 cases from case-control and cohort studies. March 15, 2016; Available from: <https://peerj.com/articles/1797/>.
357. Ben Hamida M. La sclérose en plaques en Tunisie. Étude clinique de 100 observations. *Rev Neurol* 1977;133:109—17.
358. Toh T, Aizawa H , Hashimoto K. Prevalence of multiple sclerosis in Asahihikawa in Northen Japan. *J Neurol Sci* 2003; 214:7-9.
359. Cheng XJ, Xu LZ. Review of the diagnosis and clinical features of multiple sclerosis in China. *Neuro sci Bull* 2009;25:38-42.
360. Adams CW, Abdulla YH, Torres EM, Poston RN. Periventricular lesions in multiple sclerosis: their perivenous origin and relationship to granular ependymitis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1987;13(2):141-52.
361. Lin X, Tench CR, Evangelou N, Jaspán T, Constantinescu CS. Measurement of Spinal Cord Atrophy in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging* 2004;14:20S-6S.
362. Yamout BI, Alroughani R. Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. avr 2018;38(2):212-25.
363. Nabila Lakri Bouzi. Facteurs prédictifs et évolutifs de conversion d'un syndrome clinique isolé en sclérose en plaques. 2018.
364. Beghdadi KH, Apport de l'imagerie par résonance magnétique dans le syndrome clinique isolé suggestive de la SEP, 2015.
365. Deleu D, Danial Mir D, Al Tabouki A, Rim Mesraoua R, And a. Prevalence, demographics and clinical characteristics of multiple sclerosis in Qatar. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;19(6):816–9.
366. Weinshenker BG, Bass B, Rice G. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112(Pt 1):133–46.
367. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty five years of follow-up. *Brain* 1993;116(Pt 1):117–34.

368. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003 126 770 - 82.
369. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain* 2010;133:1914–29.

ANNEXES

Tableau 4: Critères de Mc Donald 2010(21)

Critère clinique		
Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre du suivi)		
Critères paracliniques		
Et présence de deux critères parmi ces trois	Mise en évidence d'une DS au niveau encéphalique	≥ 1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (PV, Juxtacorticale, Sous tentorielle)
	Mise en évidence d'une DS au niveau médullaire	≥2 lésions T2 médullaires
	Si le patient présente un signe médullaire ou du TC avec lésion symptomatique on la compte pas.	
	Présence de BOC	Présence d'une synthèse intrathécale ou BOC+

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; **33**: 1444-1452

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).


7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.


Fonction pyramidal	
0	Normale
1	Perturbée sans déficit
2	Déficit minimal
3	Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée ; monoparésie sévère
4	Paraparésie ou hémiparésie marquée ; quadriparésie modérée ou monoplégie
5	Parplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée
6	Quadriplégie
V	Inconnue
Fonction cérébelleuse	
0	Normale
1	Perturbée sans handicap
2	Ataxie cérébelleuse discrète
3	Syndrome cérébelleux modéré axial ou segmentaire
4	syndrome cérébelleux sévère touchant les quatre membres
5	Réalisation de mouvements coordonnés impossible en raison de l'ataxie cérébelleuse
V	Inconnue
X	Utilisé après chaque chiffre lorsqu'il existe un déficit pyramidal concomitant (fonction pyramidale grade 3 ou plus)
Fonction du tronc cérébral	
0	Normale
1	Anomalies uniquement objectivées à l'examen
2	Nystagmus modéré ou autre discret trouble
3	Nystagmus sévère, déficit marqué de la motricité oculaire extrinsèque ou symptôme modéré d'un autre nerf crânien
4	Dysarthrie ou autre déficit marqué
5	Incapacité de déglutir ou de parler
V	Inconnue
Fonction sensitive	
0	Normale
1	Diminution uniquement de la pallesthésie ou de la graphesthésie au niveau d'un ou deux membres
2	Diminution de l'arthrokinesthésie au niveau d'un ou deux membres ou de la pallesthésie au niveau de 3 ou 4 membres
3	Abolition de la pallesthésie ou diminution sévère de l'arthrokinesthésie ou de la discrimination au niveau d'un ou deux membres ou altération discrète de la sensibilité tactile ou thermique
4	Diminution sévère de la proprioception au niveau de 3 ou 4 membres ou au moins diminution modérée de la sensibilité tactile ou douloureuse d'au moins un membre
5	Perte de toutes les modalités de la sensibilité au niveau d'un membre, ou diminution de la sensibilité tactile, algique sur la plus grande partie du corps
6	Perte totale ou quasi totale de toute sensation en dessous de la tête
V	Inconnu ou non testable

