

REPUBLIQUE ALGERIENNE POPULAIRE ET DEMOCRATIQUE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN
FACULTE DE MEDECINE



Thèse de doctorat en sciences médicales

Dr Bedrane -Barka Zahira

Maitre Assistante

Neurologie

**PREVALENCE, FORMES CLINIQUES, EVOLUTION, ET
TRAITEMENT DE LA SCLEROSE EN PLAQUES
DANS LA REGION DE TLEMCEN**

Président de jury : Pr Messaoudi Fayçal Faculté de médecine Alger.

Directeur de thèse : Pr Arezki Mohamed Faculté de Médecine Blida.

Membres de jury :

Pr Belhadj Mohamed Faculté de médecine Oran.

Pr Sadi Belouiz Mustapha Faculté de médecine Alger.

Pr Meguenni Kaouel Faculté de médecine Tlemcen.

Soutenu le : 12 octobre 2013

Année universitaire : 2013-2014

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Arezki Mohamed,

*Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude à monsieur
le professeur Arezki, qui pendant ces longues années n'a cessé de
m'encourager, de me valoriser sur le plan universitaire et de me stimuler
pour ce sujet de thèse.*

*Sa riche expérience, ses conseils rigoureux, m'ont permis d'éclaircir mes
Idées.*

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

*A monsieur le professeur **F.Messaoudi***

Vous nous avez fait l'honneur de présider notre jury de thèse

Veillez trouver ici le témoignage de notre plus

Grand Respect.

*A monsieur le professeur **M.Belhadj***

Nous nous sommes honorés de votre présence parmi les membres de jury.

Veillez accepter nos remerciements les plus sincères.

*A monsieur le professeur **M.Saadi Belouiz***

Votre présence parmi les juges est un honneur.

Nous vous sommes très reconnaissants, et vous exprimant notre respectueuse

Considération.

*A monsieur le professeur **K.Meguenni***

Vous avez accepté d'être membre de notre jury.

Votre aide nous est précieuse.

Soyez assuré de notre sincère gratitude et notre profonde admiration.

DEDICACES

Je dédie ce travail

A mon père, et ma mère,

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

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé en moi.

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

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant mon chemin.

A Hakim, mon mari

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

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

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

A Mes frères, Salih et Nour Eddine,

Ma sœur Wafaa, mes belles sœurs, mes beaux frères

Mes neveux et mes nièces : Abdelghani, Nourhane, Esma, Hiba, Meriem, Firas.

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse. Je vous souhaite la réussite dans vos vies privée et professionnelle.

A mon oncle Mohammed, sa femme et ses enfants

Permettez-moi de vous témoigner tout le respect que vous méritez ainsi que ma profonde affection.

*Merci pour votre soutien durant les moments difficiles.
Puisse ce travail être le témoignage de mes sentiments sincères. Je vous souhaite le
bonheur et la santé.*

A tous mes oncles, tantes, cousines et cousins.

A la mémoire de mes beaux parents, et de mes grands parents

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous
exprimer tout mon respect.*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous
accueillir dans son vaste paradis...*

Au chef de service de Neurologie : Dr Bouchenak khelladi Djaoued ,

*A mes consœurs : Dr Chiali Naziha, Dr Benabadji, Dr Inal, Dr Allal, Dr Ouari, Dr
Allam, Dr Korso, Dr Lemrini .*

*A l'équipe du professeur Meguenni, principalement Dr Regagba, Dr Henaoui, Dr
Manaa , Dr Senoussaoui , ainsi que tout le personnel paramédical.*

A Dr Sahali Samia, Dr Djebbari Fouzia et Dr Goual Chafik.

Aux neurologues libéraux de la région de Tlemcen.

*Aux médecins ophtalmologues du CHU de Tlemcen à leur tête le professeur
Boussalah.*

Au surveillant médical, au personnel paramédical, du service de

ABREVIATIONS

- ACTH :adrenocorticotrophine hormone.
- AMM : autorisation de mise sur le marché.
- BHE : barrière hémato encéphalique
- BOC : bandes oligoclonales.
- CBP : cirrhose biliaire primitive.
- CHU : centre hospitalo universitaire.
- CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.
- CY : cyclophosphamide.
- D.mono symptomatique : début mono symptomatique.
- D.poly symptomatique : début polysymptomatique
- DS : dissémination spatiale.
- DT : dissémination temporelle.
- EAD : encéphalomyélite aigue disséminée.
- EBV : Epstein-Barr virus.
- EDMUS : european database of multiple sclerosis.
- EDSS : expanded disability status scale.
- FL :fibres longues.
- FM : fièvre mediteraneene.
- GA : acétate de glatiramère.
- H : habitants.
- IC :intervalle de confiance.

IFN : interféron.

Ig : immunoglobulines.

IL : interleukine.

IM : intra musculaire.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

LCR : liquide céphalo rachidien.

Lymp : lymphocyte

MP : méthylprednisolone.

MTX : mitoxantrone.

Nbre P2 : nombre de poussées les deux premières années

Nbre P5 : nombre de poussées les cinq premières années

NO : oxyde nitrique.

NORB : névrite optique rétrobulbaire.

OR : odds ratio.

ONS : office national des statistiques.

ONTT : optic neuritis treatment trial.

OIA : ophtalmoplégie internucléaire antérieure.

PEV : potentiels évoqués visuels.

RR : risque relatif.

S/C : sous cutané.

SCI : syndrome cliniquement isolé.

SEP : sclérose en plaques.

SEP-RR : sclérose en plaques forme rémittente récurrente.

SEP-PP : sclérose en plaques forme progressive primaire.

SEP-PR : sclérose en plaques forme progressive rémittente.

SEP-PS : sclérose en plaques forme progressive secondaire.

SNC : système nerveux central.

TC :tronc cérébral.

TVS : troubles vesico-sphinctériens.

Vitamine D : VD.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

DEDICACES

ABREVIATIONS

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA SCLEROSE EN PLAQUES (SEP).

- I. Introduction.
- II. Aperçu historique.
- III. Physiopathologie.
- IV. Conséquences anatomiques de la SEP
- V. Immunologie de la SEP
- VI. Données épidémiologiques
- VII. Diagnostic positif.
 - V.1. Présentation clinique.
 - V.2.Présentation paraclinique.
 - V.3.Critères diagnostiques de la SEP.
 - V.4.Evaluation du handicap.
- VIII. Evolution.
 - VI.1. Formes cliniques.
 - VI.2.Histoire naturelle.
- IX. Traitement.
 - VII.1Traitement des poussées.
 - VII.2.traitement de fond.
 - VII.3Traitement symptomatique.

CHAPITRE II : BILAN DE L'ETUDE

I. Justification de l'étude.

II. Objectifs.

II.1. Objectif principal.

II.2. Objectifs secondaires.

III. Patients et méthodes.

III.1. Situation géographique et histoire de la ville de Tlemcen.

III.2. Type d'étude.

III.3. Population d'étude.

III.4. Protocole de l'étude.

III.5. Analyse statistique.

IV. Résultats.

IV.1. Analyse descriptive.

IV.1.1. Estimation de la prévalence de la SEP dans la région de Tlemcen.

IV.1.2. Caractéristiques générales de la population d'étude.

IV.1.3. Signes cliniques de la SEP dans la région de Tlemcen.

IV.1.4. Signes paracliniques de la SEP dans la région de Tlemcen.

IV.1.5. Prise en charge thérapeutique de la SEP au CHU de Tlemcen.

IV.1.6. Profil évolutif de la SEP dans la région de Tlemcen.

IV.2. Analyse de survie .

VI.2.1. Analyse bivariée.

- Facteurs pronostic.
- Facteurs de risque.

IV.2.2.Analyse multivariée.

V. Discussion :

V.1. Methodologie.

V.2.Aspects descriptifs.

V.2.1. Prevalence de la SEP dans la commune de Tlemcen.

V.2.2.Caractéristiques démographiques et cliniques.

V.2.3.Characteristiques paracliniques.

V.2.3.Caractéristiques thérapeutiques.

V.2.4.Carctéristiques évolutives.

V.3.Aspects pronostiques.

VI. Conclusion et perspectives.

Bibliographie

Annexes

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des cartes

PARTIE I : GENERALITES SUR LA SCLEROSE EN PLAQUES

I. INTRODUCTION

La sclérose en plaques (**SEP**) est une maladie, inflammatoire demyelinisante et neurodégénérative touchant la substance blanche du système nerveux central (**SNC**), c'est-à-dire le cerveau et la moelle épinière associée à une atteinte de la substance grise.

Elle affecte environ 2,5 millions de personnes dans le monde [1]. Elle représente la première cause de handicap moteur acquis chez l'adulte. La prévalence de la maladie dans la population générale est variable en fonction des régions du monde étudiées. Les femmes sont plus fréquemment touchées que les hommes. De plus, plusieurs études à travers le monde suggèrent que, durant les 50 dernières années, l'incidence de la maladie a augmenté [2], et que cette augmentation est plus rapide chez les femmes que chez les hommes [3].

Chez la majorité des patients, les manifestations cliniques apparaissent dès le début de la maladie et indiquent l'implication du système nerveux moteur, sensoriel, visuel et autonome. Par ailleurs, il existe d'autres symptômes ou signes moins perceptibles (dépression, fatigue, etc...) qui peuvent passer inaperçus et qui ne seront diagnostiqués que de manière rétrospective [1].

Les mécanismes physiopathologiques de la SEP restent mal connus mais il est certain, qu'elle se développe chez des sujets présentant une susceptibilité individuelle à la naissance, puis au cours de leur vie sont confrontés à des facteurs d'environnement. Cette association susceptibilité/environnement initie une réaction immunitaire (communément appelée inflammatoire), dirigée contre des auto antigènes du SNC (protéines de la myéline et probablement certaines structures de l'axone) [4].

Les avancées récentes dans la compréhension de ses mécanismes ont permis le développement de thérapeutiques dans le domaine de l'immunothérapie. Les médicaments qui ont actuellement une indication dans le traitement de la SEP

sont de trois types, les immuno-modulateurs, les anticorps monoclonaux et les immunosuppresseurs. Ils ciblent principalement le processus inflammatoire, mais leur influence sur l'atteinte axonale reste à évaluer. Des stratégies expérimentales de remyélinisation et de neuro-protection sont en cours de développement [5].

II. APERCU HISTORIQUE

Peut être la première description suggestive de SEP semble dater avant la découverte de Charcot. Les documents les plus anciens relatant des troubles cliniques pouvant correspondre à la SEP datent de 1421 et concernent la vie de sainte Ludwina de Schiedam qui a vécu en Hollande à la fin du 14^{ème} siècle. Les archives du Vatican contiennent une documentation très complète de l'histoire de sa vie. A l'âge de seize ans, sainte Ludwina, tomba en patinant, et se fractura une côte. Suite à une infection locale, la guérison fut longue. Peu de temps après, elle éprouva des épisodes récurrents de pertes de l'équilibre, de faiblesse musculaire aux membres inférieurs qui l'obligèrent de se tenir aux meubles pour se déplacer. Ces signes cliniques étaient accompagnés de troubles visuels et de douleurs au niveau du visage accompagnés de périodes de rémissions. La maladie progressa lentement et elle décéda à l'âge de 53 ans de complications rénales. Il peut être en rapport avec des problèmes urinaires. Le squelette de la sainte était retrouvé en 1947, et a montré qu'il s'agit d'une personne qui a souffert d'une paralysie des jambes pendant plusieurs années.

Environ trois cent ans plus tard, Augustus d'Este (1794-1848), petit fils illégitime du roi Georges III d'Angleterre, et cousin de la reine Victoria. Il a noté dans son journal personnel, l'histoire de sa maladie qui a duré 26 ans, et a enregistré l'évolution progressive de sa maladie qui a été diagnostiquée confidentiellement comme SEP. Son symptôme initial était un épisode de déficience visuelle passagère, une névrite optique vraisemblablement. Il a développé plus tard des épisodes récurrents de déficit moteur et une faiblesse des membres inférieurs mettant en péril sa capacité à marcher. Il décéda à l'âge de 54 ans, cette maladie mystérieuse à l'époque était diagnostiquée par les médecins en 1844 comme "une paraplégie forme passive dont la transition de l'état fonctionnel à l'état organique ne peut être confirmée". Une terminologie générale pour la paralysie progressive qui pourrait toujours se remettre [6].

Au début du 19^{ème} siècle, la médecine a connu une nouvelle classe de désordres neurologiques, ou la SEP faisait partie de la classe des paraplégies. L'individualisation ainsi que la désignation des maladies était devenue possible avec l'apparition de la neuropathologie et l'étude systématique du cerveau et de la moelle épinière à chaque autopsie.

La première description de plaques disséminées dans le système nerveux était faite par Robert Carswell en Ecosse qui a publié une illustration dans *pathological anatomy* en 1838. En même temps, en France, Jean Cruveilhier a fait des observations semblables sur 4 autopsies et a fourni une description clinique de l'un de ces cas. Une femme qui avait développé une faiblesse progressive des membres inférieurs, associée à des troubles visuels et de la déglutition, qu'il a attribué à des lésions de la partie supérieure de la moelle épinière.

En parallèle Charles-Prosper Ollivier d'Angers a publié en 1824 ,dans le traité des maladies de la moelle épinière le premier cas de description clinique moderne de la SEP .Ce fut le cas d'un jeune homme de 17 ans qui a présenté des troubles de la marche exagérés par un séjour en station thermale ,accompagnés de troubles sphinctériens ,après 29 ans d'évolution ,ces troubles se sont aggravés .

Le pathologiste Allemand Friedrich von Frerichs à Breslau , décrit en 1849, une affection qu'il nomme *Hirnsklerose (sclérose du cerveau)*, pour laquelle, il fournit une description exhaustive des symptômes moteurs et visuels ainsi que de leur évolution qu'il a attribué aux lésions sclérotiques caractéristiques disséminées partout dans le SNC .Von Frerichs était le premier à diagnostiquer *Hirnsklerose* chez des patients vivants, le diagnostic post mortem a été confirmé par son élève Georg Theodor Valentiner [6].

D'autres descriptions cliniques contemporaines de patients avec une maladie, compatible avec une SEP ont été faites par Edmé Vulpian à Paris, et Ernst Leyden à Berlin .Ce dernier avait décrit 34 cas, dont il a déduit une répartition de la maladie selon l'âge et le sexe semblable à celle reconnue aujourd'hui.Des découvertes microscopiques importantes ont été signalées particulièrement en Allemagne .Celles ci ont inclut la détection de corpuscules gras "faty corpuscule "qui est connu actuellement sous forme de débris de myéline associés aux lésions.Les premiers cas de démyélinisation ont été décrits par Karl Fromman.

L'homme qui a réconcilié toutes ces reliures et a fourni ce qui devait devenir la description définitive de SEP et le nom, par lequel on la connaîtrait, était Jean-Martin Charcot. Charcot était un contemporain et un collègue de Vulpian à l'hôpital la Salpêtrière.

Comme clinicien, Charcot était intéressé par l'explication de la présentation des symptômes cliniques, et par la nature des lésions observées dans le système nerveux à l'autopsie. De plus, il a produit des illustrations détaillées, de la pathologie microscopique des différentes maladies neurologiques par lesquelles, il était intéressé. La pertinence de certaines de ses observations histopathologiques, comme la section axonale transversale des plaques ou la remyélinisation, a été reconnue seulement récemment.

Bien que son expérience directe avec les patients atteints de SEP était probablement limitée (il a évalué un certain nombre de patients précédemment décrits par Vulpian et a été directement témoin de l'évolution de la maladie chez une des employées de la maison de sa famille). Il a rapidement saisi les caractéristiques clés de la SEP. C'était pendant une série de trois cours donnés en 1868, que Charcot a fourni sa description complète de la SEP, qui par la suite a été publiée. Il a admirablement donné des illustrations macroscopiques et microscopiques des lésions.

En Amérique du Nord la première description d'un cas de SEP était publié en 1868, au collège des médecins de Philadelphie par J.C Morris et Silas Weir, même année que les cours de Charcot, ceci a concerné le cas du Dr Pennock, un médecin à Philadelphie qui a développé des paresthésies avec faiblesse des membres inférieurs. Au fil du temps il ya eu diffusion des symptômes aux membres supérieurs, avec apparition de troubles sphinctériens. Vingt ans plus tard le patient décéda, une autopsie était pratiquée par Mitchell. Il a identifié des lésions sporadiques disséminées dans la substance blanche, avec une démyélinisation et une dégénérescence des fibres neurales.

William Alexander Hammond, le chef des services de santé des états unis d'Amérique (EUA) a écrit le premier manuel américain sur la neurologie en 1871. Il a discuté neuf cas de SEP avec une atteinte cérébrale ou cérébrospinale qu'il avait examiné [7]. Une fois que la SEP a été nommée par Charcot, le cadre conceptuel a été appliqué sur des observations précédemment décrites. Initialement les élèves de Charcot ont travaillé sur la présentation polymorphe de la maladie et l'étude pathologique des lésions à l'autopsie.

C'est le cas de Joseph Babinski qui a publié une thèse sur la SEP en 1885, dans laquelle il a méticuleusement décrit la localisation des plaques dans le cerveau et la moelle épinière. Pierre Marie a distingué le dysfonctionnement autonome et les troubles de la marche associés aux lésions spinales dans la SEP.

En Angleterre Sir Byron Bramwell a publié son expérience des maladies de la moelle épinière en 1882, où il a considéré pour la première fois certains des aspects épidémiologiques de la SEP. Bien qu'il a cru qu'elle était une affection plutôt rare, mais il a identifié un modèle géographique que la maladie était plus fréquente en haute latitude. Dans la même période Sir William Gowers a examiné les perturbations visuelles observées dans la SEP et a publié des aquarelles d'atrophie du nerf optique dans son manuel et Atlas d'ophtalmoscopie médicale en 1882.

L'idée que la SEP est une maladie infectieuse causée par un microorganisme est très ancienne, Charcot a y a fait allusion lui-même. Alexandre Hammond a aussi indiqué que la SEP était une maladie infectieuse dans son premier manuel américain sur la neurologie.

D'autres comme Sir William Gowers, ont considéré que les infections pourraient aggraver la maladie, mais n'étaient pas sa cause principale. Ils avaient incriminé des bactéries comme les spirochètes ou les rickettsies ou encore des virus, au gré de leur détection présumée dans le liquide céphalo-rachidien ou le tissu cérébral de patients atteints de SEP. Par conséquent, la première moitié du 20^{ème} siècle vit fleurir les (expériences d'inoculation), dans lesquelles l'injection de liquide céphalo-rachidien de patients à des animaux sains était censée y déclencher la maladie. Ces études ont conclu que la SEP était une maladie infectieuse transmissible au sens le plus classique du terme.

Une édition du *Lancet* parue en 1930 a successivement annoncé la découverte du virus responsable de la SEP et d'un vaccin efficace chez 40 des 70 patients vaccinés [7]. La plupart de ces études souffraient bien entendu de nombreuses limitations méthodologiques qui en limitaient la portée scientifique.

Les expériences d'inoculation des virus disparaissaient progressivement, puis réapparaissent des les années 1960-1970, vu le caractère transmissible de certaines maladies comme la maladie de Creutzfeldt Jacob. Les recherches les plus récentes ont incriminé l'EBV et d'autres virus de la famille des herpes virus.

L'origine immunologique était démontrée par Koritschoner et Schweinburg en 1925, puis Rivers, Sprunt et Berry en 1933. Ils ont pu démontrer que l'injection répétée d'extraits de cerveaux à des animaux sains pouvait provoquer la survenue de troubles neurologiques, en rapport sur le plan histologique avec des zones multiples de démyélinisation et des infiltrats inflammatoires péri vasculaires [8]. De ces observations naîtra l'encéphalomyélite << allergique >> expérimentale. Van Bogaert en 1932, puis surtout Ferraro en 1944 commencèrent à envisager la possibilité d'une réaction << allergique >> au sein du SNC comme étant à l'origine de la maladie.

Le concept d'auto-immunité en tant que mécanisme physiopathologique dans la SEP, n'a été reconnu qu'aux alentours des années 1960, la théorie de l'auto-immunité se heurtait en effet au dogme de l'« horror autotoxicus » énoncé par le Prix Nobel Paul Ehrlich en 1900, selon lequel un organisme ne pouvait pas susciter la synthèse d'anticorps dirigés contre ses propres constituants [9].

La découverte par Kabat en 1942 d'une augmentation du taux des gammaglobulines dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) chez les patients atteints de SEP (par synthèse intrathécale d'anticorps). Par la suite, Laterre a découvert les bandes oligoclonales en 1964. La mise en évidence du rôle du système HLA (Human leucocyt antigen) dans la susceptibilité génétique à la maladie au milieu des années 1970 étaient des arguments en faveur d'une cause immunologique, primitive ou secondaire à un facteur environnemental.

L'imagerie médicale moderne a transformé la prise en charge des patients atteints de SEP. Les premières applications cliniques de la tomodensitométrie remontent au début des années 1970. Dès 1981, Doyle étudia l'intérêt de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez l'homme, avec un champ magnétique de 0,15 Tesla. Il a démontré la supériorité de l'IRM au scanner pour distinguer la substance blanche de la substance grise rendant ainsi son utilisation particulièrement intéressante dans les maladies demyelinisantes. En Novembre 1981, Young compara directement ces deux techniques dans la SEP avec un résultat sans équivoque : sur 10 patients, le scanner détecta 19 lésions contre 131 pour l'IRM [7].

Actuellement, cette technique continue de se développer avec l'apparition d'appareils à très haut champ magnétique (3 Tesla chez l'homme, jusqu'à 15 Tesla en expérimentation animale), tandis que l'intérêt de modalités dérivées comme la spectroscopie, l'imagerie de transfert d'aimantation, l'IRM fonctionnelle ou d'autres modalités comme la tomographie en cohérence optique pour l'étude des voies visuelles est en cours d'évaluation.

Des tentatives initiales de classification de la maladie reposaient sur une approche anatomique (formes spinales, cérébrales, cérébrospinales, etc.). Pierre Marie fut le premier à s'intéresser à l'évolution de la SEP en distinguant des formes chroniques progressives, des formes chroniques avec attaques intermittentes, voir même des formes d'évolution spontanément favorable avec guérison apparente [7].

En 1950 ces concepts ont été affinés et ont abouti aux notions contemporaines de formes rémittentes, formes secondairement progressives et formes progressives d'emblée (progressives primaires), bien résumées par McAlpine et collaborateurs en 1955. Kurtzke, proposa la même année une première version de son échelle de handicap, la Disability Status Scale (DSS). Cette échelle, destinée à quantifier la sévérité de la maladie, a connu des modifications ultérieurement mais elle est restée jusqu'à nos jours un outil d'évaluation indispensable.

La définition de critères diagnostic spécifiques de la SEP s'est imposée depuis les premières grandes études de cohortes et les premiers essais cliniques. En 1955, Mc Alpine releva la dissémination dans l'espace et dans le temps. La caractéristique de la SEP et qui servira de base aux critères de Schumacher en 1965. En 1983 Poser a inclus dans ses critères diagnostiques, l'apport des examens complémentaires, en particulier l'étude du LCR [10]. Par ailleurs, l'IRM trouve toute sa place dans les critères de McDonald 2001, révisés en 2005 puis en 2010 [11, 12, 13], et soulève la question de la prise en charge des syndromes cliniquement isolés.

Avant que la SEP n'a été nommée et considérée comme une maladie, le traitement des maladies du SNC était aspécifique et les médecins du 19^{ème} siècle avaient recours à une variété de préparatifs d'herbes. Certains d'entre eux potentiellement et fortement toxique, comme l'aconit ou la pomme d'épine, des produits animaux comme le musc ou l'huile d'ambre, des solvants organiques comme le chloroforme, l'électrothérapie, le régime ou l'exercice et l'hydrothérapie. Charcot lui-même a estimé que ses propres expériences avec une variété de traitement n'étaient pas encourageantes.

Après la découverte de la pénicilline en 1940, et que la théorie de l'origine infectieuse de la SEP était évoquée, la pénicilline était essayée et chaque nouveau médicament antibactérien, antimycosique et antiviral mais sans aucun effet notable. Cette ligne de recherche était poursuivie avec des résultats potentiellement prometteurs avec une étude sur la minocycline qui était publiée en 2004.

Kendall et Hench de la Mayo Clinic étaient parvenus à isoler la cortisone à partir d'extraits surrénaliens. Ils l'administrèrent pour la première fois en 1949 à des patients atteints de formes invalidantes de polyarthrite rhumatoïde avec une efficacité spectaculaire sur le court terme. Ces travaux leur valurent le Prix Nobel de Médecine et Physiologie et suscitèrent très rapidement l'intérêt des neurologues confrontés à la SEP. Les essais thérapeutiques sur l'ACTH et la cortisone se multiplièrent dans les années 1950-60, en particulier dans le cadre 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, il y a eu recours aux fortes doses de corticoïdes par bolus intraveineux en cas de poussée, ce recours a une fois de plus été inspiré des avancées dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde [7].

Sur la base de leurs propriétés antivirales, les interférons ont été étudiés par Byron Waksman en 1978. Les trois principaux types d'interférons (alpha, beta, gamma) ont été testés dans les années 1980. L'interféron alpha était inefficace, l'interféron gamma aggravait la maladie, alors que l'interféron beta réduisait la fréquence des poussées, ce qui confirma une première étude pivot publiée en 1993.

III. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SEP

Les mécanismes qui aboutissent au déclenchement de la SEP restent mal connus mais il est certain, que cette maladie se développe chez des sujets qui présentent une susceptibilité individuelle à la naissance, puis au cours de leur vie sont confrontés à des facteurs d'environnement.

Cette association susceptibilité/environnement initie une réaction immunitaire (communément appelée inflammatoire), dirigée contre des auto antigènes du SNC (protéines de la myéline et probablement certaines structures de l'axone).

III.1.facteurs génétiques :

III.1.1.Susceptibilité génétique versus maladie héréditaire à transmission mendélienne

Une explication a été suggérée par plusieurs auteurs sur la distribution géographique de la SEP et sa liaison avec un facteur génétique .Cette distribution a tout simplement suivi la localisation des scandinaves en Europe et aux EUA [14].Par ailleurs certaines races sont plus touchées par la SEP tel que les caucasiens de la Scandinavie et d'Ecosse .Par contre ,elle est rare chez les Mongoles ,les japonais ,les chinois ,les indiens américains [15] ,et les eskimos [16].De plus elle est moins fréquente chez les Noirs africains , les Aborigènes [17], les norvégiens, les Lapons [18] , et les Gitans [15].

Pour se développer les maladies comme la SEP nécessitent l'association d'un facteur génétique et d'un facteur d'environnement. Sans la conjonction des deux, il n'y a pas de maladie. Tout revient à dire qu'à la naissance nous ne sommes pas égaux face aux maladies et que cela est bien porté par des facteurs génétiques. Pour qu'une maladie se développe, il faut ensuite tout au long de sa vie rencontrer des facteurs de notre environnement. Cette association susceptibilité génétique/facteurs d'environnement, finalement, se retrouve dans toutes les maladies qui n'ont pas une composante héréditaire et au-delà de la SEP. La susceptibilité génétique est généralement portée par plusieurs gènes, et l'on considère que dans la SEP, près d'une centaine de gènes sont impliqués.

La SEP n'est pas héréditaire car la susceptibilité génétique est portée par une quinzaine de gènes qui ne sont jamais transmis en bloc. Même si un parent atteint de la maladie transmet de nombreux gènes de susceptibilité à ses enfants, tout n'est pas joué à la naissance. Pour développer la maladie, il faut que l'enfant rencontre différents facteurs d'environnement, environnement, qui par définition est différent de celui de son parent atteint.

L'étude des jumeaux a indiqué une susceptibilité génétique avec un taux de concordance de 25-30 % et un indice d'hérédité de 0.25-0.76 chez les jumeaux monozygotes [19]. 20% des patients atteints de SEP ont un parent atteint. Les recherches au Canada où la prévalence de la maladie est de 200/100 000 habitants (h), a révélé que le risque de développer la SEP chez un parent du premier degré est élevé (3.4-5.13%) [20]. Des résultats similaires ont été observés en Angleterre, en Ecosse [21], et en Belgique [22].

Dans le tableau I est résumée la prévalence de la SEP, lorsqu'on a un membre de la famille atteint. Plus le partage de matériel génétique est important, plus le risque de développer la SEP augmente. Par exemple, si un vrai jumeau est atteint de la SEP, son jumeau a un risque fort de développer la maladie. Puis, le risque décroît, chez les jumeaux hétérozygotes, frères et sœurs, demi-frères et de façon intéressante, lorsque le membre de la famille qui est atteint de la maladie est un enfant adopté, alors les autres membres de la famille ne présentent pas plus de risque que la population générale. Ces données montrent bien qu'il existe une augmentation du risque dans les familles où un des membres est atteint, mais cette augmentation du risque est relative et une fois de plus doit être confrontée aux facteurs d'environnement.

Tableau I: Prévalence de la maladie en fonction du lien avec un parent atteint de SEP [23].

III.1.2 Gènes connus actuellement :

Depuis près de 30 ans [24], on sait qu'un gène du complexe majeur d'histocompatibilité est associé à la SEP, il s'agit de HLADR2. Il s'agit, en fait, d'un raccourci sémantique, car HLADR2 est plutôt une région génétique qui comprend une

Lien de parenté avec un sujet atteint	Prévalence
Pas de lien population générale	1/1000
Fratrie en cas d'adoption	1/1000
Fratrie en cas de famille composée	1/1000
Epouse ou époux	1/1000
Cousin germain	7/1000
Demi -frère ou sœur	18/1000
Jumeaux hétérozygotes	65/1000
Jumeaux monozygotes	270/1000

multitude de gènes. Il est très probable que dans cette même région, il y ait une association à la fois de gènes de fragilité mais aussi de gènes de protection [25].

D'autres gènes de la réaction immunitaire sont maintenant connus avec une grande certitude, le récepteur à l'interleukine(IL) 2, le récepteur à IL 7, une tyrosine kinase (TYK2), un récepteur du tumor necrosis factor (TNF) [26] . Ces gènes

codent tous pour des protéines de l'immunité. Le système HLA possède certainement 40 % de l'effet génétique à lui seul. Certains gènes qui ont été impliqués ne sont pas directement liés à la réaction immunitaire et par exemple le gène KIF1b [27] est une protéine de l'axone, ce qui argumente le fait que la SEP est une réaction immunitaire contre les composants du système nerveux à la fois sur la myéline mais aussi sur l'axone.

III.2. les facteurs environnementaux :

Dans la SEP, la composante génétique est importante car elle permet d'expliquer l'augmentation du risque de développer la maladie dans les familles dont un des membres en souffre. Cependant, si on pensait que la composante génétique était le seul facteur impliqué, il serait alors impossible d'expliquer certaines particularités de cette maladie comme les variations de fréquence de la maladie en fonction de la géographie, mais aussi les modifications du risque liées à la migration d'individus [28,29]. Par ailleurs, plusieurs études, rapportent une rapide et récente augmentation de l'incidence la maladie uniquement chez les femmes [3]. Une augmentation si rapide pourrait être le reflet de changements environnementaux. Il est important de faire la différence entre les facteurs micro-environnementaux qui agissent sur les individus au sein d'une famille, et les facteurs environnementaux qui agissent sur une population entière.

III.2.1. Les risques micro-environnementaux :

Au cours des dernières décennies des études ont évoqué l'inversion des probabilités de développer une maladie infectieuse et auto-immune dans les sociétés occidentales [30]. Il existe une chute vertigineuse des parasitoses, tuberculose, etc., mais il y a aussi augmentation du risque de diabète de type I, SEP, etc. La théorie de l'hygiène consiste à dire que bien que permettant une augmentation de l'espérance de vie, une meilleure hygiène, voire une hygiène trop importante dès le plus jeune âge, pourrait favoriser l'apparition de maladies auto-immunes. Des données immunologiques soutiennent cette hypothèse. Notamment, une équipe argentine [31] a clairement démontré que les Argentins atteints de parasitoses intestinales produisaient plus de lymphocytes T régulateurs qui contrôlent leurs « collègues agressifs » (auto réactifs) pour le SNC.

III.2.2. Les risques environnementaux :

La SEP est plus rare dans les zones tropicales que dans les régions tempérées [32]. Des variations de la prévalence de la SEP sont aussi visibles sur de relatives courtes distances géographiques, ce qui reflète en partie l'influence de l'environnement sur une même ethnie. De plus, l'influence d'un ou de plusieurs facteurs environnementaux sur la susceptibilité à la SEP a été envisagée suite aux résultats obtenus par des études de migration d'individus.

Ces études suggèrent que l'exposition à des facteurs environnementaux, dont la nature reste encore à déterminer, doit se faire tôt au cours de l'adolescence pour avoir un effet sur la maladie [32]. En effet, les individus migrant d'une région du globe vers une autre, avant leur adolescence, présentent un risque de développer une SEP comparable à celui de leur lieu d'immigration. En comparaison, ceux qui migrent après leur adolescence emportent avec eux l'incidence de SEP du pays d'où ils viennent. Des études réalisées sur l'immigration au Royaume-Uni montrèrent que les immigrants pakistanais (zone de faible risque) qui arrivaient avant l'âge de 15 ans avaient significativement plus de risque de développer une SEP que les individus arrivant après l'âge de 15 ans [33]. Par contre, les enfants nés au Royaume-Uni de cette première génération d'immigrants avaient un risque de SEP du même ordre que la population générale du Royaume-Uni [34].

III.3. les agents infectieux :

Depuis longtemps les agents infectieux sont suspectés comme jouant un rôle dans la SEP [35]. Dans ce contexte, deux grandes théories s'affrontent. Cependant, elles reposent sur un concept commun, à savoir que l'agent pathogène responsable de la SEP serait largement répandu [28]. La première hypothèse, appelée « hypothèse de la poliomyélite », pose le postulat qu'il existerait un virus capable d'augmenter le risque de développer une SEP lorsqu'il serait tardivement rencontré durant l'enfance ou à l'âge adulte. Par contre, une infection par ce même virus durant l'enfance serait moins néfaste et pourrait conférer une protection immunitaire. La deuxième hypothèse est « l'hypothèse de la prévalence », qui suggère que la SEP est causée par un agent pathogène qui serait plus communément répandu dans les zones de grande prévalence de la maladie. L'hypothèse « poliomyélite » semble avoir gagné les faveurs de la communauté scientifique, bien qu'elle reprenne par beaucoup d'aspects une théorie plus ancienne, la théorie hygiéniste.

Cette théorie est intéressante car elle permettrait d'expliquer le gradient de latitude de la SEP mais surtout l'apparente protection des personnes nées dans les zones de faible risque de SEP et qui migreraient par la suite vers des zones de haut risque.

L'EBV est un virus de la famille des herpès virus qui infecte les lymphocytes. Il est considéré comme une cause plausible dans le développement de la SEP car il infecte la quasi-totalité de la population mondiale. Puis, il persiste dans la cellule sous la forme de virus dormant, mais peut se réactiver et donner lieu à la production de nouvelles particules virales. Enfin, il peut moduler le système immunitaire.

Il existerait un effet protecteur de l'infection par EBV, si elle est contractée précocement dans la vie, par exemple avant six ans. Alors que le contact avec le virus à un âge plus tardif, notamment à l'adolescence, serait un facteur de susceptibilité. Il existe des bases physiopathologiques pour incriminer l'EBV et notamment des études en cristallographie montrent qu'il présente des similitudes avec la protéine basique de la myéline. Cela accrédite la théorie que la SEP pourrait se développer parce qu'un agent infectieux présente dans sa structure un motif proche d'une des protéines de la myéline ce qui, en quelque sorte, induirait une confusion du système immunitaire, qui s'est développé pour neutraliser l'EBV, mais qui par similitude attaquerait la myéline.

Bien que la quasi-totalité de la population mondiale soit infectée par l'EBV, si on compare des patients SEP à des personnes témoins, on retrouve des différences entre les deux groupes. Presque 100% des patients SEP sont infectés par le virus alors que « seulement » 90% des personnes saines pour la SEP sont séropositives à l'EBV [28]. Cette différence est encore plus marquée chez les enfants, comme l'a montré une étude des formes infantiles de SEP [36].

La mononucléose virale est la manifestation clinique d'une infection aiguë par l'EBV. Cette manifestation est plus commune chez les adolescents et les adultes que chez les jeunes enfants chez qui l'infection primaire par l'EBV est généralement cliniquement silencieuse. Il est intéressant de noter que la SEP et la mononucléose virale partagent des distributions géographiques de prévalence similaires : accroissement de la prévalence avec l'éloignement de l'équateur [28].

Une méta-analyse de l'association entre la SEP et la mononucléose infectieuse révéla un risque relatif 2,3 fois plus élevé de développer la SEP chez les personnes ayant eu une manifestation clinique, par rapport à des personnes infectées de manière silencieuse par le virus [37].

Une autre étude reproduisit ce résultat avec un risque relatif comparable, et démontra que ce risque augmentait dans les 5 ans faisant suite à la mononucléose virale, pour rester élevé même 30 ans après [38]. Si on analyse ces résultats dans leur globalité, cela pose le problème d'un grand paradoxe avec l'hypothèse de la poliomyélite : l'infection par le virus serait plutôt associée à une plus grande susceptibilité à la SEP. Cependant, la proposition d'un modèle de relation entre l'infection par l'EBV et la SEP permet de réconcilier les données avec l'hypothèse de la poliomyélite : même si le risque de SEP est presque nul pour les personnes non infectées par le virus, le risque est intermédiaire pour les personnes infectées par l'EBV durant leur enfance (infection silencieuse), mais surtout le risque augmente encore plus pour devenir un risque fort chez les personnes infectées durant leur adolescence ou à l'âge adulte (manifestation de mononucléose virale) [39].

L'existence d'autres pathogènes fut également évoquée : le *Chlamydia pneumoniae* et le virus herpétique humain 6 (HHV6).

III.4. L'exposition lumineuse et la vitamine D :

L'implication de facteurs environnementaux a rapidement été suggérée vu l'augmentation de la prévalence de la SEP avec l'éloignement progressif hors des régions équatoriales du globe [40]. L'exposition lumineuse fut l'un des facteurs environnementaux directement associés avec cet effet de latitude. En effet, les régions équatoriales reçoivent une intensité lumineuse plus importante et de plus longue durée que les régions australes. Dans ce sens, une étude montra que l'intensité lumineuse d'une zone était inversement corrélée avec la prévalence de la SEP [41].

Le rôle possible de la vitamine D (VD) dans la susceptibilité à la SEP fut pointé du doigt lorsque les travaux de l'équipe du Dr Holick montrèrent que l'exposition au soleil était le principal élément régulant la concentration de cette vitamine. L'exposition au soleil est la source majeure de VD pour beaucoup de personnes. Les radiations solaires en hiver sont trop faibles pour permettre une synthèse suffisante de VD dans les régions de fortes latitudes. La production de la forme active de VD chez l'homme se fait au niveau de la peau à partir d'un dérivé du

cholestérol. Pour devenir biologiquement active. La forme pré-VD nécessite un clivage par les rayons ultraviolets B du soleil.

Quelques rares et anciennes études ont essayé de montrer que les faibles taux de VD sériques pouvaient favoriser une plus grande susceptibilité à la SEP. D'autres études montrèrent que les patients souffrant de SEP présentaient un taux sérique en VD plus faible que des personnes issues d'une population témoin. Cependant, ces études furent contredites par d'autres, et ne purent jamais démontrer que le faible taux en VD pouvait être la cause de la SEP et non une conséquence de la maladie (problèmes ambulatoires ne favorisant pas les sorties à l'extérieur par exemple) [42].

Dans l'hémisphère Nord, une étude pratiquée sur un très grand nombre de personnes vivant, montra qu'il y avait significativement moins de personnes atteintes de SEP nées au mois de Novembre, mais significativement plus lorsqu'elles étaient nées au mois d'Avril. Cette observation que le mois de naissance et le risque de développer une SEP pourrait impliquer une interaction avec l'environnement. Une hypothèse serait que « l'effet mois de naissance » est lié à la concentration sanguine en VD chez la mère, qui varie selon des saisons [43].

La VD peut aussi être absorbée à travers la nourriture. Cependant, son apport est limité à la consommation de rares aliments comme les poissons gras. Chez l'animal, dans le modèle l'encephalite aiguë disséminée (EAE), l'injection intrapéritonéale quotidienne de la forme active de la VD ou la complémentation de l'alimentation en VD sont capables de diminuer significativement les signes cliniques de la maladie. Une étude réalisée sur des souris délétées pour le récepteur à la VD montra que ce récepteur était indispensable pour l'effet protecteur de la VD dans l'EAE [44].

Chez l'être humain, une étude américaine s'intéressa à une cohorte de femmes supplémentées dans leur régime alimentaire avec un complément multivitaminé, contenant de la VD. Cette cohorte a conclu à un risque de 40% plus faible de développer une SEP que les femmes non complétementées [45].

Cependant, l'effet des autres vitamines contenues dans le complément alimentaire ne pouvait pas être exclu. La même équipe suggéra plus tard l'effet réel de la VD seule, en démontrant qu'une forte concentration sanguine en VD était associée à un risque moindre de développer une SEP [45]. Des études pratiquées sur des populations dont l'alimentation comprenait des aliments naturellement riches en VD (Finlandais, Inuits) suggèrent que cette hygiène alimentaire pourrait expliquer la faible incidence de la SEP dans cette population [23].

Le récepteur de la VD fait partie de la superfamille des récepteurs aux stéroïdes. Une fois lié à la forme active de la VD, il peut se fixer au niveau des

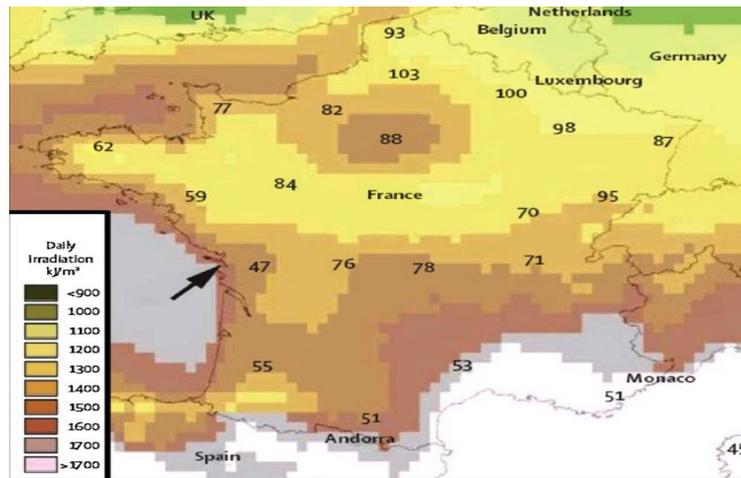
éléments de réponse à la VD en amont de nombreux gènes. La découverte de l'expression du récepteur à la VD dans les monocytes, les cellules présentatrices de l'antigène (APC) et les lymphocytes activés suggère un effet de la VD sur le système immunitaire [46].

Plusieurs études mettent en évidence un modèle suivant lequel la VD serait capable d'orienter la réponse immunitaire vers une réponse anti-inflammatoire. La VD inhiberait la polarisation des lymphocytes T CD4+ vers un profil cytokinique Th1 [47] et favoriserait une polarisation vers un profil cytokinique Th2 (IL- 4, IL-5 et IL-13) [48].

Des études ont montré que des enfants naissant en mai avaient un risque accru de SEP car leur mère était carencée en VD et qu'ils étaient porteurs d'un élément de réponse à la VD, le VDRE sur le gène de susceptibilité de la SEP HLA DRB1 15*01 qui leur confère une sensibilité accrue au déficit en VD et augmenterait le risque de SEP. Les données sont ici épidémiologiques [49].

La carte 1 compare la prévalence de la SEP avec l'ensoleillement en France. Il existe une superposition importante avec une prévalence de la maladie et la région où il y a peu de soleil, sachant que le soleil permet la production de VD. Au-delà de l'épidémiologie, il existe des données expérimentales, et l'influence de la VD sur le système immunitaire est mieux connue, notamment dans le modèle animal de la SEP.

Toute la question est actuellement de savoir à quel moment pourrait agir le manque de VD : dans la toute petite enfance, au moment du développement de la maladie ou lorsque celle-ci s'est développée, notamment au moment d'une poussée? Les données sont, actuellement, suffisamment intéressantes pour que des essais thérapeutiques se développent, notamment un essai thérapeutique aux EUA et très prochainement en France. Il faut reconnaître qu'il n'y a pas, actuellement, suffisamment de données qui permettent de conseiller aux patients de prendre de la VD.