Fonction sphinctérienne	
0	Normale
1	Pollakiurie et/ou mictions impérieuses et/ou rétention vésicale discrètes
2	Pollakiurie et/ou mictions impérieuses et/ou rétention vésicale ou rectale modérées ou incontinence urinaire rare ou constipation ou épisodes diarrhéiques
3	Incontinence urinaire fréquente
4	Nécessité d'un sondage urinaire quasiment constante
5	Incontinence urinaire et fécale
V	Inconnu ou non testable
Fonction visuelle	
0	Normale
1	Scotome avec acuité visuelle corrigée (AV) $>7/10^6$
2	Scotome au niveau de l'œil le plus atteint avec AV comprise entre 4 et $6/10^6$
3	Large scotome au niveau de l'œil le plus atteint ou déficit modéré du champ visuel, avec AV comprise entre 2 et $4/10^6$
4	Diminution marquée du champ visuel de l'œil le plus atteint et AV comprise entre 1 et $2/10^6$; ou niveau 3 et AV de l'autre œil $3/10^6$ au moins
5	AV $<1/10^6$ du côté le plus atteint ; ou niveau 4 et AV de l'autre œil de $3/10^6$ au moins
6	Niveau 5 et AV du meilleur œil de $3/10^6$ au moins
V	Inconnue
X	A utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur temporale
Fonction cérébrale ou mentale	
0	Normale
1	Altération isolée de l'humeur
2	Troubles intellectuels discrets
3	Troubles intellectuels modérés
4	Troubles intellectuels marqués (« chronic brain syndrom » modéré)
5	Démence ou « chronic brain syndrom » sévère
6	Inconnu
Autres fonctions	
0	Pas d'altération
1	Autre perturbation neurologique attribuable la SEP – à préciser
2	Inconnu

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)

EDSS step	FS 0	FS 1	FS 2	FS 3	FS 4	FS 5/6	Ambulation
0	7 x						0 unrestricted
1.0		1 x					
1.5		2-7 x					
2.0			1 x				0-1 fully ambulatory (means at least 500 m of ambula- tion without assistance, but not unrestricted)
2.5			2 x				
3.0			3-4 x				
			0 x	1 x			
3.5			5 x				
			1-2 x	1 x			
4.0			0 x	2 x			
			6-7 x				
4.5				5 x			2 300-499 m
				1-2 x	1 x		
5.0				6-7 x			3 200-299 m
					2-7 x		
						1-7 x	
Ambulation							
5.5	4	≥ 100 meters, but < 200 meters, without help or assistance					
6.0	5	Walking range < 100 meters without assistance					
	6	Unilateral assistance, ≥ 50 meters					
	7	Bilateral assistance, ≥ 120 meters					
6.5	8	Unilateral assistance, < 50 meters					
	9	Bilateral assistance, ≥ 5 meters, but < 120 meters					
7.0	10	Uses wheelchair without help; unable to walk 5 meters even with aid, essentially restricted to wheelchair; wheels self and transfers alone; up and about in wheelchair some 12 hours a day					
7.5	11	Uses wheelchair with help; unable to take more than a few steps; restricted to wheelchair; may need some help in transferring and in wheeling self					
8.0	12	Essentially restricted to bed or chair or perambulated in wheelchair, but out of bed most of day, retains many self-care functions; generally has effective use of arms					

 = combination of FS (solid green) and Ambulation (solid grey) values define the EDSS step in the respective line. Lower values in the hatched boxes have no impact on the EDSS step corresponding to this line.

 = FS scores in the hatched boxes have no impact on respective EDSS step.