Carte 1 : Prévalence de la SEP (les chiffres sur la carte pour x/1 000 000) et ensoleillement moyen en France .Selon un code couleur [23].

III.5. Le tabac :

Bien que la cigarette ne puisse pas expliquer le gradient de latitude observé dans la SEP ainsi que la modification du risque de développer la maladie lors de migrations, cette habitude sociale a souvent été testée comme un facteur de risque.

En 1965, un article présentait la cigarette comme un possible facteur de risque [50]. Par ailleurs, des études plus récentes démontrèrent aussi un risque augmenté de développer la SEP dans la population de fumeurs comparé à une population de non-fumeurs [51].

Le résultat des données de plusieurs études prospectives rend à suggérer un risque relatif (RR) de 1,25 fois plus important chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Par ailleurs, la cigarette aggraverait les symptômes de SEP et serait aussi capable d'accélérer le passage de la forme SEP-RR vers la forme SEP-SP [52].

La cigarette contient plus de 4 500 composés qui peuvent expliquer une susceptibilité accrue à la SEP, mais aussi la progression plus rapide de la maladie

chez les fumeurs. Certains de ces composés sont connus pour avoir un effet neurotoxique : c'est le cas de l'oxyde nitrique (NO).

Il est connu que fumer augmente le niveau de NO plasmatique [53]. Il est raisonnable de penser que cette augmentation se fait aussi au niveau du SNC et des lésions de démyélinisation. Dans le SNC, les neurones sont des cellules qui sont très sensibles à la présence de NO. Le NO peut ainsi conduire à une dégénérescence axonale ou à un blocage du signal électrique. Enfin, la cigarette, de par son grand nombre de composés, affecte le système immunitaire, la perméabilité de la barrière hématoencéphalique (BHE), et le risque de développer plus d'infections virales et bactériennes. Cependant, les résultats d'association entre la cigarette et la SEP doivent être interprétés avec beaucoup de précautions.

En effet, cette association n'est pas retrouvée dans toutes les études [54]. Ces contradictions dans l'association peuvent être dépendantes de problèmes dans la méthodologie, comme l'homogénéité des cohortes étudiées ou l'absence de corrections statistiques. Ainsi l'effet de la cigarette sur le développement de la SEP, et l'effet possible du tabagisme passif attendent toujours une confirmation. Enfin, une association claire de la cigarette comme facteur impliqué dans la récente augmentation de l'incidence de la maladie chez les femmes n'a toujours pas été démontrée.

IV. CONSEQUENCES ANATOMIQUES DE LA SEP :

La principale cellule cible du système immunitaire est l'Oligodendrocyte. Cette cellule du SNC synthétise et maintient une gaine de myéline autour de courts segments de 20 à 40 axones avoisinants. La gaine de myéline consiste en une membrane condensée, spiralée autour de l'axone, et qui forme une gaine isolante

segmentée nécessaire à la conduction saltatoire de l'influx nerveux axonal. Ainsi, on retrouve tout au long de l'axone une alternance de segments myélinisés et de segments non-myélinisés ou nœuds de Ranvier qui regroupent des canaux sodium voltage-dépendants.

Le potentiel d'action, lorsqu'il se propage le long de l'axone, passe d'un nœud de Ranvier à un autre et de manière passive dans les segments myélinisés du nerf (d'où l'utilisation du terme de conduction saltatoire) . La démyélinisation des axones explique en grande partie les signes cliniques que l'on observe chez un patient souffrant de SEP. La déstructuration de la segmentation de l'axone empêche la conduction saltatoire, ce qui ralentit la vitesse de conduction de l'influx nerveux.

Par ailleurs, les axones démyélinisés peuvent spontanément déclencher des potentiels d'action. Cela peut se traduire chez le patient par la sensation de décharges électriques ou la visualisation de flashes lumineux. Enfin, si des axones démyélinisés sont proches, le signal peut se propager d'un axone vers un autre ce qui entraîne de nombreux signes cliniques (douleurs, tétanie...).

La caractéristique majeure de la SEP est l'apparition de lésions (ou plaques) dans le SNC du patient. Ces lésions sont le stade final d'un procédé impliquant l'inflammation, la succession de démyélinisation et de remyélinisation, la déplétion des Oligodendrocytes, l'astrocytose et la dégénérescence axonale et neuronale [55].

V. IMMUNOLOGIE DE LA SEP :

Sur les dix dernières années, la physiopathologie de la SEP a connu des progrès qui n'avaient jamais été réalisés auparavant.

Il faut retenir que la plupart des cellules de la cascade immunitaire peuvent être impliquées dans cette maladie. Il n'en reste pas moins qu'il existe des acteurs majeurs, tels les lymph T CD4, T régulateurs, les lymph B, les lymph T CD8 ou les macrophages.

V.1 Une attaque immunitaire :

Dans la SEP, le système immunitaire joue un rôle certain. En effet, l'origine auto-immune de la SEP met en jeu les lymph T ciblant des antigènes de la myéline.

Les lymph activés traversent la BHE, ce qui est anormal, et induisent une réponse immune au niveau du SNC (**1 de la figure 1**). Par conséquent, le système immunitaire de l'organisme attaquerait la myéline comme si celle-ci était un corps étranger. L'agression inflammatoire de la myéline est complétée par la mobilisation d'immunoglobulines et de différents médiateurs comme des cytokines pro inflammatoires : l'interleukine 2 (IL-2) l'interféron gamma(INF) et Tumor Necrosis Factor (TNF). Ce phénomène inflammatoire entraîne une augmentation de la perméabilité de la BHE qui est observée aux stades précoces de la démyélinisation.

Il existe alors une expression excessive de certains antigènes du soi impliqués dans l'activation des lymph T, ainsi qu'un déséquilibre fonctionnel entre les différentes catégories de lymph T au profit des lymph T Helper 1 (TH1), sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, et aux dépens des lymph T Helper 2 (TH2), sécrétant des cytokines anti-inflammatoires comme les interleukines :IL-4 , IL-5,IL-6,IL-10,IL-13qui permettent la régulation de l'immunité humorale (**2 et 3 de la figure 1**). L'activation immunitaire via le T1 helper, objectivée par l'expression de l'interleukine 2 entre autre est une des caractéristiques des lésions de SEP. Les lymph CD8+ exercent des effets neurotoxiques sur les axones.

Des foyers inflammatoires sont mis en évidence dans le SNC des patients atteints. On y retrouve donc des lymph T produisant des cytokines aussi bien des pros que des anti-inflammatoires, et qui vont activer les macrophages (**4 de la figure 1**). Ces derniers vont ainsi attaquer la myéline ce qui va entraîner une démyélinisation au niveau du neurone (**5 de la figure 1**). Parallèlement à cette phase, les lymph B activés

deviennent des plasmocytes qui secrètent des anticorps spécifiques, des immunoglobulines (Ig) attaquant la myéline (6 de la figure 1). On met ainsi en évidence la production locale de ces anticorps dans le LCR des patients atteints.

La destruction myelinique entraîne une altération voir un arrêt à terme de la conduction de l'influx nerveux, d'où l'apparition de symptômes variables en fonction de la zone lésée. Le processus inflammatoire est suivi d'une remyélinisation physiologique plus ou moins complète, expliquant l'apparition de séquelles.

L'évolution se fait soit par poussées séparées de remissions de durée très variable, soit par aggravation plus ou moins continue du handicap. Les symptômes varient donc en fonction de la localisation des lésions. L'évolution de la maladie est variable mais reste le plus souvent imprévisible.

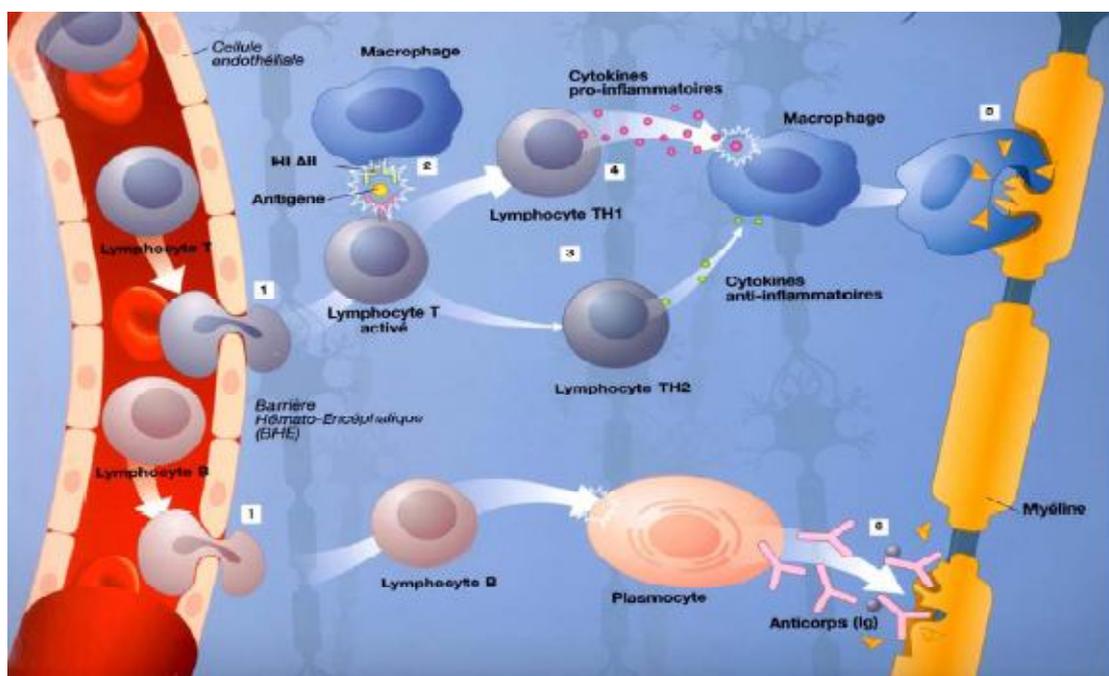


Figure 1 : Attaque immunitaire de la myéline

V.2 Lymphocytes T CD4 et T régulateurs, l'immunité cellulaire :

Depuis plus de 50 ans, le lymphocyte T CD4 est considéré comme la cellule auto-réactive, c'est-à-dire la cellule qui attaque le SNC. Les arguments sont multiples, à la fois les données venant de l'étude anatomopathologique des plaques chez des patients

atteints de SEP, mais aussi l'analyse du LCR qui montre que des cellules sont à plus de 90 % de lymph T activés récemment.

Ces lymph T CD4 peuvent, en s'activant, s'engager dans différentes voies, notamment la voie TH2 qui serait une voie anti-inflammatoire et donc protectrice contre la SEP, mais aussi la voie TH1 ou voie pro-inflammatoire.

Récemment, il a été découvert une nouvelle voie, la voie TH17. La modulation de la différenciation TH1/TH2 est probablement un mécanisme d'action principal des interférons (figure 1). Les T régulateurs sont connus depuis le début des années 2000, leur rôle serait de maintenir quiescentes les cellules auto réactives présentes chez un individu. La découverte des T régulateurs vient d'une maladie mendélienne, ou une mutation dans le gène codant pour FOXP3 qui a la particularité d'inhiber les lymph T régulateurs, conduit à la constitution chez les hommes de maladies auto-immunes multiples.

Lymphocytes B et l'immunité humorale :

La SEP est aussi une maladie du lymph B, comme en témoigne de façon la plus éclatante, la présence du profil oligoclonal dans le LCR. Il existe d'autres arguments, notamment anatomopathologiques, où la maladie est essentiellement médiée par la présence d'anticorps et du complément. Le lymph B et l'immunité humorale sont la cible des traitements de la molécule CD20 (rituximab et les molécules humanisées).

Différentes étapes menant à la lésion du système nerveux :

La toute première étape se situe loin du système nerveux, dans les organes lymphoïdes, à savoir les ganglions lymphatiques et la rate. C'est là que la cellule présentatrice d'antigène, le plus souvent macrophage, présente un antigène au lymph T. Lorsque le lymph T et le macrophage sont en contact, on parle de synapses immunologiques (figure 1), et la modulation de celle-ci, très précocement. Puis, se produit la différenciation et la prolifération des lymphocytes.

Une fois que le contact avec l'antigène a été effectué, les lymph notamment les lymph T vont ensuite s'engager dans la phase de différenciation où s'effectuent les choix entre la voie TH1 et TH2 et de prolifération, la prolifération est une multiplication cellulaire. C'est à ce stade qu'agissent donc les interférons-bêta, à la

fois pour essayer d'induire un choix préférentiel vers la voie TH2 et diminuer la prolifération cellulaire.

La prolifération cellulaire est également diminuée par l'ensemble des immunosuppresseurs (mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine, etc.). Puis les lymphocytes sortent du ganglion lymphatique, et se retrouvent dans la circulation.

Une fois sortis des organes lymphoïdes, les lymphocytes continuent leurs chemins et doivent traverser la BHE. C'est là où les molécules d'adhésion sont très importantes permettant aux lymphocytes de s'attacher à la paroi endothéliale puis de la traverser. (Figure 1), Une fois les lymphocytes dans le SNC, les différentes étapes que nous venons de décrire se renouvellent, et il y a à nouveau présentation d'antigènes différenciation et prolifération, les molécules qui traversent la BHE peuvent donc être à nouveau efficaces. Il est intéressant de noter, que le processus immunitaire responsable de la SEP est très largement localisé en dehors du SNC. S'il est bloqué dans la circulation systémique, avant son entrée dans le SNC, alors, on peut obtenir une grande efficacité thérapeutique.

VI. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :

VI.1 Épidémiologie de la SEP : intérêts et limites.

Étudier l'épidémiologie de la SEP présente un triple intérêt.

- D'un point de vue de santé publique, une bonne connaissance des statistiques de morbidité (incidence, prévalence) et de mortalité ainsi que du degré de handicap permet d'optimiser l'allocation de ressources dédiées aux structures de soins et de recherche.
- Deuxièmement, les fluctuations temporelles et géographiques d'incidence et de prévalence ainsi que l'analyse de cas familiaux permettent dans une certaine mesure de générer des hypothèses étiologiques et de mieux cerner la part respective des facteurs génétiques et environnementaux dans la susceptibilité à la maladie - historiquement, c'est sans doute cet aspect qui a d'ailleurs le plus contribué à l'essor de l'épidémiologie de la SEP.
- Enfin, le suivi à long terme de grandes cohortes de patients autorise une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la maladie et de ses facteurs pronostiques, avec des implications thérapeutiques évidentes.

L'influence de la génétique dans le développement de la maladie a été démontrée de manière formelle par la comparaison du taux de concordance entre jumeaux mono- et dizygotes [56]. L'interprétation en est double : le facteur génétique est certes important mais non suffisant à lui seul pour rendre compte de l'ensemble du risque de développer la maladie. Le rôle de l'environnement a pu être appréhendé par des approches classiques d'épidémiologie descriptive comparant l'incidence et la prévalence de la SEP au sein de différentes régions du monde ou parmi des populations ayant migré d'une zone géographique à l'autre.

L'analyse des données ainsi obtenues doit toutefois rester prudente et se faire à la lumière des nombreuses limites méthodologiques inhérentes à ce type d'études. Les principales sont des méthodes de recensement inhomogènes, la comparaison entre populations de structures démographiques différentes et la variabilité dans l'accès au système de soins [32].

L'estimation précise de l'incidence, de la prévalence, de la mortalité est en effet tributaire de multiples facteurs. Outre la performance intrinsèque du système de soins, en partie liée dans le cas de la SEP au nombre de neurologues par habitants et à l'accessibilité à L'IRM, il convient par exemple de déterminer le mode de recensement des patients (registres hospitaliers ou de médecine générale, réseaux de soins, données

issues des Caisses d'Assurance Maladie...), dont chacun comporte des biais qui lui sont propres.

Les registres hospitaliers tendent à colliger les cas les plus sévères et à exclure les personnes non traitées (formes bénignes ou au contraire très évoluées, en situation d'échec thérapeutique). Les statistiques fournies par les réseaux de soins leur sont préférables dans une démarche d'épidémiologie descriptive. Les données des Caisses d'Assurance sont dans une certaine mesure tributaire du type de couverture sociale propre à chaque pays et de l'existence de traitements efficaces, des avancées thérapeutiques significatives pouvant se traduire par une augmentation artificielle de l'incidence et de la prévalence de la maladie (sensibilisation accrue du corps médical, hausse du nombre de demandes d'exonération du ticket modérateur ...).

De même, la comparaison de statistiques brutes de morbidité entre différentes zones géographiques peut amener à tort à conclure à l'existence de différences significatives si l'on ne prend pas en compte la structure démographique des populations étudiées [32]. Les fluctuations temporelles d'incidence entre zones géographiques ou au sein d'une même zone doivent aussi être considérées avec d'autant plus de prudence qu'elles sont souvent interprétées comme reflétant l'implication de facteurs environnementaux précis. Bien qu'elles ne s'expliquent quelquefois que par un meilleur recensement des patients, et l'amélioration des moyens diagnostiques.

Les hypothèses étiologiques formulées sur la base des études descriptives sont dans un deuxième temps validées ou infirmées dans une approche d'épidémiologie analytique grâce à des études d'observation (études cas-témoins, de cohorte...). Les résultats ont été plutôt décevants puisqu'à ce jour, aucun facteur de risque environnemental (agent infectieux bactérien ou viral, vaccin, substances toxiques comme les solvants organiques, stress, traumatisme, climat, régime alimentaire ...) n'a pu être identifié avec certitude comme étant déterminant au développement de la SEP [32]. Cela ne fait sans doute que refléter le caractère complexe de cette affection.

VI.2. La SEP dans le monde :

VI.2.1. SEP dans le monde : Distribution géographique

La SEP affecte préférentiellement l'adulte jeune et semble plus fréquente parmi les populations d'origine caucasienne. L'incidence culmine pendant la troisième décennie, la prévalence pendant la quatrième décennie et la mortalité pendant la septième décennie. L'âge moyen au diagnostic est de 30 ans environ, bien que des formes dites pédiatriques débutant dans la petite enfance ou des formes à début tardif, au-delà de 60 ans, soient bien décrites. La prévalence de la maladie varie selon les régions du monde de moins de 30 à plus de 100 cas pour 100 000 h [32].

Dans la population blanche des Etats Unis, le risque de développer la SEP est significativement plus élevé chez les personnes ayant des ancêtres scandinaves, notamment suédois. Ces observations sont à l'origine de l'hypothèse selon laquelle la SEP serait apparue pendant le premier millénaire en Scandinavie pour être ensuite disséminée dans le monde en fonction des migrations des Vikings. Il est en effet curieux de constater que la distribution géographique de la SEP coïncide avec les régions du globe envahies par les Vikings du VIII^{ème} au XI^{ème} siècle tel que l'Angleterre, l'Irlande, le nord du bassin méditerranéen, la Russie et même le Moyen-Orient.

Il s'avère également que, dans certaines régions, la prévalence de la SEP semble liée à une ascendance Viking de leurs populations. On sait, par exemple, qu'ils ont conquis le royaume de Jérusalem aux XI^{ème} et XII^{ème} siècles et s'y sont établis. Les Arabes palestiniens, qui proviennent de cette région et qui ont migré ultérieurement au Koweït ont un taux de prévalence deux fois et demi plus élevé que celui des Arabes de souche koweïtienne pure. De même les Parsis qui vivent en Inde ont un taux de prévalence anormalement élevé pour cette région. En fait, ils constituent un groupe ethnique homogène provenant de Perse, une région qui fut également conquise par les Vikings aux VIII^{ème} et IX^{ème} siècles. La responsabilité des Vikings dans la dissémination de la SEP dans le monde reste, bien sûr, hypothétique.

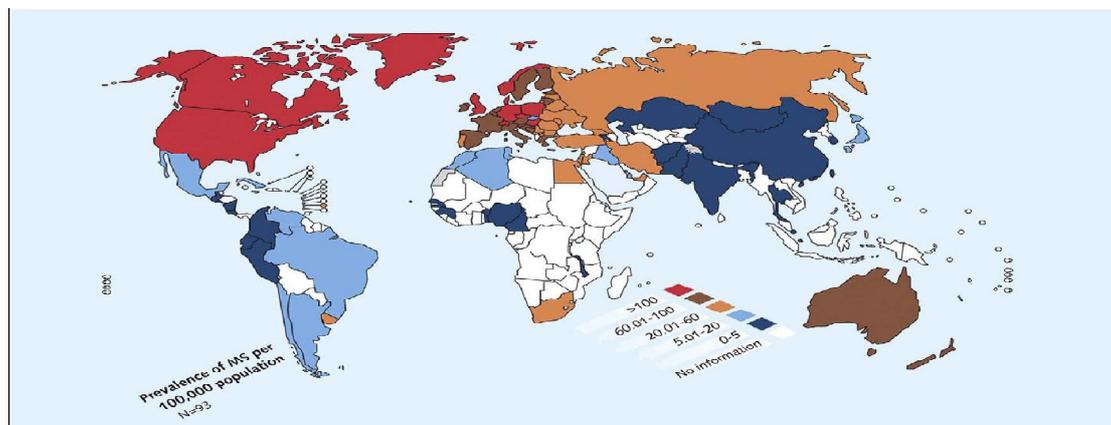
Le nombre total de patients atteints de SEP dans le monde est estimé à 2-2,5 millions. La maladie est inégalement distribuée dans le monde : la prévalence est inférieure à 5/100 000 h dans les régions tropicales et en Asie et supérieure à 100-200 cas /100 000 h dans les zones tempérées, particulièrement celles avec de grandes populations originaires d'Europe du nord y compris les États-Unis, le Canada, la Nouvelle-Zélande et certaines régions d'Australie [21].

C'est une notion largement tenue que la fréquence de la SEP augmente progressivement avec la latitude géographique dans un modèle de distribution incomplet [57]. Néanmoins, il ya des zones, de haute fréquence de SEP comme la

Sardaigne dans la région chaude du sud de la méditerranée [58], tandis que dans le peuple inuit vivant au Pôle nord la fréquence de la SEP est basse [16]. La distribution géographique irrégulière de la SEP et la fréquence des différences ethniques à attiré l'attention des chercheurs pendant plus d'un siècle pour connaître les raisons de cette irrégularité. Néanmoins un gradient de latitude persiste dans les observations récentes [57].

Dans une étude ancienne, bien que l'incidence semble rester stable sur une période de 3,6/100 000/an de 1905 à 1974, la réévaluation de tous les patients diagnostiqués SEP pendant la période de 1905 à 1984, a objectivé une croissance particulièrement pour les femmes de 3,7 à 7,7/100 000 h [59]. La prévalence augmente en s'éloignant de l'équateur avec des valeurs maximales dans le nord de l'Europe et de l'Amérique ainsi qu'au Canada.

Ces données reposent toutefois sur des enquêtes épidémiologiques quelques fois anciennes et l'importance du gradient Nord-Sud tend à se réduire dans des études plus récentes, d'autant que l'on considère les taux de prévalence standardisés pour l'âge et pour le sexe. Les différences de prévalence au sein d'une même zone géographique n'en sont pas moins parfois considérables. On estime actuellement la prévalence en Europe à 83 cas pour 100 000 h et le taux d'incidence annualisé à 4,3 cas pour 100 000 h [60].



Carte 2: The geography of multiple sclerosis: prevalence Per 100,000 populations. (From Atlas multiple sclerosis resources in the world 2008, p. 15. © 2008, reproduit avec permission [59].)

- La latitude :

Dans les régions à climat tempéré, l'incidence et la fréquence de la SEP augmente avec la latitude [61]. Des études récentes n'ont pas complètement confirmé la notion de gradient de latitude.

En Amérique du Nord les prévalences observées dans le Minnesota (173/100 000 h) sont supérieures à celles de l'Ontario (94/100 000 h) ou de la Colombie britannique (91/100 000 h), situés à une latitude équivalente. La fréquence de SEP dans Hobart a 75.6 / 100 000 h comparée avec une fréquence de 11 /100 000 h dans le Queensland du nord situé dans la même latitude [62]. En Norvège, par exemple, la prévalence de la SEP n'augmente pas avec la latitude, mais avec la proximité aux zones côtières de pêche et la consommation de poisson ultérieure [63].

Les études récentes en Europe ont également montré que la répartition ne variait pas qu'en fonction de la latitude. Les prévalences observées en Scandinavie, au-delà du 58° N (31 à 96/100 000 h) n'étant pas très supérieures à celles observées en Europe continentale centrale et du Nord entre les 47 et 53° N (43 à 108/100 000 h). En particulier, la prévalence dans le nord de la Norvège ne dépasse pas 32/100 000 h contre 60/100 000 h dans le sud-ouest de ce même pays. Les chiffres des études récentes chez les britanniques tendent cependant à montrer une prévalence maximale au nord du 57° N, en Ecosse (184/100 000 h) et relativement plus faible au sud du 53° N (67-114/100 000 h). [64].

Les études récentes en Europe du Sud réalisées dans des populations très similaires sur le plan génétique entre le 36° N et le 46° N rapportent des prévalences très proches le plus souvent entre 28 et 58/100 000 h. En Italie (37° N-46° N) de très nombreuses études ont rapporté des prévalences peu différentes entre 33 et 56/100 000 habitants. Cependant, l'effet de latitude semble vraiment diminuer dans une certaine mesure pendant les dernières décennies [65].

Des études récentes ont clairement montré que la prévalence de la SEP dans les zones plus proches l'équateur augmente. Pour illustrer, on a clairement montré cette découverte en Amérique du Sud [66] et en Espagne [67].

- Les ethnies et migrations :

Les effets de la migration sur la prévalence de la SEP ont été examinés dans plusieurs populations. Bien qu'il y ait un potentiel pour la migration, ces études

montrent successivement que le risque de SEP est influencé au moins dans une certaine mesure par le pays du migrant d'origine [33]. L'hypothèse d'un âge critique a été formulée : les immigrants qui migrent avant l'adolescence (avant l'âge de 15 ans) acquièrent le risque de leur nouveau pays, tandis que ceux qui migrent après l'adolescence (après l'âge de 15 ans) conservent le risque de leur pays d'origine [68].

Cependant, les données australiennes ont suggéré que cet âge critique puisse s'étendre dans la vie adulte [69], ce qui souligne le rôle de l'environnement dans l'enfance. L'influence du lieu de naissance est nouvelle mise en évidence par le fait que des immigrants afro des Caraïbes et asiatiques de la première génération en Grande-Bretagne [34], ont une incidence beaucoup inférieure de SEP que leurs homologues de la seconde génération nées au Royaume-Uni. S'il a été constaté que la prévalence chez des enfants nés au Vietnam d'une mère vietnamienne et d'un père français et ayant été élevés en France est comparable à celle des Européens, l'interprétation en est difficile puisque les facteurs génétiques et environnementaux peuvent jouer dans ces cas [70].

Les études consacrées aux migrations de pays de haute prévalence vers les pays de plus basse prévalence, comme l'Afrique du Sud ont montré des prévalences en général intermédiaires (36/100000 h) entre celle des Caucasiens du pays d'origine (50/100 000 h) et celle des Caucasiens nés dans le pays d'accueil (11/100 000 h). Les études menées par l'administration américaine des anciens combattants, ainsi que celles effectuées en Israël et en Australie, ont confirmé cette diminution de prévalence après migration en provenance d'un pays de forte prévalence.

- **Le sexe:**

Les études longitudinales, ont analysé le ratio femme /homme. Des augmentations temporelles de la fréquence/incidence de SEP ont été pratiquement observées dans le monde entier [66]. Une augmentation spécifique de l'incidence féminine de la SEP a été documentée [65]. Une étude canadienne récente a montré que cette augmentation était réelle ou le sex ratio était de 3 femmes /1 homme [3]. En outre, bien que les femmes aient un début légèrement précoce que les hommes, l'intervalle libre pour le début clinique au diagnostic de la SEP au Canada est identique. Cette augmentation de l'incidence féminine-spécifique de SEP a été confirmée dans plusieurs autres populations [71].

- **Le Mois de naissance :**

Le risque relatif de développer une SEP au nord de l'équateur pour les personnes nées en mai est 1.18 comparé avec 0.89 pour ceux nés au mois de novembre. La variation dans le modèle d'écart (de déviation) de naissances de SEP par la latitude soutient l'effet des rayons ultra-violets. Cet effet a été observé en Sicile [72], et dans l'hémisphère sud, [43], mais contrairement, l'effet de mois-de-naissance en Sardaigne était semblable à celui des habitants de l'Europe du nord [73]. L'effet de mois-de-naissance est plus prononcé en Ecosse, avec 31 % plus de SEP des naissances en avril et des naissances de moins de 20 % en novembre [74].

IV.3. La SEP en Algérie

La première étude en Algérie était faite en 1983 [75]. Elle portait sur 218 cas (130 hommes /88 femmes), la prévalence de la maladie était de 8,9/100 00 habitants. Une deuxième étude était publiée par l'équipe du Pr Arezki à Blida en 2005 [76], puis en 2012, [77], où la prévalence de la maladie a nettement augmenté (20,1/100 000 h).

Une étude a été faite en 2010 et publiée à l'occasion du congrès mondial de neurologie à Marrakech 2011, portant sur 70 patients atteints de SEP tous originaires du nord d'Algérie a déterminé que le système HLA le plus fréquent en Algérie chez les patients atteints de SEP est le système HLA DRβ1*15 [78].

VII. DIAGNOSTIC POSITIF DE LA SEP :

VII.1.PRESENTATION CLINIQUE :

Les signes cliniques reflètent la localisation des lésions cérébrales et/ou médullaires, dont la répartition aléatoire rend compte de la très grande hétérogénéité phénotypique de la SEP. C'est une affection qui touche l'adulte jeune vers l'âge de 20 à 40 ans, et plus fréquente chez la femme que chez l'homme, avec un sex-ratio de 1 avant la puberté et après 40 ans, à 2/3.

Au début de la maladie ou durant son évolution, on pourra relever l'existence de manifestations cliniques suivantes :

- Les symptômes moteurs :

Ils inaugurent la SEP dans 32 à 41 % des cas, L'atteinte du faisceau corticospinal entraîne une lourdeur, une faiblesse, voir des douleurs aux membres. Les jambes sont plus souvent atteintes que les bras et souvent de manière asymétrique. Lorsque les membres supérieurs et inférieurs sont touchés, les symptômes apparaissent plus précocement aux membres inférieurs. L'atteinte du faisceau corticospinal peut se limiter à des anomalies des réflexes ostéotendineux .L'évolution de la maladie se fait le plus souvent vers une paraparésie spastique. Un clonus des pieds ou de la rotule est souvent présent, de même qu'un signe de Babinski qui peut être la seule manifestation de l'atteinte du faisceau corticospinal.

La spasticité aux membres inférieurs et supérieurs est fréquente, et peut être chez certains patients, une source de douleurs, et d'inconfort. A un moment ou un autre de l'évolution, plus de 80 % des patients présenteront une atteinte pyramidale.

- Les symptômes sensitifs :

Ils sont inauguraux dans 21 à 55 % des cas, ces symptômes sont souvent subjectifs, à type d'hypo ou d'anesthésie, parfois de signes positifs (brûlures, paresthésies, dysesthésies, engourdissements...). Leur distribution ne correspondant pas toujours à un dermatome ou à un nerf périphérique : « bande » autour d'un membre, au niveau de l'abdomen, parfois une zone de sensation anormale en « patch ». Ils sont plus souvent liés à une lésion du faisceau lemniscal que du faisceau extralemniscal.

Au cours de la SEP il existe un signe sensitif quasi spécifique : le signe de Lhermitte (sensation de décharge électrique descendant dans le dos lors de la flexion

de la tête) témoignant d'une atteinte cordonale postérieure. Des douleurs peuvent survenir : douleurs neurogènes, dysesthésies, spasmes secondaires à la spasticité.

- **L'atteinte du tronc cérébral :**

Elle est fréquente, et se manifeste essentiellement par une atteinte des nerfs crâniens.

- Un nystagmus est retrouvé dans 40 à 70 %, selon les séries. Il peut être rotatoire, battant vers le haut ou le bas. La plupart du temps, il est asymptomatique mais il peut occasionner un flou visuel, une oscillopsie.

- Une diplopie est fréquente au cours de la SEP : 5 à 43 % des cas dans les séries anciennes. La diplopie est souvent associée à une poussée. Elle peut persister après celle-ci.

- L'ophtalmoplégie internucléaire antérieure : OIA, peut être uni ou bilatérale elle est liée à des lésions de la bandelette longitudinale postérieure. L'œil homolatéral à la lésion ne peut aller en adduction, alors que l'œil controlatéral va en abduction mais avec un nystagmus horizontal. Les mouvements de convergence sont préservés.

- Des anomalies de la mobilité extrinsèque sont possibles avec des paralysies de latéralité ou de verticalité, des *skew deviation*.

- La motricité pupillaire intrinsèque est rarement touchée. Le phénomène de Marcus Gunn (dilatation paradoxale de la pupille du côté atteint lors de l'éclairage alterné de chaque œil) témoigne d'un déficit du réflexe pupillaire afférent homolatéral, il est fréquemment associé aux névrites optiques rétrobulbaires.

- L'atteinte vestibulaire se révèle rarement par des vertiges vrais mais plus souvent par des signes d'instabilité d'origine vestibulaire. Les troubles de l'audition sont peu fréquents dans la SEP.

- Des névralgies du trijumeau peuvent survenir, parfois révélatrices. La SEP est alors souvent indiscernable d'une névralgie essentielle, tout au moins au début, sauf par son âge de survenue, plus jeune, et son caractère bilatéral (14 % des cas).

- La paralysie faciale périphérique est inaugurale dans 4,8 % des cas.

- **La névrite optique rétrobulbaire (NORB) :**

Elle est révélatrice dans 20 à 30 % des cas. Elle est caractérisée par l'apparition en quelques heures d'une baisse d'acuité visuelle, variable, rarement jusqu'à l'amaurose associée à une douleur lors des mouvements oculaires dans près de 90 % des cas. Les autres signes sont, un scotome central ou para central, une dyschromatopsie dans l'axe vert-rouge, et une diminution de la vision des contrastes.

Le fond d'œil est initialement normal mais il existe dans 35% des cas une papillite. Une pâleur papillaire peut apparaître 7 à 15 jours après le début. L'atteinte peut être bilatérale mais le deuxième œil est atteint habituellement dans les 2 à 3 semaines après le premier.

La récupération est variable, en règle excellente. Il persiste souvent un signe d'Uhthoff (baisse d'acuité visuelle, de la sensibilité au contraste à l'effort physique ou lors d'une fièvre) et un déficit pupillaire afférent (signe de Marcus Gunn). La NORB peut être également asymptomatique.

- **L'atteinte cérébelleuse :**

Elle se manifeste par une ataxie, dysmétrie, hypermétrie, adiadococinesie, asynergie, tremblement d'intention, dysarthrie cérébelleuse.

- **Les troubles cognitifs et psychiatriques :**

Certaines manifestations sont indépendantes du stade et de la durée d'évolution.

- Les troubles cognitifs sont fréquents, intéressant 40 à 65 % des patients. Ils sont proches de ceux observés dans les démences sous-corticales. Ils intéressent très fréquemment la mémoire antérograde, l'attention, la capacité de raisonnement et de conceptualisation, les fonctions visuo-spatiales et le transfert inter hémisphérique. On note une variabilité interindividuelle concernant le type et la sévérité de l'atteinte cognitive : selon les études, 10 % environ des patients présenteraient un véritable tableau de démence. Ils surviennent précocement dans la maladie mais sont rarement révélateurs. De plus, le degré d'atteinte cognitive semble être indépendant de la fatigue et de la dépression.

- La dépression et les perturbations émotionnelles sont fréquentes au cours de la SEP, 25 à 55 % des cas. La dépression est modérée et sévère. Elle précède parfois le début de la SEP et ne semble pas liée à l'importance des troubles cognitifs. Le taux de suicide est supérieur à celui de la population générale.

- L'euphorie et l'hyperexcitabilité émotionnelle apparaissent corrélées aux

troubles cognitifs. Elles sont plus fréquentes dans les formes évoluées. Les troubles bipolaires seraient plus fréquents dans la SEP.

- **Les troubles vésico-sphinctériens et sexuels :**

- Les troubles de défécation et surtout mictionnels surviennent chez 78 % des patients au cours de l'évolution de la maladie. Les patients rapportent des pollakiuries, des mictions impérieuses, des incontinences, des dysuries, des mictions incomplètes nécessitant des explorations avec réalisation de bilans uro dynamiques. La constipation est fréquente (39 à 53 %). Une incontinence fécale est rapportée dans 29 % des cas.

- Les troubles sexuels chez l'homme se traduisent par des dysfonctions érectiles et d'éjaculation. Chez la femme, il s'agit de perte de la libido, diminution de la lubrification vaginale, insensibilités locales.

- **Les troubles de l'olfaction et du goût :**

Les troubles de l'olfaction sont relativement fréquents (15 à 38 %). Certains cas se sont révélés par des dysgueusies.

- **La fatigue :**

Elle concerne environ 75 % des patients .Elle est inaugurale dans 7 % des cas. Il s'agit d'un des symptômes les plus invalidants, interférant avec la vie quotidienne, et qui a été longtemps négligé.

Les manifestations à la phase d'état associent des signes moteurs, sensitifs, cérébelleux, du tronc cérébral, génito-sphinctériens, une atteinte des nerfs optiques et une atteinte cognitive dans près de 80 % des cas. L'absence ou la discrétion des signes sensitifs par rapport aux troubles moteurs, de même que l'absence de troubles sphinctériens et d'une atteinte visuelle (NORB ou troubles oculomoteurs) après une longue durée d'évolution devraient remettre en cause le diagnostic.

VII.2. METHODES D'INVESTIGATIONS PARACLINIQUES :

Les différentes méthodes d'investigation para cliniques permettent d'aider le Neurologue dans son diagnostic en renforçant les observations cliniques lorsqu'elles ne sont pas suffisantes.

- **Imagerie par résonance magnétique (IRM):**

L'IRM conventionnelle est un outil para clinique précieux pour le clinicien à la fois dans le diagnostic d'un début de SEP et dans l'évaluation de la progression et de l'activité de la maladie. Elle doit être systématique quand elle est disponible. La dissémination dans l'espace est objectivée par des lésions multiples à l'IRM cérébrale dont certaines sont asymptomatiques. L'IRM médullaire peut être nécessaire pour affirmer cette dissémination spatiale. En effet, les événements inflammatoires visibles à l'IRM sont 5 à 10 fois plus fréquents que les poussées cliniques [79].

L'existence de lésions multiples dont certaines prennent le produit de contraste ne permet pas d'affirmer la dissémination temporelle car la durée de prise de contraste varie d'une lésion à l'autre.

L'IRM permet de détecter des lésions intracérébrales dans 95 %. Le chiffre approche les 100 % en cas d'exploration de la moelle et des nerfs optiques. Les lésions apparaissent sous la forme d'hyper signaux sur les séquences pondérées en T2, d'intensité variable. Le volume total de ces lésions en T2 est appelé charge lésionnelle. Parfois, elles sont entourées d'un halo peu intense traduisant un œdème précoce. Elles peuvent être arrondies ou ovoïdes. Leur diamètre varie de quelques millimètres à quelques centimètres (formes pseudo-tumorales). Elles peuvent aussi confluer et sont alors irrégulières. Un aspect de la substance blanche dit « sale » (dirty white matter) peut traduire un processus pathologique plus diffus, difficile à différencier des variations normales de la myélinisation.

Certaines lésions (10-20%) apparaissent sous la forme d'hypo signaux sur les séquences pondérées en T1 traduisant l'œdème au stade aigu et pouvant disparaître par la suite.

Au stade chronique, les hypo signaux en T1, appelés trous noirs, indiquent une destruction tissulaire plus importante. Les trous noirs peuvent apparaître en hyposignal relatif sur les séquences pondérées en densité de protons (effet de saturation T1), ou sur les séquences FLAIR (fluid attenuated inversion recovery). Les larges plaques évoluent souvent vers des trous noirs. Un hyper signal spontané peut entourer les hypo signaux en T1.

Après injection d'un produit de contraste paramagnétique, le gadolinium, le rehaussement du signal en T1 (RST1) indique une perméabilisation de la BHE, qui peut persister entre 2 et 6 semaines. Le nombre ou le volume de ces lésions dites actives ou inflammatoires est appelé activité lésionnelle.

Cependant, la corrélation entre les mesures IRM, l'activité de la maladie, et les manifestations cliniques sont faibles. Cette mauvaise corrélation pourrait résulter en partie de l'incapacité à quantifier par l'approche IRM l'étendue de la lésion, mais aussi la nature du tissu atteint.

On peut globalement dire qu'il existe principalement trois séquences d'acquisition des images en IRM conventionnelle: la séquence T1, la séquence T1 associée à la prise de contraste au gadolinium, et enfin la séquence T2.

Les séquences FLAIR et en écho de spin rapide semblent plus sensibles que les séquences conventionnelles en écho de spin. Les séquences FLAIR sont très sensibles à l'étage supra-tentorial, plus particulièrement dans les régions paracorticales [80], alors que leur sensibilité aux étages sous-tentorial et médullaire est mauvaise [81]. Le spin écho rapide est la meilleure séquence pour visualiser les lésions médullaires [82]. L'activité lésionnelle de la moelle est 10 fois inférieure à l'activité cérébrale.

Certaines localisations sont fréquentes et correspondent à ce qui a été décrit en neuropathologie. À l'étage supra-tentorial, les régions les plus touchées sont la substance blanche periventriculaire et sous-corticale, les régions proches des cornes temporales et des ventricules latéraux, mais aussi des cornes frontales et occipitales. Les hyper signaux en T2 sont observées dans 75 % des SEP certaines, avec en moyenne 1,9 lésion par patient, touchant le plus souvent la moelle cervicale et s'étendant sur moins de 2 segments médullaires (aspect en cigare sur le plan sagittal), et sur moins de la moitié de la surface transversale de la moelle. Dans 12 % des cas, on observe une atrophie segmentaire, et dans 6 % un gonflement de la moelle [83]. Les séquences en IRM avec suppression du signal de la graisse orbitaire permettent de visualiser les lésions des nerfs optiques [84].

La méthode la plus sensible pour la détection de l'ensemble des lésions de SEP est l'acquisition d'images en séquence T2. Cette sensibilité est très utile pour le diagnostic de la maladie [11] mais aussi pour suivre son évolution (en comptant le nombre de nouvelles lésions, ou en observant l'extension des anciennes). Les lésions apparaissent sous la forme de taches hyper-intenses.

La méthode donnant des images en séquence T1 est beaucoup moins sensible que la précédente, et certaines lésions n'y sont pas visibles. Néanmoins, elle

présente l'avantage d'autoriser la visualisation de lésions hypo-intenses (noires) qui ont été appelées « trous noirs ». Cependant, la définition d'un trou noir n'est pas arbitraire et dépend fortement de l'opérateur qui analyse les clichés d'IRM. Ces trous noirs sont des lésions hypo-intenses chroniques qui ont été reportées comme étant des zones où une très forte démyélinisation et une perte axonale ont eu lieu [85]. Ce sont les séquelles de lésions anciennes associées à la présence d'une atrophie locale.

La séquence T1 associée à l'injection intraveineuse (IV) d'un produit de contraste, le gadolinium, avant l'acquisition d'images permet de distinguer les lésions actives des lésions inactives. En effet, le gadolinium ne peut normalement pas diffuser dans le SNC. Une prise de contraste n'est alors possible que dans les zones où la perméabilité de la BHE est augmentée, révélant ainsi les lésions où l'inflammation a encore lieu. Toutes ces approches permettent aussi de mesurer l'atrophie qui a lieu au niveau du cerveau et de la moelle épinière du patient, ce qui permet au neurologue d'estimer l'étendue de la perte totale de tissu.

- **Analyse du liquide céphalo-rachidien : LCR**

L'étude du LCR après ponction lombaire (PL), permet d'objectiver la réaction inflammatoire et d'éliminer d'autres processus infectieux ou malins. Trois paramètres sont étudiés:

Le principal est la mise en évidence de bandes oligoclonales (BOC) d'IgG (au moins 2) par focalisation isoélectrique. Les bandes ne doivent pas être présentes dans le sérum ou alors en nombre inférieur [86]. Les BOC d'IgG témoignent de la synthèse intrathécale (SIT).

Le deuxième paramètre est l'augmentation de l'index d'IgG dans le LCR (rapport entre le quotient d'IgG LCR/sérum et le quotient d'albumine LCR/sérum). Il témoigne de la SIT et de la rupture de la BHE. Le troisième paramètre est une réaction lymphocytaire (supérieur à $4/\text{mm}^3$) présente dans près de 50 % ,mais dépassant rarement $35/\text{mm}^3$.

Le dernier critère n'est pas requis dans les différents critères diagnostiques de SEP. Une hyper albuminorachie est observée chez 15 à 20 % des cas mais reste modérée. La SIT d'IgM et d'IgA est plus rare. Les BOC de chaînes légères libres ont la même signification que les BOC d'IgG. La fréquence des anomalies augmente avec le degré de certitude du diagnostic clinique. La sensibilité des BOC d'IgG est la plus forte quel que soit le stade de la SEP.

La mise en évidence d'une SIT d'immunoglobulines G (IgG) permet de dépister de façon précoce l'existence d'une réaction immunologique au niveau du SNC, et reste un argument essentiel dans le diagnostic de la SEP.

Les lymphocytes B détectés dans les lésions et dans le LCR présentent des signes d'activation, et la réponse humorale pourra être mise en évidence par la détection de BOC d'immunoglobulines dans le LCR. En cas de SEP, la combinaison de la cytologie et de la biochimie est essentielle [87]. Le quotient albumine normal (78%) dans la plupart des cas de SEP témoigne de l'intégrité de la BHE. L'index IgG pour une valeur seuil pathologique de 0,65g/l donne une sensibilité de 54 % dans le groupe des SEP, avec un maximum de 71 % [88].

- Examen des potentiels évoqués visuels : PEV

Depuis le travail originel d'Halliday [89]. Ces 10 dernières années ont vu un grand nombre de travaux concernant l'intérêt de cette technique dans le dépistage précoce et dans la surveillance de l'évolution de la maladie.

Les PEV désignent un signal électrique produit par le SNC en réponse à une stimulation externe de nature visuelle (flashes lumineux, motifs à damiers). En cas de SEP, les PEV enregistrés présentent une forme typique : la forme en vague est conservée mais retardée dans le temps. Ils permettent de rechercher une atteinte spécifique du nerf optique qui serait passée inaperçue et de poser le diagnostic de SEP si les critères cliniques et IRM sont insuffisants.

- Bilan biologique :

En plus des examens de routine (numération, recherche de syndrome inflammatoire biologique) des sérologies (VIH, Lyme, TPHA), et d'autres examens sont recommandés selon le contexte.

VII.3. CRITERES DE DIAGNOSTIC DE LA SEP :

Il est important de rappeler qu'aujourd'hui encore aucun test reposant uniquement sur l'analyse d'un seul critère clinique ou biologique ne permet de diagnostiquer de manière fiable un début de SEP. A l'origine, le diagnostic de la maladie reposait sur des critères cliniques et para cliniques.

Mc Alpine, a été parmi les premiers à proposer des critères de la SEP. Puis en 1965, Schumacher a affiné ces critères en vue d'inclusion dans des protocoles thérapeutiques [309]. Ceux –ci étaient suivis de ceux de Poser en 1983[10]. En 2001, un regroupement international de neurologues proposa un nouveau consensus pour le diagnostic de la SEP basé sur des critères cliniques, para cliniques et IRM. Ce nouveau consensus fut appelé « les critères de McDonald» [11]. Ces critères reposaient sur le principe que les lésions doivent être disséminées dans l'espace mais aussi dans le temps afin que le diagnostic de SEP soit posé. Les critères de Mc Donald incluent aussi un schéma permettant de diagnostiquer les formes SEP-PP qui sont caractérisées, dès l'apparition de la maladie, par l'absence d'une succession de poussées et de rémissions.

Les critères de Mc Donald incluent aussi un schéma permettant de diagnostiquer les formes SEP-PP qui sont caractérisées, dès l'apparition de la maladie, par l'absence d'une succession de poussées et de rémissions. A la suite du diagnostic, le neurologue peut classer les patients en 3 catégories qui sont complétées par des informations IRM ou parfois para cliniques.

Dans la version 2005, des critères de McDonald, la dissémination spatiale (DS) reposait sur les critères IRM de Barkhof/Tintoré, certes un peu complexes mais robustes, et la dissémination temporelle(DT) sur l'existence de nouveaux symptômes et/ou de nouvelles lésions à l'IRM survenus ou constatés au moins un mois après le premier épisode clinique, dit « syndrome cliniquement isolé » (SCI).

L'année 2010 ,a connu la modification des critères de Mc Donald.En effet, la publication de nouveaux critères diagnostiques [13], a permis une simplification majeure des critères diagnostiques de la maladie. Si le poids de l'IRM s'en trouve renforcé et si celui de la clinique reste inchangé, la part de la ponction lombaire a en revanche nettement diminué et les potentiels évoqués ont disparu.

Concernant la DS, le nombre de 9 lésions n'est plus requis : 2 suffisent. Ces lésions doivent être periventriculaires, juxta corticales, dans la fosse postérieure ou

médullaires. Elles sont retenues sur la séquence FLAIR, et la confirmation du T2 n'est plus obligatoire. Leur taille doit être supérieure à 3 mm.

Le consortium d'experts n'a pas inclus certains critères morphologiques, tels que leur forme ovoïde ou leur axe perpendiculaire aux ventricules. Ces derniers éléments sont cependant très utiles en pratique clinique pour différencier les lésions de SEP et les lésions vasculaires ou consécutives à des maladies systémiques. La sensibilité de ces nouveaux critères est de 71,8 %, leur spécificité de 87 %.

La DT, peut être retenue sur la même IRM. En effet, la mise en évidence sur cette même IRM d'une lésion cliniquement asymptomatique, rehaussée par l'injection de gadolinium, permet de retenir le diagnostic de dissémination temporelle. Dans le cas inverse, un contrôle à distance de l'IRM est nécessaire afin de mettre en évidence une nouvelle lésion ou une lésion rehaussée par le gadolinium, sans que le délai pour réaliser l'IRM de contrôle ne soit précisé. Dans les formes progressives, le diagnostic repose sur une aggravation clinique sur plus d'une année, associée à 2 autres critères sur 3 : 1 lésion cérébrale, 2 lésions médullaires ou un fractionnement oligoclonal des protéines dans le LCR.

Les critères 2010 ont été simplifiés puisqu'il suffit de 2 lésions pour parler de la dissémination spatiale au lieu de 9 lésions nécessaires en 2005, ou encore de 2 lésions et une PL inflammatoire. En fait, si on s'en tient aux critères actuels, la réalisation de la ponction lombaire n'est plus obligatoire dans les formes rémittentes.

Les critères de dissémination temporelle se sont également nettement simplifiés avec, sur la première IRM, la mise en évidence de lésions asymptomatiques rehaussées par le gadolinium et donc récentes. Cela semble logique : les lésions non rehaussées ayant statistiquement plus de 6 semaines témoignent d'une évolution dans le temps (lésions d'âges différents).

Pour les formes progressives, la simplification va dans le même sens au niveau radiologique, avec au moins 2 lésions médullaires. L'aggravation clinique et la ponction lombaire restent nécessaires au diagnostic. En effet, une PL inflammatoire oriente fortement vers une SEP, moins vers une affection dégénérative ou génétique comme une ataxie cérébelleuse progressive ou une para parésie spastique.

VIII. EVOLUTION :

VIII.1. FORMES EVOLUTIVES :

L'évolution clinique de la SEP n'est pas homogène. Une poussée est caractérisée par l'apparition de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants pendant au moins 24 heures. Un intervalle d'au moins un mois est requis entre le début de deux poussées pour retenir deux événements distincts. Les symptômes s'installent le plus souvent en quelques heures avec une phase de plateau de durée variable. La récupération peut être complète ou partielle avec quelques séquelles.

Quatre formes différentes d'évolution sont recensées (figure I) :

- La SEP rémittente récurrente (SEP-RR) est la forme la plus largement observée. Elle représente entre 85 à 90 % des SEP. Son évolution est imprévisible et variable en termes de fréquence des poussées, de la survenue de séquelles et de l'évolution vers la forme secondairement progressive.
- La SEP secondairement progressive (SEP-SP), dans laquelle, après une phase initialement rémittente, est observée une progression avec ou sans poussée, suivie alors de rémissions minimales et de plateaux.
- La SEP progressive primaire (SEP-PP) est caractérisée par une aggravation lente et progressive mais dans laquelle des fluctuations minimales et des phases de plateau peuvent s'observer. Les SEP-PP représentent 10 à 15 % des SEP. Plusieurs caractéristiques les distinguent des formes avec poussées : âge de début plus tardif, sexe ratio proche de 1/1, début plus insidieux avec la prépondérance de la myélopathie chronique, pronostic plus réservé, activité moindre à l'IRM et réponse médiocre aux traitements.
- La SEP progressive rémittente (SEP-PR), se caractérise dès le début par une progression avec de vraies poussées superposées.

Les formes rémittentes représentent 80 % des cas et environ un tiers d'entre elles restent rémittentes pures. Le nombre de poussées n'a pas de valeur pronostique. En revanche, une longue période de temps séparant la première de la seconde poussée argumenterait en faveur d'une forme bénigne. Les deux tiers des formes rémittentes entrent dans une phase progressive après cinq à sept ans d'évolution. Les formes progressives d'emblée et progressives rémittentes représentent 20 % des cas. Elles affectent surtout le sujet âgé.

- **Les formes selon la sévérité :**

- les formes bénignes : Leur définition varie selon les auteurs. D'après Lublin *et al.* (1996), c'est une SEP sans invalidité après quinze ans d'évolution [90]. Cette définition est limitée parce qu'elle ne peut être que rétrospective et temporaire : près de 50 % des patients ont évolué vers une phase secondairement progressive après 10 ans d'évolution [91]. Alors que 10 % des patients de la cohorte canadienne [92], gardaient un handicap modéré après 30 ans d'évolution. Aucun facteur prédictif n'est absolu, cependant l'activité à l'IRM initiale reste faible chez ces patients.

- Les formes malignes : entraînent rapidement un handicap très sévère et représenteraient 10 % des cas.

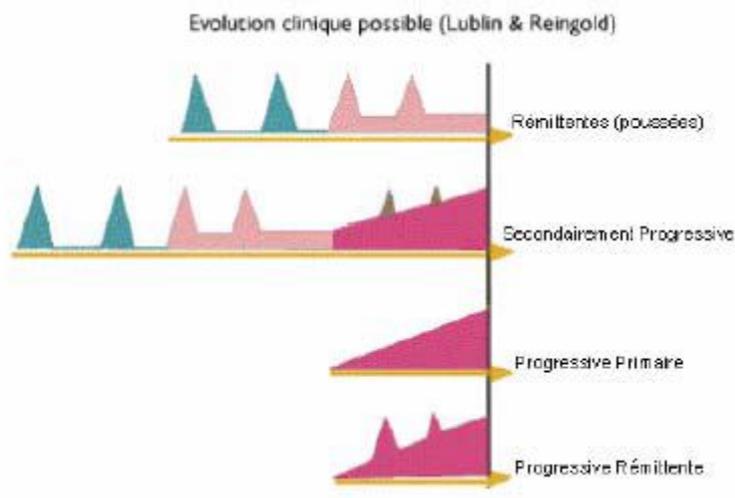


Figure 2 : Schéma représentant les quatre formes d'évolution de la maladie [90].

VIII.2. Histoire naturelle de la SEP :

Une bonne connaissance de l'histoire naturelle de la SEP est d'autant plus nécessaire que son cours évolutif est par nature hautement imprévisible et sa sévérité très variable d'un patient à l'autre. D'importants progrès ont été accomplis dans ce domaine grâce à la mise en place à partir des années 1950 de grandes cohortes de patients bénéficiant d'un suivi longitudinal standardisé grâce au traitement informatisé des données ainsi obtenues.

Depuis la fin des années 1990, et l'arrivée sur le marché de traitements ayant un impact sur l'évolution spontanée de la maladie, l'étude de l'histoire naturelle de la SEP se voit remplacée par celle de la maladie sous traitement, dont des données récentes semblent d'ailleurs confirmer le bénéfice à plus long terme sur la prévention du handicap [93].

En termes de mortalité, la SEP réduit probablement l'espérance de vie de moins de 10 ans. Alors que celle-ci était supposée ne pas dépasser une quinzaine d'années à partir du diagnostic dans la première moitié du X^{ème} siècle, la plupart des études actuelles retrouvent une médiane de survie supérieure à 30 ans [94].

L'enquête réalisée à partir du registre national danois sur la période 1949-1996 a permis de préciser que la réduction de l'espérance de vie qui avoisinait 10 ans quand la maladie avait débuté dans les années 1950. Elle était plus proche de 5 ans dans le sous-groupe de patients dont la maladie avait débuté dans les années 1980, indépendamment de l'allongement de la durée de vie dans le reste de la population danoise [95]. Plus de la moitié des décès semble directement liée à la SEP, du fait notamment de complications thromboemboliques ou infectieuses et d'un risque accru de suicide par rapport à la population générale.

La grande variabilité évolutive de la SEP est illustrée par l'existence, aux deux extrémités du spectre clinique, de formes bénignes voire asymptomatiques, de découverte fortuite ou au contraire de formes fulminantes rapidement fatales en l'absence de traitement approprié. Bien que la définition exacte des formes bénignes reste débattue, on admet généralement qu'elles se traduisent par l'absence de gêne ambulatoire significative 15 à 20 ans après le début de la maladie ; elles concerneraient jusqu'à 25 % des patients, essentiellement des femmes jeunes débutant sur un mode rémittent par des troubles sensitifs ou une névrite optique.

La portée pratique de ce concept reste toutefois limitée pour deux raisons : d'une part, il s'agit d'une modalité évolutive qui ne peut être définie qu'a posteriori et d'autre part, les études épidémiologiques disposant d'un recul suffisant tendent à montrer qu'une proportion significative de patients initialement, "bénins", finit néanmoins par s'aggraver avec le temps, rejoignant l'évolution habituelle des autres patients atteints de SEP

L'histoire naturelle de la SEP est dominée par deux événements cliniques majeurs que sont les poussées et la phase progressive. Pour les formes à début rémittent, le taux annualisé de poussées se situe aux alentours de 0,5%, soit une poussée tous les deux ans, et tend à diminuer spontanément avec le temps. La conversion en SEP-PS, qui marque un tournant évolutif se manifestant par une diminution de la sensibilité aux traitements de fond et l'accumulation lente mais inexorable d'un handicap sévère. Elle se fait à un taux de 2 à 3 % des patients par an et a lieu après une médiane de 19 ans [94]. Ce délai est d'autant plus court que la maladie débute à un âge tardif, alors que l'influence des autres paramètres cliniques semble soit faible, soit inexistante.

L'analyse concordante de plusieurs grandes cohortes a permis de déterminer que les délais médians pour atteindre un score EDSS irréversible de 4 (difficulté à la marche mais périmètre de marche supérieur à 500 mètres, sans aide ni repos), 6 (marche nécessitant une aide unilatérale) et 7 (fauteuil roulant) à partir du début de la maladie étaient de 8, 20 et 30 ans respectivement [94]. Les études épidémiologiques les plus récentes suggèrent toutefois que ces délais ont augmenté, reflétant peut-être l'efficacité des traitements immunomodulateurs [93], même si des modifications environnementales ne peuvent être exclues. Il est bien établi qu'un jeune âge au début de la maladie et une évolution de type rémittente sont associés à des délais d'atteinte d'un handicap irréversible plus longs, à l'inverse des formes à début tardif et des formes progressives primaires .

D'autres facteurs liés aux caractéristiques des poussées comme un début mono symptomatique, une récupération clinique complète, une durée prolongée entre les deux premières poussées et un faible nombre de poussées dans les premières années de la maladie semblent également augurer d'un meilleur pronostic .Tandis que la valeur prédictive d'autres paramètres cliniques comme le sexe ou la localisation de l'atteinte neurologique initiale (névrite optique, syndrome médullaire ...) reste discutée. Le handicap accumulé durant les 5 premières années de la maladie de même que certaines variables IRM seraient prédictives de la sévérité à l'échelle individuelle.

L'influence des poussées sur le pronostic à long terme a néanmoins été relativisée récemment, allant à l'encontre de l'intuition selon laquelle elles étaient le déterminant principal de l'accumulation du handicap dans la SEP. Alors que certaines de leurs caractéristiques (fréquence, caractère complet ou incomplet de la récupération ...) influencent les délais d'atteinte de scores EDSS 4, 6 et 7 à partir du début de la maladie [96].

De même, l'évolution du handicap est comparable dans les SEP-PP et SEP-PS, qu'il y ait ou non des poussées surajoutées [96]. Autrement dit, une fois un certain seuil de handicap atteint, tout semble indiquer que la maladie évolue indépendamment des événements antérieurs et en particulier des poussées, processus parfois qualifié d'amnésique [97]. Ce constat a des implications majeures puisque les critères d'efficacité utilisés dans la plupart des essais thérapeutiques reposent sur la réduction à court terme de la fréquence des poussées, avec l'idée implicite que cela ralentira l'accumulation du handicap à plus long terme.

La dimension de l'âge a également été réévaluée ces dernières années, alors que la majorité des études épidémiologiques avait pendant plusieurs décennies raisonné en termes de délai jusqu'à l'atteinte d'un niveau de handicap donné. Il a été observé que les SEP-RR débutent vers 30 ans et évoluent en SEP-PS vers 38 ans. C'est à peu près au même âge que débutent les SEP-PP, suggérant indirectement que ce ne sont pas les poussées qui déterminent la survenue de la phase secondairement progressive [98].

De plus, les âges médians auxquels de grandes cohortes de patients atteignent les scores EDSS de 4, 6 et 7 se situent autour de 44, 57 et 63 ans respectivement. De manière très surprenante, le profil évolutif initial (rémittent ou progressif) n'influence que très peu ces valeurs. Alors que les SEP-RR étaient réputées être de meilleur pronostic que les SEP-PP, chacun des groupes de patients doit en moyenne recourir à une canne ou à un fauteuil roulant à des âges similaires [94].

De manière intéressante, le paramètre clinique le plus fortement corrélé à l'âge auquel on atteint un niveau de handicap donné était l'âge auquel la maladie débute. Plus elle commence tôt, plus l'âge auquel on présente un handicap sévère sera bas et inversement, données confirmées récemment par l'étude sur le long terme de formes pédiatriques de SEP [99]. Ces données nuancent l'idée répandue selon laquelle ces formes seraient de meilleur pronostic que les formes à début tardif, qui une fois encore repose sur le fait que le temps mis pour atteindre un certain niveau de handicap est plus long lorsque la maladie se déclare à un jeune âge.

Les progrès accomplis dans la compréhension de l'histoire naturelle de la SEP suggèrent donc que le handicap que présente un patient à un moment donné est

en grande partie déterminé par son âge et non par le cours évolutif initial (rémittent ou progressif) ni par les caractéristiques des poussées lorsqu'elles sont présentes. Cela pose la question du rôle respectif des phénomènes inflammatoires et dégénératifs à l'œuvre dans la SEP et renvoie au problème central du lien entre démyélinisation, perte axonale et handicap irréversible. Considérant que l'évolution de la maladie serait un phénomène essentiellement dépendant de l'âge et à la lumière des études récentes consacrées au pronostic à long terme des formes pédiatriques de SEP.

IX. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA SEP :

La question du diagnostic différentiel se pose différemment selon la forme évolutive.

IX.1. Atteinte localisée du système nerveux central monophasique ou à rechute :

- L'EAD peut être monophasique ou à rechute, mono ou poly symptomatique. Elle survient habituellement à la suite d'une vaccination ou d'une infection virale. La sévérité est variable entre une symptomatologie fruste avec troubles du comportement à type de confusion, d'irritabilité et des formes fulminantes entraînant un coma et une mort rapide. Les caractéristiques IRM permettent en général de la différencier de la SEP mais ce n'est pas toujours le cas. C'est surtout le suivi clinique de l'IRM qui permet de distinguer les deux : les lésions IRM disparaissent dans l'EAD, alors que de nouvelles lésions apparaissent dans la SEP. La présence de BOC est rare dans l'EAD.

- La neuromyéélite de Devic [106], est caractérisée par l'association d'une NORB uni ou bilatérale d'évolution aiguë ou subaiguë et d'une atteinte médullaire. Elle peut être monophasique ou à rechute et dans ce dernier cas le pronostic est sévère. Elle est plus fréquente en Afrique et dans le Sud-est Asiatique. L'IRM cérébrale est normale ou montre des lésions non spécifiques remplissant très rarement les critères IRM de SEP. L'IRM médullaire montre des lésions extensives > à 2 métamères. L'étude du LCR révèle une hypercytose souvent supérieure à 50 éléments/mm³ (souvent à polynucléaires). La présence d'anticorps anti NMO [107],. Enfin devant une symptomatologie du tronc cérébral et médullaire récurrente, il convient d'éliminer une pathologie tumorale, malformative ou vasculaire (malformations, fistule durale) ; dans ce cas, une artériographie médullaire peut s'avérer nécessaire.

IX.2. Atteinte diffuse du SNC d'évolution rémittente :

Les principaux diagnostics différentiels sont les pathologies vasculaires, auto-immunes, infectieuses et le lymphome. Le diagnostic différentiel avec les pathologies auto-immunes est délicat. La symptomatologie est rarement inaugurale mais peut rester isolée et ce en l'absence de stigmates systémiques et biologiques d'auto-immunité. L'IRM permet souvent le diagnostic différentiel mais pas toujours. La présence de BOC est rare mais possible. Par ailleurs, les patients atteints de SEP peuvent avoir des anticorps anti-nucléaires et anti-phospholipides positifs. Les lésions sont liées à une vascularite.

Des cas de lupus érythémateux disséminé (LEAD) associés ou non au syndrome des anticorps anti-phospholipides mimant la SEP ont été rapportés, notamment avec un tableau de myélite transverse et de NORB. La maladie de Behcet peut avoir également une évolution rémittente avec atteinte des nerfs optiques. Le syndrome de Gougerot-Sjögren peut également débiter par une symptomatologie neurologique. La sarcoïdose pose le problème du diagnostic différentiel autant pour les SEP-RR que les SEP-PP. Les signes sont surtout oculaires et médullaires. Les manifestations périphériques sont cependant beaucoup plus fréquentes.

Le VIH peut se manifester par une symptomatologie rémittente lors de la séroconversion ou à des stades plus avancés. Un cas de NORB bilatérale lors d'une séroconversion est rapporté. L'atteinte du SNC dans la maladie de Lyme est très rare, le tableau de loin le plus fréquent est celui du méningo-radiculite. Dans l'infection précoce, une atteinte du SNC peut s'associer à la méningite alors que dans l'infection persistante, il peut survenir de façon exceptionnelle un tableau d'encéphalomyélite progressive. Dans les atteintes infectieuses, l'IRM n'est pas toujours discriminative et les BOC sont possibles.

IX.3. Formes progressives :

Le diagnostic est plus difficile : l'âge tardif et la coexistence de facteurs de risque cardio-vasculaires rendent l'interprétation de l'IRM délicate. De plus, les manifestations mono symptomatiques, surtout la myélopathie chronique, augmentent les difficultés diagnostiques.

X. TRAITEMENT DE LA SEP :

Avant 1995, aucune molécule n'avait reçu d'accréditation pour le traitement de la SEP. L'autorisation de mise sur le marché (AMM), de la première molécule a eu un impact significatif sur le patient en améliorant sa qualité de vie. La première ligne de traitement s'appuya tout d'abord sur des molécules immunomodulatrices les interférons (IFN) et l'acétate de glatiramère au spectre d'action large. Aujourd'hui encore, malgré une efficacité modérée, ces molécules sont majoritairement utilisées dans le traitement de la SEP. Cela principalement à cause d'une balance bénéfique/risque largement en leur faveur. Cependant, les connaissances scientifiques actuelles sur les mécanismes impliqués dans la pathogénie de la SEP ont permis d'envisager de nouvelles cibles biologiques.

X.1. Les traitements de fond :

A l'heure actuelle, 6 agents sont utilisés dans le traitement des formes SEP-RR : 3 préparations différentes d'IFN beta (Betaferon[®], Avonex[®] et Rebif[®]), l'acétate de glatiramère (Copaxone[®]), l'anticorps monoclonal natalizumab (Tysabri[®]) et enfin la mitoxantrone (Elsep[®]).

X.1.1. les immunomodulateurs :

X.1.1.1 L'interféron bêta :

L'IFN beta naturel est produit par divers types de cellules dont les fibroblastes et les macrophages. C'est une glycoprotéine constituée de 166 acides aminés. Les techniques de recombinaison génétique ont permis d'obtenir des IFN beta recombinants dont la similitude avec la protéine humaine est supérieure car faisant appel aux cellules mammifères et permettant d'obtenir des molécules glycosylées.

L'IFN beta a démontré son efficacité dans de nombreux essais cliniques. C'est en 1995 que cette molécule obtint une AMM pour le traitement des formes SEP-RR. A l'heure actuelle, il existe 3 formulations différentes :

l'IFN beta-1b injecté en sous-cutané (Betaferon[®]), 250 mg
l'IFN beta-1a injecté en intramusculaire (Avonex[®]) 30 µg
l'IFN beta-1a injecté en sous-cutané (Rebif[®]) 44 µg et 22 µg.

.Mécanisme d'action des interférons et de l'acétate de glatiramère

L'interféron-bêta-1b se distingue biochimiquement de l'interféron-bêta-1a par la présence d'un acide aminé substitué et par sa forme non glycosylée. Les interférons ont un mécanisme d'action commun mais leur dose et la fréquence d'administration varient d'un médicament à l'autre.

L'acétate de glatiramère est un composé de 4 acides aminés (glycine, alanine, lysine, tyrosine) et partage en partie une structure commune avec la protéine basique de la myéline, potentiel antigène impliqué dans la physiopathologie de la SEP.

.Mécanismes d'action et effets biologiques des IFN beta dans la SEP

Ni les protéines spécifiques induites par les IFN beta dans la SEP, ni le mécanisme d'action ne sont parfaitement connus ; celui-ci reposant probablement sur ces effets immunomodulateurs. Certains effets sont toutefois admis. Les IFN de type I comme les IFN beta 1a stimulent les cellules T suppressives non spécifiques [102], et inhibent l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II induite par l'IFN gamma dans certains types de cellules (par exemple les astrocytes), diminuant ainsi l'activation des lymph T [103]. Les IFN de type I inhibent en outre la synthèse d'IFN gamma et donc indirectement diminuent l'activation macrophagique et la synthèse de TNF alpha.

D'autres données témoignent que les IFN beta peuvent induire la synthèse de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL 10 et ainsi restaurer partiellement la balance TH 1/TH 2. Plus récemment, une augmentation de l'effet cytopathique des lymph Natural killer a été démontrée. Les IFN bêta exercent leurs effets biologiques en se fixant sur des récepteurs spécifiques aux IFN de type I. De très nombreux gènes sont surexprimés.

. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des IFN bêta

Les trois IFN bêta ayant obtenu l'AMM ont des propriétés pharmacocinétiques légèrement différentes tenant compte des différences de structure, mais aussi de voie d'administration et de composition des produits

Après une injection par voie intramusculaire(IM) de 60 µg d'IFN bêta la (Avonex[®]), l'activité antivirale dans le sérum atteint son maximum au bout de cinq à dix heures, puis elle diminue à une vitesse correspondant à une demi-vie d'élimination de dix heures. Avec Avonex[®], l'exposition systémique déterminée à partir des valeurs de l'aire sous la courbe et de la Concentration maximale, est plus importante après administration IM qu'après injection sous-cutanée (S/C), avec une biodisponibilité environ trois fois plus importante. Les études évaluant les effets biologiques du Rebif[®] ont par exemple montré que par voie S/C, il était nécessaire d'injecter le Rebif[®] tous les deux jours pour maintenir un taux élevé des mêmes marqueurs biologiques.

. Synthèse des études publiées avec les IFN bêta dans les formes rémittentes de SEP

Les analyses comparatives des différentes études doivent être faites avec prudence car les critères d'inclusion, les voies d'administration et les objectifs primaires n'étaient pas les mêmes. Les études ont utilisé EDSS, comme marqueur d'évolution de la maladie. Cette échelle, bien qu'admise par tous, ne reflète qu'imparfaitement ce qui est dénommé sous le terme de handicap.

Les résultats des trois grandes études cliniques de phase III indépendantes réalisées en double aveugle contre placebo permettent d'affirmer que ces IFN beta sont actifs dans les formes rémittentes en diminuant le taux de poussées et en diminuant le risque de progression du handicap [104]. Ces IFN beta diminuent également l'évolution de la charge lésionnelle sur les séquences pondérées en T2 et le nombre de nouvelles lésions actives. Les principaux résultats de ces trois études sont résumés dans le tableau II.

Considérant les résultats des différentes études, l'AMM a été donnée pour le Betaferon[®] et le Rebif[®] lorsque les patients ont présenté deux poussées. Lors des deux dernières années et pour Avonex[®] lorsque les patients ont fait deux poussées lors des trois dernières années. Aucune étude en double aveugle et durant une période suffisante n'a été publiée comparant les trois produits, ni un IFN bêta à l'acétate de glatiramer (Copaxone[®]). Il est donc impossible d'affirmer qu'un IFN bêta est supérieur à un autre même si des études récentes : études EVIDENCE, comparant Avonex[®] et Rebif[®] 44 ùg et INCOMIN, comparant Avonex[®] et Betaferon[®]) ont apporté quelques arguments en faveur d'un effet-dose notamment quant aux délais de survenue de la poussée suivante ou sur des données d'imagerie.

L'étude évaluant l'intérêt du Rebif[®] a été poursuivie deux ans supplémentaires, les patients du groupe placebo étant à nouveau randomisés dans les groupes 22 ùg et 44 ùg. Sur un certain nombre de paramètres (taux de poussées, nombre de patients majorant leur handicap apprécié par l'EDSS, données IRM...), la dose de 44 ùg était supérieure à la dose de 22 ùg [105]. Il est très probable qu'il existe un effet-seuil d'efficacité à partir duquel l'augmentation des doses ou l'augmentation de fréquence des injections, ne sont plus utiles. Le choix repose donc sur les différences de prescription : fréquence des injections, préférence de la voie S/C par rapport à la voie IM, utilisation d'un stylo-injecteur pour le Rebif[®] et le Bétaferon[®].

Indications des immunomodulateurs

-Après une première poussée :

Plus récemment les interférons-bêta ont montré leur intérêt dans la prévention des rechutes après un premier événement neurologique démyélinisant (tableau 2).

Les études CHAMPS [106]. (interféron-bêta-1a Avonex[®]) et BENEFIT [107]. Interféron-bêta-1b (Bétaféron[®], Extavia[®]) ont montré le bénéfice des traitements précoces par interféron après un premier événement neurologique évocateur de SEP (CIS). L'étude PRECISE [108], confirme l'intérêt d'un traitement immunomodulateurs précoce. Les résultats de ces études montrent une réduction du risque de second événement de 44 à 55 % en fonction des études. Il existe également un effet positif sur l'IRM avec une réduction dans le groupe traité par rapport au placebo du nombre de nouvelles lésions.

L'influence des immuno-modulateurs sur le handicap à moyen terme est suggérée par des études observationnelles mais reste à confirmer. Il en est de même pour le délai de survenue de la phase secondairement progressive de la maladie.

-Dans les formes rémittentes :

Les études qui ont conduit à la commercialisation des traitements immuno-modulateurs dans la SEP ont montré un effet à court terme sur les paramètres de l'inflammation mesurés cliniquement par la fréquence des poussées et radiologiquement par la charge lésionnelle en IRM, mais leur impact à long terme sur l'évolution du handicap neurologique n'a pas encore été démontré.

Le niveau de preuve de l'efficacité des INF bêta dans les formes rémittentes est basé sur 3 études de phase III toutes conduites sur une période de 2 ans (QUASIM, BECOME) [110], REGARD[111] et BEYOND[112]. Ils diminuent d'environ 30 % la fréquence des poussées et réduisent le nombre de nouvelles lésions en IRM.

Une étude multicentrique se proposa d'évaluer l'effet de l'injection S/C d'IFN beta-1b à deux doses différentes (1,6 et 8 millions d'unités) comparé à un placebo [104]. Les deux doses d'IFNbeta -1a réduisirent le nombre de poussées, avec un effet plus prononcé pour le plus fort dosage (taux annuel moyen de poussées : 1,22 et 0,96 pour 1,6 et 8 millions d'unités respectivement), par rapport au placebo (1,44) dès la première année, ce qui correspond à une réduction de 33% pour la plus forte dose.

Cette étude démontra ainsi un effet dose de l'IFNb dans le traitement de la maladie. Cet effet bénéfique sur l'évolution de la maladie était maintenu jusqu'à la 5ème année mais sans atteindre une significativité statistique certainement dû à la forte diminution de l'effectif de patients ayant poursuivi l'étude). De plus, une absence d'évolutivité des signes radiologiques de la maladie fut perçue suite à l'administration d'IFNb-1b. Enfin, la plus forte dose d'IFNb-1b démontra un effet bénéfique sur la progression du handicap, un effet n'atteignant toutefois pas la significativité statistique.

Une étude similaire fut conduite afin d'apprécier l'effet d'un traitement par l'IFNb-1a injecté en IM, chaque semaine, à 6 MUI [113]. Ce travail fut arrêté plus tôt que prévu car seulement 57% des patients complétèrent les 2 ans de suivi. Cependant, une estimation du pourcentage de patients présentant une progression du handicap suggéra un effet bénéfique de l'IFNb-1a (21,9%) par rapport au placebo (34,9%). Par ailleurs, il fut observé une baisse significative du nombre de poussées annuelles d'environ 20% pour l'IFNb-1a par rapport au placebo (taux annuel moyen de poussées : 0,82 contre 0,67).

Une nouvelle analyse des données, réalisée avec des critères cliniques plus stricts, montra un effet bénéfique robuste de l'IFNb-1a sur la progression du handicap dans la SEP [114].

Enfin, l'efficacité de la dernière formulation d'IFNb fut étudiée sur deux ans. Le traitement reposait sur une injection S/C, trois fois par semaine, d'IFNb-1a à deux doses, 6 et 12 MUI [116]. La plus forte dose d'IFNb-1a réduisit de 33% le nombre moyen de poussées par rapport au placebo (taux annuel moyen de poussées : 1,73 contre 2,56). De plus, des améliorations furent observées sur le plan radiologique suite à l'administration d'IFNb-1a comparé au placebo. Après deux ans de traitement, le nombre de lésions actives était lui aussi diminué (réduction de 67% et 78% pour 6 et 12 millions d'unités respectivement).

- Dans les formes progressives :

Alors que l'efficacité de l'IFNb dans le traitement des formes SEP-RR est largement démontrée, son efficacité dans les formes SEP-SP semble beaucoup moins évidente. Il semblerait que le traitement par l'IFNb ainsi que l'IFNbeta en S/C soit efficace uniquement au début de la conversion de la forme SEP-RR vers la forme SEP-PS, c'est-à-dire au moment où la maladie présente encore une activité inflammatoire.

L'utilité de l'IFNb chez les patients ayant une forme SEP-SP ne présentant plus de poussées est encore incertaine. En revanche, aucune efficacité n'a été montrée sur la pente d'aggravation progressive.

Après la publication de *l'European Study Group on interferon beta 1b in secondary progressive multiple sclerosis*, l'emploi du Bétaferon[®] a été étendu dans la SEP-PS. Sept cent dix-huit patients ont été inclus, randomisés en double aveugle contre placebo.

Les résultats de cette étude étaient très positifs tant sur la diminution de fréquence des poussées surajoutées que sur la progression du handicap même chez les patients inclus à un stade où les possibilités de déambulation étaient déjà fort limitées. L'effet sur les patients incapables de marcher (EDSS > 6,5) n'a pas été étudié. Le Bétaferon[®] s'administre également dans cette indication la dose de 8 MUI un jour sur deux par voie S/C.

Trois autres études, évaluant les différents IFN beta, dont une seule a été pour l'instant publiée [117]. Elles n'ont pas confirmé ces résultats encourageants avec une absence d'efficacité sur la progression du handicap lorsqu'il était mesuré par l'échelle EDSS. Par contre dans ces études, l'évolution du taux de poussées et des lésions IRM était favorablement influencée par le traitement. Une analyse détaillée des populations incluses dans ces différentes études permet d'expliquer ces résultats discordants. En effet, les patients inclus dans l'étude positive étaient, par rapport aux patients des autres études, plus jeunes, faisaient globalement davantage de poussées et étaient entrés dans la phase progressive depuis moins longtemps.

Globalement, il est admis que l'impact des IFN bêta dans cette forme SEP-PS est modeste. Pour certains l'utilisation de l'IFN bêta lb Bétaféron® et le Rebif®, ont obtenu l'AMM dans cette forme, doivent être réservés aux patients faisant encore des poussées surajoutées. Ces résultats corroborent les données démontrant l'impact des IFN bêta sur la composante inflammatoire de la maladie.

. Effets secondaires :

- Atteinte hématologique et du système lymphatique : à type de leucopénie ,lymphopénie ,neutropénie ,thrombocytopénie ,anémie ,plus rarement ,un purpura thrombocytopenique thrombotique (PTT) ,et une syndrome hémolytique et urémique (SHU).
 - Atteinte endocrinienne : un dysfonctionnement thyroïdien le plus souvent à type d'hypo ou d'hyperthyroïdie.
 - Atteinte gastro-intestinale : à type de diarrhée, de vomissements et de nausées.
 - Atteinte psychiatrique : à type de dépression, d'insomnie plus rarement une tentative de suicide.
 - Atteinte du système nerveux : céphalées, convulsions, troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de SEP.
 - Atteinte respiratoire, thoracique et médiastinale : dyspnée.
 - Atteinte musculo-squelettique et systémique : à type de myalgies et d'arthralgies.
 - Atteinte du système immunitaire : à type de réactions anaphylactiques.
 - Atteinte de la peau et du tissu sous cutané :les plus fréquentes sont à type de prurit d'éruptions cutanées d'éruptions érythémateuses, et d'éruption maculo-papuleuses, d'une façon indéterminée on peut retrouver un angi-oedème, un urticaire, un érythème polymorphe, des réactions cutanées de type érythème polymorphe, un syndrome de Stevens Johnson, et une chute de cheveux.
 - Atteinte vasculaire : à type d'événements thrombo-emboliques.
 - Atteinte hépatobiliaire : à type d'hépatite associée ou non à un ictère.
-
- Des troubles généraux et anomalies au site d'administration pour la

voie S/C : les signes les plus fréquents sont une inflammation aux sites d'injections, une réaction aux sites d'injections, un syndrome pseudo grippal, douleur aux sites d'injections, asthénie, frissons, fièvre, syndrome pseudogrippal, alors que la nécrose et les tuméfactions aux sites d'injection, sont plus rares.

. Les contre-indications :

La grossesse, l'allaitement, l'épilepsie non stabilisée par un traitement, l'insuffisance hépatique ou les antécédents dépressifs graves ou la dépression en cours d'évolution.

VI.1.2 L'acétate de glatiramère : GA

C'est un polypeptide synthétique, de masse moléculaire comprise entre 4 700 et 11 000 Daltons, composé d'une succession aléatoire de 4 acides aminés. Ce copolymère fut découvert en 1960 lors d'études sur les propriétés immunologiques développées pour mimer la protéine basique de la myéline. Le copolymère 1 (GA), n'induisait pas d'EAE chez l'animal. Au contraire, il prévenait et diminuait la sévérité de la maladie. En 1991, la production du GA fut standardisée et c'est en 1996 que la molécule fut approuvée par la FDA dans le traitement des formes SEP-RR. Le traitement de la SEP par le GA consiste en des injections S/C quotidiennes de 20 mg de GA.

Une importante étude multicentrique suivit, pendant au moins 2 ans, des patients SEP traités par du GA afin de comparer son effet à un placebo [118]. Il fut alors prouvé que le GA diminuait significativement le nombre de poussées (29%) mais n'avait que peu d'effet sur la progression du handicap. Par ailleurs, cette amélioration clinique corrélait avec une réduction de l'inflammation, évaluée par IRM [119]. En effet, l'imagerie révéla une diminution plus importante du nombre de lésions chez les patients traités au GA par rapport à ceux traités avec le placebo (diminution de 29%). Ceci fut renforcé par l'observation d'une réduction de l'étendue des lésions et de leur émergence.

Une autre étude confirma que le traitement par le GA diminuait la progression du handicap ainsi que le nombre de poussées après un suivi sur 22 ans. De plus, elle permit d'apprécier la sûreté du produit [120]. Le GA est une molécule généralement bien supportée par le patient entraînant toutefois des réactions au site d'injection (rougeur, gonflement).

Tableau II: Description des 4 immunomodulateurs disponibles dans le traitement de la SEP [5].

	Betaferon® IFNbeta -1b	Avonex® IFN beta-1a	Rebif® IFN beta-1a	opaxone ® acétate de glatiram ère
Séquences d'acides aminés	INF beta avec substitution d'une serine par une cystéine	INFnaturel	INF naturel	
posologie	S/C	30ùg 6MUI	44et 22ùg 6et 12 MUI	20mg
Voie d'administration	S/C	IM	S/C	S/C
Fréquence	Tous les deux jours	1fois /semaine	3fois /semaine	1fois /jour

MUI : million d'unités internationales. S/C : sous cutanée. IM : intra musculaire.

VI.1.2. les immunosuppresseurs :

-la mitoxantrone :MTX

La MTX a une action immunomodulatrice : elle inhibe la sécrétion de cytokines inflammatoires telles que INF- beta, le TNF et IL-2. Depuis 2000, la MTX est la seule molécule approuvée aux EUA et dans certains pays européens comme traitement des formes progressives de SEP (SEP-SP, SEP-PP) et des formes SEP-RR évoluant rapidement [121].

Plusieurs études cliniques, réalisées à différentes phases du processus d'autorisation de la MTX comme traitement de la SEP, confirment son efficacité. Dans le traitement de la SEP, trois essais randomisés contrôlés [122], ont montré l'impact clinique de ce traitement sur la fréquence des poussées, la progression du handicap ainsi que son impact sur l'accumulation de lésions actives en IRM pendant la période de traitement qui variait de 6 mois à 24 mois.

En France l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) a approuvé l'utilisation de la mitoxantrone (Elsep[®]) est utilisée, en perfusions mensuelles pendant 6 mois à la posologie de 12 mg/m², dans les formes agressives de SEP définies comme suit : survenue d'au moins deux poussées avec séquelles ou d'une aggravation de deux points d'EDSS dans les 12 mois précédant l'initiation du traitement et présence d'au moins une lésion IRM prenant le gadolinium dans les trois mois précédant le début du traitement.

L'observation radiologique indiqua que la MTX diminuait le nombre de lésions présentes dans le SNC par rapport au placebo. Par ailleurs, il fut observé de manière significative ou non, une diminution du nombre de lésions inflammatoires. L'efficacité de cette molécule fut prouvée à la fois dans le traitement des formes SEP-RR agressives, et dans celui des formes SEP-PS.

In vitro, la MTX inhibe la maturation des cellules dendritiques et la prolifération des lymphocytes activés. Ce mécanisme semble principalement être la conséquence de l'apoptose induite par la MTX sur les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les lymphocytes B. Par ailleurs, un autre mécanisme d'action de la MTX serait d'inhiber les capacités migratoires des lymphocytes T CD4+, des T CD8+ et des monocytes. Ainsi, la MTX inhiberait l'expression de métallo protéases par ces cellules inflammatoires ce qui empêcherait leur entrée dans le SNC et leur migration à l'intérieur du tissu.

Effets secondaires de la MTX

L'utilisation de la MTX présente des risques délétères cumulés tels que des risques d'infections et cardiaques augmentés. En effet, des patients ayant reçu une dose cumulative de MTX inférieure à 100 mg/m² ont moins de risque d'avoir des dysfonctions cardiaques (mesuré par la fraction d'éjection ventriculaire) que des patients ayant dépassé ce seuil (pourcentage de risque égal à 1,8% pour moins de 100 mg/m² par rapport à 5% pour plus de 100 mg/m²) [12]. Même si, dans cette étude, l'analyse statistique par régression ne démontra pas de relation significative entre la quantité de MTX accumulée et l'incidence des dysfonctions cardiaques, il est aujourd'hui conseillé de ne pas dépasser une dose cumulative de MTX équivalente à 140 mg/m², ou une durée de traitement supérieure à 3 ans.