SDMT : Symbol Digit Modalities Test

KEY								
(+	+	+	+	>	+)	÷
1	2	3	4	5	6	7	8	9

(+	+	(+	>	+	+	(>	+	(>	(+

+	>	(+	+	>	+	+	(+	>	÷	+	+)

+	+	+)	(+	+	+)	+	+	÷	+	+	+

+	+	+	(>	+	(+	>	+	÷)	+	>	+

÷	+)	+	>	+	+)	+	(÷	+	(+	+	>

+	+	(>	+	+	(>	÷	+	+	+	+	+)	÷

Questionnaire SEP de l'étude

Date :

Nom :

Prénom :

Date et Lieu de naissance :

Adresse :

Téléphone :

Sexe : F M

Célibataire Marié(e) Divorcé (e)

Nombre d'enfant :

Profession : employé sans emploi étudiant

Niveau d'instruction : rien primaire secondaire

universitaire

Niveau social : Bas Moyen Haut

Tabagisme : Oui : actif passif

Non

ATCD/ - Personnel :

- Familiaux : Cas similaires

Consanguinité : 1^{er} degré 2^e degré

La clinique :

Age du début :

Date du début :

Signes du début :

Mono symptomatique

Poly symptomatique

Trouble moteur	
Trouble sensitif	
ataxie	
Atteinte des nerfs crâniens	
NORB	
Atteinte vestibulaire	
Troubles sphinctériens	
Trouble de la mémoire	
convulsion	

L'EXAMEN NEUROLOGIQUE :

Syndrome pyramidal	
Syndrome cérébelleux	
Syndrome cordonal postérieur	
Syndrome spinothalamique	
Atteinte du II	
Atteinte des nerfs crâniens	
Syndrome neurogène périphérique	
Syndrome démentiel	

Forme clinique : - Rémittente récurrente

CIS

- Secondairement progressive

- Progressive primaire

EDSS du DEBUT.....

SDMT du DEBUT.....

L'IRM cérébrale : corticale Juxta corticale Péri ventriculaire

Péri calleuse Sous tentorielle

Atrophie corticale Atrophie du corps calleux

Médullaire : Cervicale Thoracique Lombaire Latérale

Centrale postérieur Atrophie cervicale

LCR : INDEX IGG BOC

PEV oui non

PES oui non

Traitement : Interféron B/.....
Natalizumab.
Autres

Suivi :

	0	1 an	2 ans
NOMBRE DE POUSSEE			
PRISE DE CONTRASTE			
NOUVELLES LESIONS			
EDSS			
SDMT			

Résumé

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique auto-immune chronique qui touche le système nerveux central. C'est une pathologie multifactorielle qui touche l'adulte jeune entre 20 et 40 ans, caractérisée par une double composante inflammatoire et dégénérative, aboutissant à une démyélinisation et une dégénérescence axonale secondaire.

Notre étude est analytique, descriptive exhaustive portant sur une cohorte de 217 patients, étalée sur une période de 5 ans, allant du 1^{er} Janvier 2016 jusqu'au 31 Décembre 2020 dans la wilaya de Constantine.

L'objectif principal de ce travail était de faire une estimation de la prévalence et de l'incidence de la SEP dans la wilaya de Constantine et de décrire par la suite les caractéristiques démographiques, cliniques et para cliniques spécifiques de la région et d'évaluer la réponse aux différents traitements de fond ainsi que leur impact sur le profil évolutif de la maladie.

Au terme de notre travail, la prévalence moyenne de la SEP dans la wilaya de Constantine était relativement élevée, estimée à 43.80, de même que l'incidence moyenne estimée à 3.42, ce qui confirme l'appartenance de la région à une zone à moyen risque.

L'âge moyen de début de 31.45 ± 10.137 ans, était légèrement plus élevé par rapport aux autres wilayas. La prédominance féminine était identique au reste des études Algériennes, cependant le taux élevé des formes familiales rejoint celui de Batna mais reste très élevé par rapport aux autres wilayas.

L'estimation de la courbe de survie par Kaplan-Meier a permis de prédire que les délais médians de non progression vers des scores EDSS 4 et 6 sont plus courts (6.99 et 7.53 respectives) ce qui rend le pronostic fonctionnel chez nos patients plus sévère au long terme.