- La Toxicité hématologique : une leucopénie peut survenir après chaque administration. Elle est généralement transitoire avec un nombre de leucocytes le plus bas vers le 10ème jour et une récupération spontanée vers le 20ème jour. Il peut se produire une thrombocytopenie également réversible.

- Des leucémies aiguës myéloïdes, dans certains cas fatales, ont été rapportées sous MTX.

- Toxicité cardiaque : des anomalies de l'ECG ont été observées. Il a été rapporté des insuffisances cardiaques congestives avec fonction d'éjection ventriculaire gauche en dessous de la valeur limite basse de 50%. Une surveillance de la fonction cardiaque doit être effectuée régulièrement.

- Des aménorrhées secondaires, souvent définitives, chez les femmes de plus de 35 ans et des ménorragies ont été observées.

- Toxicité digestive : les nausées et vomissements sont de faible intensité et transitoires.

- Alopecie : si elle se produit, elle est généralement modérée et réversible à l'arrêt du traitement.

-Le cyclophosphamide :CY

C'est un agent alkylant utilisé en cancérologie pour ses capacités antimitotiques et dans le traitement des maladies auto- immunes en tant qu'immunosuppresseur non spécifique agissant sur les fonctions des lymph B et T . L'utilisation du Cy dans la SEP repose sur sa capacité à diminuer la réponse de type Th1 pro-inflammatoire au profit d'une réponse Th2/Th3.

En 1975, dans une étude non contrôlée en ouvert, 68% des patients traités porteurs d'une SEP-PS ont été stabilisés après une courte cure de Cy pendant un à cinq ans [124]. En 1993, Weiner et al. De la North east Cooperative Multiple Sclerosis Treatment [125] rapportent les résultats favorables sur le handicap.

Plusieurs études en ouvert ont montré chez des patients ayant des SEP aggravées dans les mois précédant le traitement, une stabilité, voir une amélioration du score de handicap à un an pour une étude [126] et à deux ans pour une autre [127]. Des résultats positifs sur la réduction des lésions prenant le gadolinium ainsi qu'une stabilité clinique ont été rapportés [128].

Plus récemment, d'autres études ont montré des résultats positifs dans des formes de SEP agressives échappant aux immunomodulateurs [129]. Le Cy,a un niveau de preuve d'efficacité moindre que la MTX, apparaît comme une alternative moins toxique et mieux tolérée que cette dernière dans les formes rémittentes agressives de la maladie .Son efficacité dans les formes progressives de la maladie, sans poussée surajoutée et sans activité IRM, reste à démontrer.

- Autres traitements immunosuppresseurs :

L'azathioprine est le premier traitement de fond à avoir été proposé dans la SEP. Des études suggèrent qu'il serait efficace sur la fréquence des poussées à la dose de 2,5 mg/kg/j, mais sans effet sur le handicap. Elle est progressivement remplacée par le mycophénolate mofétil (Cellcept®), immunosuppresseur plus récent, et mieux toléré.

Le méthotrexate est le plus souvent proposé à la dose de 7,5 mg/semaine sur la base d'une étude réalisée à partir d'un petit effectif et qui suggère un discret effet sur la progression du handicap dans les formes progressives de SEP. L'absence en pratique courante d'efficacité clinique explique l'utilisation exceptionnelle de ce traitement

VI.1.3. L'anticorps monoclonal natalizumab.

Le natalizumab fait partie de ces nouveaux traitements utilisés dans la SEP qui ont une action très spécifique. C'est un anticorps recombinant humanisé dirigé contre une intégrine présente à la surface des leucocytes. Autorisé aux EUA en novembre 2004, le natalizumab fut rapidement retiré du marché en février 2005 après que 2 patients aient développé une leuco encéphalopathie multifocale progressive (**LEMP**). En 2006, cet anticorps fut de nouveau autorisé aux EUA et en Europe dans le traitement des SEP-RR chez les patients ne tolérant pas les immuno-modulateurs traditionnels [130].

Le traitement par natalizumab consiste en des injections intraveineuses(IV) mensuelles de l'anticorps. Deux études cliniques de phase III, l'étude AFFIRM [131] et l'étude SENTINEL [132], confirmèrent l'excellente efficacité du natalizumab dans le traitement des formes SEP-RR.

Le natalizumab diminuait significativement la progression du handicap, mais aussi le taux annuel de poussées de 68%. Le nombre de patients n'ayant pas présenté de poussées était plus important dans le groupe traité par le natalizumab que dans le groupe traité avec le placebo (77% contre 56%). Par ailleurs, sur 2 ans, cet anticorps réduisait de 83% l'apparition de nouvelles lésions dans le SNC et de 92% l'apparition de lésions inflammatoires par rapport au placebo [131].

Des résultats cliniques et radiologiques comparables furent obtenus avec la thérapie combinant l'IFNb et le natalizumab. Par ailleurs, il fut confirmé que la thérapie par ces deux agents était plus efficace qu'une monothérapie par IFNb.

X.2. Traitement des poussées

Le traitement des poussées repose sur les corticoïdes. Sur la base des résultats de l'optic neuritis treatment trial (ONTT), étude évaluant le bénéfice des corticoïdes intraveineuses versus corticoïdes ou placebo par voie orale dans le traitement des névrites optiques [134] et qui montrait une efficacité de la voie IV sur le délai de récupération des symptômes, l'intérêt de la méthylprednisolone en perfusions à la dose de 1 g/j pendant trois à cinq jours [135] est le traitement des poussées de référence recommandé par la conférence de consensus. Le recours à un relais par voie orale n'est pas systématique et son intérêt reste débattu.

Les Formes progressives primaires

Les traitements de fond actuellement proposés dans la SEP sont principalement orientés vers un effet anti-inflammatoire global. Il n'existe à ce jour aucun traitement ayant reçu une autorisation d'utilisation concernant les formes progressives primaires. En particulier, les rares études réalisées avec les interférons bêta et l'acétate de glatiramère se sont avérées sans efficacité. Le recours aux traitements immunosuppresseurs (cyclophosphamide, méthotrexate, mitoxantrone, aziathioprine, mycophénolate mofétil) reste hors cadre de toute autorisation officielle.

X.3. Les molécules en développement

Les traitements en cours d'évaluation dans la SEP sont très nombreux, ils visent surtout à agir sur la composante inflammatoire.. Il s'agit de molécules per os (fingolimod, tériflunomide, laquinimod, diméthylfumarate) ou d'anticorps monoclonaux (alemtuzumab, daclizumab, rituximab). Les molécules en cours de phase I/II sont également très nombreuses : la vaccination par les cellules lymphocytes T auto-réactifs, la vaccination par des protéines de la myéline, les vaccins ADN, les agonistes du VLA-4 par voie orale ou S/C.

D'autres molécules pouvant agir sur la remyélinisation ou le processus dégénératifs sont dans des phases exploratoires (anticorps monoclonaux dirigés contre les molécules inhibitrices de la repousse axonale ou contre les molécules inhibant la différenciation des précurseurs oligodendrocytaires, molécules agissant sur les canaux sodiques, transplantation de cellules souches).

X.4 .Traitements symptomatiques

Il repose sur une prise en charge spécifique associant des médicaments et des techniques de rééducation. L'apparition concomitante, au cours de l'évolution de la maladie de plusieurs symptômes impose une coordination entre les différentes spécialités impliquées dans la prise en charge de ces symptômes. Les consultations multidisciplinaires qui proposent au cours d'un même temps et dans un même lieu l'intervention de plusieurs spécialistes apportent une solution efficace à la prise en charge des symptômes de la maladie et permettent d'améliorer la qualité de vie des patients.

- Les douleurs

La SEP s'accompagne fréquemment de douleurs. Certaines sont liées directement au processus lésionnel ,d'autres sont les conséquences indirectes de la maladie.Ces douleurs aggravent l'handicap de ces patients en particulier sur le plan professionnel et altèrent la qualité de vie des patients [136].Le traitement des douleurs neuropathiques paroxystiques en particulier la névralgie trigémينية repose sur les antiépileptiques .Le traitement des douleurs neuropathiques continues repose sur les tricycliques, le tramadol ,certains antiépileptiques,et parfois les opiacés .

La pregabaline a montré récemment son efficacité dans les douleurs neuropathiques centrales d'origine médullaire. Les carabinoïdes ont fait l'objet d'études récentes.

Les crises toniques douloureuses sont traitées essentiellement par les antiépileptiques. Les douleurs des poussées sont traitées par les corticoïdes [137]. Les douleurs liées à la spasticité nécessitent des thérapeutiques spécifiques anti-spastiques générales ou locales et peuvent dans certains cas relever de l'administration de baclofène par pompe intrathécale.

- **La Spasticité :**

Les médicaments utilisés pour le traitement de la spasticité sont le baclofène (lioresal), dantrolène (Dantrium) et les benzodiazépines. Les antiépileptiques en agissant sur la composante douloureuse de la spasticité peuvent être utiles. À ces traitements généraux, il peut être associé des traitements locaux par injection de toxine botulique. L'administration de baclofène par voie intrathécale au moyen d'une pompe [138] ou des solutions chirurgicales plus radicales (neurotomie, radicotomie. . .) peuvent être aussi proposées à des stades évolués de la maladie.

- **La Fatigue :**

Plus de deux tiers des patients atteints se déclarent fatigués et la majorité d'entre eux considère ce symptôme comme un handicap à part entière. Dans près de 20 % des cas, elle inaugure et accompagne une poussée. Le traitement de ce symptôme repose sur la prise en charge de toutes ses dimensions (physiques, cognitives, psychosociale). La fatigue liée aux poussées est le plus souvent efficacement traitée par la MP en IV. La fatigue chronique est en revanche plus difficile à traiter.

Les médicaments utilisés sont l'amantadine (Mantadix) (200 mg/j) qui améliorerait la fatigue dans 30 % des cas, la 3-4 diaminopyridine (100 mg/j) actuellement en cours d'évaluation. Le modafinil (Modiodal) peut être proposé.

- Les troubles vésico-sphinctériens et genitosexuels :

Le traitement des troubles urinaires a pour objectif d'assurer la continence et de maintenir une vidange vésicale complète. Un bon contrôle de la fonction vésicale améliore le confort, prévient les infections urinaires à répétition et préserve la fonction vésico-rénale.

Les troubles de la continence, en rapport avec une hyperactivité du détrusor et responsable de mictions impérieuses, de fuites urinaires ou de pollakiurie sont efficacement améliorés par les traitements anti-cholinergiques (oxybutynine), trospium (Ceris). En cas d'inefficacité de ces traitements oraux des injections de toxine botulique dans le détrusor peuvent être proposées.

Les troubles de la vidange vésicale, en rapport avec une hypertonie du sphincter lisse de l'urètre et responsable d'une dysurie ou d'une rétention urinaire sont améliorés par les alpha-bloquants (alfuzosine, tamsulosine).

Les troubles de la continence et de la vidange vésicale peuvent coexister chez un même individu justifiant dans ce cas l'association de différentes classes thérapeutiques. Pour adapter au mieux la thérapeutique, l'évaluation urodynamique est recommandée avant l'instauration des traitements et doit être renouvelée régulièrement au cours du suivi.

Le traitement de la constipation repose sur des mesures diététiques et les laxatifs. En cas de dyschésie anale, des suppositoires à dégagement gazeux de type Eductyl (potassium tartrate acide + bicarbonate de sodium) peuvent être utiles.

Les troubles génitaux sont fréquents au cours de cette affection. Chez la femme le traitement vise à améliorer les douleurs, les troubles de la sensibilité et la lubrification vaginale. Chez l'homme les troubles de l'érection peuvent être traités par voie orale par le sildéfanil (Viagra), tadalafil (Cialis) ou par injection intra-caverneuse de papavérine ou des dispositifs locaux plus spécifiques.

- **La Rééducation fonctionnelle :**

La rééducation fait partie des traitements proposés et son efficacité semble maintenant établie .Les différentes modalités de prise en charge sont possibles :hospitalisation ou à domicile ,impliquant de nombreux professionnels de santé (kinésithérapeute ,ergothérapeute ,orthophoniste ,infirmière ,orthoptiste ...) dont la coordination est assurée par le neurologue et/ou le médecin de rééducation.

La rééducation fait donc partie des traitements proposés et son efficacité semble maintenant établie .Les différentes modalités de prise en charge sont possibles :hospitalisation ou à domicile ,impliquant de nombreux professionnels de santé (kinésithérapeute ,ergothérapeute ,orthophoniste ,infirmière ,orthoptiste ...) dont la coordination est assurée par le neurologue et/ou le médecin de rééducation.

Les programmes sont le plus souvent pluridisciplinaires associant des techniques de rééducation spécifique et des exercices plus fonctionnels de réentraînement à l'effort [139].La rééducation ne devrait plus se limiter à la prise en charge des patients avec un handicap sévère, mais être proposée plus tôt afin d'avoir une action préventive sur les symptômes et leurs conséquences.

CHAPITRE II : BILAN DE L'ETUDE

I. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

La SEP est la première cause de handicap moteur acquis chez l'adulte jeune, et constitue un véritable problème de santé publique

➤ **Par sa prévalence :**

La SEP touche environ 2,5 millions de personnes dans le monde entre l'âge de 20 à 40 ans. Elle peut affecter de manière considérable et néfaste la qualité de vie d'un adulte jeune à une étape importante de sa vie personnelle et professionnelle, elle est associée à des coûts élevés en particulier pour les patients et leurs familles ainsi que la société en général.

La prévalence moyenne de la SEP dans le monde est estimée à 30/100 000 h, valeur approximative, après des études effectuées dans 122 pays, diffusée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et la Fédération internationale de la sclérose en plaques (MSIF) (OMS et MSIF, 2008)

La répartition inégale de la SEP dans le monde fait jouer un rôle important aux données épidémiologiques, même si celles-ci ne sont pas toujours bien évaluées. La répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme. La prévalence croît dans chaque hémisphère, lorsqu'on s'éloigne de l'équateur vers les pôles. En 1980, Kurtzke[367], a identifié trois zones :

- Une zone de forte prévalence (zone à haut risque), où les taux sont supérieurs à 30/100.000, et se situe au-dessus de 40° de latitude Nord et de 30° de latitude Sud. Cette zone comporte certaines régions du Nord de l'Écosse, de Scandinavie et du Canada les taux de prévalence atteignent **200/100.000 h**.
- Une zone de moyenne prévalence (zone de moyen risque) correspond au Sud de l'Europe et au pourtour Méditerranéen, au Sud des États-Unis et de l'Australie, où la prévalence est estimée entre **5 et 30/100 000 h**.
- Une zone de faible prévalence (zone de faible risque) où les taux sont inférieurs à **5/100 000 h**, comprend l'Asie et l'Afrique.

Il existe des fortes disparités régionales, comme le montrent les études épidémiologiques en Sicile et en Sardaigne, objectivant des chiffres supérieurs à ceux de la zone méditerranéenne. Ainsi, au sein d'une zone donnée, la prévalence n'est pas toujours homogène : faible prévalence chez les Japonais vivant au Japon ou aux Etats-Unis, faible prévalence chez les gitans en Hongrie, prévalence différente selon l'origine de la population en Afrique du Sud ou en Israël.

Cette hétérogénéité conduit à s'interroger sur le rôle respectif des facteurs ethniques et des facteurs environnementaux dans l'étiologie de la SEP. Certains facteurs conjugués comme la médicalisation émergente dans certains pays, les transitions démographiques voire épidémiologiques font aussi apparaître cette maladie à des taux encore inconnus.

La SEP est une maladie multifactorielle, faisant intervenir des facteurs environnementaux auxquels s'ajoute une prédisposition génétique.

La première étude effectuée sur la SEP en Algérie était faite en 1983 dans un travail de recherche, a classé l'Algérie dans une zone de faible risque. Devant l'accroissement du nombre de malades atteints de SEP, suivis dans notre consultation, nous avons jugé utile d'estimer la prévalence de la SEP dans la région de Tlemcen.

➤ **Par son évolution imprévisible :**

La SEP est une maladie dont l'évolution est très hétérogène .La connaissance de facteurs prédictifs de son évolution est utile au thérapeute pour prendre une décision du traitement et répondre à deux questions :

Qui traiter ?la SEP touche des adultes jeunes à une période importante de leur vie, ou ils doivent prendre des décisions concernant leur avenir professionnel et personnel. L'évolution de la maladie peut être totalement bénigne sans handicap, ou au contraire particulièrement sévère, confinant rapidement au fauteuil roulant .La première question de la personne à qui on annonce le diagnostic est le pronostic individuel .Puis se pose la question d'un traitement de fond, lourd et contraignant ,qui ,de plus, n'est pas dénué d'effets indésirables .Est il éthique de le proposer à des sujets dont la maladie peut être bénigne ?.

Quand traiter ? Le moment de la mise en route d'un traitement immunoactif est actuellement bien codifié : traiter dès la première poussée, un traitement plus précoce pourrait-il améliorer le pronostic.

En répondant à ces questions, on pourra peut-être améliorer la prise en charge, et donc la qualité de vie des patients.

➤ **Par son coût direct :**

Les coûts médicaux directs incluent tous les coûts rencontrés par le patient dans le système de soins, dont les soins hospitaliers, les maisons de santé, les unités de réadaptation en hôpital, les services hospitaliers externes, les services fournis par les médecins, les médicaments prescrits, les tests de diagnostic, les services auxiliaires et les fournitures médicales.

Toutes les études ont montré que la SEP est associée à des coûts médicaux directs élevés, qui varient considérablement selon les pays. Ils varient de 3 200 dollars pour le plus bas au Canada à 22 900 dollars pour le plus haut aux États-Unis.

Une étude sur les coûts directs par personne dans chaque pays a estimé en ajustant les écarts dans les dépenses de santé, dans neuf pays européens analysés par [347], cette approche leur a permis d'évaluer les coûts directs (médicaux et non médicaux) liés à la SEP par personne en 2005, de moins de 10 000 euros (2005) en Estonie à plus de 30 000 euros en Suède.

La plupart des études ont corrélé les coûts directs liés à la SEP au taux d'handicap des patients. Les coûts augmentent selon le degré du handicap. Ils ont montré que les coûts directs associés aux patients avec les degrés de handicap les plus élevés sont généralement de 2,5 à 7 fois supérieurs à ceux associés aux patients avec les degrés les plus faibles [349].

Les coûts non médicaux directs incluent toutes les ressources non médicales utilisées pour soigner les patients, dont les soins à domicile non médicaux payés. Soins non professionnels prodigués par la famille et les amis, soins de jour à un adulte atteint de la maladie, aménagements apportés au logement ou à la voiture, aide à la mobilité (fauteuil roulant), services de transport, nouvelle formation professionnelle. Les coûts non médicaux directs varient de 2 400 dollars pour le plus bas au Canada à 21 600 dollars pour le plus haut en Suède. En Algérie, aucune étude n'a été faite à ce jour estimant le coût direct ou indirect de la SEP.

➤ **Par son retentissement socioprofessionnel :**

La SEP, première cause de handicap moteur acquis chez l'adulte jeune, est la conséquence d'une perte de l'activité professionnelle chez la majorité des patients atteints, en raison du handicap moteur, la fatigue, les troubles cognitifs, de la coordination, du langage, et d'autres aspects de la maladie .L'impact négatif de la SEP sur l'activité professionnelle a été documentée par un ensemble de recherches.

Ces couts inclus les absences à court et à long terme au travail, la réduction des heures de travail, l'aménagement de poste de travail (en général moins bien payé) et une retraite anticipée. Le cout de la perte de l'emploi, varie de 5 600 dollars pour le plus bas en France à 31 000 dollars pour le plus haut en Norvège. Bien que ces chiffres varient selon le degré de handicap, la SEP entraîne une productivité réduite et une perte de revenu substantielle chez les personnes atteintes [348].

➤ **Par sa mortalité précoce**

La SEP est généralement considérée comme une maladie qui génère principalement une certaine morbidité, un handicap, une baisse de la qualité de vie, mais qui n'a pas de grandes répercussions sur l'espérance de vie. Le décès prématuré lié à la SEP ou à ses complications entraîne un coût économique dû à la valeur économique sous-jacente des années de vie en bonne santé qui sont perdues.

Toutefois, de récentes études menées dans plusieurs pays montrent que la SEP a un impact négatif significatif sur l'espérance de vie. Selon ces études, l'espérance de vie serait réduite de 5 à 15 ans. De plus, ces études montrent que le temps moyen de survie des malades est relativement long, de 20 à presque 45 ans à partir de l'apparition des symptômes de la maladie et que la SEP n'est généralement pas mortelle à proprement parler, mais que le décès résulte souvent de lourds handicaps, du vieillissement ou d'autres maladies [350].

➤ **Par son cout incorporel :**

Les études indiquent une diminution des fonctions physiques de 30% pour les formes bénignes de la SEP, de 40% pour les formes modérées et de 50% pour les formes graves. Une baisse de 20% des fonctions sociales peut être identifiée pour les formes bénignes et modérées de la maladie, ce pourcentage passant à 30% pour les formes graves. Les fonctions mentales diminuent d'environ 10% par degré de gravité. Des études montrent que l'impact négatif de la SEP sur la qualité de vie est dû aux troubles cognitifs, au dysfonctionnement vesico-sphinctérien et sexuel [348].

II. OBJECTIFS

Objectif principal :

- Estimer le taux de prévalence de la SEP dans la région de Tlemcen.

Objectifs secondaires :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques ,cliniques et paracliniques de la SEP dans la région de Tlemcen.
- Apprécier la réponse aux différents traitements disponibles au service de neurologie du CHU de Tlemcen.
- Décrire le profil évolutif de la SEP dans la région de Tlemcen en identifiant les facteurs prédictifs précoces de l'évolution vers un handicap important.

III. PATIENTS ET METHODES

III. 1. Situation géographique histoire de la ville de Tlemcen :

III.1.1. Situation géographique de l'Algérie :

L'Algérie est située au nord de l'Afrique, c'est un État du Maghreb bordé au nord par la mer Méditerranée, à l'est par la Tunisie et la Libye, au sud-est par le Niger, au sud-ouest par le Mali et la Mauritanie, à l'ouest par le Maroc et le Sahara occidental. Sur le continent africain, l'Algérie est le premier pays par sa superficie (2 381 741 km²), dont les quatre cinquièmes sont occupés par le Sahara.

L'Algérie se compose de quatre principaux ensembles de reliefs, d'étendue très inégale, qui se succèdent du nord au sud :

- Au nord, le long de la côte méditerranéenne, s'étend l'étroite plaine du Tell algérien. Cette plaine discontinue et de largeur variable (80 km à 190 km) ainsi que les vallées attenantes, abritant la grande majorité des terres agricoles du pays.

- Limitant la plaine côtière au sud, on observe un vaste ensemble de plus hauts reliefs : deux importantes chaînes de montagnes orientées est-ouest (l'Atlas tellien au nord, l'Atlas saharien et le massif des Aurès au sud) encadrent une région de hauts-plateaux désertiques, dont le profil en cuvette explique la présence de nombreux lacs salés (chotts).

- Au sud de l'Atlas saharien s'étend l'immense désert du Sahara qui représente 80% de la superficie de l'Algérie. Deux vastes régions de sables (le Grand Erg occidental et le Grand Erg oriental) constituent les principaux ensembles de reliefs dunaires du désert saharien.

- Enfin, au sud du Sahara s'étend le massif du Hoggar qui est une succession de hauts-plateaux désertiques qui s'élèvent en gradins, dominée dans sa partie centrale par d'imposants reliefs au profil dentelé, qui culminent à 2 908 m au nord de Tamanrasset.

Un climat méditerranéen couvre le Nord, tandis qu'un climat désertique règne sur le Sud.

La population Algérienne, principalement de souches berbère (*amazigh*) et arabe était estimée à environ 37,1 millions d'habitants au 1^{er} Janvier 2012 (Source ONS : office national des statistiques). Elle est concentrée dans le Nord du pays, la zone littorale compte à elle seule plus de 40% de la population totale. Sur le plan administratif, l'Algérie comprend 48 wilayas, divisées en 160 daïras (sous-préfectures) et 1541 communes.

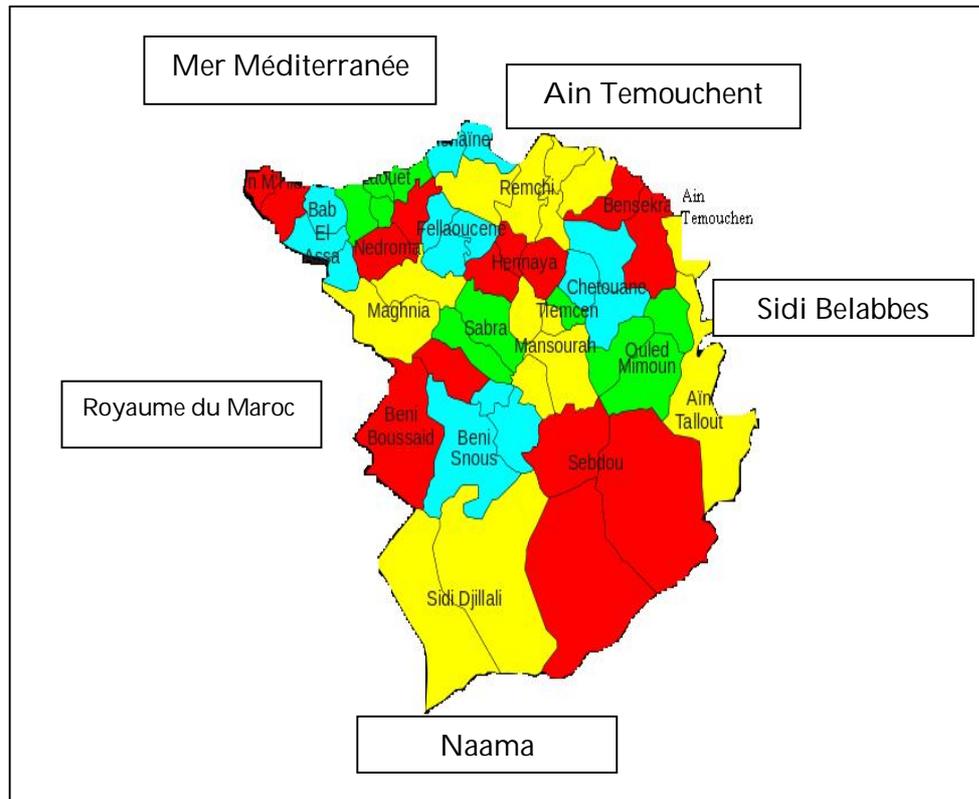
III.1.2.Situation géographique de la ville de Tlemcen :

La wilaya de Tlemcen est située au nord-ouest de l'Algérie, à 520 km au sud-ouest d'Alger, à 140 km au sud-ouest d'Oran et, frontalière du Maroc, à 76 km à l'est de la ville marocaine d'Oujda. Tlemcen, érigée dans l'arrière-pays, est distante de 40 km de la mer Méditerranée.

Elle est bordée au Nord par la Méditerranée, à l'Est par les wilayas d'Ain Temouchent et de Sidi Bel Abbés, au Sud par la wilaya de Naama et, à l'Ouest par la frontière Algéro- Marocaine.

Les reliefs se subdivisent du Nord au Sud en quatre zones principales:

- Une chaîne côtière : les monts de Traras ;
- Une zone de plaines et plateaux, traversée par les vallées de la Tafna et de l'Isser ;
- Une chaîne intérieure de l'atlas Tellien, représentée par les Monts de Tlemcen ;
- Une zone de hauts plateaux appartenant aux hautes plaines Oranaises.



Carte 3: Carte géographique d'Algérie et de Tlemcen.

III.1.3. Histoire de la ville de Tlemcen:

Dans la préhistoire, la proche région de Tlemcen a été habitée à l'époque néolithique , ce dont témoigne la découverte de haches polies dans les grottes de Boudghène ainsi qu'un magnifique polissoir néolithique à Bab El Qarmadin, actuellement conservé au musée de la ville.

Vers 17 après J.-C., Tacfarinas soulève toutes les tribus Gétules (Zénètes) contre la présence romaine ; il meurt dans la région.

À la fin du II^e siècle, au début de l'ère sévérienne, un campus romain est installé sur un piton rocheux qui domine la plaine de Chetouane . Son nom de Pomaria signifie « vergers » en latin .

En 429, les Vandales, un peuple germanique venant d'Andalousie (peuple incriminé dans la propagation de la SEP en Afrique du nord et en Europe), débarquent à l'embouchure de la Moulouya et s'emparent de la Maurétanie, mais ils ne contrôlent que la côte ; une principauté berbère s'érige autour de Pomaria, qui prend alors le nom berbère d'*Agadir* qui signifie « rocher » ou « fort ».

Les Arabes, qui s'étaient installés à partir de 670 en Tunisie, arrivent à Agadir-Tlemcen en 710 et convertissent, en 80 ans la quasi-totalité de la population à l'islam .

III.1.4. Découpage administratif de la wilaya de Tlemcen.

Tlemcen est découpée administrativement en vingt daïras (20) et cinquante trois (53) communes. Sa latitude est de **34°53 Nord**, sa population était estimée à 981 641 habitants (2008), et les habitants de la commune de Tlemcen à 140 158 (selon ONS : office national des statistiques au dernier recensement de 2008).

Situé à 843 mètres d'altitude, le groupement de Tlemcen, d'une superficie de 11 220 hectares, est composée de 3 unités administratives qui sont les agglomérations chef- lieu (communes) de Tlemcen, Chetouane et Mansourah, qui ne représentent que 21% de la superficie totale de la wilaya .

III.2. Type d'étude :

Notre étude est descriptive transversale à visée comparative , s'étendant de 18 février 2008 au 30 novembre 2012 au service de Neurologie du CHU Tlemcen : service de référence la prise en charge de maladies neurologiques en générale et particulièrement la SEP .

Taille de l'échantillon nécessaire :

Pour une l'estimation de la prévalence de la SEP ,un échantillon était calculé en collaboration avec le service d'épidémiologie du CHU Tlemcen selon la formule suivante:

$$n = \varepsilon^2 \frac{p q}{i^2}$$

Rr=1

Prévalence=10 a 20/100000 h

Etude descriptive

Pour $i=\pm 2\%$

$$N=4pq/i^2$$

$$N=4*0,01*(1-0,01)/(0,02)^2$$

$$n=0,04*0,99/0,0004=99$$

- L'application de la formule de détermination de la taille de l'échantillon, en tenant compte des perdus de vue et des non consultants l'échantillon s'étend à 151. Au total 202 patients ont été collectés après quatre années d'étude.

III.3. Population d'étude :

III.3.1. Les critères d'inclusion :

Les sujets atteints de SEP, suivis au service de Neurologie , du CHU Dr Tidjani Damerdji, de Tlemcen.

Pour être inclus dans l'étude les sujets devraient répondre aux critères suivants :

- Patients résidant dans la wilaya de Tlemcen.
- Diagnostic de SEP posé selon les critères de Mc Donald (2005,2010).
- Hospitalisation au moins une fois au service de Neurologie, ou consultation au moins une fois entre 18 février 2008 et 18 novembre 2012.

III.3.2. Les critères de non inclusion :

- Les patients qui ne résident pas dans la région de Tlemcen.
- Diagnostic de SEP ne répondant pas aux critères de Mc Donald (2005,2010).

III.4. Protocole de l'étude :

III.4.1. Etape d'information :

Nous avons informé les neurologues hospitaliers, libéraux ainsi que les ophtalmologues de la région de Tlemcen sur les modalités de l'étude, qui ont collaboré en envoyant toute suspicion de SEP clinique ou radiologique en consultation SEP du service de Neurologie du CHU Tlemcen.

III.4.2.Mode de collecte des données :

La collecte des données était faite par :

- Un questionnaire qui est composé de 2 parties :
 - Une partie relative à l'identification de la personne interrogée, on a fait correspondre à chaque questionnaire un numéro d'ordre unique.
 - Le corps du questionnaire constitué de l'ensemble des volets suivants :

Un volet socio- démographique et économique:
nom, prénom, sexe, âge, situation familiale et niveau d'études, la profession .

Un volet axé sur les antécédents du patient :
La présence de maladie auto- immune, de SEP familiale.

Un volet comportant une évaluation clinique :

- Mode de début : mono, poly symptomatique
- Forme clinique de début : rémittente, progressive
- Signes cliniques de début : groupés en 4 classes :
 - Atteinte de fibres longues : atteinte motrice, sensitive
 - NORB
 - Atteinte du tronc cérébral
 - Autres signes : psychiatriques, vesico-sphinctériens

Un volet comportant une évaluation par aclinique

L'IRM cérébrale et médullaire : siège des lésions, le nombre

Un volet comportant une évaluation thérapeutique

- Déterminer le traitement de fond utilisé
- Les effets secondaires
- Les contrôles biologiques ou autres

Un volet comportant une évaluation de l'évolution

- EDSS à la première et dernière consultation.
- La date de début des poussées
- Le type de l'épisode : première poussée ,deuxième poussée
- Le délai entre la première et deuxième poussée:<2ans (2),2-5ans (1) ,
> 5ans (0).
 - Le nombre de poussées dans les deux premières années de la maladie : aucune poussée(0) ,1poussé(1) ,2poussées (2) ,3poussées(3),>3poussées(4).
 - Le nombre de poussées dans les cinq premières années de la maladie : aucune poussée(0) ,1poussé(1) ,2poussées (2) ,3poussées(3),>3poussées(4).
- Un examen neurologique
 - Localiser le niveau de l'atteinte clinique
 - Déterminer le niveau de handicap par l'échelle EDSS [346].

III.3.3.Recueil des données :

L'étude a porté sur l'ensemble des patients consultant au service de Neurologie du CHU Tlemcen qui porte le diagnostic de SEP.

Lors de la première visite, sont pris en considération :

- les paramètres démographiques :le sexe, l'âge de début de la maladie, les antécédents personnels et familiaux de SEP.
- les paramètres cliniques :la date début de la maladie, le mode de début (mono symptomatique ou poly symptomatique),la forme clinique de début (rémittent ou progressif). Les signes cliniques initiaux ont été regroupés en quatre catégories :
 - Atteinte des fibres longue : troubles à expression motrice des membres, troubles sensitifs, sphinctériens et sexuels.
 - Atteinte du tronc cérébral : atteinte faciale motrice ou sensitive, troubles oculomoteurs, atteinte vestibulaire ou bulbaire, atteinte cérébelleuse.
 - Névrite optique rétrobulbaire(NORB).
 - Atteinte polysymptomatique.

-Les formes évolutives initiale et actuelle ont été définies conformément aux recommandations internationales [90]. La forme évolutive au moment de la dernière évaluation (c'est à dire la forme évolutive actuelle : rémittente, secondairement progressive ou progressive primaire avec ou sans poussées surajoutées). Pour les formes secondairement progressives, la date de survenue de la phase progressive a systématiquement été rapportée.

Le besoin d'adopter un langage commun pour la description des patients atteints de SEP a amené à utiliser le logiciel EDMUS ("European Database for Multiple Sclerosis"), largement utilisé par la communauté neurologique en France et en Europe et qui permet de faciliter le suivi médical, en mettant en exergue les informations les plus pertinentes [140]. EDMUS a déjà largement contribué à la réalisation d'études internationales largement reconnues et a permis d'aboutir à un consensus sur le langage commun à adopter (définitions, classifications...), la nature des données à incorporer et les caractéristiques techniques de base du programme à développer. Le respect de la confidentialité, problème posé par tout système standardisé et automatisé de recueil de données, est assuré par un système de mots de passe hiérarchisé. Il est également possible de rendre anonyme de façon automatique l'ensemble des dossiers d'un même fichier.

III.3.4. Les méthodes de suivis :

-Un examen neurologique effectué tous les mois ou trois mois selon l'état neurologique du patient, à la recherche de nouveaux signes cliniques témoin d'une nouvelle poussée.

- L'évaluation du handicap par l'EDSS. Le handicap fonctionnel peut être variable d'un jour à l'autre, voire d'une heure à l'autre, d'où l'introduction de la notion de handicap résiduel, c'est-à-dire définitif, s'il n'y a pas eu de retour à un niveau inférieur depuis au moins six mois, afin d'exclure toute fluctuation transitoire liée par exemple à une poussée récente ou à une infection intercurrente (notion de handicap irréversible) et tous les scores ultérieurs attribués à ce patient doivent par définition être supérieurs ou égaux au score EDSS de référence.

- En cas de traitement de fond, contrôle tous les mois, puis tous les six mois du bilan biologique (hépatique et numération de la formule sanguine), en cas de traitement par immunosuppresseurs.

- Les informations concernant les patients atteints de SEP suivis au service de neurologie du CHU Tlemcen sont enregistrées dans le logiciel EDMUS. Le dossier informatique est mis à jour lors de chaque hospitalisation ou consultation, avec saisie des événements cliniques, des examens complémentaires, du handicap actuel et du handicap résiduel.

III.5. Analyse statistique :

On a procédé par :

- **Une analyse descriptive :**

Elle s'est basée sur la description de la population avec calcul du taux de prévalence selon la formule suivante : c'est le rapport entre le nombre de cas de la maladie (nouveaux et anciens) à un moment donné de l'effectif de la population.

Les variables étudiées étaient démographiques : sexe, l'âge au début de la maladie par décennies, et cliniques : les symptômes inauguraux, le mode début, la forme évolutive initiale (début rémittent ou progressif), ainsi que des données issues du suivi longitudinal des patients comme la forme évolutive au moment de la dernière évaluation (c'est à dire la forme évolutive actuelle : rémittente, secondairement progressive ou progressive primaire avec ou sans poussées surajoutées), la durée de suivi et le score EDSS à la dernière consultation. Pour les formes de SEP- SP, la date de survenue de la phase progressive a systématiquement été rapportée, l'intervalle entre la première et la deuxième poussée, le nombre de poussées dans les deux et cinq premières années de la maladie, date de début de la maladie.

Pour l'analyse principale de l'évolution de la SEP, les niveaux de l'handicap résiduel de l'échelle EDSS ont été regroupés en 2 catégories :

- Handicap modéré (EDSS 4 ou 5),
- Handicap important (EDSS 6).

Une fois un certain score EDSS atteint par un patient, il doit avoir été confirmé à au moins six mois d'intervalle afin d'exclure toute fluctuation transitoire liée par exemple à une poussée récente ou à une infection intercurrente (notion de handicap irréversible) et tous les scores ultérieurs attribués ce patient doit par définition être supérieur ou égaux au score EDSS de référence.

L'évolution du handicap a d'abord été estimée pour l'ensemble de la série, puis en analyse uni variée en stratifiant la série selon l'âge au début de la maladie, puis selon la forme évolutive initiale (début rémittent *versus* début progressif) et enfin selon le sexe, selon les signes cliniques de début ,le nombre de poussées dans les deux et cinq premières années. Quand indiqué, l'étude des délais d'atteinte de niveaux de handicap donnés a été complétée par l'étude des âges auxquels ces niveaux ont été atteints.

- **Une analyse étiologique et statistique:**

Pour déterminer les facteurs prédictifs d'incapacité, car l'évolution de la SEP et son pronostic sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles. Les formes évolutives sont variables et peuvent correspondre à des indications thérapeutiques différentes. La grande variabilité de son évolution pouvant probablement aller des formes asymptomatiques jusqu'aux formes très sévères.

La variable dépendante a été le délai d'atteinte de l'EDSS 6 (ou le délai de l'atteinte du handicap).

Les variables explicatives potentiellement prédictives étaient les suivantes :

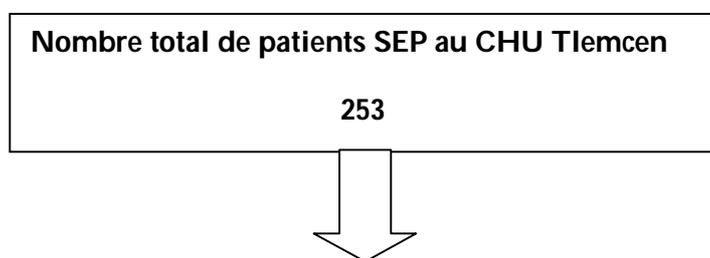
- Sexe ,
- Age de début de la maladie (en continu et par classe de dix ans),
- Mode de début (rémittent ou progressif),
- Symptômes de début groupés en quatre catégories
- Intervalle entre les deux premiers épisodes neurologiques (inf à 2 an,2 à 3 ans ,plus de 3 ans),
- Nombre de poussées dans les deux ou cinq premières années.

Les variables à inclure ont d'abord été étudiés par une analyse bivariée en fonction de l'existence d'un handicap important (EDSS 6) à deux ans et 5ans. Une analyse multivariée par régression logistique est effectuée avec étude des variables qualitatives qui ont été exprimées par leur pourcentage et comparées entre elles quand indiqué par le test du X^2 (significatif à 0,05). La comparaison entre les moyennes était effectué par le test de *Fisher* (significatif à 0,05). Le test de corrélation de *Pearson* était utilisé pour analyser les relations entre variables quantitatives. Le seuil de significativité est de $p < 0,05$.

Les délais d'atteinte des différents niveaux de handicap résiduel de signification clinique pertinente ont été évalués pour l'ensemble de l'échantillon, par analyse de survie de Kaplan et Meier, à l'aide du test de log rank, il s'agit de données de survie, c'est-à-dire quantitatives et qualitatives pour lesquelles la date d'origine choisie a été la date des premiers symptômes décrits par le sujet et retenu par le neurologue comme le début clinique de la maladie. La date des dernières nouvelles était la date de la censure, comparant les courbes de survie par un log-rank (H0+égalité de la distribution de survie dans les différents sous groupes)

Toutes ces analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels EFIINFO version 6.04, et SPSS version 17.0.

IV. RESULTATS



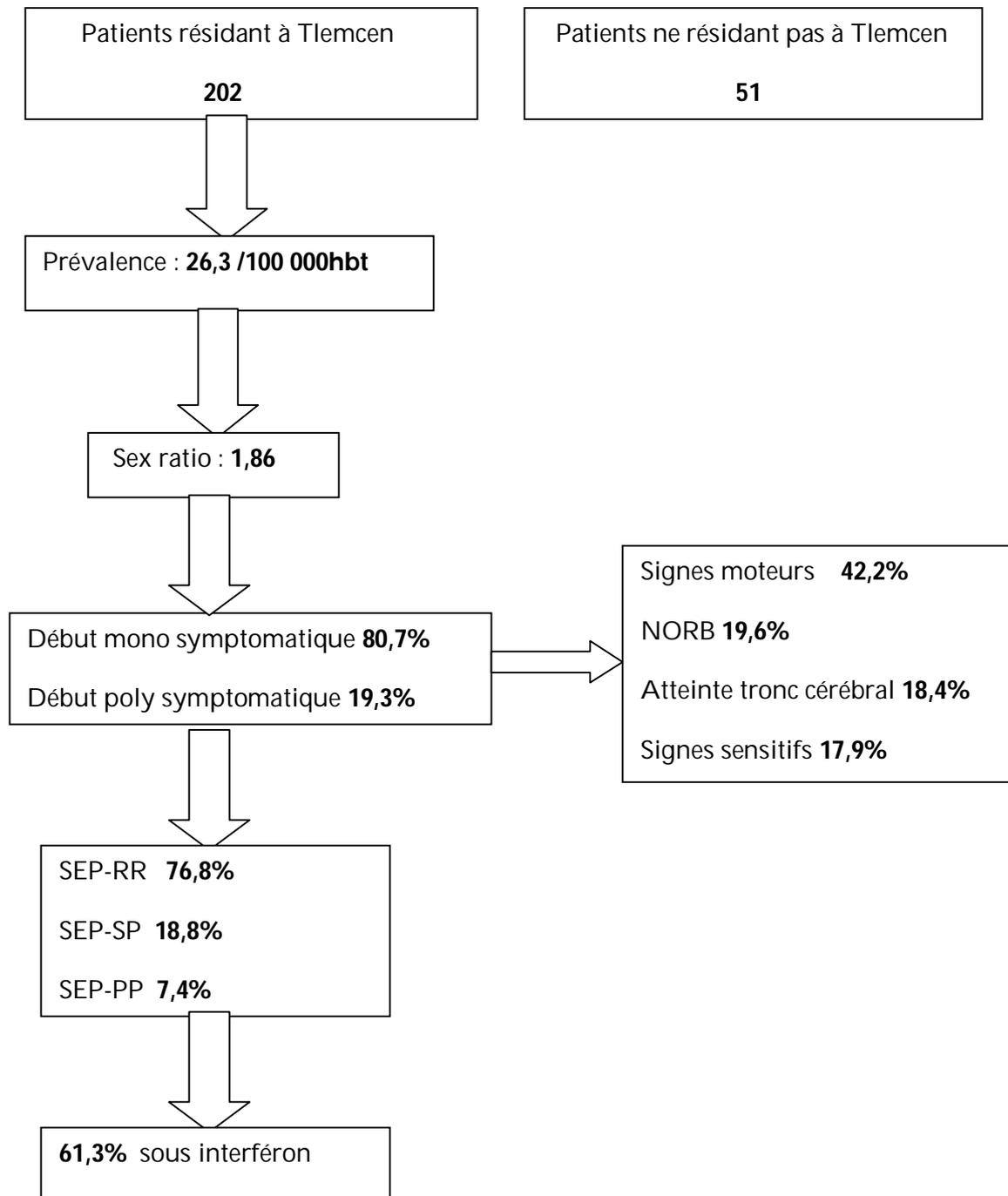


Figure 2 : Résultats généraux de l'étude.

IV.I. ANALYSE DESCRIPTIVE :

IV.I.1. Prévalence de la SEP dans la commune de Tlemcen .

IV.I.1.1. Lieu de résidence des malades atteints de SEP dans la commune de Tlemcen :

De la période allant de février 2008 au 30 novembre 2012, on a recensé 253 dossiers de malades portant le diagnostic de SEP. Après avoir analysé les dossiers et examiné la plupart des malades on a retenu 202 patients.

Parmi les 51 cas exclus, 6 cas ne résident plus dans la région de Tlemcen, 8 cas sont perdus de vue, dans 5 cas le diagnostic de SEP était mise en cause après examen des dossiers et des malades, 32 autres cas n'ont pas été retenus car ils résident dans les wilaya voisines. 89,6% de nos patients sont nés à Tlemcen.

Tableau III: Répartition des malades en fonction de leur lieu de résidence et de naissance .

Lieu	Frequence (%)
Lieu de résidence	
Tlemcen	79,8
Ain Temouchent	1,5
Sidi belabbes	0,8
Oran	0,8
Naama	3,9
Tiaret	0,8
Mascara	0,8
Bayadh	0,8
Saida	1,1
Bechar	1,6
Laghouat	0,4
Lieu de naissance	
Tlemcen	89,6
Alger	1,4
Ain Temouchent	2
Bechar	0,5
Blida	0,5
Chlef	0,5
Constantine	0,5
Oran	3,9
Naama	1

IV.I.1.2. Nouveaux cas de SEP diagnostiqués :

De février 2008 à février 2012, 109 nouveaux cas de SEP ont été diagnostiqués dont 92 résident dans la région de Tlemcen.

Tableau IV: Répartition des patients sur 4 ans d'étude au service de neurologie du CHU de Tlemcen.

Population d'étude	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012
Nombre de malades	32	35	35	36
Malades résidant à Tlemcen	28	31	33	33
Taux d'incidence (par 100 000 habitants)	2,9	3,2	3,3	3,3

Le taux d'incidence de la SEP dans la région de Tlemcen, a nettement augmenté depuis le début de l'étude en 2008 jusqu'à sa fin en 2012.

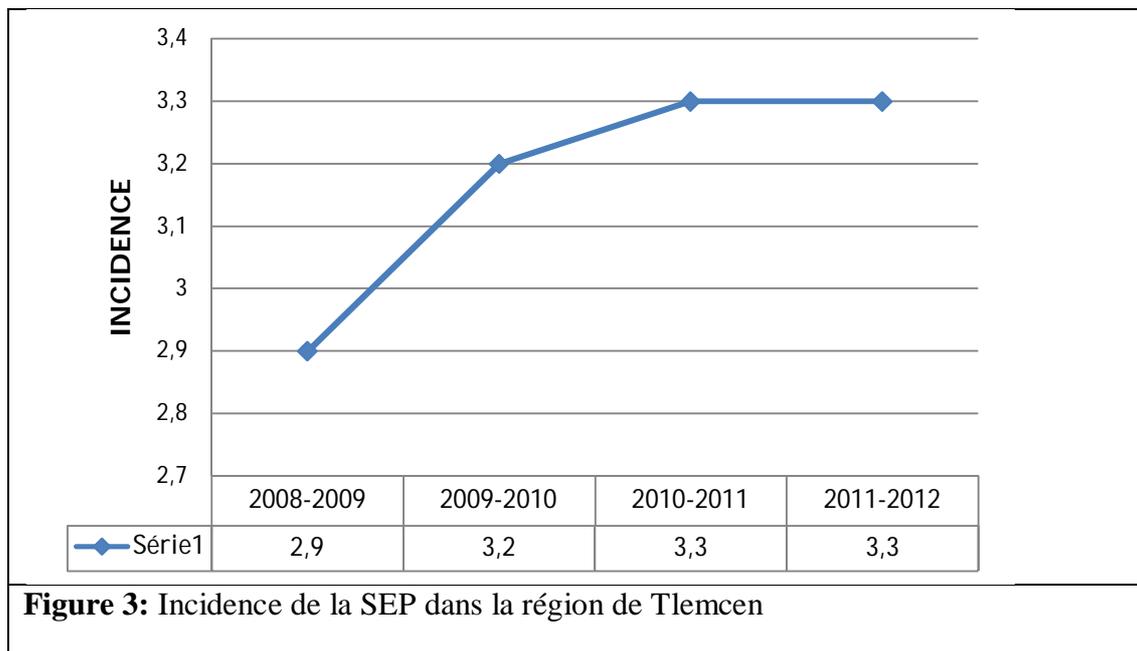


Figure 3: Incidence de la SEP dans la région de Tlemcen

IV.I.1.4. Caractéristiques de la population de la région de Tlemcen :

La population de la commune de Tlemcen est estimée en moyenne à 140 158 habitants au dernier recensement (ONS 2008).

IV.I.1.5. Répartition des cas retenus au niveau de la wilaya de Tlemcen :

la commune de Tlemcen compte 37 patients atteints de SEP (23%).Le nombre le plus important de cas est retrouvé dans la commune de Tlemcen ,suivit des autres communes : Mansourah 28 patients (15,3%),Remchi 26 patients (12,8 %), Maghnia 24 patients (11,8%) ,Chetouane abrite 20 patients (9,9%), Sebdou 19 patients (9,4%) , alors que le reste des autres communes le nombre de patients est estimé à 48 (23,7%).

IV.I.1.6. La Prévalence de la SEP dans la commune de Tlemcen :

La prévalence était calculée le 30 novembre 2012, ce jour la, vivaient **198** patients atteints (dont 4patients etaient decedé) de SEP dans la région de Tlemcen. Apres avoir pris l'adresse exacte de tous les patients sur la carte d'identité nationale, et vérification au sein de leur domicile, dans la commune de Tlemcen vivait 37 patients atteints de SEP pour une population estimée à 140 158 habitants (ONS 2008).

- La prévalence spécifique de la SEP dans la **commune de Tlemcen** est de **26, 3 /100 000** habitants.

IV.I.1.6. Caractéristiques générales de la population d'étude .

- **Caractéristiques démographiques et socio professionnelles:**
 - Le sex ratio est de **1,84**.
 - l'âge moyen de début de la SEP était de : **29.23 ± 7.55 ans** et s'échelonnait entre **12 et 49** ans. La moyenne d'âge de début de la SEP était significativement plus élevée .**82%** des patients ont moins de 40 ans.
 - 9,3% (15 patients) sont divorcés à cause de leur maladie .
 - Les actifs représentaient 30,2 % de notre série ,alors que les inactifs étaient dominés par les femmes au foyer (63,5%).

Tableau V:Caractéristiques démographiques et socio-professionnelles de la Population d'étude.

Effectifs	Frequence (%)	
Sexe	Féminin 64,8	Masculin 35,2
Age moyen de début 29.23±7.5 ans		
Etat matrimonial		
• Mariés	61	62,8
• Divorcés	9,9	4,2
• Celibataires	29	29,5
Situation professionnelle		
• Permanent	17,5	39,4
• Temporaire	3	8,4
• Chomage	0,7	7
• Invalide	7,6	43,6
• Etudiant	7,6	1,6
• Femme au foyer	63,5	0
Milieu de résidence		
• Urbain	56	30
• rural	8,9	4,9

- **Mois de naissance :**

Pour les cas de SEP suivis en consultation de neurologie du CHU de Tlemcen, on remarqué que 20% des patients sont nés le mois d'avril et mai.

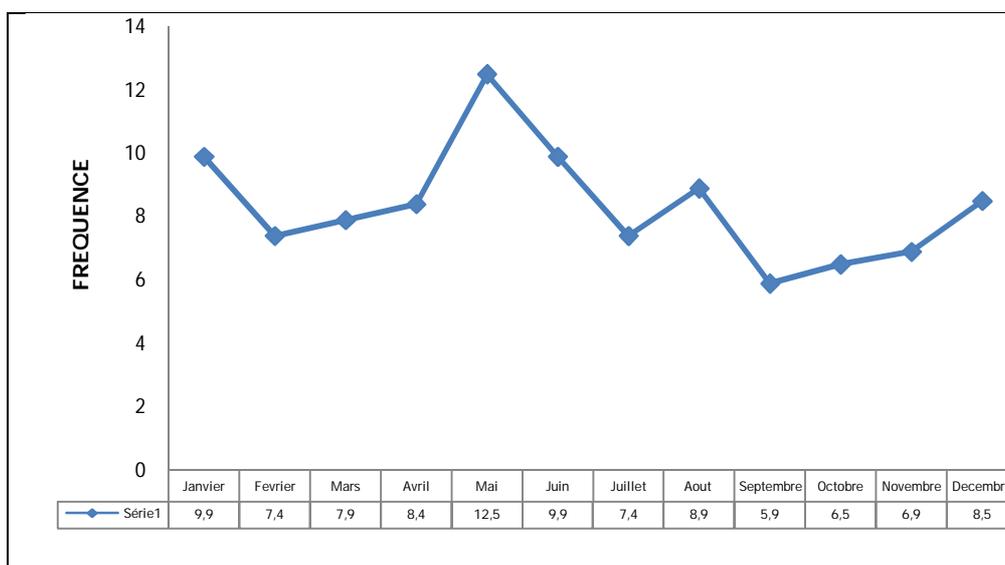


Figure 4 : Mois de naissance des patients suivis pour SEP dans la région de Tlemcen

- **Antécédents et histoire familiale de SEP :**

- **Antécédents personnels :**

Dans notre série ,27 patients (13,3 %), avaient des antécédents pathologiques autres que la SEP.

Tableau VI: Antécédents personnels de la population d'étude.

Antecedents	Frequence (%)
Maladie auto immune	
• Maladie périodique	0,4
• Cirrhose biliaire primitive	0,4
• Psoriasis	1
Diabète type I	1,4
Goitre thyroïdien	2,4
Epilepsie	1,4
Asthme	1
Cancer	1

➤ **Habitudes**

On a retrouvé la notion de tabagisme dans 16,3% des cas, chez les patients de sexe masculin, chez les femmes aucun cas de tabagisme n'a été signalé.

➤ **Antécédents familiaux :**

▪ **Antécédents familiaux de maladie auto immune :**

Des antécédents familiaux de maladies auto immunes ont été retrouvés dans les deux sexes chez 22 patients (10.8%), les plus fréquentes sont le diabète de type I (2%) ,suivit de l'asthme (3.4%),la cirrhose biliaire primitive (1%).

Tableau VII:Antécédents familiaux de maladies auto immunes dans la population d'étude.

Antécédents	Fréquence (%)
Diabète type 1	2
Cirrhose biliaire primitive	1
Vitiligo	1
Psoriasis	2,4
Asthme	3,4
Syndrome de Guillain Barré	0,5
Uvéite	0,5

▪ **Histoire familiale de SEP :**

Sur 202 cas de patients atteints de SEP dans la région de Tlemcen, on a retrouvé 17 familles (9.2 % des cas) des quels sont issus 30 cas de SEP confirmée parmi lesquels 3 sont suivis à l'étranger (France).

Tableau VIII:Répartition par sexe de la forme familiale de SEP dans la population d'étude

SEP familiale	Femmes (%)	Hommes(%)
Atteinte des parents		
• Mère	1	0
• Père	0	0,5
Atteinte fratrie	4,5	2,8
Atteinte oncle /tante	2,3	0
Atteinte cousin 1^{er} degré	2,3	2,8
Atteinte cousin 2eme degré	6,1	4,2

IV.I.1.7. Signes cliniques de la SEP dans la région de Tlemcen.

• **Mode de début et forme clinique de début :**

Le mode début mono symptomatique était retrouvé dans 80,7%, alors que la forme clinique initiale était rémittente dans 88,1%.

Tableau IX:Répartition du mode et de la forme clinique de début selon le sexe.

Debut	Femmes (%)	Hommes (%)
Mode début		
• Monosymptomatique	66,9	33,1
• Polysymptomatique	56,4	43,6
Forme clinique de début		
• Remittente	69,1	30,9
• Progressive	33,3	66,6

- **Répartition du mode de début des signes selon le sexe et l'âge début :**

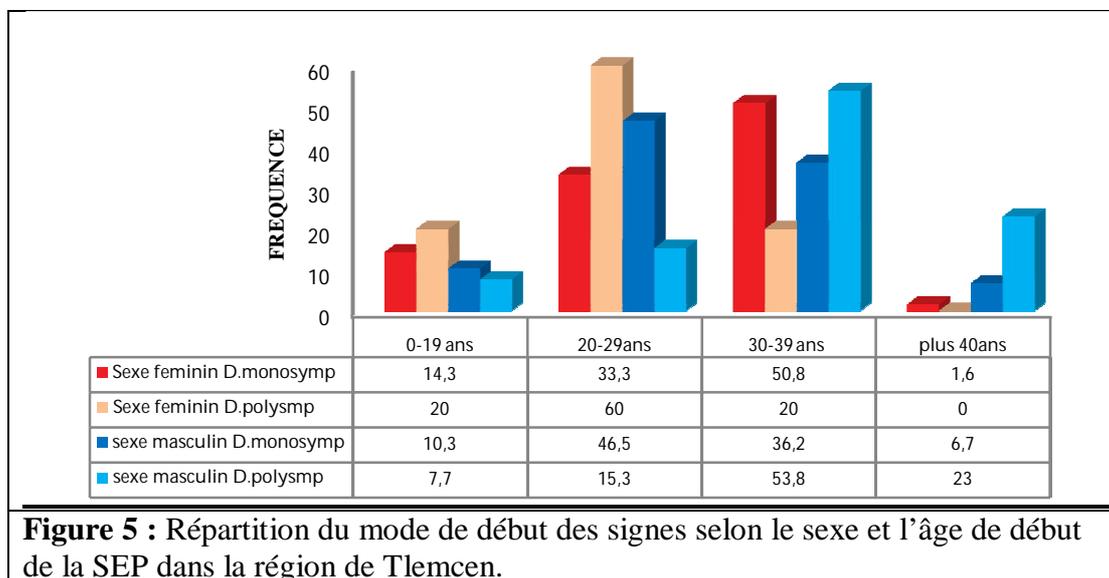


Figure 5 : Répartition du mode de début des signes selon le sexe et l'âge de début de la SEP dans la région de Tlemcen.

D.monosymp: début mono symptomatique ,D.polysymp: début poly symptomatique

- **Répartition selon la forme clinique de début et selon l'âge de début et le sexe :**

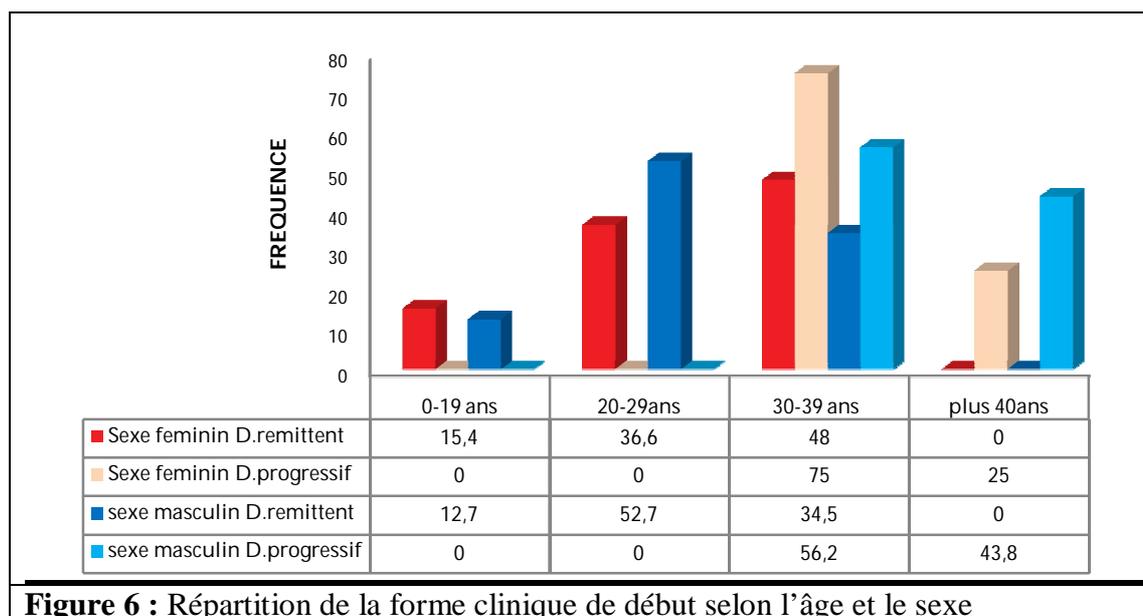


Figure 6 : Répartition de la forme clinique de début selon l'âge et le sexe

*D.remittent : début rémittent,*D.progressif : début progressif.

- **Facteurs déclenchants:**

Des facteurs déclenchants ont été incriminés dans 27%.

Tableau X: Représentation des facteurs déclenchants de la SEP dans la population d'étude.

Facteurs déclenchants	Femmes (%)	Hommes(%)
Stress	27,4	11,3
Post partum	9,1	0
Aucun	61,9	77,5

- **Les signes cliniques inauguraux de la SEP dans la région de Tlemcen :**

- **Signes cliniques de début :**

Les signes initiaux ont été regroupés en quatre catégories :

- Atteinte des fibres longues : troubles à expression motrice des membres , troubles sensitifs ,troubles sphinctériens ou sexuels .
- Atteinte du tronc cérébral : atteinte faciale motrice ou sensitive ,troubles oculomoteurs ,atteinte vestibulaire ou bulbaire.
- Névrite optique.
- Autres : troubles psychiatriques, cognitifs ou autres (dont la fatigue, les céphalées, signes d'Uhthoff, épilepsie ...)

Les signes cliniques de début chez nos patients sont dominés par l'atteinte des fibres longues principalement : les troubles moteurs (53,4%), et sensitifs (46,5 %) , suivis de la NORB (18,3%) et de l'atteinte du tronc cérébral (25,7%).

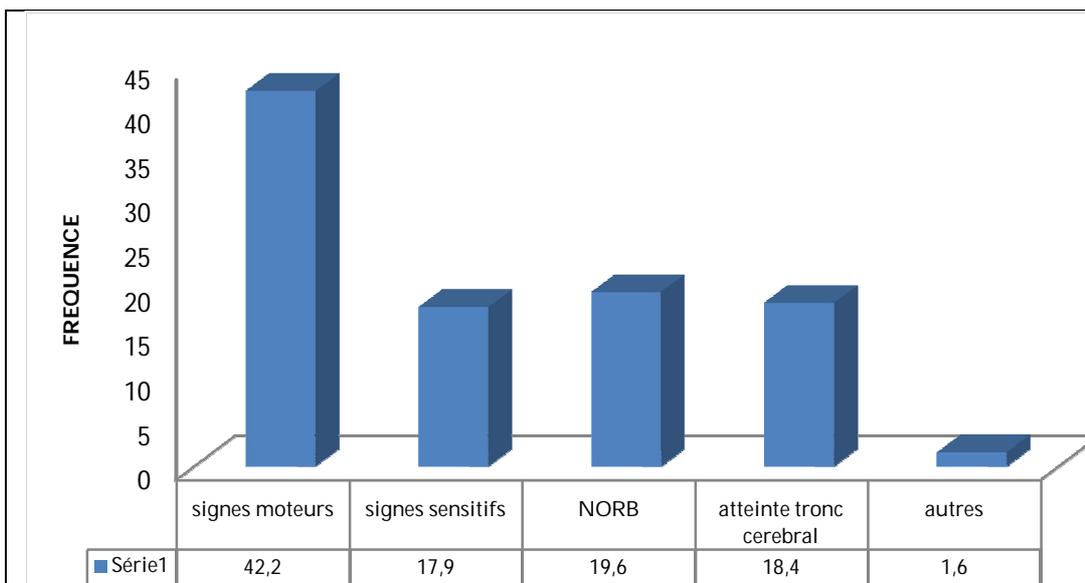


Figure 7: Les principaux signes inauguraux de la SEP dans la région de Tlemcen.

Les inauguraux selon le mode de début :

Les troubles moteurs inauguraux sont fréquents au cours du début mono symptomatique.

Tableau XI: Représentation des signes cliniques inauguraux selon le mode de début.

Signes	Frequence (%)
Debut monosymptomatique	
FL	60,3
• Signes moteurs	42,4
• Signes sensitifs	17,9
NORB	19,6
T.C	18,4
Autres	1,6
Total	100
Debut polysymptomatique	
FL+TC	44,4
FL+NORB	16,6
TC+NORB	11,1
FL+NORB+TC	27,7
Total	100

➤ **Répartition des signes cliniques de début selon le sexe :**

Tableau XII:Répartition des signes cliniques de début selon le sexe.

Signes	Femmes (%)	Hommes (%)
Debut monosymptomatique		
Signes moteurs	38	51,7
Signes sensitifs	18,2	17,2
NORB	20,6	17,2
T.C	21,4	12
Autres	1,6	1,7
Debut polysymptomatique		
FL+TC	20	53,8
FL+NORB	20	15,3
TC+NORB	20	7,7
FL+NORB+TC	40	23

➤ **Distribution des symptômes du premier épisode par tranche d'âge:**

Au cours de notre étude l'atteint des fibres longues et la N.O.R.B est plus fréquente entre l'âge de 20 à 39 ans.

Tableau XIII:Répartition symptômes du premier épisode par tranche d'âge et selon le mode de début.

Signes	0-19 ans (%)	20-29 ans (%)	30-39ans (%)	>40ans (%)
Debut monosymptomatique				
Signes moteurs	5,1	33,3	57,7	3,8
Signes sensitifs	18,8	30,3	42,4	9
NORB	27,7	52,7	19,4	0
T.C	11,7	35,2	52,9	0
Autres	0	66,6	33,3	0
Debut polysymptomatique				
FL+TC	0	12,5	75	12,5
FL+NORB	33,3	33,3	33,3	0
TC+NORB	0	100	0	0
FL+NORB+TC	20	20	20	40

- **Signes cliniques de la SEP installée :**

L'examen neurologique à permis d'apprécier la fréquence des troubles pour l'ensemble des malades.

- **Les troubles moteurs :76,2%**

Il n y a pas de différence significative quand à la localisation du déficit moteur à droite.

Tableau XIV:Les principaux troubles moteurs chez nos patients.

Signes	Fréquence(%)
Déficit moteur	
• Paraparésie	44,1
• Monoplégie crurale	38,3
• Tetraparesie	16,2
• Hémiparésie	1,9
Spasticité	70,1
Anomalies des reflexes	
• Signe de Babinski	92,8
• Hyperreflexie osteotendineuse	91,5
• Abolition des reflexes cutanés abdominaux	67,5

➤ **Les troubles sensitifs : 46,5%**

La sensation de peau cartonnée, ou impression de marcher sur du coton à été observée respectivement **18,3 %** et **7,9%**.

Tableau XV:Les principaux troubles sensitifs chez nos patients.

Signes	Fréquence (%)
Subjectifs	
• Signe de Lhermitte	31,6
• Douleurs	29,2
• Paresthésies	26,2
Objectifs	
• Troubles du sens de position des segments	28,2
• Troubles de la pallesthésie	20,8

➤ **Les troubles cérébelleux : (52,4 %).**

L'atteinte cérébelleuse a été retrouvée chez 106 patients.

Tableau XVI : Les signes cérébelleux chez nos patients

Signes	Fréquence (%)
Ataxie	45
Tremblements intentionnels	42,5
Troubles de la coordination motrice	41
Hypotonie	32,6
Dysarthrie	25,2
Tremblement du chef	14,3

➤ **La névrite optique rétrobulbaire :NORB**

La NORB était unilatérale chez 58 patients (**28,7%**).En collaboration avec le service d'ophtalmologie du CHU Tlemcen ,nos patients ont été examinés .

Tableau XVII:Les principaux signes ophtalmologiques chez nos patients .

Signes	Frequence (%)
Troubles de l'acuité visuelle	
• Amblyopie	28,7
• Amaurose	0,5
Anomalies du fond d'œil	
• Normal	54,4
• Paleur papillaire	26
• Periphlebite	16,3
• Papillite	9,4
Anomalies du champs visuel	
• Scotome central	8,9
• Hemianopsie laterale homonyme	1

➤ **Atteinte du tronc cérébral :**

Représentée essentiellement par l'atteinte des nerfs crâniens

TableauXVIII:Les principaux signes d'atteinte du tronc cérébral.

Signes	Frequence (%)
Nystagmus	
• Multidirectionnel	22,2
• Horizontal	19,3
• Vertical	7,9
Strabisme	
• Convergeant	17,8
• Divergeant	1,4
Ophtalmoplegie internucleaire anterieure	6
Paralysie faciale peripherique	5,4
Atteinte du trijumeau	3,4

➤ **les troubles sphinctériens et genito sexuels :**

Ils ne sont pas facilement déclarés par les patients.

Tableau XIX:Les principaux troubles vesicosphincteriens et génitosexuels.

Signes	Frequence(%)
Troubles vesicosphincteriens	
• pollakiurie	48
• incontinence urinaire	33,6
• rétention urinaire	22,7
• miction imperieuse	14,4
Troubles génitosexuels	
• Impuissance	2
• Perte de la libido	1

➤ **les troubles psychiatriques et neuropsychologiques :**

L'euphorie classiquement fréquente dans la littérature n'était retrouvée que dans 17cas (**8,4 %**).

TableauXX:Les principaux signes psychiatriques et neuropsychologiques chez nos patients.

Signes	Frequence(%)
Troubles psychiatriques	
• Dépression	45
• Euphorie	8,4
Troubles cognitifs	
• Troubles de la mémoire	21,2
• Troubles de l'attention	5

➤ **Autres signes :**

La fatigue a été très fréquemment signalée au cours de notre étude gênant même les activités quotidiennes de patients.

Tableau XXI:Autres signes cliniques retrouvés chez nos patients.

Signes	Frequence(%)
Fatigue	78,2
Cephalées	19,3
Epilepsie	5,6
Aphasie transitoire	2
Dysphagie/dysphonie	0,5

Délai pour poser le diagnostic :

Le délai moyen pour poser le diagnostic chez nos patients était de 13 ,1± 7,3 mois , dans 59,4% ,le délai diagnostic était inferieur à 6 mois.

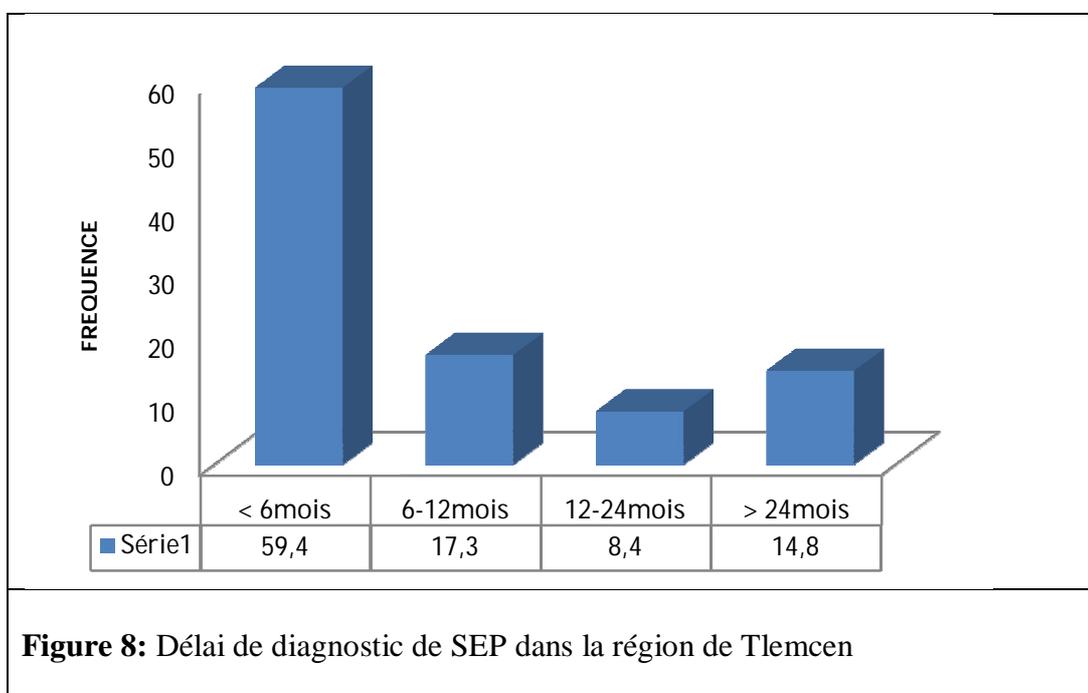


Figure 8: Délai de diagnostic de SEP dans la région de Tlemcen

IV.1.4. Signes paracliniques de la SEP dans la région de Tlemcen.

1. IRM cérébrale :

L'IRM cérébrale a objectivé des lésions chez 143 patients (88,8%) et était normale chez 18 patients (11,1%)

1.1. Siège des lésions :

- Lésions Supratentorielle :
Les lésions spécifiques à ce niveau sont
 - Periventriculaires : 91%
 - Sous corticales : 47,2%
 - Bord inférieur du corps calleux : 80,7%

- Lésions sous tentorielles :
Les lésions siègent essentiellement au niveau de :
 - le plancher du quatrième ventricule : 51%
 - les pédoncules cérébelleux : 82%
 - la protubérance : 40,3%

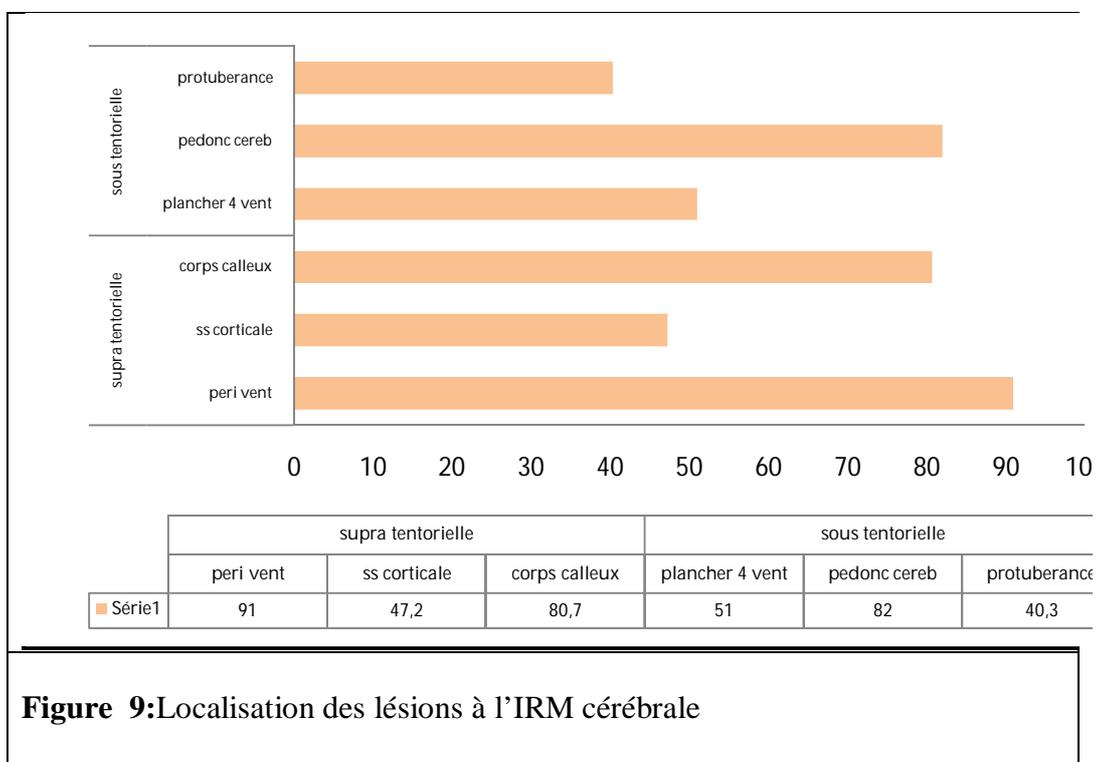


Figure 9: Localisation des lésions à l'IRM cérébrale

1.2. Nombre de lésions :

Le nombre moyen de lésions à l'IRM cérébrale était :

*inférieur à 9 : 39%

*supérieur à 9 : 82%

2. IRM médullaire :

Les lésions sont détectées sous forme d'hyper signal T2 siégeant dans 36% des cas (58 patients) au niveau cervical. Des hyper signaux au niveau dorsal ont été retrouvés dans 10,5% des cas (17 patients).

3. Etude du liquide céphalo rachidien : LCR

2,9 % des patients ont refusé de faire la ponction lombaire on a obtenu les résultats suivants :

3.1. Etude cytochimique du LCR :

- Cytorachie : Le taux de lymphocytes était inférieur à 5 dans tous les cas de PL effectués. La Cytorachie était similaire pour les formes progressives primaires ($4,3 \pm 7,4$ GB/mm³) et rémittentes ($4,1 \pm 6,1$ GB/mm³).
- La protéinorachie : Elle était inférieure à 1g/l dans la quasi-totalité des cas .

3.2. Isoelectrofocalisation des protéines du LCR :

Elle a objectivé

- une distribution oligoclonales des Ig G : dans 87,5 % des cas
- Un Index Ig G : à 0,7 g/l dans 75,1 %.

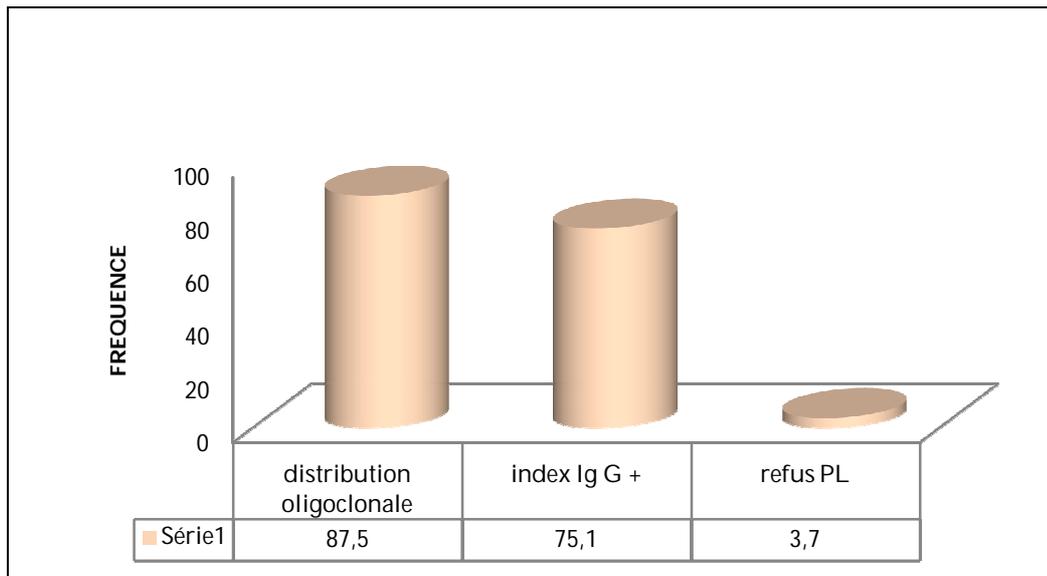


Figure 10 : Principaux résultats de l'examen du LCR.

4. Les potentiels évoqués visuels : PEV

Ils étaient demandés systématiquement. L'atteinte est unilatérale dans 37,8% et bilatérale dans 24,2 % des cas.

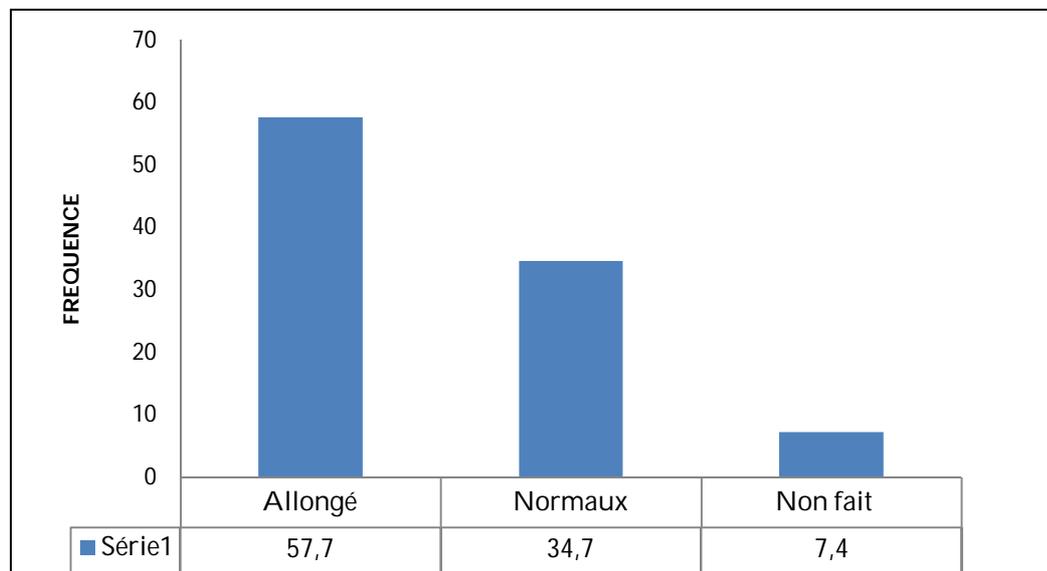


Figure 11: Principaux résultats de l'examen des PEV

IV.1.5.Prise en charge thérapeutique de la SEP au CHU de Tlemcen.

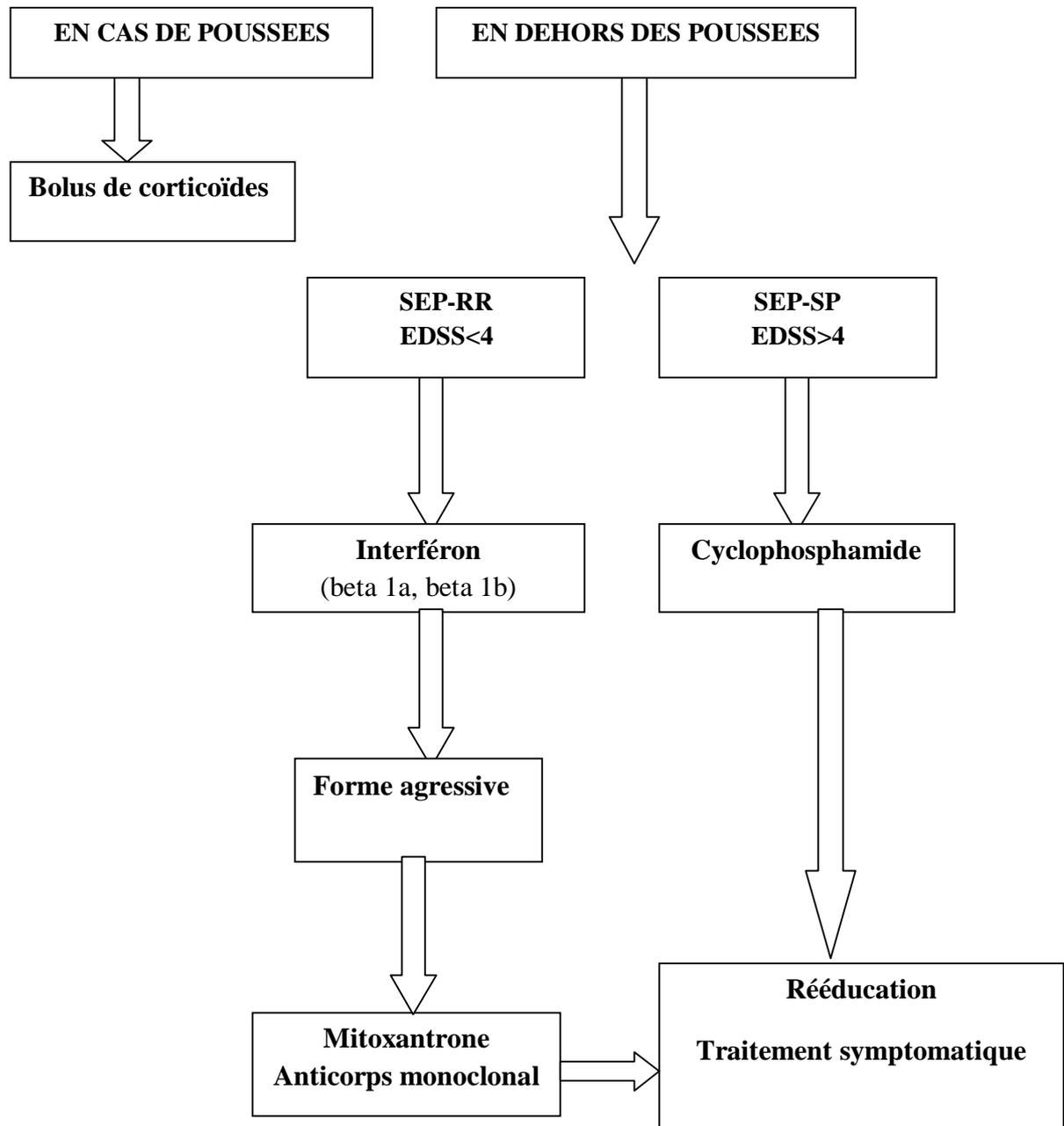


Figure 12 : Protocole thérapeutique de la SEP au service de neurologie du CHU Tlemcen

❖ **Le traitement des poussées :**

Il reposait sur des perfusions de corticoïdes à raison de 1g par jour pendant 3 à 5 jours selon l'importance de la poussée. Il est réalisé après hospitalisation des patients tout en tenant compte des contre indications.

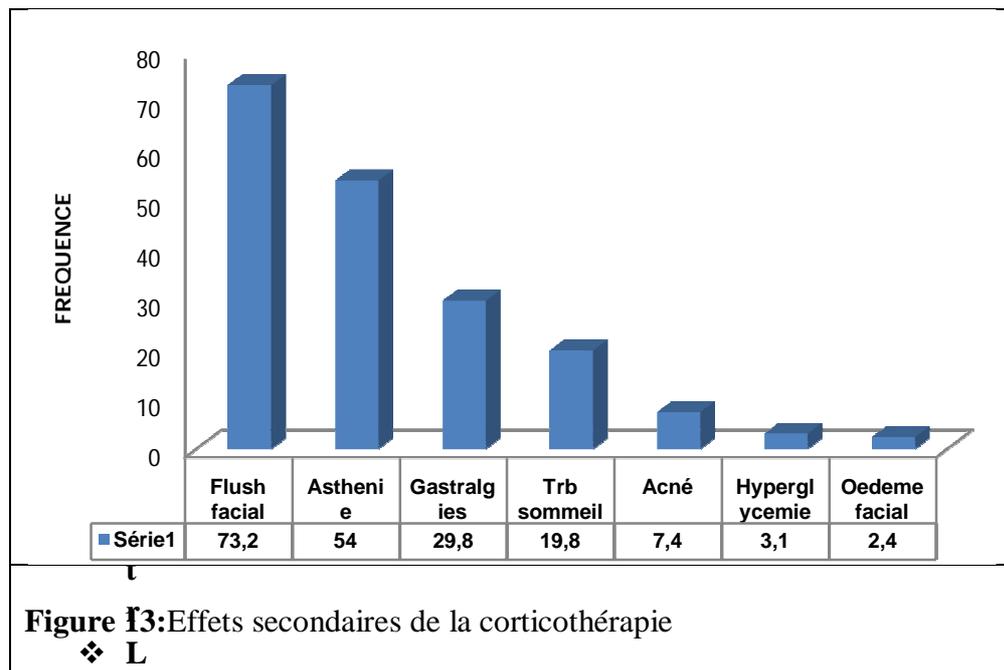


Figure 13: Effets secondaires de la corticothérapie

❖ L

e

Traitement de fond :

➤ **L'interféron :**

- **Nombre de patients sous interféron au CHU Tlemcen :**

Le nombre total de patient traités par INF beta au service de Neurologie du CHU Tlemcen et de 124(61 ,3%), dont 108 (53,4%) résidents dans la wilaya de Tlemcen.