Mots clés : Sclérose en plaques, Constantine, prévalence, incidence, profil clinique, caractéristiques démographiques, caractéristique clinique et para clinique, formes familiales, délais médians, facteurs pronostiques

الملخص

يعد التصلب اللويحي المتعدد من الامراض العصبية التي تمس الجهاز العصبي المركزي، وهو من أحد الامراض المزمنة الذي يهاجم المناعة الذاتية والتي تصيب فئة الشباب التي تتراوح أعمارهم ما بين 20 الى 40 سنة. اذ يتميز بانتكاس والتهاب مزدوج مما يؤدي الى إتلاف في طبقة المايلين.

تعتبر دراستنا دراسة تحليلية ووصفية شاملة طبقت على مجموعة مكونة من 217 مريضاً، ممتدة على فترة 5 سنوات، من 1 يناير 2016 إلى 31 ديسمبر 2020 في ولاية قسنطينة.

تهدف هذه الدراسة الى القيام بتقديرات حول مدى انتشار مرض التصلب اللويحي المتعدد في ولاية قسنطينة وكذا وصف الخصائص الديموغرافية والسريرية وشبه السريرية الخاصة بالمنطقة بالإضافة الى تقييم نسبة الاستجابة لمختلف العلاجات لهذا المرض وكذا تأثيرها على المسار التطوري لهذا المرض.

اظهرت نتائج دراستنا ان متوسط انتشار مرض التصلب اللويحي المتعدد في ولاية قسنطينة مرتفع نسبياً، ويقدر بـ 43.80 وكذا متوسط الإصابة المقدر بـ 3.42، مما يؤكد ان حجم الخطر متوسط بالنسبة للانتماء الى المنطقة. كما نجد ان متوسط العمر في البداية هو 31.45 ± 10.137 سنة، وهو أعلى قليلاً مقارنة بالولايات الأخرى. الهيمنة الأنثوية مطابقة لبقية الدراسات الجزائرية، إلا أن المعدل المرتفع للحالات العائلية مماثل لما هو عليه في باتنة ولكنه يظل مرتفعاً جداً مقارنة بالولايات الأخرى.

لقد أتاح تقدير كابلان ماير لمنحنى البقاء على قيد الحياة التنبؤ بأن متوسط الفترات لظهور EDSS4 و6 يكون مبكراً (6.99 و7.53 على التوالي) مما يجعل التشخيص الوظيفي لدى مرضانا أكثر خطورة على المدى الطويل.

الكلمات المفتاحية: التصلب اللويحي المتعدد، قسنطينة، معدل الانتشار، الإصابة، الملف السريري، الخصائص الديموغرافية، الخصائص السريرية وشبه السريرية، الحالات العائلية، الفترة المتوسطة، عوامل الانذار.

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of central nervous system. It is a multifactorial pathology that affect young adult between 20 and 40 years old, characterized by a both inflammatory and degenerative component, leading to demyelination and secondary axonal degeneration.

Our study is an exhaustive analytical and descriptive one, covering a cohort of 217 patients, spread over of 5 years, from January 1st ,2016 to December 31st,2020 in the wilaya of Constantine.

The main objective of this study was to estimate the prevalence and the incidence of MS in Constantine and subsequently describe the demographic, the clinical and paraclinical specific characteristics to the region, to evaluate the response to different disease –modifying therapies and their impact on the progressive profile of the disease.

The results by the end of this study revealed a relatively high of the overall prevalence of MS in Constantine estimated at 43.80 as well as the average incidence estimated at 3.42, which confirms that the region belongs to a medium risk zone.

The average age of onset is 31.45 ± 10.137 years, slightly higher compared the other wilayas. The female predominance is identical to the rest of the Algerian studies, however the high rate of familial forms is similar to that of Batna but remains very high compared to other wilayas.

The estimation of the survival curve by Kaplan-Meier made it possible to predict that the median times for the appearance of EDSS 4 and 6 scores are earlier (6.99 and 7.53 years respectively) which makes the functional prognosis in our patients more severe in the long term.

Keywords : Multiple Sclerosis, Constantine, prevalence, incidence, clinical profile, demographic characteristics, clinical and paraclinical characteristics, familial forms, median times, prognostic factors.