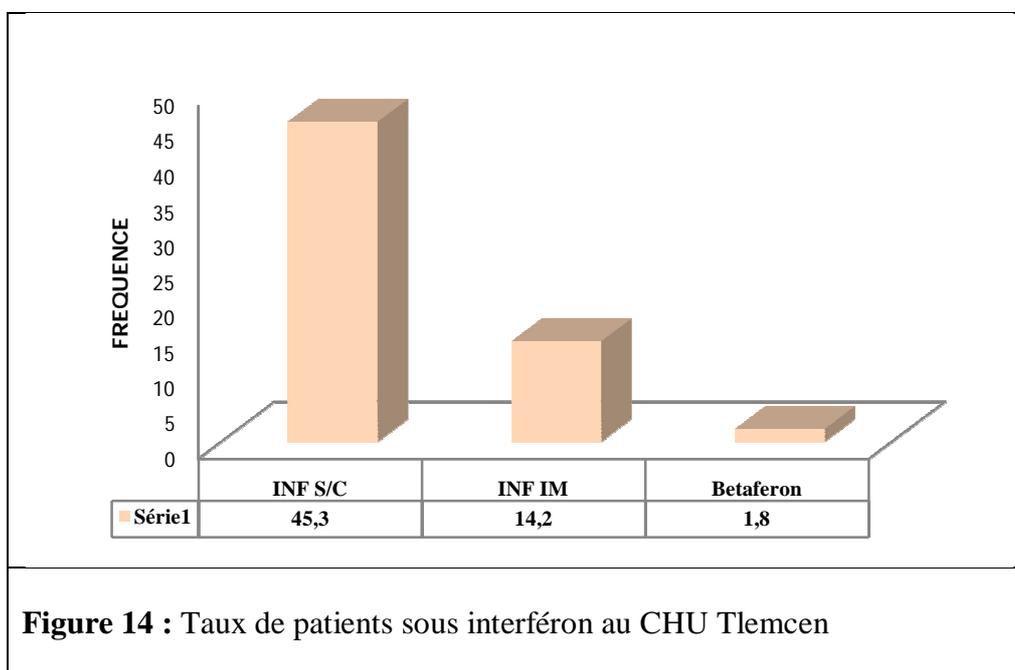


Figure 14 : Taux de patients sous interféron au CHU Tlemcen

- **Evaluation de la tolérance :**

Le syndrome pseudo grippal était plus fréquent (85%) surtout au début du traitement.

Tableau XXII: Effets secondaires de l'interferon beta 1a chez nos patients.

Effets secondaires	Frequence(%)
Syndrome pseudogrippal	85
Réactions aux points d'injections	21,6
Céphalées	31,5
Atteinte hématologique	7,2
Atteinte hépatique	1,2
Atteinte musculosquelettique	4,8
Atteinte gastro intestinale	2,4
Atteinte respiratoire	1,2
Nécrose cutanée	0,5

- **Evaluation du traitement par interféron :**

- **Evaluation du nombre de poussées :**

Les poussées n'étaient retenues comme telles que si l'on constatait une modification de l'examen clinique.

Tableau XXIII:Evaluation du nombre de poussées sous interféron.

Poussée	Après 2 ans(%)	Après 5ans(%)
Absence de poussée	11,1	19,4
1 poussée	35,1	48,1
2 poussées	21,2	54,6
>2 poussées	3,7	29,6

- **Evaluation du handicap :**

L'évaluation du taux d'handicap par l'échelle EDSS, après 2 ans et 4 ans de traitement, on a remarqué les résultats suivants.

Tableau XXIV:Evaluation du handicap après traitement par interféron.

EDSS	Après 2 ans(%)	Après 5ans(%)
< 2	27,7	21,6
2-4	54,2	45,7
> 4	19,3	12,4

- **Arrêt du traitement par interféron :**

Sur 110 patients 37 (**33,6%**) ont arrêté le traitement la principale cause est le passage à la forme progressive secondaire.

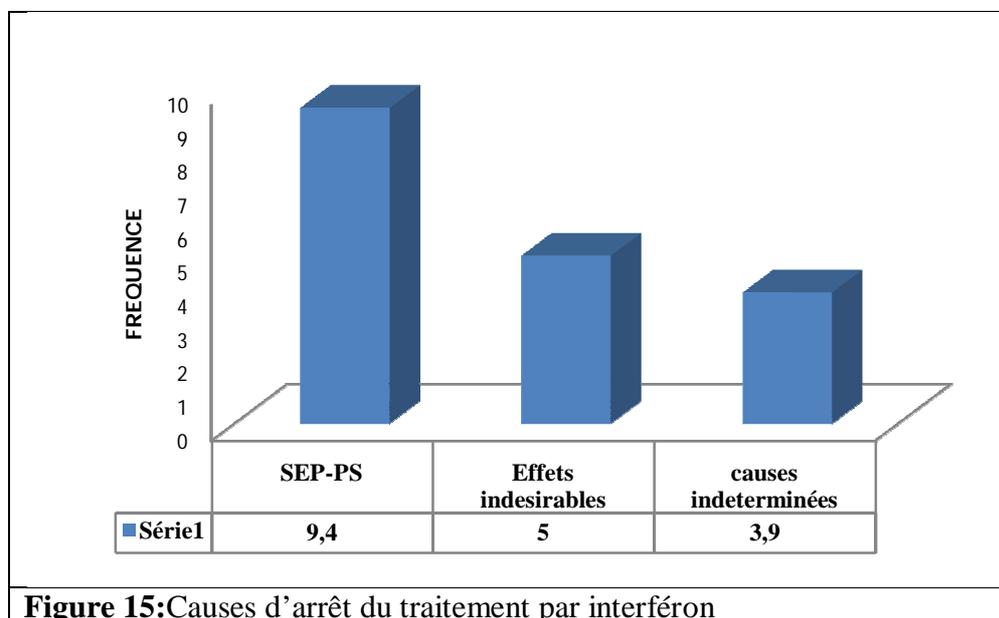


Figure 15: Causes d'arrêt du traitement par interféron

➤ **Les immunosuppresseurs :**

- **Le cyclophosphamide :**

Il était indiqué dans les formes de SEP-SP, le taux annuel de poussée est passé de 2 à 0,49 /an. L'EDSS a régressé de 1 à 1.5 point dans 25%.

Tableau XXV: Evaluation du traitement sous endoxan chez nos patients.

Cyclophosphamide	Nombre de patients (12)
Evaluation du nombre de poussées	
• Absence de poussées	66,6
• > 1poussée	16,6
• >2poussées	8,3
Evaluation du handicap	
• Stable	33,3
• Regressé	25
Effets secondaires	
• Nausées	33,3
• Chute de cheveux	16,6
Arret du traitement	8,3

- **La mitoxantrone**

Au cours de notre étude ,5 patients étaient candidats au traitement par mitoxantrone ; 3 ont refusé le traitement à cause des effets secondaires. Les patients étaient informés des risques hématologiques et de la cardio toxicité et avaient donné leur consentement.

- Le premier cas a arrêté le traitement, à la troisième, à cause des effets secondaires (nausées vomissements, et asthénie).
- Le deuxième cas a reçu 6 perfusions de MTX, le nombre de poussées a régressé ; et le niveau d'handicap s'est amélioré et l'EDSS a régressé de 2 points
- Aucun trouble cardiaque ni hématologique n'a été retrouvé une aménorrhée persistante depuis l'instauration de la MTX.

➤ **Traitement symptomatique**

- **La rééducation :**

Elle est indiquée chez tous les patients en cas de déficit moteur même minime.

- **Traitement symptomatique :**

Les médicaments utilisés chez nos patients sont résumés dans le tableau 27

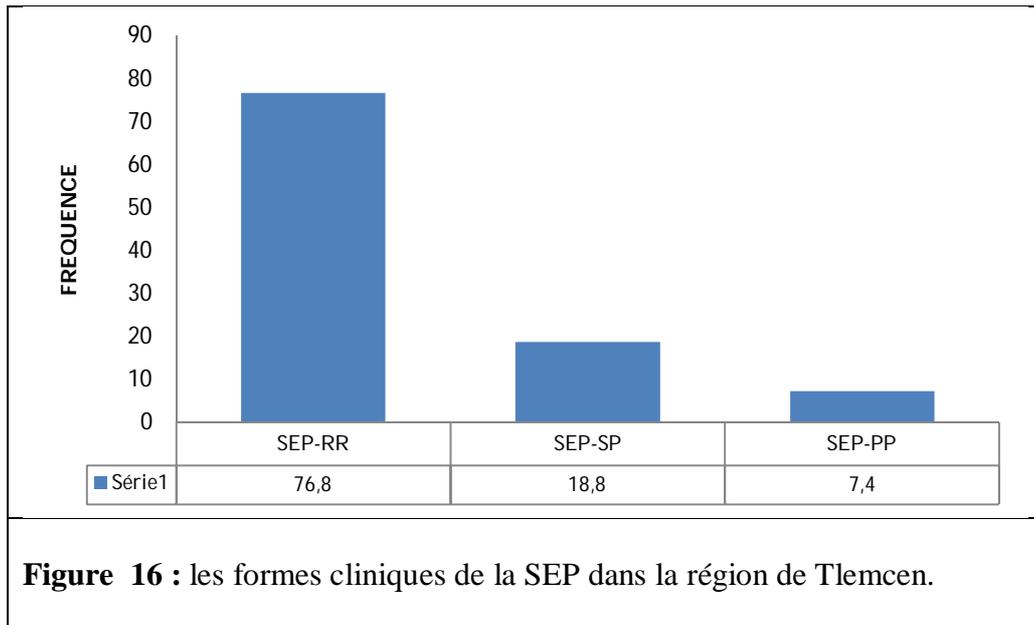
Tableau XXVI: Traitement symptomatique chez nos patients.

Symptomes	Medicaments
Spasticité	Baclofene Dantrolene
Douleurs	Carbamazepine Pregabaline
Tremblements	Propranolol
Fatigue	Amantadine

IV.1.6.Profil évolutif de la SEP dans la région de Tlemcen.

IV.1.6.1.Les formes évolutives :

Les 4 formes classiques sont retrouvées chez nos patients, la forme rémittente récurrente dans 76,8% alors que la forme progressive secondaire dans 18,8% .les formes progressives avec poussées surajoutées n'ont pas été retrouvées chez nos patients.



IV.1.6.2.Répartition par sexe des formes évolutives :

La forme SEP-RR est la plus fréquente dans les deux sexes, alors qu'on note une nette prédominance de la forme SEP-PP chez les hommes. Le sex ratio : rapport femme/homme dans les SEP-RR est de 2,3, alors que dans les SEP-PP =0,66.

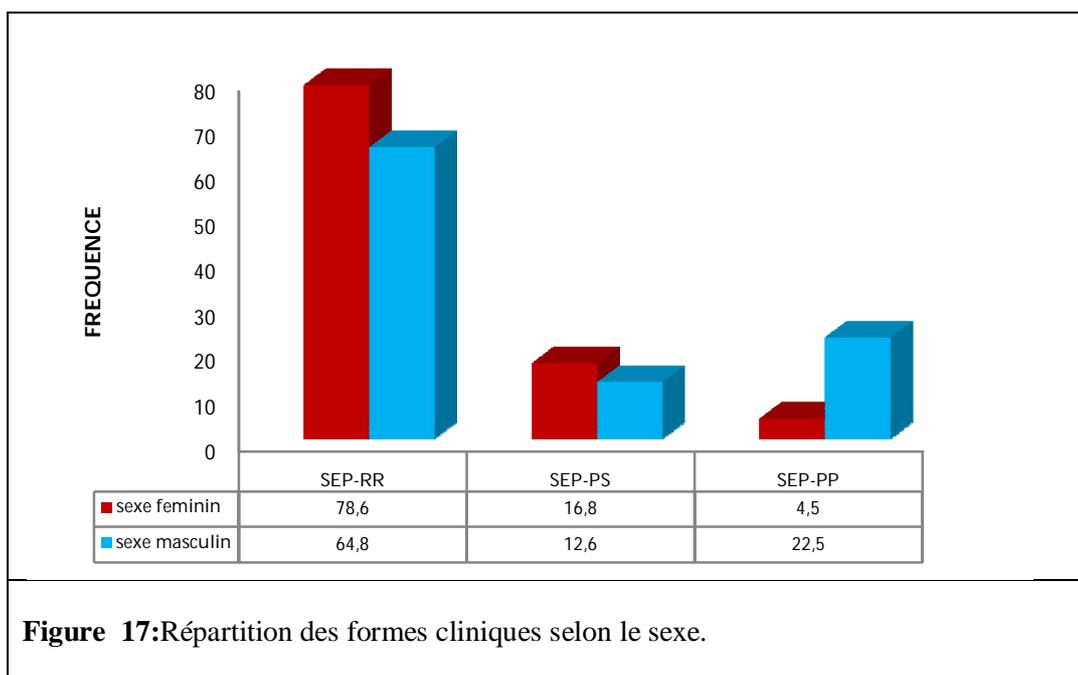


Figure 17:Répartition des formes cliniques selon le sexe.

IV.1.6. 3.Répartition par tranches d'âge des formes cliniques :

La forme RR est plus fréquente avant l'âge de 30 ans dans les deux sexes.Par ailleurs les formes PP apparaissent vers l'âge de 39 ans, et plus fréquente chez les hommes.

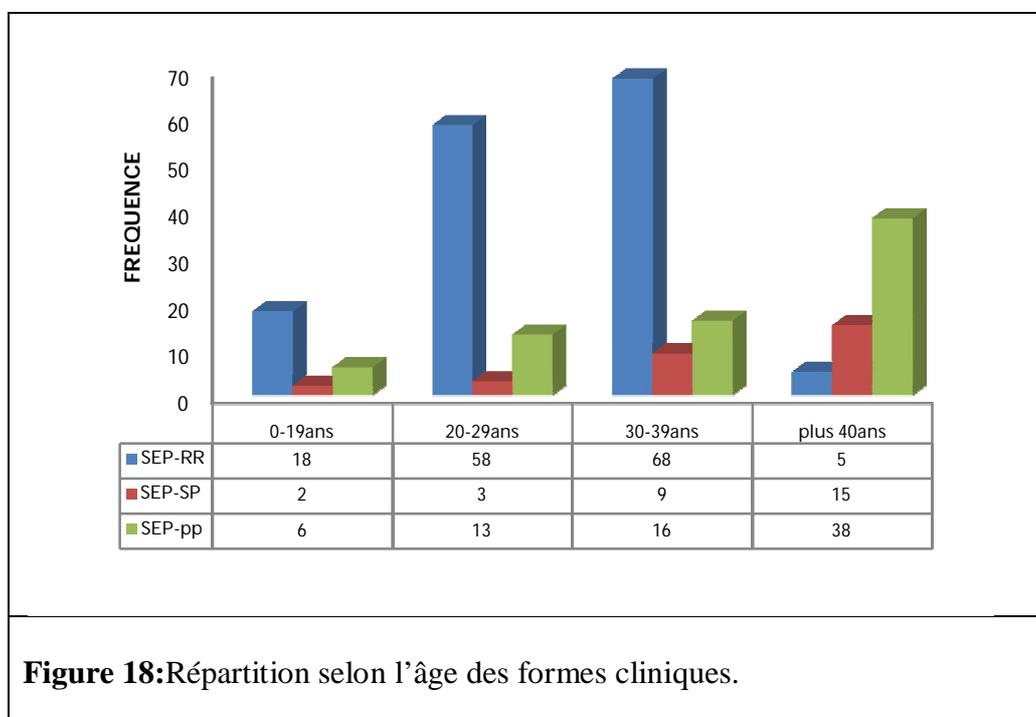


Figure 18:Répartition selon l'âge des formes cliniques.

IV.1.6.4. Formes cliniques selon la sévérité. :

Les formes bénignes étaient présentes dans 11,3%.

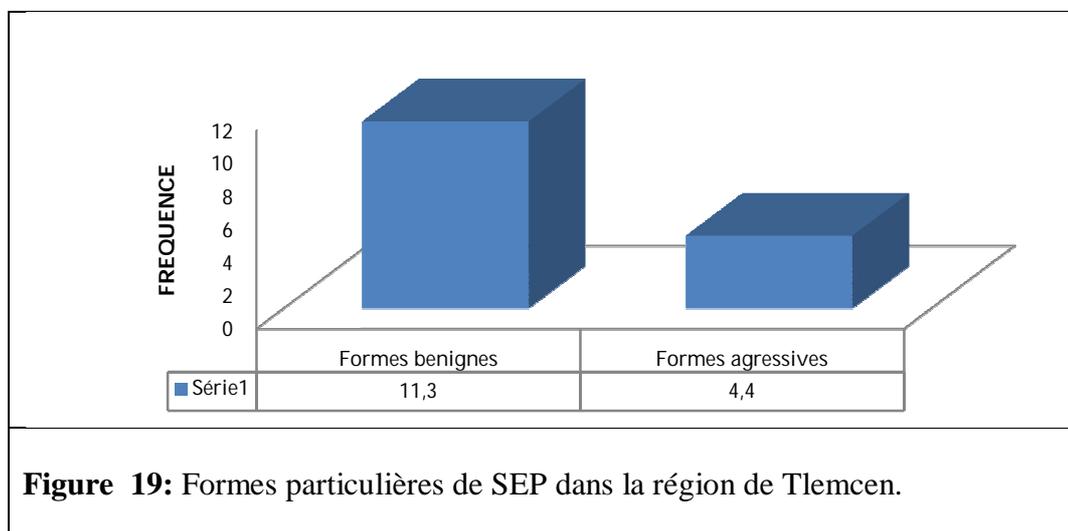


Figure 19: Formes particulières de SEP dans la région de Tlemcen.

IV.1.6.5. Profil évolutif de la SEP dans la région de Tlemcen :

- **Délai d'atteinte de l'EDSS 4 et EDSS 6:**

34,2% de nos patients n'ont pas encore atteint un handicap modéré (EDSS 4) alors que 42,1% ont atteint le score entre 6 à 10 ans.

Sur 202 patient 44,3% présentent un handicap, 34,2% de nos patients n'ont pas encore atteint un handicap modéré (EDSS 4) alors que 44,5% ont atteint le score entre 6 à 10 ans.

Tableau XXVII: Délai d'atteinte de l'EDSS 4 et EDSS 6.

Durée (année)	EDSS4 (%)	EDSS6(%)
1-5ans	14,3	2,5
6-10ans	42,1	44,5
10-30 ans	8,5	19,4

- **Délai entre la première et la deuxième poussée (P2) selon le sexe**

Le délai entre la première et la deuxième est supérieur à 5ans dans 68,7%, alors qu'il est inférieur à 2ans dans 18,3% chez les hommes.

Tableau XXVIII: Délai entre la première et la deuxième poussée (P2).

Sexe	< 2ans(%)	2-5ans(%)	>5 ans(%)
Femmes	10	19,8	70,2
Hommes	18,3	17	64,7
Total	12,8	18,8	68,3

- **Nombre de poussées au cours des deux et cinq premières années.**

62,4% de nos patients n'ont fait aucune poussée au cours des deux premières années de leur maladie. Après cinq ans d'évolution de la maladie le nombre de poussées, augmente progressivement, un nombre supérieur à 2 est retrouvé dans 15,9%.

Tableau XXIX: Nombre de poussées au cours des deux et cinq premières Années

Poussée	2ans (%)	5ans(%)
Aucune	62,4	38,1
1-2 poussée	36,2	46,1
>2poussée	3	15,9

- **Sexe et profil évolutif (Tableau XXX) :**

L'âge moyen de début pour atteindre le handicap est plus tardif chez les hommes ($43,21 \pm 9,41$ ans) que chez les femmes. Le délai moyen entre le premier et le deuxième épisode est plus court chez les hommes que chez les femmes ($0,31 \pm 0,31$ ans), le nombre moyen de poussées au cours des deux premières années est de $0,43 \pm 0,67$ ans, alors qu'au cours des cinq premières années ce nombre est de $1,22 \pm 1,20$ ans. Par ailleurs, le délai moyen pour atteindre l'EDSS 4 est de $4,59 \pm 4,23$ ans, et pour atteindre l'EDSS 6, il est de $4,59 \pm 4,23$ ans.

Tableau XXX: Sexe et profil évolutif

Tableau XXX: Sexe et profil évolutif

Sexe	Age actuel		Délai P2		Nbre P2		Nbre P5		Délai EDSS4		Délai EDSS6	
	Moyenne	p	moyenn e	p	Moyenne	p	Moyenne	p	Moyenne	p	Moyenne	p
Féminin	37,17±10,01		0,61±0,61		0,15±0,487		0,54±0,74		3,61±5,26		0,0982±0,734	
Masculin	43,21±9,41		0,31±0,31		0,78±0,710		2,06±1,13		5,81±1,77		9,53±3,47	
Total	39,86±39,86	0,028	0,44±0,712	0,188	0,43±0,675	0,376	1,22±1,20	0,699	4,59±4,23	0,528	4,59±5,26	0,022

Délai P2 : Délai entre de la première et deuxième poussée

Nbre P2 : Nombre de poussée dans les deux premières années

Nbre P5 : Nombre de poussée dans les cinq premières années

p<0,05

- Delai median pour atteindre le handicap:

Dans notre étude l'analyse de survie est faite par la méthode de Kaplan et Meier et la méthode de comparaison de survie Test du Log Rank .Elle a été utilisée pour calculer la probabilité du handicap atteints de SEP tout en tenant compte du délai écoulé entre le début de la maladie et la survenue du handicap (EDSS 6).

Le délai médian pour atteindre l'EDSS 6 chez nos patients est de 12,17 – 13,24 ans.

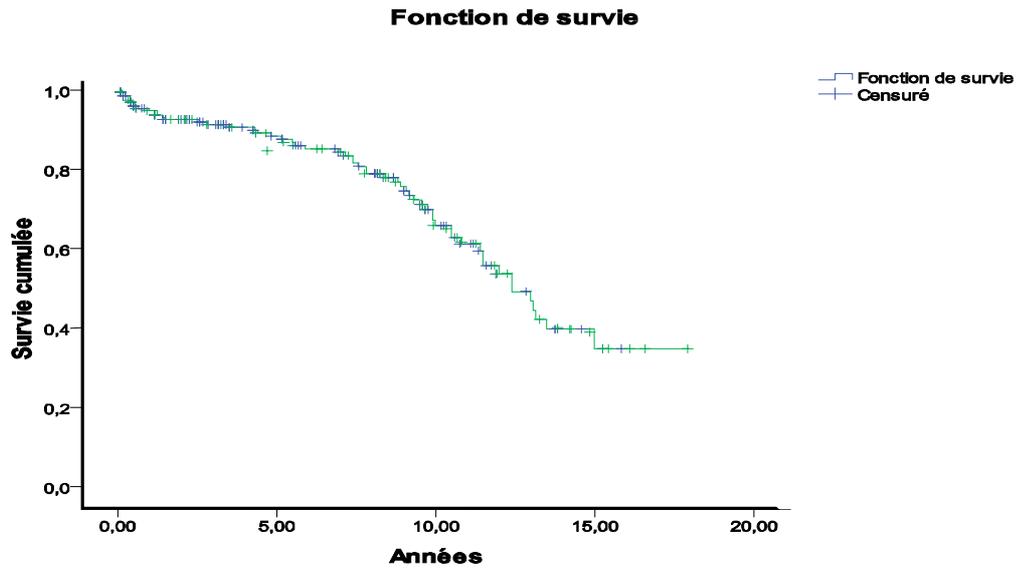


Figure 20 : Courbe de survie indiquant le délai médian pour atteindre l'EDSS 6.

- Le délai d'handicap selon le sexe :

On note une différence significative entre les 2 sexes, le sexe masculin atteint un score EDSS 6 en moyenne en **9,66 à 11,59 ans** , alors que dans le sexe féminin ,la moyenne est de **11,99 à 15,37 ans**.

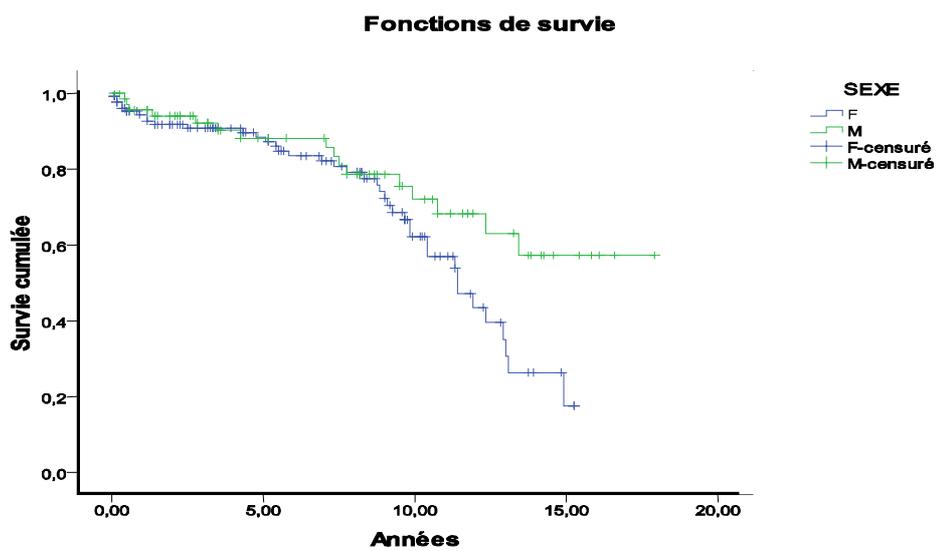


Figure 21 : Courbe de survie indiquant le délai d'handicap selon le sexe .

IV.2.ANALYSE DE SURVIE :

II.2.1.Analyse bivariée :

L'analyse principale a été réalisée par méthode de survie avec comme variable dépendante le délai de survenue d'un EDSS 6.

II.2.1.1.Les facteurs pronostic :

II.2.1.1.1.Le nombre de poussées dans les deux et cinq première années et Handicap :

Le nombre de poussées est un facteur predictif de mauvais pronostic ,plus le nombre de poussées est élevé plus le risque de handicap augmente (la moyenne d'atteinte du handicap est de 3,5 ans .Alors que si le nombre de poussées est bas lors des deux premieres années,le delai d'atteinte du handicap est plus long avec une moyenne de 9,87 ans .Par contre le nombre de poussées lors des cinq premieres années de la maladie n'est pas un facteur predictif de handicap.

Tableau XXXI:Recapitulatif de traitement des obsevation.

Récapitulatif de traitement des observations				
NBRE P2	N total	Nombre d'événements	Censuré	
			N :	Pourcentage :
0	199	88	111	55,8%
1	3	2	1	33,3%
Global	202	90	112	55,4%

NBREP2 : nombre de poussées les 2 premieres années
N : nombre

Tableau XXXII: Moyennes et medianes de délai de handicap en fonction du nombre de poussées dans les deux et cinq premières années.

Poussées	Moyenne	IC (95%)	Mediane	IC(95%)
NBRE P2				
<2	9,934	9,336-10,532	10,000	8,943-11,057
>2	3,500	2,520-4,480	3,000	-
Global	9,789	9,171-10,408	10,000	8,867-11,133
NBRE P5				
<2	9,734	8,939-10,529	10,000	8,680-11,320
>2	10,032	9,099-10,966	10,000	8,671-11,329
Global	9,789	9,171-10,408	10,000	8,867-11,133

IC : intervalle de confiance

Tableau XXXIII: Croisement du handicap avec les facteurs prédictifs.

Variable	Absence de handicap N(%)	Handicap N(%)	X ²	p	RR	IC (95%)
Sexe						
Masculin	31 (43,7)	40(56,3)	6,154	0,013	1,476	1,095-1,995
Féminin	81(61,8)	50(38,2)				
Age de début						
<40 ans	109(56,6)	84(43,5)	1,864	0,181	0,653	0,653-1,065
>40 ans	3(33,3)	6(66,7)				
F. clinique .D						
Rémittente	109(61,2)	69 (38,8)	20,334	0,000	0,443	0,349-0,562
Progressive	3(12,5)	21 (87,5)				
S.clinique .D						
Atteinte FL	57(51,4)	54 (48,6)	4,991	0,025	0,813	0,592-1,117
NORB	26(72,2)	10 (27,8)	1,672	0,196	1,735	1,735-3,007
Atteinte TC	20(58,8)	14 (41,2)	0,189	0,664	1,099	0,711-1,697
Atteinte polysymp	9(42,9)	12 (57,1)	1,503	0,220	0,754	0,502-1,132
Nombre P2						
< 2	111 (55,8)	88 (44,2)	0,603	0,438	0,663	0,294-1,499
>2	1(33 ,3)	2(66,7)				
Nombre P5						
<2	111 (65,3)	59 (34,7)	42,135	0,000	0,358	0,289-0,444
>2	1 (3,1)	31 (96,9)				

N : nombre **X²** : test du chi 2

p :valeur significative <0,05

RR :risque relatif

IC :intervalle de confiance

F. clinique .D :forme clinique de début

S.clinique .D :signes cliniques de début

Atteinte

FL :atteinte des fibres longues

NORB: névrite optique rétrobulbaire

Atteinte

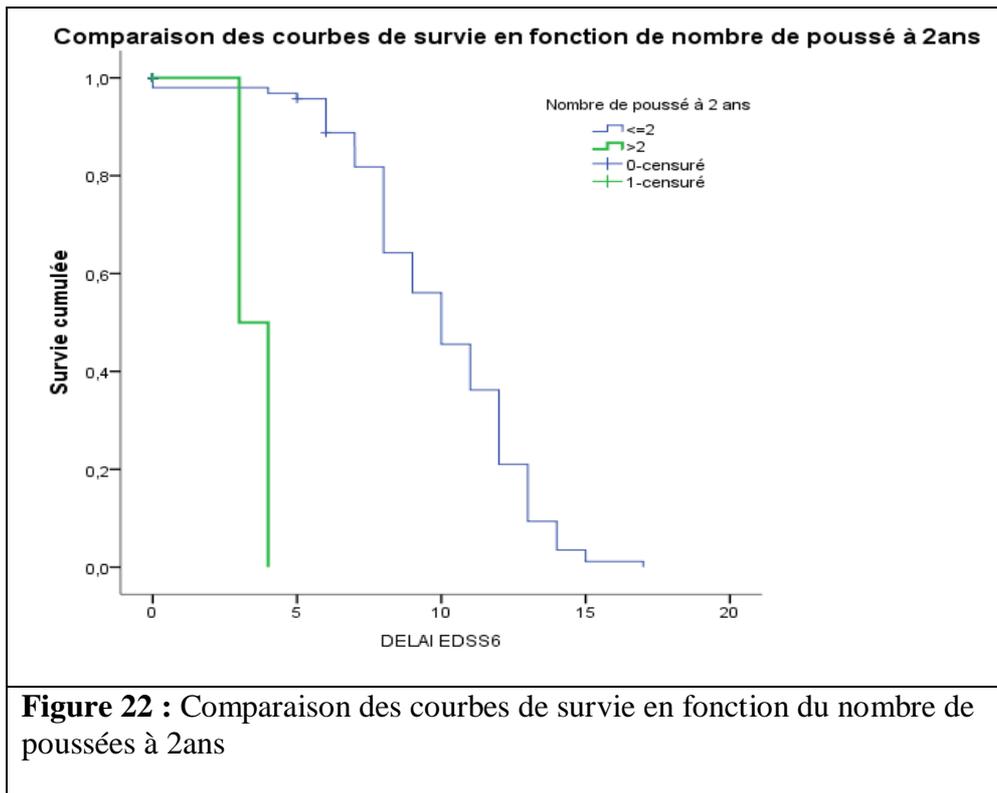
TC :atteinte du tronc cérébral

Atteinte polysymp :atteinte poly symptomatique

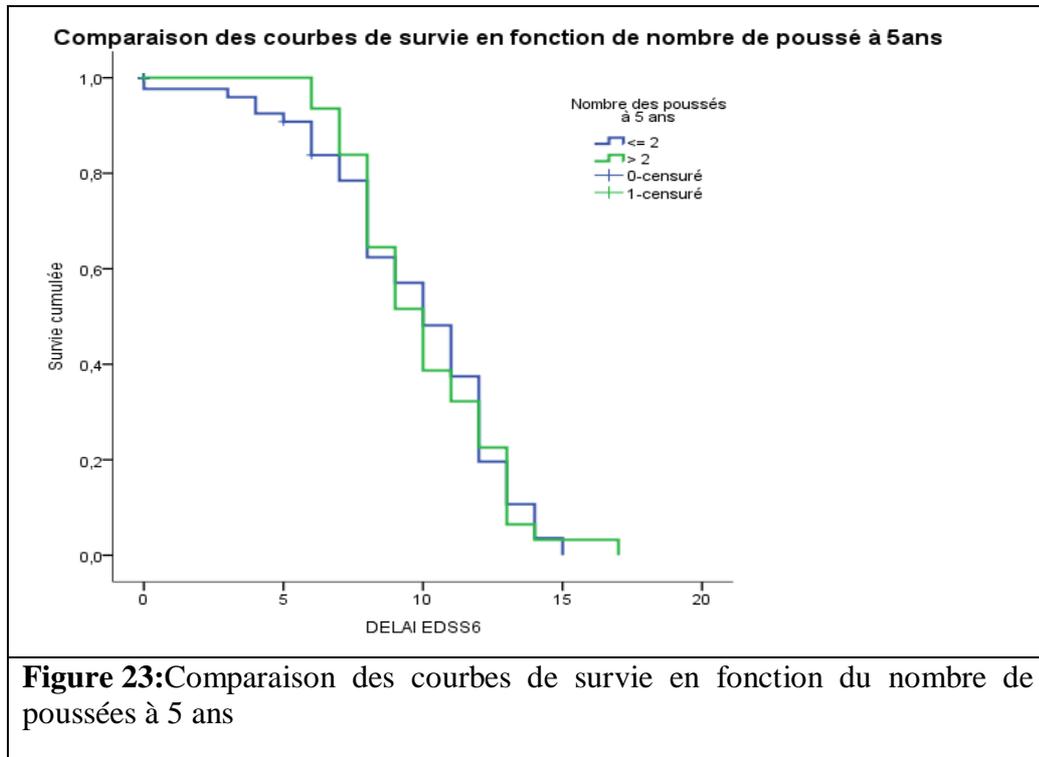
Nombre

P2 :nombre de poussées les deux premières années

Nombre P5 : nombre de poussées les cinq premières années



	X^2	ddl	P
Log Rank (Mantel-Cox)	37,243	3	0,000



	X^2	ddl	p
Log Rank (Mantel-Cox)	0,002	1	0,965

II.2.1.2. Les facteurs de risque :

Croisement du handicap avec les facteurs prédictifs (Tableau XXXIII).

Après croisement des variables, on a constaté que le pourcentage de sexe masculin (56,3%) est plus élevé que le sexe féminin (38,2%) avec une différence significative $p=0,013$ (RR= 1,47).

De même, le pourcentage de handicap dans la forme clinique progressive inaugurale est plus élevé (87,5%) alors que la forme rémittente initiale (38,8%) avec une différence significative $p=0,000$.

Parmi les signes cliniques de début de la SEP chez nos patients, l'atteinte des fibres longues (atteinte motrice est sensitive), est plus fréquente (48,7%) que les autres signes inauguraux à savoir la NORB (27,8%) et l'atteinte du tronc cérébral (41,2%) avec une différence significative $p=0,025$. L'évolution précoce ultérieure de la SEP dans la région de Tlemcen était également liée à l'évolution précoce : l'intervalle court entre les deux premiers épisodes neurologiques et un nombre de poussées élevé dans les cinq années étaient de moins bon pronostic. Par contre le nombre de poussées dans les deux premières années n'apportait pas d'information supplémentaire sur l'évolution de la SEP dans la région de Tlemcen.

II.2.2. Analyse multivariée :

Huit variables ont été inclus dans un modèle multivarié : l'âge de début, le sexe, le mode de début les symptômes de début (atteinte des fibres longues, NORB, tronc cérébral) ,le nombre de poussées dans les deux premières années et le délai entre les deux premiers épisodes .

▪ Analyse multivariée par regression logistique :

Une analyse multivariée, modèle regression logistique type Wald, pas à pas ascendante était utilisée, les variables utilisées sont à signification $p < 0,02$, les résultats sont résumés dans le tableau XXXIV.

Tableau XXXIV : Analyse multivariée par regression logistique

Variable	P	OR	IC (95%)
Sexe masculin	0,042	0,412	0,175-0,969
Mode début progressif	0,047	4,219	1,022-17,413
Nbre P5	0,000	4,553	2,976-6,964
P<0,05	OR : odds ratio		IC : intervalle de confiance

Les facteurs prédictifs de mauvais pronostic retenus par la regression logistique sont le mode de début progressif ,le sexe masculin ,le nombre de poussées élevé les cinq premières années .

▪ **Analyse multivariée par modèle de Cox :**

Une analyse multivariée par modèle de Cox ,type Wald pas à pas ,a été utilisée ,le but etait les variable de survie à signification $p < 0,2$,etaient inclus dans l'analyse.les résultats sont résumés dans le tableau XXXV .

Tableau XXXV : Analyse multivariée par modèle de Cox

Variable	P	OR	IC (95%)
Atteinte polysymp	0,044	1,923	1,016-3,637
Nbre P2	0,000	19,860	3,729-105,765
P<0,05	OR :odds ratio	IC :intervalle de confiance	

Les facteurs de mauvais pronostic etaient l'atteinte polysymptomatique, le nombre de poussées élevé les deux premières années.

V. DISCUSSION

V.1.Méthodologie

Une consultation spécialisée SEP au service de neurologie du CHU Tlemcen a été créée depuis le début de ce travail de recherche. Le suivi ne se limitait pas aux patients hospitalisés mais également aux consultants, une inférence prudente peut être faite à une population cible composée de tous les patients atteints de SEP suivis par un spécialiste. En effet, il semble que de plus en plus de patients consultent au moins une fois à l'hôpital en raison des progrès thérapeutiques récents et leur disponibilité exclusive en milieu hospitalier, l'avènement de l'IRM ainsi que la meilleure reconnaissance de la maladie.

Seules les SEP de diagnostic certain ont été retenues, selon les critères de Mc Donald (2005-2010). C'est certainement une pratique habituelle dans les diverses études épidémiologiques et essais thérapeutiques.

La nature souvent rétrospective des informations initiales pourrait introduire un biais de mesure pour les variables concernant le mode de début, en particulier pour les symptômes. Cependant un tiers des patients ont été vus dans le service dès la première année, ce qui limite le risque de biais pour un événement important de la vie. Les autres ont tous été suivis initialement ailleurs, par le médecin traitant, un neurologue libéral ou un autre service hospitalier, qui peuvent apporter des informations fiables au moment de la constitution des données hospitalières.

La date de début habituellement utilisée dans les diverses études sur la SEP est la date d'installation des premiers symptômes décrits par le patient. Bien qu'il ne s'agit pas du véritable début de la maladie, puisqu'il existe une phase latente asymptomatique de durée inconnue. Cependant il paraît plus pertinent de s'intéresser à la phase symptomatique de la maladie, puisque c'est celle où le patient est réellement gêné.

La précision de la date de début est de l'ordre de quelques jours à quelques semaines voir six mois. En effet ,il est difficile de dater avec précision un événement qui peut avoir un début progressif ou peut n'être signalé qu'après plusieurs années de retard .Il n' y a pas de reel biais de mesure ,puisque l'erreur n'est pas systématique ,et une précision de l'ordre de quelques semaines est suffisante pour une maladie qui évolue sur plusieurs dizaines d'années.

Un des problèmes principaux qui se sont posé à moi est l'existence de patients traité dans notre série d'étude. Le traitement des poussées par les corticoïdes est maintenant bien connu pour ne pas avoir d'influence sur le handicap à moyen et à long terme.

L'échelle de mesure du handicap dans cette étude est celle de Kurtzke (EDSS).Cela nous a conduit à regrouper le handicap en deux classes : handicap modéré (EDSS4-5), handicap important (EDSS6) pour la présentation des résultats. Un reproche que l'on peut faire à cette échelle est qu'elle ne mesure pour les niveaux supérieurs notamment, que les capacités de déplacement, alors que les patients peuvent être handicapés par des problèmes de vue ou de détérioration intellectuelle par exemple.

Le handicap fonctionnel est très variable d'un jour à l'autre, voir d'une heure à l'autre, notamment en période de poussée, en cas de fièvre, de forte chaleur, etc. Il a été nécessaire de définir un handicap résiduel pour décrire son évolution globale. L'expérience clinique et les études sur l'histoire naturelle de la SEP ont montré que le handicap s'aggrave progressivement et que si un niveau est atteint et maintenu sans amélioration pendant au moins six mois, ce niveau peut être considéré comme définitivement atteint, même avec une rééducation intensive. Ce délai de six mois est celui qui est également utilisé dans les essais thérapeutiques.

V.2. Aspects descriptifs.

V.2.1. Prévalence de la SEP dans la commune de Tlemcen

Une étude épidémiologique dépend de la capacité à recenser tout les cas d'une affection donnée dans la population à risque. L'étude de l'épidémiologie de la SEP a commencé en 1929 avec Sydney Allison qui a évalué la prévalence de la SEP dans le nord du Pays de Galles à 13 pour 100 000 h [142]. Depuis, plus de 400 publications en relation avec l'épidémiologie de la SEP à travers le monde ont été réalisées [143]. Les études sur la prévalence de la SEP ont distingué 3 types de zones dans le monde : une zone de haute prévalence (supérieur à 30 cas /100 000 h), une zone de moyenne prévalence (10-30 cas /100 000 h) et une zone de faible prévalence (0-10 cas /100 000 h).

Le but de notre travail était de calculer la prévalence de la SEP dans la commune de Tlemcen et nous avons essayé de l'atteindre en sollicitant et en insistant sur la collaboration des neurologues hospitaliers et libéraux, des ophtalmologues, des médecins internistes, ainsi que des médecins rééducateurs de la région de Tlemcen qui ont participé en envoyant toute suspicion de SEP à la consultation SEP du service de neurologie du CHU de Tlemcen, sachant qu'environ 58% de nos patients sont orientés par un neurologue libéral. Lors de la réalisation de cette étude, on a insisté pour avoir l'adresse exacte de tous les patients en insistant sur ceux qui résident dans la commune de Tlemcen pour avoir une prévalence exacte (on a recueillis l'adresse sur leur carte d'identité).

On a calculé la prévalence de la SEP dans la commune de Tlemcen car on n'a pu recensé tous les cas dans toutes les communes, vue la proximité certaines de ces communes de wilayas voisines ou les patients préfèrent se rendre dans la wilaya la plus proche, la non connaissance de la maladie par les familles des malades. Quoiqu'il en soit, la nature même de la SEP fait que les indices épidémiologiques doivent être considéré à leur propre valeur. En effet le malade peut ne consulter que plusieurs mois, voir des années après le premier épisode. Le diagnostic de SEP, peut lui aussi n'être évoqué que plusieurs années après le début de la maladie.

❖ Le taux de prévalence calculé dans notre étude classe la commune de Tlemcen dans une zone à risque **Moyen**. On a remarqué que la prévalence de la SEP dans la commune de Tlemcen est plus importante que celle attendue si on se referait aux données algériennes existantes dans la littérature, ou l'Algérie était considérée comme une zone à faible risque. Tout en sachant que dans la région de Tlemcen aucune étude épidémiologique sur la SEP n'a été faite à ce jour de même qu'en Algérie, aucune étude n'a été faite depuis le travail de recherche fait dans la wilaya d'Alger en 1984 [75].

Les études épidémiologiques sur la SEP, indiquent des taux très variables dans différentes régions du monde. Le taux de prévalence de la SEP peut changer dans le même pays [144]. Cette découverte est importante du fait de la relation de la SEP avec les facteurs environnementaux, génétiques, ethniques, et géographiques. L'Algérie est caractérisée par des populations ethniques différentes, et des environnements géographiques variables. De ce fait, le taux de prévalence de la SEP en Algérie pourrait fournir des indices importants dans la compréhension des distributions géographiques et génétiques de la maladie.

La première étude épidémiologique sur la SEP effectuée en Algérie [75], était différente de la notre sur le plan méthodologique ou le diagnostic de SEP était posé sur le seul examen clinique par la détection de signes cliniques de dissémination spatiale et l'existence d'une évolution clinique en faveur d'une dissémination temporelle. Cette étude était faite avant l'avènement de l'IRM, et le diagnostic para clinique reposait sur les potentiels évoqués cérébraux, l'étude du LCR, et l'électronystagmographie. Cette étude était purement clinique et reposait sur la classification de Rose et coll en 1976. La prévalence de la SEP dans la wilaya d'Alger au cours de cette étude épidémiologique était de 10/100 000 h.

Alors que la prévalence retrouvée au cours de notre étude concorde avec les résultats obtenus à Blida, la méthodologie était identique à celle qu'on a utilisé et le diagnostic de SEP était retenu selon les critères de Mc Donald (2001-2005), ou la prévalence a doublé en dix ans environ ou elle était estimée à 12,7 /100 000 h, en 2003 [76] et elle a presque doublé en 10 ans, atteignant une valeur de 23,7 /100 000 h [77].

Ces chiffres ont augmenté depuis l'avènement de l'IRM, le changement du niveau socio économique et culturel dans notre pays, la création de la consultation SEP, ainsi que l'orientation systématique des patients suspects de SEP, depuis la disponibilité des traitements de fond en milieu hospitalier et la prescription exclusive par les neurologues hospitaliers (immunomodulateurs, anticorps monoclonal, immunosuppresseurs). Il nous semble ainsi que les chiffres habituellement donnés en Algérie sont largement sous-évalués.

Au Maroc pays frontalier avec la région de Tlemcen, aucune étude sur le taux de prévalence de la SEP dans ce pays n'a été publiée dans la littérature à notre connaissance pour pouvoir comparer nos résultats. Par contre, En Tunisie, les premières études effectuées en 1977, ont retrouvé une prévalence basse classant la Tunisie dans une zone de faible risque [145], alors qu'une autre étude rétrospective effectuée en 2006 ou seule l'incidence était calculée a classé la Tunisie dans une zone de moyenne prévalence [146]. Ces résultats ont été confirmés par une étude plus récente qui a estimée la prévalence de la SEP en Tunisie à 20,1/100 000 h [147].

Les études épidémiologiques indiquent que la SEP est une maladie multifactorielle faisant intervenir des facteurs et génétiques et environnementaux [148]. Ces derniers incluent vitamine D à un taux sérique anormalement bas, les infections à Epstein-Barr Virus (EBV), et le tabagisme.

- En 1938, Steiner était le premier à noter l'existence d'un gradient Nord-Sud de la SEP qui a été confirmé par plusieurs études aussi bien à l'hémisphère Nord (Europe et continent nord-américain) que dans l'hémisphère sud (Australie, Nouvelle-Zélande). Kurtzke a proposé de diviser l'hémisphère nord en trois zones de prévalence en fonction de la latitude : prévalence forte à hauteur du parallèle 65°N (supérieure ou égale à 30/100 000 h), prévalence intermédiaire à hauteur du parallèle 40°N (5/100 000 à 30/100 000 h) et prévalence faible à hauteur du parallèle 20°N (inférieure ou égale à 5/100 000 h).

Les études récentes en Europe du Sud réalisées dans des populations très similaires sur le plan génétique entre le 36° N et le 46° N rapportent des prévalences très proches le plus souvent entre 28 et 58/100 000 h. En Italie (37° N-46° N) de très nombreuses études ont rapporté des prévalences peu différentes entre 33 et 56/100 000 h. Cependant, l'effet de latitude semble vraiment diminuer dans une certaine mesure pendant les dernières décennies [65]. Des études récentes ont clairement montré que la prévalence de la SEP dans les zones plus proches l'équateur augmente.

C'est une notion largement tenue que la fréquence de SEP augmente progressivement avec la latitude géographique dans un modèle de distribution incomplet [57]. Néanmoins, il ya des zones, de haute fréquence de SEP comme la Sardaigne dans la région chaude du sud de la méditerranée [58], tandis que dans le peuple inuit vivant au pôle nord la fréquence de la SEP est basse [16]. Contrairement à ce qui serait prévue d'un modèle de distribution géographique de la SEP température ambiante / latitude.

Les variations géographiques de la SEP ne sont actuellement pas expliquées et l'hypothèse d'une plus forte prévalence de la maladie liée à un meilleur recensement des cas a déjà été avancée. Des taux supérieurs retrouvés dans certains pays pourraient être expliqués par des investigations plus systématisées et réalisées plus précocement, mais aussi par une surveillance épidémiologique plus performante (programme de surveillance au niveau national, constitution de registres ...etc).

Dans les régions à climat tempéré, l'incidence et la fréquence de la SEP augmente avec la latitude [61]. Des études récentes n'ont pas complètement confirmé la notion de gradient de latitude.

Le tableau 40 résumant la répartition de la SEP dans les différentes régions du monde montre que cette maladie est inégalement répartie à travers le monde: sa prévalence varie entre les cas 5 / 100.000 h dans les zones tropicales ou l'Asie et 100-200 cas pour 100.000 h dans les régions tempérées, en particulier ceux avec de grandes populations d'origine nord-européenne, y compris les EUA, Canada, Nouvelle-Zélande et dans certaines parties de l'Australie [59].

L'interprétation de l'existence d'un gradient de distribution de la SEP n'est pas univoque. Certains ont postulé la présence d'un facteur environnemental qui s'exprimerait de façon plus importante aux antipodes. Le gradient de distribution de la SEP en Australie et en Nouvelle-Zélande concerne des populations homogènes, il plaide donc en faveur de cette hypothèse. Pour rendre compte des observations effectuées dans l'hémisphère nord ou en Afrique du Sud, il est nécessaire de faire intervenir un autre facteur : celui de l'éthnie. Au sein d'un même pays, et pour une même latitude, on observe de fortes variations de prévalence de la SEP : c'est le cas par exemple de la Hongrie, de la Suisse, de l'Italie et de l'Afrique du Sud.

Une des ethnies les plus susceptibles à la SEP est la population d'origine scandinave. Si l'on prend l'exemple du Minnesota (EUA) et du Sud de la France, tous deux traversés par le 44^e parallèle, la prévalence de la SEP est au moins trois fois plus grande dans le Minnesota que dans le sud de la France. Or, au moins 25 % de la population du Minnesota est d'ascendance directe scandinave.

C'est probablement cette origine qui explique la forte prévalence de la SEP dans le Minnesota alors que la latitude situerait cet état dans une zone de risque intermédiaire. Dans le cas de la France, des études épidémiologiques précises ont été menées en Bretagne par exemple. Elles ont montré une prévalence de 25/100.000 habitants de la SEP et l'existence de foyers de la maladie pouvant s'expliquer par des facteurs génétiques [149]. Certaines populations semblent résistantes à la SEP comme les Africains et les Orientaux (Asiatiques).

La distribution géographique irrégulière de la SEP et la fréquence des différences ethniques à attiré l'attention des chercheurs pendant plus d'un siècle pour connaître les raisons de cette irrégularité. Néanmoins un gradient de latitude persiste dans les observations récentes [57].

- Les études sur les populations migrantes a aboutit à des résultats significatifs qu'il est important de souligner. Les études sur la fréquence de la SEP étaient réalisées chez les migrants vers Israël [149] ou vers l'Afrique du Sud [68]. Elles ont conclu que la SEP était plus fréquente parmi les immigrants provenant de l'Europe du nord et de l'Europe centrale que parmi les autochtones, la susceptibilité de ces immigrants à la SEP semble la même que s'ils étaient restés dans leur pays d'origine. Cependant ceci n'est vrai que pour les personnes qui ont migrés à un âge avancé supérieur à 15 ans. Ces dernières sont alors porteuses d'un risque inhérent à leur pays d'origine. Par contre pour les sujets ayant migré avant l'âge de 15 ans d'une zone à haut risque vers une région où le risque est moindre la probabilité pour que ces personnes développent une SEP est réduite à moins de 1/3 de celle qu'elles auraient eu dans leur pays d'origine [68].

La situation est plus complexe, elle dépend aussi de l'origine raciale :

- Aux îles Hawaï, les individus d'origine japonaise natifs de ces îles ont la même prévalence que leurs homologues élevés sur la côte Ouest des EUA, et elle est trois fois plus élevée que la prévalence constatée au Japon. L'environnement de ces îles leur est donc défavorable. Les individus d'origine caucasienne migrant à l'âge adulte vers Hawaï ont la même prévalence que la population vivant sur la côte Ouest ; par contre, les individus d'origine caucasienne nés et élevés dans ces îles ont une prévalence trois fois moindre [149]. L'environnement y est donc pour eux protecteur (et pourrait être lié à l'ensoleillement).

➤ Les études australienne sont très informatives [150], car la plupart des migrants sont des Caucasiens provenant de zones à haut risque, Irlande et Grande Bretagne (prévalence supérieure à 100/100.000 h). En Australie, il existe une forte association de la SEP avec la latitude selon un gradient sud-nord : la prévalence est 6 fois plus élevée en Tasmanie que dans les régions tropicales du Queensland. Par ailleurs, les soins médicaux y sont d'une qualité élevée et uniforme. Il a été constaté que la prévalence de la SEP diminuait chez ces migrants, sauf en Tasmanie. Les prévalences n'étaient pas différentes que l'immigration ait eu lieu avant ou après l'âge de 15 ans. 70% des migrants avaient plus de 15 ans, et présentaient une prévalence moindre que celle de leurs pays d'origine : ils avaient donc trouvé un environnement favorable, à l'exception de la Tasmanie. Les risques provenant de facteurs environnementaux sont donc toujours présents au-delà de l'enfance et du jeune adulte, jusqu'à 30 à 40 ans dans les zones à haut risque.

Les études évaluant le rôle de la migration sur la présence de la SEP dans la population noire sont limitées à une série d'immigrants antillais au royaume uni .Elles ont objectivé que la fréquence de la SEP chez les enfants d'immigrés nés au royaume uni était semblable à celle de la population blanche [147].

L'importance des facteurs géographiques était aussi soulignée dans une cohorte de vétérans noirs américains qui était indépendamment corrélé avec la latitude de leur résidence .Ce scénario est donc identique au modèle des îles Féroé ou les premiers cas ont été observé après l'occupation britannique pendant la deuxième guerre mondiale .Dans ces îles aucun cas n'était signalé précédemment. Par ailleurs les changements socio économiques, pourraient être impliqués comme en Sardaigne ou la détermination répétée de la maladie a démontré que son apparition a coïncidé avec l'occidentalisation rapide après la guerre [58].

- Cependant, l'identification de facteurs micro-environnementaux capables de déclencher le développement de la SEP représenterait une avancée majeure dans la prévention de la maladie. Il serait alors possible de prévenir l'exposition à ces facteurs et ainsi de diminuer le nombre de personnes développant la SEP.

L'hypothèse hygiéniste fut alors évoquée pour expliquer l'augmentation de l'incidence des maladies auto-immunes, dont la SEP [151]. Cette hypothèse repose sur le concept que l'absence de contact avec certains agents pathogènes durant l'enfance pourrait, plus tard dans la vie, expliquer une prédisposition de ces individus aux maladies auto-immunes. Dans les pays développés, l'utilisation massive d'antibiotiques et de vaccins, mais aussi la mise en place de périodes de quarantaine, réduisent le contact avec des agents pathogènes durant l'enfance. Le résultat serait un échec du système immunitaire dans son développement normal. Ces mêmes pathogènes, lorsqu'ils solliciteraient plus tardivement le système immunitaire, pourraient conduire à l'apparition d'une réponse auto-immune [152].

Un travail rapporta que le contact avec un enfant de 2 ans son cadet durant les 6 premières années de sa vie suffisait à réduire le risque de développer une SEP [153]. Cependant, ces résultats furent réfutés par d'autres études ne trouvant pas d'association entre la SEP et le nombre de frères et sœurs, le fait d'être l'aîné ou le cadet, ou la différence d'âge entre les enfants [154].

Une étude se proposa d'étudier la relation qui existait entre la prévalence de la SEP et la prévalence d'un parasite (*Trichuris trichiura*) responsable d'une helminthiase choisi comme marqueur de l'état sanitaire du lieu de vie et de l'infection par d'autres macro-parasites [151]. Il fut montré que la prévalence de la SEP chutait chez les populations humaines où les prévalences de ce parasite dépassaient le seuil des 10%. Cependant, ce résultat ne montre aucune causalité directe entre ces deux variables et il pourrait n'être que le reflet d'autres facteurs environnementaux ou sociaux.

- En effet, le déficit en VD est endémique dans le monde indiquant un impact majeur potentiel d'une supplémentation et expliquant ainsi, les études thérapeutiques impliquant ce traitement ou son métabolite actif, dans la prise en charge thérapeutique de la SEP.

Dans la SEP, plusieurs arguments plaident pour un rôle non négligeable de la vitamine D. L'hypovitaminose D pourrait être un des facteurs de risque de la SEP [155]. En effet, sur le plan épidémiologique, la latitude influence le risque de SEP avec un risque minimal à hauteur de l'équateur, augmentant progressivement tant vers les latitudes nord que sud. Cette augmentation de risque peut également être observée au sein d'un pays qu'il soit de grande taille tels les EUA [156] ou de plus petite dimension telle que la France, avec un gradient sud-ouest nord-est significatif observé chez les agriculteurs [157], et une tendance analogue (mais non significative) dans la population générale française [158].

Parallèlement à ces données géographiques, l'ensoleillement et le taux plasmatique de vit D influencent directement le risque de survenue d'une SEP. Ainsi, le temps passé à l'extérieur durant la jeunesse, ou le taux d'ensoleillement et l'exposition potentielle aux rayons ultra-violet (UV), dans différentes régions d'un même pays tels que les EUA [159], sont corrélés au risque de survenue ultérieur ou de l'incidence de la SEP. Les apports en VD dépendant à 90 % de l'ensoleillement et à 10 % de l'alimentation (poissons de mer gras, huile de foie de morue et à moindre degré dans les viandes, les abats, les pâtés et les champignons), il est logique de constater que le taux plasmatique de VD soit corrélé au taux d'ensoleillement d'une région et à la saison. C'est une carence particulière dans les régions peu ensoleillées et en hiver [160], et un taux deux fois plus élevé dans les régions sud en comparaison avec les régions du nord.

Très peu de données concernent le taux plasmatique de VD chez des sujets SEP mais toutes convergent vers des constatations identiques comportant un taux plasmatique bas, bien en dessous des normes recommandées, avec des fluctuations de taux sériques en fonction des saisons telles que cela est observé dans la population générale.

Dans un travail très récent [161] portant sur 325 cas de SEP (et non-traitées par VD), le taux plasmatique vit D s'avère dans la plupart des cas en dessous du seuil recommandé, et dans l'immense majorité des cas en dessous du seuil optimal . Lorsqu'il existe une comparaison avec une population témoin , les taux plasmatiques de VD sont significativement plus bas dans la population SEP ,bien que cela reste controversé dans d'autres études [162].

En effet, dans une étude prospective regroupant plus de sept millions de personnel militaire américain ayant eu deux prélèvements sanguins mesurant le taux plasmatique de VD et suivis de nombreuses années, 257 ont développé une SEP. Leur taux plasmatique initial de VD a été comparé à ceux de deux témoins de même âge, même sexe, de même race, prélevé à la même période et originaire de la même région. Ceux qui avait un taux de VD dans le plus haut quintile avaient un risque plus faible de développer une SEP que ceux qui avait un taux dans le plus bas quintile [45]. Cette différence n'était retrouvée que chez les sujets de race blanche et non de race noire ou hispanique qui est expliquée par une synthèse cutanée VD plus faible en raison de la teneur en mélanocytes.

De même la correction de cette hypovitaminose D pourrait avoir des vertus thérapeutiques dans la prise en charge de la SEP. Après deux ans de traitement par VD (5000IU/jour sous la forme d'huile de foie de morue), une réduction de 60 % du nombre présumé de poussées était observée, mais il n'y avait pas de groupe témoin [163].

Dans une autre étude non contrôlée, 15 patients recevant 100 UI /j d'un métabolite actif de laVD (calcitriol) pendant 48 semaines avait une réduction de 50 % du nombre de poussées [164]. Sur 12 SEP-RR ou SEP- RR actives (au moins une plaque rehaussée par l'injection de gadolinium), un traitement par 1200 mg/j de calcium et de doses progressives de VD3 de 28000 à 280000 UI /semaine pendant 28 semaines augmentait le taux plasmatique deVD et diminuait significativement le nombre de plaques actives de 1,75 à 0,83 mais pas le taux annualisé par rapport à celui qu'il était avant la supplémentation [165].

Enfin, une autre étude randomisée comparant une dose dégressive quotidienne de VD3 avec une supplémentation calcique à un placebo pendant un an a montré que le traitement par VD diminuait significativement la fréquence des poussées (16 % vs 33 %) et ralentissait la progression du handicap avec un EDSS stable ou amélioré chez 91 % versus 62 % sous placebo [166].

- L'infection par le virus Epstein Barr (EBV) a été évoquée dans la SEP. Bien que la quasi-totalité de la population mondiale soit infectée par l'EBV, si on compare des patients SEP à des personnes témoins, on retrouve des différences entre les deux groupes. Presque 100% des patients SEP sont infectés par le virus alors que « seulement » 90% des personnes saines pour la SEP sont séropositives à l'EBV, un taux élevé d'anticorps contre l'antigène nucléaire n°1 du virus EBV (EBNA -1) est un facteur de risque de développer une SEP selon plusieurs études longitudinales. Ces anticorps apparaissent des semaines ou des mois après l'infection, et persistent indéfiniment. Des titres élevés sont un bon marqueur de l'immunité cellulaire contre le virus. Cette différence est encore plus marquée chez les enfants, comme l'a montré une étude des formes infantiles de SEP [39].

Il est intéressant de noter que la SEP et la mononucléose infectieuse (MNI) virale partagent des distributions géographiques de prévalence similaires : accroissement de la prévalence avec l'éloignement de l'équateur [28].

Une méta-analyse de l'association entre la SEP et la MNI révéla un RR 2 à 3 fois plus élevé de développer la SEP chez les personnes ayant eu une manifestation clinique, par rapport à des personnes infectées de manière silencieuse par le virus [57].

De multiples études sont en faveur de l'association entre EBV et la SEP. L'étude des militaires américains [28] est intéressante sur le plan méthodologique. Dans l'armée des États-Unis, les militaires ont des prises de sang, régulières, et le sérum est conservé. Il est donc possible, si on le souhaite à un moment donné, de pouvoir étudier chez les militaires qui ont développé la SEP des sérums qui peuvent avoir été prélevés tous les ans, parfois jusqu'à dix ans avant le début de la maladie. Dans cette étude, il est bien démontré, que les militaires qui ont un taux élevé d'anticorps anti-EBV ont plus de risque de développer la SEP.

De manière intéressante, une étude récente a montré la présence de lymphocytes B et de plasmocytes infectés par l'EBV dans le cerveau de patients ayant souffert de SEP. De telles cellules ne furent pas retrouvées dans le cerveau de personnes souffrant d'autres maladies neurologiques inflammatoires [167]. Cependant, ces résultats restent à confirmer car certains patients souffrant de SEP avaient reçu des traitements immunosuppresseurs et qu'il n'y avait que peu d'individus témoins souffrant d'une inflammation chronique du SNC.

Une étude montra que certains anticorps contenus dans les BOC d'IgG de patients atteints de SEP présentaient une spécificité dirigée contre des protéines du virus de l'EBV. Qui en plus, leur quantité était significativement plus importante chez les patients SEP que chez des témoins [168].

Cependant, ce résultat reste à confirmer car il est bien connu que les patients SEP développent une SIT d'anticorps dirigés contre de nombreux pathogènes (herpes simplex, virus de la varicelle...) [39]. Ainsi dans le sang, les anticorps dirigés contre l'EBV sont davantage présents chez les patients SEP que chez des témoins, et cette augmentation a lieu bien des années avant que les premiers signes de SEP n'apparaissent [169].

Un autre indice soulignant l'éventuelle implication de l'EBV est la présence d'une réponse immunitaire dirigée contre l'EBV impliquant les lymphocytes T CD4+ [170] et T CD8+ [171] plus forte chez les patients SEP que chez des témoins. Cependant, il a été aussi montré que la fréquence des lymphocytes T ayant une double reconnaissance, à la fois des protéines du soi et des protéines virales, était similaire entre les patients souffrant de SEP et les personnes saines [172].

Ces dernières années, l'éventuelle implication de deux autres pathogènes fut également favorisée : *Chlamydia pneumoniae* et le virus herpétique humain 6 (HHV6). La découverte de l'ADN de *Chlamydia pneumoniae* dans le LCR d'un patient souffrant de SEP fit grand bruit [173] mais cette hypothétique association ne dura pas très longtemps par l'absence de confirmation sûre [174]. Au contraire, le rôle de HHV6, virus en partie neurotrope, est encore fortement supposé comme influençant la susceptibilité à la SEP [28].

Une autre étude nota une activité virale de HHV6, avec la production d'ARN, confinée aux oligodendrocytes à la fois chez les patients SEP et des personnes saines. Cependant, cette activité virale semblerait beaucoup plus importante dans le SNC des personnes souffrant de SEP [176]. Il est quand même important de rappeler que malgré les troublantes associations trouvées entre divers pathogènes et la SEP, on ne peut pas exclure que les changements observés soient tout simplement la conséquence de changements biologiques mis en place lors de l'apparition d'une SEP plutôt que les causes de la maladie.

- Toujours dans la recherche des facteurs, pouvant expliquer l'augmentation de la fréquence de la SEP, l'étiologie génétique est suggérée par l'augmentation du risque pour un patient de développer une SEP si un des membres de sa famille en est atteint.

Ce sont des travaux réalisés chez des enfants adoptés et chez des demi-frères/sœurs qui supportent le concept que les facteurs génétiques sont majoritairement responsables de l'agrégation familiale de la maladie [185]. Les résultats de l'étude menée sur l'adoption révélèrent que, bien que des enfants adoptés aient vécu depuis leur enfance avec une personne souffrant de SEP, ils ne présentaient pas plus de risque de développer une SEP que la population générale [186].

Des études furent aussi menées sur les demi-frères et sœurs, ce qui permit de tester l'effet du partage du patrimoine génétique sur le risque de développer la maladie (les demi-frères et sœurs partagent seulement 25% de leur information génétique, alors que les enfants partageant les mêmes parents ont 50% de leur information génétique en commun).

Il fut montré que les demi-frères/sœurs d'un enfant atteint de SEP présentaient un risque significativement plus faible que celui des « vrais » frères et sœurs (1,3% vs 3,5%) [187]. Par ailleurs, ce travail démontra que le sexe du parent commun aux deux enfants n'influçait pas le risque de SEP puisque les demi-frères/sœurs d'origine maternelle et paternelle partageaient un risque comparable (risques respectifs de 1,4% et 1,2%) [187].

Par ailleurs, des études réalisées sur des familles dont les deux parents souffraient de SEP démontrèrent que les enfants issus de ces couples présentaient un risque significativement augmenté par rapport à des enfants provenant de familles dont un seul parent était atteint [188]. De plus, les auteurs de ce travail confirmèrent le rôle majeur de la génétique sur l'environnement en démontrant que les épouses de personnes souffrant de SEP présentaient un risque de développer la maladie comparable à celui de la population générale [23].

Enfin, des études réalisées sur des jumeaux apportèrent la preuve du rôle majeur de la génétique dans la maladie. Alors que des jumeaux monozygotes partagent 100% de leur information génétique, des jumeaux dizygotes en partagent seulement 50%, comme des frères et sœurs singuliers. La concordance observée chez les jumeaux monozygotes était significativement supérieure à celle observée chez des jumeaux dizygotes ou frères/sœurs singuliers (concordances équivalentes à 25% pour les jumeaux monozygotes, 5% pour les jumeaux dizygotes et 3% les frères/sœurs) [43]. Ainsi, chez des jumeaux monozygotes, le risque de récurrence est d'environ 34% ce qui confère une augmentation du risque de 170 fois [189]. De plus, l'importance du sexe des jumeaux fut soulignée puisque les auteurs démontrèrent que la différence de risque observée entre des jumeaux monozygotes et des jumeaux dizygotes n'était pas retrouvée chez des jumeaux de sexe masculin .

Cependant, malgré une information génétique identique la majorité des jumeaux monozygotes sont discordants pour la SEP (environ 75% sont discordants) ce qui suggère malgré tout l'importance de facteurs non-génétiques intervenant dans l'étiologie de la maladie [43].

Tableau XXXVI: Comparaison de la prévalence de la SEP dans certaines régions du monde avec notre étude.

	Etude	Prévalence
Pays du Maghreb	Algérie	
	• Chaouch (1984)	10
	• Draï .R,Arezki(2005)	21
	• Draï .R,Arezki(2012)	23,7
	• Notre étude (2013)	26,3
	Tunisie	10
	• Ben hamida (1977)	8
	• Attia Romdhane et al (1993)	21
	• Gouider et al (2011)	
	Lybie	4
	• Radhakrishnan (1985)	
	Jordanie	
	• El Salem et al (2006)	39
Moyen Orient	Qatar	
	• Deleu et al (2012)	64,5
	Emirats arabes :	
	• Inshasi et al (2011)	54,7
	Arabie saoudite	
	• Al Deeb(2009)	30
	Iran	
	• Sahraian (2010)	51,9
	• Etemadifar et al (2011)	73,3
	Turquie	
• Celik (2010)	33,9	
• Turk Boru (2011)	61	
Europe	France	
	• Fromont et al (2010)	94,7
	Espagne	
	• Bufill(1995)	58
	• Fernández.et al (2012)	125
	Portugal	
	• De Sà (2006)	46,3
	Suède	
	Ahlgren(2011)	188,9
	Canada	
• Beck(2005)	240	
Amérique du Nord	Etats-Unis	
	Curtis (2010)	44-114
Amérique du Sud	Argentine	
	• Cristiano (2009)	14-19,8
Asie	Chine	
	• Jin Bian(1992)	1,4
	• Hu (2011)	2,3
	Japon	
	• Houzen(2008)	13,1
	Inde	
	• Pandit(2008)	1-26

V.2.2.Caracteristiques demographiques et cliniques

V.2.2.1.Caractéristiques démographiques et antécédents :

❖ Au cours de notre étude, on a retrouvé une nette prédominance de la SEP en Milieu urbain qu'en milieu rural .Des études anciennes, ont tentées de mettre en corrélation avec la SEP, le statut résidentiel rural et urbain, et ont conclu à des résultats contradictoires. Dans certaines études, un risque plus élevé de SEP a été trouvé associé à des personnes vivant dans des communautés urbaines, *tandis* que d'autres ont souligné un risque plus élevé dans les communautés rurales [191].

Par contre dans d'autres études aucun lien entre la vie dans les communautés urbaines ou rurales et la SEP n'a pu être objectivé [192].

Dans une étude américaine, comprenant un large échantillon, le risque de SEP était environ quatre fois plus élevé chez les hommes qui avaient vécu dans la partie nord-est des EUA et dans les grands centres de population urbaine et métropolitaine, en parallèle moins de cas ont été trouvés dans les régions sud-ouest et rurale [194]. La vie urbaine, en fait, ou une variable qui lui est associée, a été le facteur le plus puissant entre les cas et les contrôles non couverts dans leur analyse.

Dans une série d'études israéliennes, s'étendant sur plusieurs décennies, les taux de prévalence ont été déterminés pour les personnes nées Israéliens et les immigrés en Israël par pays d'origine. Initialement, les taux les plus élevés ont été trouvés chez les immigrants en provenance d'Europe, avec taux considérablement plus faibles étant enregistrés pour les indigènes et immigrants Israéliens nés dans des pays afro-asiatique [194]. Cependant, dans une autre génération, des taux plus élevés, plus proches de celle de l'Union européenne étaient des immigrants, trouvé chez les personnes nées Israéliens dont les pères étaient nés en Europe et dans des pays afro-asiatique inclus comme un facteur déterminant possible pour les taux variables est le mode de vie occidental technologiquement développé [195], c'est à dire la mesure dans laquelle l'industrialisation et l'urbanisation sont présents dans la sous-culture ou le style de vie des groupes indigènes et les immigrants nés.

Dans une autre étude, les patients ont été comparés à des témoins sur l'exposition environnementale à une variété de facteurs étiologiques. Des différences significatives ont été trouvées chez les patients que chez les témoins qui avaient vécu la plupart de leurs vies dans les communautés urbaines [50].

L'hypothèse que la SEP, peut être influencée par le facteur technologique est intrigante et digne d'une enquête plus approfondie. Cela est particulièrement nécessaire, car les chercheurs ont déjà lié de façon significative d'autres maladies tel que le diabète, l'obésité, l'hypertension, et une variété de problèmes circulatoires aux processus d'urbanisation et de développement économique [196].

❖ Il est intéressant de constater les caractéristiques démographiques et cliniques de la SEP. Ainsi on a retrouvé une nette prédominance féminine (66,4 %), avec un sex ratio de 1,87. Par contre dans l'étude algérienne [75], on note une nette prédominance masculine avec un sex ratio de 0,68 ou les hommes étaient atteints 1,5 fois plus que les femmes. Alors que, le sex ratio de notre étude se rapproche de celui des études faites récemment en Algérie (Blida) [76]. Cependant, les études faites dans les pays du Maghreb, en particuliers les anciennes faites dans les années quatre vingt au Maroc [197] et en Tunisie [145] rapportaient une atteinte répartie de façon sensiblement égale entre dans les deux sexes.

Au cours de ces dernières années le sex ratio dans les pays du Maghreb a suivi l'évolution de celui des pays européens, il est passé de 1 à 2. Ainsi qu'au Maroc [198,199], et en Tunisie [147]. Dans les pays arabes en particulier le Liban [200], et la Jordanie [201], le sexe féminin est particulièrement plus atteint confirmant l'hypothèse d'une prédisposition génétique associée à un facteur environnemental favorisant ainsi la survenue de la SEP. Le même résultat est remarqué dans les études faites sur la population maghrébine vivant en France [202,203].

La première étude publiée sur le sexe dans la SEP a objectivé une tendance de la maladie à se présenter avec un sex ratio égal à 1 avant l'âge de 12 ans, et d'une prépondérance féminine par la suite atteignant 2 femmes /1 hommes [204]. Au cours des dernières années, cette tendance a été observée par le Groupe d'étude KIDSEP, avec un rapport femmes-hommes de 1,2/1 chez les patients de moins de 10 ans, qui augmente à 1,8/1 après l'âge de 10 ans [205].

Toutefois, dans un rapport par le Groupe d'étude neurologique KIDMUS, il ya déjà une prépondérance féminine dans près de 70% pour les patients âgés de moins de 12 ans, contre près de 75% pour ceux âgés de plus de 12 ans [206].

Actuellement, il est prouvé universellement que la SEP est plus fréquente chez la femme que chez l'homme [92]. Cependant au cours des 100 dernières années, le sex ratio femme /homme a nettement augmenté [208], suggérant ainsi une augmentation significative de la SEP chez la femme. Ainsi, les femmes sont plus susceptibles que les hommes de développer la maladie après un seul épisode de névrite optique.

Au Canada, il a été clairement montré que le sex-ratio n'a cessé d'augmenter pendant au moins 50 ans et dépasse maintenant 3.2 /1 [3]. Ces données ont confirmé d'autres études utilisant la méthodologie sex-ratio [209]. En effet, il existe des preuves ressortant des études chez les patients atteints de SEP et leurs familles pour une modification épi génétique de l'allèle HLA-DRB1 * 1501 et la participation de cet allèle ou des variations adjacentes à la modification du sexe.

L'inégalité entre les sexes en matière de soins de santé était présente dans de nombreuses sociétés, et la santé des femmes a été montrée pour être affectée par l'étendue et la qualité des services de santé mise à leur disposition. Sur la base de l'amélioration de l'accès aux soins de santé, les femmes sont devenues plus actives à solliciter l'assistance médicale que les hommes au cours des dernières décennies, notamment en cas de symptômes mineurs. En effet, les femmes sont plus susceptibles de percevoir les symptômes que les hommes.

D'énormes changements ont été observés dans le style de vie au cours des dernières décennies, en particulier chez les femmes. Le tabagisme, l'obésité, le traitement hormonal substitutif, et l'accouchement tardif sont des facteurs de style de vie potentielle qui pourraient être liés à l'évolution récente de l'épidémiologie de la SEP. En outre, il convient de noter que les patients atteints de SEP montrent une fréquence élevée d'attitudes néfastes sur la santé.

Une enquête nationale japonaise sur la SEP qui a débuté en 1972 et a suivi des patients pour plus de 30 ans, a conclut à un quadruplement du nombre absolu de patients atteints de SEP cliniquement définie, ainsi que l'accroissement de la proportion de femmes atteintes [211]. Ceci constitue un intérêt particulier, puisque les Japonais représentent une population génétiquement homogène et géographiquement isolée, accordant son soutien résolu à l'implication d'un facteur environnemental à l'évolution de l'épidémiologie de la SEP. L'étude d'une cohorte néerlandaise a révélé que l'augmentation des taux de VD était liée à une plus faible incidence de la SEP chez les femmes [212].

Tableau XXXVII: Comparaison du sex ratio et de l'âge moyen de début avec les études faites .

Pays	Etude	Sex ratio
Algérie :		
	• Chaouch (1984)	0,68
	• Draï et al (2005)	1,8
	• Draï et al (2012)	1,9
	• Notre étude (2013)	1,87
Tunisie :		
	• Ben Hamida (1977)	1
	• Ammar et al (2006)	1,49
	• Gouider et al(2011)	2
Maroc :		
	• Al Zemmouri, et al. (1980)	1
	• Aniba et al. (2004)	2
	• Ait Benhaddou et al. (2011)	2,1
	• Belkheribchia et al. (2011)	2,03
Jordanie :		
	• El salem (2006)	2,5
	• Saharain (2010)	3,12
Liban :		
	• Yamout et al (2008)	1,8
Iran :		
	• Sahraian et al (2010)	2,6
Emirat arabes :		
	* Inshasi et al (2011)	2.85
Arabie saoudite :		
	• Al Deeb(2009)	2
Qatar :		
	• Deleu et al (2012)	1,3
France :		
	• Debouverie (2007)	1,9
	• Jeanin et al (2007)	1,6

❖ La date de début de la maladie habituellement utilisée dans les diverses études sur la SEP est la date d'installation des premiers symptômes décrits par le patient. bien sur il ne s'agit pas du véritable début de la maladie, puisqu'il existe une phase latente asymptomatique de durée inconnue .La précision de la date de début est de l'ordre de quelques jours à quelques semaines voir six mois .En effet il est difficile de dater avec précision un événement qui peut avoir un début progressif ou peut n'être signalé qu'avec plusieurs années de retard .

L'âge de début précoce est habituellement considéré comme un facteur de bon pronostic [213]. Dans notre série, l'âge moyen de début est de 29.01 ± 7.11 il est plus précoce chez les femmes que chez les hommes. Les études faites en Algérie comme dans les pays du Maghreb rapportent des résultats très hétérogènes, difficilement comparables.

En Algérie l'âge de début dans deux études était identique 28,8 ans [75,76].

En Tunisie, l'âge de début moyen était 31,2 ans [145,147] , alors qu'au Maroc il était plus précoce dans l'étude de Al Zemmouri *et al.*, et constant entre 28 et 36 ans [214,-197].

Pour la cohorte niçoise qui portait sur l'étude de la SEP chez les patients d'origine maghrébine vivant en France [202,203] , a objectivait qu'une naissance en France ou une migration précoce sont corrélées à un âge de début précoce et une migration tardive à un âge de début tardif.

Tableau XXXVIII: Comparaison de l'âge de début avec la littérature.

Etude	Age moyen de début (années)
Algerie	
• Chaouch (1984)	28,81± 8,81
• Draï et al(2005)	28,5 ± 8,8
• Notre étude (2013)	29.23 ± 7.55
Tunisie	
• Ben Hamida (1977)	31,2
• Ammar et coll (2006)	32,4 ± 10,1
• Gouider et al(2011)	30,2 ± 9
Maroc	
• Al Zemmouri, et al (1980)	23
• Aniba et al (2004)	36 - 40
• Ait Benhaddou et al (2011)	28 ± 8
• Belkheribchia et al (2011)	29,6
Liban	
• Yamout et al (2008)	30,2 ± 10,2
Jordanie	
* Al Salem et al (2006)	29.3 ±9,6
* Sahraian et al (2010)	27.24 ±8,32
Emirat arabes	
* Inshasi et al (2011)	26.66 ± 6.6
Arabie saoudite	
• Al Deeb	30
France	
• Debouverie (2007)	29,9±9,8
• Jeanin et al (2007)	29,5
Angleterre	
• Tremlett et al (2006)	30,6 ± 10,0

❖ La SEP est une maladie chronique et invalidante touchant l'adulte entre l'âge de 20-40 ans à une période importante de la vie d'un sujet jeune .Cette affection est responsable de divorces suite à l'handicap moteur qu'elle entraîne et aux atteintes sexuelles, qui seront citées par la suite. 23,6% de nos patients n'exercent aucune profession à cause de leur maladie. La présence d'un déficit moteur, de troubles cognitifs, de dépression, de fatigue, et de troubles vesicosphinctériens au cours de la SEP est responsable d'un isolement progressif des patients.

❖ Pour Johnson et Fraser, environ 90 % des patients atteints de SEP auraient travaillé à un moment donné de leur vie [215].

Notre étude montre qu'un certain nombre de variables liées à la maladie peuvent expliquer le non maintien dans l'emploi. C'est le cas de la durée d'évolution de la maladie, des formes progressives, d'un score EDSS élevé, des troubles moteurs, des troubles cognitifs et des troubles cérébelleux. Le pronostic évolutif de la SEP est très variable et imprévisible, mais il existe des facteurs prédictifs d'aggravation du statut fonctionnel (score EDSS) comme l'âge, la forme clinique au moment du diagnostic, le degré de récupération après la première poussée, l'intervalle avec la première récurrence et le nombre de récurrences les cinq premières années [97].

Dans la littérature, les obstacles habituels au maintien dans l'emploi sont les formes progressives, la fatigue, l'existence de troubles cognitifs ou moteurs ainsi que l'absentéisme (les arrêts de travail), le retentissement fonctionnel élevé exprimé par l'intermédiaire du score EDSS ou la durée d'évolution de la maladie longue [216].

Les seules données de la littérature disponibles montrent que dans 90 % des cas, le médecin du travail estime que le travailleur atteint de SEP occupe un poste adapté à son état de santé. Cependant, des adaptations de poste de travail doivent être prescrites dans 25% des cas [217].

❖ On a constaté que 17,3 % de nos patients sont nés au mois de mai ou avril , résultats constatés dans l'étude Gouider et al alors que le taux de patients était de 27%. Bien que la ville de Tlemcen est située en Afrique du nord des résultats similaires ont été constatés en Europe du Nord .Des études Danoise [218], et Suédoise [68], publiées antérieurement ont confirmé la fréquence du mois de naissance Mai et Novembre . Cet ensemble de données globales des patients atteints de SEP nés dans l'hémisphère nord a montré une augmentation de 13% du risque de SEP pour ceux nés en Mai par rapport à Novembre (95% intervalle de confiance de 5% à 22%).

Les résultats ont été obtenus chez 42 000 patients atteints de SEP des pays du Nord, où la prévalence de la SEP est la plus élevée. Le Canada, le Danemark, [218], en Grande-Bretagne, la suède [68] et ont de grandes bases de données ces 5 études ont démontré de façon concluante l'association entre le mois de naissance et le risque de SEP dans les pays nordiques. Ces résultats regroupées montrent que d'être né en mai est associé à un risque accru de SEP, et les ensembles de données canadiennes et britanniques montrent clairement que les personnes nées en Novembre ont le risque le plus faible d'être atteint de SEP .

Une étude danoise a révélé qu'un taux important de patients atteints de SEP étaient nés en Mars, Avril, Mai, et Juin, et une étude suédoise a montré une association avec Mars, Mai, et Juillet. [218] Lorsque ces données ont été combinées, ils ont conclu que les patients atteints de SEP étaient nés dans les cinq mois consécutifs de Mars à Juillet, bien qu'une étude suédoise n'a pas directement confirmé les conclusions danoises.

Des résultats antérieurs d'associations entre des latitudes plus élevées et le risque de SEP ont suggéré que l'exposition au soleil peut rendre compte de la variation géographique de SEP. [219]. En outre, l'exposition au soleil pendant l'enfance est associée à un risque réduit de SEP, [22] et cela peut aussi s'étendre à moment de la naissance. Si la prépondérance de la SEP chez les personnes nées en Mai est liée à la santé maternelle et la carence en VD, les études sur les taux sanguins de VD suggèrent que la fin du deuxième ou le troisième trimestre sont le moment crucial pour les récepteurs de la VD. La carence en VD a des effets remarquables sur le développement du cerveau chez l'animal. Dans les pays nordiques le risque de SEP est plus élevé pour les personnes nées en Mai et plus faible pour les personnes nées en Novembre.

❖ Dans notre série, dans les antécédents personnels de nos patients on a retrouvé l'association de maladie auto immune : 1 cas de cirrhose biliaire primitive , 2 cas de psoriasis , 1 cas de maladie périodique , un goitre thyroïdien chez 3 de nos patients , ceci confirme la théorie auto immune de la SEP .

- Chez nos patients, on note la présence de goitre thyroïdien, et aucun cas de thyroïdite d'Hashimoto alors que dans la littérature l'association est très fréquente [221].

- Le cas de la cirrhose biliaire primitive (CBP) est une forme familiale de SEP, ou la patiente a sa sœur et sa fille atteintes de SEP et suivies en consultation, la patiente en question a développé sa CBP, 2 mois après le diagnostic de SEP, avant le début du traitement immunomodulateur. Dans notre série la CBP est retrouvée dans 0,5%, alors que dans la littérature sa prévalence est imprécise, elle estimée à quelques publications [222], les seuls cas retrouvés de CBP en association avec la SEP sont dues à une complication du traitement par l'interféron [223].

- 1 cas de sexe féminin présente une maladie périodique, ou fièvre méditerranéenne (FM), qui a débuté sa SEP 12 ans, après le diagnostic de FM, En ce qui concerne une éventuelle association SEP et FM, cinq cas cliniques ont été rapportés [224]. Ainsi qu'une étude rétrospective [225]. Une première hypothèse est que le statut hétérozygote pour le gène *FM* cause un état pro-inflammatoire pouvant favoriser la survenue d'une SEP, maladie auto-immune spécifique d'organe, sur un terrain prédictif [226]. Une autre hypothèse est l'existence d'une anomalie commune de la régulation immune pouvant constituer un lien entre FM et SEP. Les interleukines impliquées dans l'immunité à médiation cellulaire dans ces deux pathologies.

- Dans notre série, un diabète de type 1 est retrouvé dans 1,5%, considéré d'origine auto immune le diabète de type 1, associé à la SEP a été publié dans plusieurs études [226].L'hypothèse commune de l'association au typage HLA a été soulignée.

- Chez nos patients, on retrouve la notion de tabagisme dans 16,3% essentiellement dans le sexe masculin .Plusieurs études rétrospectives et prospectives ont étudié l'association entre le tabagisme et susceptibilité à la SEP. Une des premières études exploratrices était effectuée en Israël en 1965 [50]. La fumée des cigarettes contient plus de 4500 composants potentiellement toxiques, y compris le goudron, la nicotine, le monoxyde de carbone et autres particules [229].

Il a fallu attendre les années 1990, où deux études longitudinales effectuées chez les femmes au Royaume-Uni [227] ont montré que les femmes qui fument régulièrement ont un risque plus élevé de développer la SEP, bien que ces résultats ne sont pas significatifs .Dans la première étude, l'incidence de la SEP chez les femmes qui fument plus de 15 cigarettes par jour était de 1,8 fois plus élevé que chez les femmes qui n'ont jamais fumé [228] La seconde Étude a objectivé des résultats comparables .

En 2001, des chercheurs canadiens ont étudié la consommation de tabac chez 197 nouveaux cas de SEP durant l'année précédant l'apparition de la maladie, en les comparant à 202 contrôles. Le risque était augmenté de 60% chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs .Ce risque était encore plus élevé chez les "gros" fumeurs (risque doublé en cas de consommation de 20 à 40 cigarettes par jour, quintuplé en cas de consommation de plus de 40 cigarettes par jour [177].En 2001, une étude américaine prospective portait sur le suivi de 238.371 infirmières américaines, dont 315 allaient développer une SEP. L'incidence de la SEP était de 60% plus élevée chez les fumeuses que chez les non-fumeuses et parallèle à la durée et à l'importance de la consommation de tabac exprimée en années-paquets [178].

Des résultats comparables ont été obtenus dans une population norvégienne de 22.312 habitants dont 87 individus souffraient de SEP. Le risque de développer la maladie était deux fois plus grand chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Un risque accru de 30%, toujours statistiquement significatif, a été observé dans une étude britannique qui a comparé 201 patients SEP et 1913 contrôles [179].

Une méta-analyse des 6 études les plus représentatives et les plus solides sur le plan méthodologique conclut à un risque de développer une SEP, de 21 à 51% plus élevé chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Une toute dernière étude publiée en 2009 confirmait un risque augmenté de 40% chez les fumeuses, de 80% chez les fumeurs, et corrélée à la dose cumulée d'années-paquets. Il fallait une abstinence de 5 ans pour retrouver un risque identique à celui des non-fumeurs [180].

Fumer est aussi un facteur de risque pour faire une deuxième poussée de SEP après une première manifestation de la maladie: sur une période de 3 ans, 75% des fumeurs, mais seulement 51% des non-fumeurs présentaient une deuxième poussée de SEP, qui devenait ainsi cliniquement certaine (RR 1,8; p = 0.008). Deux études montrent aussi une évolution plus rapide de la maladie, avec passage plus précoce à la phase secondaire progressive) [181]. Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés par un troisième groupe. Les fumeurs précoces, avant l'âge de 15 ans, étaient aussi prédisposés à une forme d'emblée progressive de la maladie et dans l'ensemble, les fumeurs actuels ou anciens avaient une SEP de moins bon pronostic que ceux qui n'avaient jamais fumé [182].

Enfin, une autre étude très récente, publiée en 2009, montre que le fait de fumer est associé à un plus grand nombre de plaques en imagerie cérébrale, à une atrophie cérébrale plus marquée et à une fréquence accrue de rupture de la BHE, première étape vers la formation de nouvelles lésions ou l'extension de lésions déjà existantes [180]. Les mécanismes qui pourraient lier l'apparition et la progression de la SEP avec le tabagisme ont été réduits à des hypothèses.

Les fumeurs ont aussi un taux plus élevé de NO dans leur sang [183]. Or, les axones démyélinisés sont très sensibles au NO, qui peut provoquer des blocs de conduction nerveuse et une dégénérescence des fibres nerveuses. Ceci expliquerait dès lors l'entrée plus rapide en phase secondaire et l'atrophie cérébrale plus importante observée en résonance magnétique [184].

❖ Dans notre série, dans les antécédents familiaux des patients atteints de SEP dans la région de Tlemcen on a noté :

- Une histoire familiale de SEP dans **9,6 %** des cas, la SEP est une maladie multifactorielle dans laquelle interviennent des facteurs environnementaux et une susceptibilité génétique. La fréquence des formes familiales de SEP varie de 3 à 22 %, ces chiffres reflétant des différences parfois importantes entre les études, tant en ce qui concerne la méthodologie utilisée que les populations étudiées [231].

Dans les études de génétique épidémiologique, chaque membre de la famille devrait, idéalement, être interrogé en face à face et être examiné, à notre connaissance, cette méthode n'a pas été utilisée dans toutes les études concernant la SEP familiale. Trois études ont utilisé une méthode, comportant l'établissement d'un arbre généalogique étendu et la vérification des diagnostics des cas familiaux atteints.

Dans deux de ces études de la littérature, Le diagnostic de SEP chez les apparentés fut porté par examen du patient, ou analyse du dossier médical. De même, la taille moyenne des familles de notre étude (16 sujets) est comparable à celle de ces deux études 18,9 sujets [230].

Cependant dans une étude anglaise [232], qui a inclu un nombre substantiel d'apparentés chez lesquels le diagnostic de SEP a été posé au cours des quatre années du déroulement de l'étude. Dans une étude réalisée en Belgique [22], chaque apparenté a été interrogé directement. Il est possible que le nombre d'apparentés atteints de SEP découverts par cette méthode soit plus élevé. Cependant la sensibilité de ces différentes méthodes de recueil des données n'a pas été comparée.

Dans notre série, une histoire familiale de SEP était rencontrée dans 9,6 %, supérieure à celle de l'étude Algérienne où la forme familiale était présente dans 2,4% [75]. De même nos résultats sont supérieurs à ceux de la série libanaise 5[200], et semblable à l'étude jordanienne [201], alors que ce taux est plus faible dans notre étude que celui de l'étude française, où le nombre de patients ayant une histoire familiale de SEP était de 9,8 % plus élevé que notre étude et ainsi plus faible que celui des études de méthodologie analogue citées plus haut : 22,5 % au Canada [230], 19 % en Angleterre [232].

Bien que des différences mineures de méthodologie persistent entre ces études et la nôtre, une explication possible à cette différence est la moindre prévalence de la SEP à Tlemcen, qui peut être source d'une incidence moindre de cas familiaux. Comme ces auteurs, nous avons observé la même répartition du risque en fonction du degré de parenté : le risque le plus élevé est celui des frères et sœurs, il est moindre pour les parents, et encore moindre pour les enfants plus le partage de matériel génétique est important avec le membre de la famille atteint, plus le risque de développer la SEP augmente.

Il existe une augmentation du risque dans les familles où un des membres est atteint, mais cette augmentation du risque est relative et une fois de plus doit être confrontée aux facteurs d'environnement. En cas de SEP, dans la fratrie le risque de développer la maladie est de 35/1000, en cas de cousins germains, le risque est de 7/1000, en cas d'atteinte des époux le risque est semblable à celui de la population générale 1/1000.

La SEP n'est pas héréditaire car la susceptibilité génétique est portée par une quinzaine de gènes qui ne sont jamais transmis en bloc. Même si un parent atteint de la maladie transmet de nombreux gènes de susceptibilité à ses enfants, tout n'est pas joué à la naissance, puisque, ensuite, pour développer la maladie, il faut que l'enfant rencontre différents facteurs d'environnement, qui par définition sont différents de ceux de son parent atteint.

La plupart des apparentés atteints de SEP sont des apparentés au premier degré. Comme cela a été suggéré dans une étude [232], ceci peut être expliqué par un biais de remémoration, mais ces données sont aussi compatibles avec le caractère polygénique de la SEP. Bien que notre étude doit être considérée comme préliminaire, ses résultats constituent néanmoins un premier élément de réponse aux fréquentes interrogations des patients sur le risque familial de SEP dans la région de Tlemcen.

Tableau XXXIX: Comparaison des formes familiales avec les études de la littérature.

Etude	Formes familiales (%)
Algerie :	
• Chaouch (1984)	2,4
• Notre étude (2013)	9,6
Jordanie	
• El salem et al (2006)	9,4
Liban	
• Yamout et al(2008)	5
Qatar :	
• Deleu et al (2012)	10,4

- Dans les antécédents familiaux de nos patients ,la présence de maladies auto immunes est retrouvée dans **10,8 %**(asthme, diabète type I, syndrome de Guillain Barré, vitiligo, psoriasis uvéite et cirrhose biliaire primitive),

- La thyroïdite d’Hashimoto est la maladie auto-immune la plus répandue les membres de la famille au premier degré, des patients atteints de SEP avec un taux d’environ 24%, alors que dans notre série aucun cas de thyroïdite d’Hashimoto n’a été recensé, on a noté seulement la notion de goitre thyroïdien dans 6 cas.

- L’asthme retrouvé dans 3,4 % , a été signalé dans certaines études, beaucoup de preuves suggèrent que l’asthme et l’auto immunité pourraient partager des mécanismes physiopathologiques communs et les données actuelles s’étendent potentiellement à son association avec la SEP.

- La présence de diabète de type 1 était noté dans 2% des cas dans les antécédents familiaux de nos patients La prévalence du diabète et SEP est élevée en Sardaigne [233]. Bien que d’autres rapports ont également apporter leur soutien à une association entre diabète de type 1 et la sclérose en plaques, [234] une grande fréquence de l’haplotype HLA-DR2 (allèle DRB1 * 15) en Europe du Nord et, en particulier, a fait observer dans les familles avec plusieurs cas de SEP et diabète de type 1 étudiés (autour de la fréquence porteuse de 70% chez les patients porteurs) [235].

- Le psoriasis était présent dans 2,4%, chez les parents de patients atteints de SEP dans la région de Tlemcen, ce qui confirme le risque accru de retrouver le psoriasis au sein de familles de patients atteint de SEP [236].Il semble donc raisonnable d’inclure le psoriasis dans la liste des maladies auto immunes liées à la SEP.

- La CBP dans les antécédents familiaux de notre série à été retrouvée dans 1%, alors que dans la littérature cette association est rare.Dans certaines études, sa prévalence est estimée à 0,004% [237].

Tableau XXXX:comparaison de l’âge de début par tranche d’âge entre notre série et autres .

		0-19 ans (%)	20 -29ans (%)	30-39 ans (%)	40-49ans (%)	> 50ans (%)
Algerie						
	• Chaouch(1984)	14	42	28	17	00
	• Notre étude (2013)	8,7	34,8	47,8	8,7	00
Liban						
	• Yamout (2008)	16,8	34,7	27,7	15,8	5
France						
	• Debouverie (2007)		37,30	25,20	11,60	3
	• Jeanin (2007)	18,5	Entre 20-63,	40 ans 5	+de 17,	40 ans 6

❖ Dans notre série le début de la maladie est plus fréquent dans la tranche d'âge de 30 à 39 ans (47,8%), par contre dans l'étude de chaouch (1984) la tranche d'âge la plus fréquente est entre 20 et 29 ans.

L'âge de début de la SEP est parmi les facteurs cliniques les plus fortement et constamment associés à l'évolution de la maladie. Il est ainsi communément accepté qu'un âge de début plus précoce soit associé à une progression du handicap plus lente et donc un meilleur pronostic.

Ceci en particulier a été montré dans l'étude KIDMUS [238], plus importante cohorte mondiale de SEP à début pédiatrique, avant 16 ans. Cette étude collaborative multicentrique franco-belge a montré que si le handicap mettait en moyenne entre 7 et 12 ans (selon de niveau de handicap étudié) de plus à s'installer chez les enfants par rapport aux adultes, il survenait en moyenne 10 à 13 ans plus tôt chez les enfants.

L'analyse de la cohorte lyonnaise a montré que l'âge semblait être aussi très fortement corrélé à l'expression phénotypique de la maladie, en terme de formes cliniques comme de niveaux de handicap. L'âge de début de la phase rémittente est en moyenne de 30 ans, que l'évolution finale soit purement rémittente ou secondairement progressive. De même, l'âge de début de la phase progressive est en moyenne de 40 ans, à la fois pour le début de la phase secondairement progressive et pour le début des formes progressives d'emblée.

V.2.2.2. Caractéristiques cliniques.

Dans notre série, le début était mono symptomatique dans **80,7%** alors qu'il était poly symptomatique dans **19,3 %**. Nos résultats se rapprochent de ceux de l'étude faite en France chez les patients atteints de SEP d'origine maghrébine [202], et dans la série Jordanienne ou le début est majoritairement mono symptomatique .

Tableau XXXXI: comparaison du mode de début de la SEP avec les données de la littérature.

	D.mono symptomatique (%)	D.poly symptomatique (%)
Algérie		
• Notre étude (2013)	80,7	19,3
Jordanie		
• El salem et al(2007)	85,8	14,2
France		
• Jeannin et al (2007)	92,2	17,8

D.mono symptomatique : début mono symptomatique.

D.poly symptomatique : début polysymptomatique.

❖ Un facteur déclenchant de la première poussée de SEP était retrouvé dans 23,6% le stress important (à type de décès d'un proche ,situation familiale instable ,intervention chirurgicale), était le facteur déclenchant le plus retrouvé chez nos patients. La proposition que le stress est un élément déclenchant de la SEP a suscité de nombreuses controverses, bien que la plupart des patients affirment la présence d'événements stressants ayant précédé le plus souvent leur maladie . Une méta-analyse quantitative de 14 études empiriques sur le rôle du stress dans l'apparition des symptômes la SEP [239], a trouvé une association cohérente entre les événements stressants de la vie et le déclenchement de la maladie ou l'apparition de poussées .

Cependant, peu d'études ont défini les caractéristiques de ce stress et les événements de la vie quotidienne , par exemple, la durée de stress (aiguë ou chronique), la fréquence, la gravité, la dépendance de la maladie . Certains chercheurs rapportent qu'un taux important de facteurs de stress sont également susceptibles d'être associés aux poussées , y compris les facteurs de stress aigus et chroniques. Les facteurs de stress sont variables dans la vie quotidienne et possèdent différents niveaux de gravité [240].

La fréquence de stress a déjà été associée aux poussées de SEP. Par exemple, les patients atteints de SEP qui présentent des poussées ont un plus grand nombre de situations stressantes que les patients en rémission . Un nombre croissant de facteurs de stress semblent précipiter la rechute encore plus rapidement, qui est suggéré par un effet cumulatif [240]. Cependant, d'autres n'ont pas été répliquées à cet effet cumulatif. La gravité du stress semble être liée aux poussées de la SEP dans certaines études de façon non-linéaire [241].

Les facteurs de stress modérés plutôt que les facteurs de stress graves sont associés aux poussées cliniques et aux nouvelles lésions à l'IRM. Faible teneur-stress, tels que les tracasseries quotidiennes, n'ont également été démontré que marginalement qu'ils augmentent les chances d'évolution vers la SEP-PS, mais dans les formes SEP-RR, les patients développent de nouvelles lésions à l'IRM [239].

Enfin, il existe un nombre limité d'études longitudinales prospectives, dont la plupart souffrent d'une limite méthodologique. Par exemple, «effort after-sens» (la déclaration des événements graves de la vie quotidienne) est un problème dans une étude de suivi de 20 mois [242], qui a montré que des événements très pénibles de la vie prédisent une rechute. Leur évaluation des facteurs de stress ont été faites peu de temps après l'apparition des symptômes neurologiques, donc le rappel des événements stressants peuvent avoir un effet favorisant des poussées la vie stressante des événements enregistrés dans une étude longitudinale sur cinq ans a objectivé une faible relation mais significative entre les facteurs de stress et les poussées.

La plupart des autres études longitudinales ont utilisé des échantillons de petite taille [243]. Ceci a des implications importantes de la manière dont les patients atteints de SEP gèrent le stress dans leur vie quotidienne.

❖ Les signes cliniques inauguraux chez nos patients sont dominés par les troubles moteurs, dont fréquence semblable à celle de la littérature mais moindre que les résultats retrouvés en Algérie [75]. Par contre le taux de NORB, est semblable et plus important que dans l'étude algérienne [77] et se rapproche de celui de l'étude Marocaine [199], et Jordanienne [201]. La SEP est la première cause de NORB, dans notre série, elle est inaugurale dans 18%. Elle représente environ 20% des manifestations inauguraux de la SEP [244]. Dans la cohorte lorraine du LORSEP, [245], la NORB est retrouvée dans 19% des cas, dans l'étude ONTT, les déficits du champ visuel étaient retrouvés dans 96% des cas à type de scotome central ou coeco central (11%), 20% avaient un déficit altitudinal, 8% des déficit sur des quadrants et 61 % avaient une atteinte diffuse, une réduction de la sensibilité au contraste lumineux peut également être rencontrée [246].

L'étude ONTT [247] a porté sur 389 patients suivis pendant 15 ans, a montré que la probabilité cumulée de SEP, 15 ans après une NORB inaugurale est de 50% avec, un risque plus élevé les 5 premières années. La présence de lésions à l'IRM est fortement prédictive de l'évolution vers la SEP.

D'autres études ont confirmé ces résultats, l'une a montré [248], que les patients atteints de NORB avaient un risque de 40% de développer une SEP dans les 15 ans qui suivent l'épisode initial. Alors que l'autre et après un suivi d'une cohorte de 86 patients présentant une NORB unilatérale mono symptomatique sur plus de 31 a conclu que le risque de SEP est de 40% et significativement plus élevé si le LCR initial est anormal [249].

Ces dernières études sont corroborées par une autre [250]. Ces auteurs ont suivis 147 patients atteints de NORB sur une durée de 3,8 ans. La présence de lésions en hyper signal T2 à l'IRM cérébrale et de BOC à l'examen du LCR étaient des marqueurs pronostiques forts de la survenue d'une nouvelle poussée. Les patients âgés de moins de 35 ans et un début de symptômes entre janvier et mars avaient également un risque statistiquement plus élevé de conversion vers une SEP. La base des données danoise [251], retrouvait 19% de NORB inaugurant la SEP, et le délai de conversion vers une SEP était de 6,1 année.

L'atteinte sensitive est au second plan après les troubles moteurs, les taux se rapprochent des résultats de l'étude Algérienne [75], alors qu'ils sont plus importants que les résultats des études Maghrébines [145,199].

V.2.2.3. Comparaison des résultats de la maladie installée avec les études de la

Littérature :

❖ **L'atteinte motrice** chez nos patients était retrouvée dans 76,2 % des cas, semblable à ceux d'Alger [75]. Par contre dans une étude tunisienne [145] l'atteinte motrice est retrouvée presque dans tous les cas étudiés (97%). A un moment ou un autre de l'évolution, plus de 80 % [252], des patients présenteront une atteinte pyramidale. L'atteinte est constante dans les formes évoluées progressives ou rémittentes avec séquelles.

Lors des phases progressives de la maladie, primaires et secondaires, la constitution insidieuse d'un déficit paraparétique est très fréquente. Le tableau clinique d'une para parésie qui se constitue est plus fréquent dans les SEP-RR. Par ailleurs l'hémiplégie chez nos patients n'a été observée 1,9 %.

McAlpine a noté que l'hémiplégie peut être un signe inaugural inhabituel de SEP, et a fait remarquer que ces épisodes peuvent être brefs et récurrents [253]. Une étude a objectivé que, le début de la SEP par une hémiplégie est le plus communément subaigu et une autre a commenté que l'hémiparésie aiguë dans la SEP est rare et elle aussi plus fréquente chez les hommes [252].

La spasticité a été retrouvée dans 70% ,bien qu'elle contribue de façon majeure au handicap ,très peu d'études ont recherché la fréquence de ce symptôme .Même si la composante spastique n'est pas constante , 80 à 90 % des patients présenteront des signes de spasticité à au moins une période de leur évolution [254].La spasticité est considérée comme modérée à sévère dans un tiers des cas . Environ un tiers des patients estiment que ce symptôme contribue de manière importante à leur handicap.La spasticité influence de manière significative à différentes dimensions du handicap ,indépendamment des autres symptômes de la maladie [255].

❖ **Les troubles Sensitifs** dans notre série n'ont été retrouvés que dans 46,5%

alors qu'ils sont plus important .Dans notre série ,les douleurs étaient signalées dans 29,2% , les dysesthésies dans 25,3% ,ces résultats se rapprochent de ceux décrits dans les études ultérieures ,bien que ce sont des signes subjectifs révélés à l'interrogatoire des patients .Par ailleurs dans la littérature, les douleurs au cours de la SEP sont variables et sont retrouvées dans 29% à 86% [256].

Dans une étude multicentrique [257] les douleur dysesthésique sont signalées dans 18,1%, les douleurs lombaires dans 16,4% et viscérales dans 2,9%, alors que les spasmes toniques douloureux dans 11% .Par ailleurs cette étude a inclut le signe de Lhermitte dans 9% , et le névralgie du trijumeau dans 2%.

Des études antérieures mono centriques ont recueillis relativement de petitséchantillons et ont utilisé l'examen soit sur des dossiers soit sur des questionnaires afin d'établir la fréquence des douleurs. Dans une autre étude la douleur a été classée selon l'évolution de la SEP [258]. Cette méthode a regroupé la douleur chronique, la douleur dysesthésique, et les maux de dos dans la même catégorie, bien que ces types de douleur sont différentes, et concernent à la fois la pathogenèse et le traitement.

La douleur a été classée comme somatique et neurogène que dans une seule étude, portant sur 85 sujets gravement handicapés ou la douleur était présente dans 83% à l'échelle EDSS 6. [259]. La corrélation entre la fréquence de la douleur et les caractéristiques cliniques varie dans les différents rapports.

Certaines études font état d'une corrélation entre la douleur et le sexe tandis que d'autres n'ont trouvé aucune corrélation sur ces mêmes variables. D'autres, ont objectivé une corrélation entre la sévérité de la maladie de la douleur, tandis que l'âge a également été corrélée avec la douleur mais cette hypothèse a été contredite [260]. Par conséquent, un autre rapport [261] sur la prévalence de la douleur n'a objectivé aucune association entre durée d'évolution de la maladie et la douleur.

Le signe de Lhermitte était présent dans 31,6% des cas de notre série, alors que dans une étude, il était signalé dans 3-33% des cas à la phase d'état de la maladie, alors que dans 16% il est présent lors de la première poussée de SEP [262].

❖ **La NORB** est retrouvée dans 28,7% chez nos patients, valeur semblable aux études maghrébines [75], et 29% [145], alors que dans les études européennes ce taux est nettement plus élevé avec des taux respectifs à 50-66% [264].

❖ **Le nystagmus** multidirectionnel, signe fréquemment rencontré et caractéristique de la SEP n'a été retrouvé que dans 22%, suivi du nystagmus horizontal et vertical. Le nystagmus est très fréquent au cours de la SEP, mais sa signification est variable et parfois mal comprise [264].

❖ **L'ophtalmoplégie internucléaire antérieure**, est fréquemment associée au nystagmus n'a été retrouvée que dans 6% des cas. Barnes et coll en revanche, ont souligné que si elle est associée dans 65% des cas à des troubles cérébelleux et une NORB sont présents dans 100% des cas de nystagmus pendulaire [265].

❖ Il y a seulement quelques rapports de la littérature sur l'atteinte des nerfs crâniens dans la SEP. Trois grandes études rétrospectives ont étudié les causes de l'atteinte du nerf oculomoteur commun, dont seulement 1,7% des cas présentaient une SEP [266]. Bien que décrite dans la littérature, l'atteinte du nerf pathétique a été enregistrée dans notre étude que dans 1,4%. La paralysie du nerf oculomoteur externe est également rare comme un signe de présentation de la SEP, avec une incidence de 1,6% [265].

Dans notre étude, la paralysie isolée du nerf oculomoteur externe a été trouvée chez 17,8% des patients atteints de SEP en dehors des poussées. Thomke et al. ont trouvé 0,4% de leurs patients atteints de SEP à avoir vraiment une paralysie isolée du nerf oculomoteur externe comme un signe de présentation de la SEP [266].

❖ **La névralgie du trijumeau** comme la première manifestation de la SEP est signalée dans 0,3% des cas et pendant l'évolution de la maladie dans 1,9% des cas [267]. Notre étude a montré névralgie faciale sensorielle 3,4% des patients, soit comme le premier signe ou lors des poussées .L'atteinte de la branche maxillaire supérieure du nerf trijumeau était plus fréquente dans notre série.

❖ **La paralysie faciale périphérique** a été trouvée comme un symptôme de 5,4% au cours de notre étude, alors qu'elle est dans 4,7% chez des patients japonais souffrant de SEP [268]. Par contre l'atteinte du nerf cochléaire est assez rare ,et n'a pas été retrouvée dans notre série .Elle a été retrouvée seulement 0,4% des cas de patients souffraient de perte auditive comme un symptôme de la SEP.

❖ **Le cervelet** est un coordinateur important des données sensorielles, il permet l'ajustement postural et le maintien de l'équilibre. Les lésions du cervelet sont responsables de la perte de tonus musculaire, incoordination des mouvements volontaires, et pour les troubles de l'équilibre et la démarche [268]

Bauer a remarqué que 62,7% de patients atteints de troubles de la marche suite à une atteinte cérébelleuse. L'association fréquente avec la spasticité, explique que l'hypotonie est en fait rare dans l'examen clinique des patients souffrant de SEP. La manifestation la plus importante est cependant l'ataxie [269].

Dans notre série, les tremblements aux membres supérieurs ont été retrouvés dans 42,5%, et le tremblement du chef dans 14,3 % ,résultats plus élevés que ceux de la littérature .Dans deux études de prévalence principales sur les tremblements dans la SEP [270] , le tremblement siégeait le plus souvent aux membres supérieurs.Selon l'étude réalisée, les parties du corps touchées par le tremblement variaient selon les patients, avec l'aspect le plus courant étant l'atteinte bilatérale des membres supérieurs, suivie par des tremblements unilatéral d'un membre supérieur et les tremblements du chef et des membres supérieurs.

Le tremblement du chef peut survenir de façon isolée ou associé à un tremblement d'attitude, il peut être observé dans 9% des patients atteints de SEP, la durée moyenne d'apparition des tremblements est de 11 ans .Par conséquent les tremblements chez les patients SEP pourraient être considéré comme une conséquence avancée de la maladie [271].

Au cours de la SEP, le tremblement peut être grave et très invalidant [272] dans les deux principales études sur la prévalence des tremblements il a été observé un taux élevé d'incapacité lié aux tremblements. La première étude [274] a montré que 27% des patients avaient une incapacité liée aux tremblements et 10% étaient invalides suite aux tremblements. Alors que dans la deuxième étude [273] les patients présentant un tremblement important étaient plus susceptibles d'être au chômage ou d'avoir pris une retraite anticipée pour cause d'invalidité, et leur EDSS aurait augmenté en moyenne de 2 points. Enfin une autre étude [274] a montré que la sévérité des tremblements intentionnels affecte gravement de nombreuses activités de la vie quotidienne.

❖ **Les troubles vesicosphinctériens (TVS)** dans notre série sont retrouvés dans 82%. Cette prévalence est variable selon les études, le lieu et le mode de recueil des données. Les études transversales retrouvent une prévalence des TVS comprise entre 32% et 52%.

Ces chiffres peuvent être plus importants si on recherche systématiquement les patients ayant présenté au moins une fois des troubles urinaires. Ceci est confirmé par certaines études qui ont signalé que seuls 10 à 20% des patients ne présenteront pas de TVS au cours de l'évolution de leur maladie [275], et d'autres ont également retrouvé des TVS chez plus de 90% des patients présentant une SEP [276].

Il existe une sous-estimation des TVS retrouvés à l'interrogatoire par rapport aux explorations urodynamiques. L'attention portée aux TVS à l'interrogatoire et le degré de signification apporté aux éléments de l'interrogatoire expliquent probablement les variations de prévalence d'une étude à l'autre. Dans notre série, les troubles sphinctériens révélateurs de la maladie n'ont pas été signalés chez nos patients alors qu'ils semblent moins fréquents, environ 10% de TVS révélateurs [277].

❖ **Les troubles sexuels** ont été signalés chez 3% représenté particulièrement par l'impuissance chez 4 hommes qui est survenue sur une période 3- 4ans après le début de la maladie et la dyspareunie chez 2 femmes, s'est installée respectivement 3ans et 15 ans après le début de la maladie. Nos résultats s'accordent avec la littérature dans l'installation précoce des troubles sexuels chez nos patients, alors que la fréquence est très faible par rapport à ceux de la littérature et qui peut être expliquée par le tabou et les coutumes, alors que dans certaines études, elle est estimée à 35 à 84% [277].

❖ **Aiguë ou chronique, la fatigue** dans notre série a été signalée par la presque totalité des patients, le plus souvent déclarée spontanément dans 78,2 %, La fatigue peut être le premier symptôme éprouvé par le patient avant le diagnostic de SEP, nos résultats sont semblables à ceux de la littérature. Plusieurs enquêtes de prévalence ont montré que la fatigue est rapportée par la plupart des patients entre 70% et 90% [278], elle est souvent l'un des symptômes les plus gênants. L'impact de la fatigue est plus inquiétant que sa prévalence. La fatigue est faiblement ou pas du tout corrélée avec les caractéristiques démographiques (âge, sexe) et caractéristiques de la maladie (durée de la maladie, de faiblesse musculaire, le score EDSS et la charge lésionnelle à l'IRM cérébrale [279].

De nombreux instruments, principalement des questionnaires, ont été développés pour évaluer la gravité subjective de la fatigue. Certains d'entre eux n'ont pas été validés dans la SEP. L'échelle de sévérité de la fatigue (FSS :fatigue severity scale) [280] ,puis cette échelle a été modifiée modifié (MFIS :modified fatigue impact scale) sont les plus fréquemment utilisés dans la littérature. Les deux échelles permettent de calculer un score global, ce qui les rend faciles à utiliser dans les essais cliniques.

❖ **Les troubles cognitifs** sont retrouvés dans 21,2% des cas, résultats plus élevés que ceux de l'étude Chaouch [75], probablement du à l'amélioration des batteries permettant la détection précoce de ces troubles.

Dans la littérature le taux des troubles cognitifs est variable affectent 45 et 70 % des patients atteints de SEP et représentent par eux-mêmes une cause d'incapacité et de handicap L'utilisation de batteries neuropsychologiques permet la plupart du temps de détecter des déficits sous-corticaux [281], comparable à celui des « démences sous-corticales ». Ces batteries ne sont pas toujours d'utilisation aisée . Des outils plus concis tels que le *Mini mental state examination* (MMSE) manquent de spécificité et de sensibilité [282] .

❖ **La dépression** chez les patients atteints SEP dans la région de Tlemcen, est estimée à 45%, alors que les idées suicidaires sont relativement absentes par rapport à certaines études européennes. Une enquête au Canada [283] effectuée sur deux mois a rapporté une prévalence de la dépression deux fois plus élevé chez les sujets atteints de SEP que chez les sujets sains. Après douze mois de suivi , la prévalence de la dépression chez les patients atteints de la SEP était de 15,7%, comparativement à 9,1% chez les sujets atteints d'autres maladies chroniques et de 4,0% chez les sujets sains .

Les symptômes dépressifs s'installent tôt au cours de la SEP, avec des scores sur l'inventaire de dépression de Beck (BDI) quatre fois plus élevé chez les patients avec une durée moyenne de la maladie de 17 mois par rapport à l'âge et au sexe des témoins [284]. La prévalence de la dépression chez les patients atteints de SEP a été estimée à environ 50% [285]. La dépression est associée à des idées suicidaires, qui se rencontre dans environ un quart des patients atteints de la SEP. Ceci est souvent méconnu et une étude a indiqué qu'un tiers des patients suicidaires n'avaient pas reçu une aide psychologique et les deux tiers n'avaient pas reçus d'antidépresseurs [286].

❖ Dans notre série, 5,6 % des patients ont eu des crises d'épilepsie. Différents aspects ont été observés en ce qui concerne les données cliniques, le type de crises, la survenue de crises dans les différentes phases évolutives de la maladie et de l'électroencéphalographie et la neuro-imagerie. Nos résultats sont en accord avec les données qui ont été décrites et discutées dans la littérature [287].

La prévalence exacte des crises d'épilepsie chez les patients atteints de SEP est une question controversée. L'épilepsie survient dans 0,5 à 1% de la population en général. Les études sur la relation entre l'épilepsie et SEP ont indiqué un risque de trois à six fois plus élevé de crises épileptiques chez les patients atteints de SEP par rapport à la population générale [288].

Tableau XXXXII: Comparaison des signes inauguraux avec la littérature.

	T. Moteurs (%)	NORB (%)	T.Sensitifs (%)	T.Cerebral (%)
Algerie				
• Chaouch(1984)	61	13	55	31
• Draï et al (2012)			23	10
• Notre étude (2013)	53,4	18,3	46,5	25,7
Maroc	51,4	20,7	28,8	43,7
• Belkhibchia et al (2011)				
Tunisie				
• Ben hamida (1977)	44	47		
• Ammar et al (2006)	53,5	32,8	42,7	
Liban	33,9	29,6	42,5	46,2
• Yamout et al (2008)				
Emirats arabes	72,78		48,41	
• Inshasi et al (2011)				
Jordanie	36,9	18,8	14,2	25
• El salem(2006)				
France				
• Jeannin et al (2007)			10,1	56
Mc Alpine (1972)	40	22	21	17
Weinshenker (1989)	20,1	17,2	45,4	12,9
Comi et al (1999)	34,1	31,7	48,3	22,6
Tremlett et al(2006)	17,4	18,5	40,7	16,8

❖ Le délai diagnostique moyen ou le délai moyen pour poser le diagnostic ou le délai entre le début de la maladie et le premier examen dans notre série est de **2,8± 2,3 ans**, sachant que pour certains cas ,6 à 8 ans était un délai moyen pour que le diagnostic soit posé. Pour certains c'est une maladie qui est toujours tabou surtout pour les femmes ou une fois le diagnostic posé, plusieurs divorces ont été prononcés. Mais on remarque que le délai pour poser le diagnostic s'est nettement raccourci surtout depuis l'avènement de l'IRM et surtout la collaboration des neurologues libéraux de la région qui orientent leur patients devant toute suspicion de SEP clinique ou radiologique pour un complément d'investigations .

Le délai moyen pour poser le diagnostic au cours de notre étude se rapproche de celui des études faites dans les pays arabes et même en France. L'âge au diagnostic semble renseigner sur le délai diagnostique. Au Maghreb, [145], particulièrement en Tunisie, le délai de 4,5 ans et [214] .un délai de 1 à 5 ans. L'importance du délai diagnostique au Maghreb s'explique probablement par un niveau socio-économique bas et un taux faible de couverture sociale dans les anciennes études.

Tableau XXXXIII : Comparaison du délai diagnostique moyen avec la littérature

Etude	Delai diagnostique (années)
Algérie	
• Notre étude (2013)	2,8± 2,3
Tunisie	
• Ben Hamida (1977)	4,5
• Ammar et al (2006)	3,8 ± 4,4
Maroc	
• Aniba et al (2004)	1 à 5
Liban	
• Yamout et al (2008)	2,7±3,7
France	
• Jeanin et al(2007)	3,2

V.2.3. Caractéristiques paracliniques

❖ L'introduction de la tomodensitométrie dans les années 1970 et, par la suite, de l'IRM dans les années 1980 a ajouté une nouvelle dimension aux critères de diagnostic de la SEP. La tomodensitométrie, l'un des plus anciens outils de l'imagerie cérébrale a eu un rôle limité dans le diagnostic de la SEP en raison de sa faible sensibilité et spécificité. [305]. Dans une cohorte de 200 patients, il a été constaté que 19 patients ont développé une SEP cliniquement définie, Le CT scan a objectivé des anomalies seulement dans 9 cas (47%). Par contre, les anomalies de l'IRM étaient présentes dans 18 cas (95%) [306].

Young et al. sont les premiers à proposer l'utilisation de l'IRM chez les patients atteints de SEP et à en montrer la supériorité sur le scanner [307]. Depuis, l'IRM, en raison de sa capacité à montrer la DT et la DS des lésions, a considérablement amélioré le diagnostic de la SEP [81].

Dans la SEP, l'IRM est une technique de diagnostic très sensible mais peu spécifique. L'existence de lésions d'âge différent permet de répondre au critère de la DT. L'IRM a permis de mieux comprendre l'histoire naturelle de la SEP, en montrant notamment 5 à 10 fois plus d'activité radiologique que d'activité clinique. Devant un SCI présumé démyélinisant, l'IRM est aussi le meilleur examen prédictif de la survenue d'une SEP certaine et de la sévérité du handicap à 10 ans. Toutefois, le diagnostic de la SEP reste clinique et la surveillance systématique en IRM des patients atteints de SEP n'est pas nécessaire en pratique clinique, en dehors de cas particuliers [8].

Les critères cliniques pour le diagnostic de la SEP reposent essentiellement sur la DT et la DS de l'évolution de la maladie [309]. Néanmoins, le diagnostic de la SEP ne repose pas uniquement sur une évaluation clinique, mais aussi sur une combinaison de critères cliniques et para cliniques.

L'imagerie médicale est un outil considérable dans l'approche et la compréhension de la SEP. Elle apporte aux cliniciens des renseignements sur l'état et l'évolution de la maladie grâce à une procédure non invasive pour les patients [310]. Afin de proposer les nouvelles stratégies thérapeutiques avec les médicaments immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, il est indispensable de comprendre les relations existant entre un outil de mesure comme l'IRM et l'évolution clinique des patients.

La reproductibilité des examens selon des protocoles standardisés demeure le problème actuel pour comparer des examens réalisés à des temps différents [80]. Le développement de l'accessibilité et des connaissances de l'IRM dans la SEP a permis de révéler plusieurs points d'impact dans le diagnostic et le suivi de la maladie. L'importance de la charge lésionnelle sur le caractère prédictif des poussées [311] de l'EDSS, ou de l'effet thérapeutique des traitements de fond [81]. Ces études rendent de plus en plus évident l'intérêt d'uniformiser l'acquisition et l'analyse des IRM de patients acquises à des temps et à des endroits différents.

Le rôle central de l'IRM dans le diagnostic, le suivi de l'activité de la maladie et les essais thérapeutiques explique la nécessité d'un protocole d'acquisition standardisé et reproductible. Des recommandations ont été proposées dans ce sens [312]. Elles visent à uniformiser les pratiques et adapter les techniques d'acquisition à la physiopathologie de l'affection. Il est recommandé d'utiliser un champ magnétique d'au moins 1,5 tesla et de réaliser les séquences suivantes :

- T2 fast spin écho (FSE) en coupes axiales jointives de 3 mm d'épaisseur ou moins, suivant le plan bi calleux ;
- fast fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) en coupes axiales et sagittales afin d'appréhender l'atteinte calleuse classique de la maladie ;
- écho de spin pondérée T1 précédée d'au moins 5 min de l'injection d'une dose standard de 0,1 mmol/kg de gadolinium.

L'IRM de la moelle épinière est indiquée en cas de symptômes médullaires inauguraux ou si les résultats de l'IRM encéphalique sont équivoques par rapport au diagnostic de SEP. L'injection de gadolinium n'est pas systématique et recommandée uniquement si l'IRM médullaire est réalisée à distance d'une IRM cérébrale injectée.

Une IRM de suivi n'est pas systématique mais peut être indiquée en cas d'aggravation non expliquée, de nécessité de réévaluer la charge lésionnelle avant l'initiation d'un nouveau traitement ou en cas de suspicion de pathologie secondaire/ intercurrente.

Plusieurs études ont examiné les critères utilisés pour prédire l'évolution de la SEP à l'IRM avec une sensibilité et une spécificité variables. Certains auteurs [82] ont proposé des critères qui prennent en compte 3 lésions ou plus, dont la taille de deux doit être supérieure à 5 mm de diamètre, et elles doivent également siéger au niveau periventriculaires et sous tentoriel. D'autres, avaient proposé d'autres critères [314] que l'un des résultats suivants à l'IRM serait fortement évocateur de SEP : **1-** quatre lésions ou plus siégeant au niveau de la substance blanche, avec un diamètre de 3 mm ou plus, **2-** trois lésions de la substance blanche, dont une doit être péri ventriculaire, **3-** les lésions 6 mm ou plus; **4-** les lésions ovoïdes perpendiculaires à la paroi ventriculaire; **5-** lésions du corps calleux, **6-** lésions du tronc cérébral, ou **7-** un aspect d'anneau ouvert après injection de produit de contraste .

Barkhof et al [313] ont trouvé que la conversion en SEP a eu lieu chez 80% des patients lorsque les quatre critères énoncés précédemment ont été remplis. Une autre importante étude, [316] a utilisé les critères suivants pour démontrer la DS au moins une lésion T2 dans au moins deux des quatre territoires suivants : juxta cortical, periventriculaire, sous-tentorial, et médullaire.

Actuellement, la démonstration de la DS nécessite au moins une nouvelle lésion T2 sur une analyse de suivi quel que soit le moment de l'évolution. Cette étude et d'autres [308] ont amélioré le diagnostic de la SEP en permettant aux cliniciens de faire un diagnostic précoce chez les patients atteints de SCI.

L'utilisation de produit de contraste à base de gadolinium a soulevé des inquiétudes en raison de son association avec fibroses rénales systémiques [315]. Ceci est important, notamment parce que les critères Barkhof-Tintoré adoptés par le Groupe d'experts intergouvernemental nécessitent l'injection de gadolinium pour la DS et la DT. Les critères de McDonald 2005, ont permis cependant, à une lésion d'être remplacée par une nouvelle lésion pondérée en T2 pour prouver DT. Les critères les plus récents de Swanton, ne nécessitent pas l'utilisation d'injection de gadolinium et de prédire la probabilité de DS et DT. L'utilisation des critères de Swanton, a permis de diminuer le coût et le temps de l'imagerie, même si elle est à détriment de la spécificité légèrement inférieure par rapport à Critères McDonald (87% contre 91%) [316].

Les critères de McDonald 2010 [13] ont concerné la DS, le nombre de 9 lésions n'est plus requis : 2 suffisent. Ces lésions doivent être periventriculaires, juxta corticales, dans la fosse postérieure ou médullaire. Elles sont retenues sur la séquence FLAIR, et la confirmation du T2 n'est plus obligatoire. Leur taille doit être supérieure à 3 mm. La DT peut être retenue sur la même IRM. En effet, la mise en évidence sur cette même IRM d'une lésion cliniquement asymptomatique, rehaussée par l'injection de gadolinium, permet de retenir le diagnostic de DT. Si on tient compte de ces nouveaux critères la PL n'est plus obligatoire et les PEV ont perdu leurs places. L'analyse du LCR et les PEV, sont essentielles dans le cas où les éléments cliniques seuls ne permettent pas un jugement de certitude.

La présence de zones d'hyper signaux en T2, n'est pas spécifique de SEP. L'aspect des lésions après injection de gadolinium est contributif et permet de vérifier le critère de DT : la probabilité de progression rapide du SCI vers la SEP certaine est accrue si certaines lésions sont rehaussées et d'autres ne le sont pas. Ces lésions peuvent être observées dans les EMAD. Un rehaussement leptoméningé est plutôt évocateur de sarcoïdose ou de maladie de Behçet [82].

L'IRM cérébrale permet aussi le diagnostic différentiel. Dans le lupus érythémateux et le syndrome des anti-phospholipides, les zones hyperintenses en T2 non spécifiques touchent la substance blanche profonde et sous-corticale, alors que dans le neurobehcet, elles siègent dans le diencephale et les régions de la base. Les lésions médullaires observées au cours du lupus érythémateux ou du syndrome de Devic s'étendent sur plus de 2 segments médullaires [83]. Les lésions de l'EMAD, ont classiquement le même âge, sans nécrose ni atrophie au stade chronique, et pourraient toucher plus fréquemment les noyaux gris centraux. Toutefois l'aspect est souvent comparable à celui observé dans la SEP [80].

L'atteinte de la moelle épinière est fréquente au cours de la SEP. Chez les patients atteints de SEP définie, la prévalence des lésions médullaires peut augmenter à plus de 80% [317]. Certaines lésions médullaires sont asymptomatiques et décrites dans 30-40% des patients avec SCI. [292]. Ces lésions sont fréquentes au niveau de la moelle cervicale et dorsale, sur les séquences pondérées en T2, les plaques sont situées en périphérie (dorsolaterale) et touchent moins de deux segments vertébraux. [12]. La prise de produit de contraste est très rare par rapport à celle au niveau cérébral. Les lésions hypo-intenses en T1 sont rarement vues dans la moelle épinière, alors, l'atrophie de la moelle épinière si elle est retrouvée, elle peut refléter la perte axonale [84]. L'IRM médullaire peut contribuer à confirmer le diagnostic de la SEP et permet d'exclure d'autres diagnostics différentiels possibles.

❖ L'apport de l'IRM au diagnostic de SEP ne doit pas faire négliger l'étude du LCR qui apporte des renseignements essentiels au diagnostic de SEP : l'affirmation d'une réaction inflammatoire dans le SNC et l'élimination d'une autre cause (processus infectieux ou malin en particulier). Le seul examen biologique utile au diagnostic positif de SEP est l'analyse du LCR. Son prélèvement et son analyse doivent être de qualité irréprochable, incluant systématiquement la recherche d'une SIT d'IgG.

Une analyse du LCR doit être proposée systématiquement dans les formes de SEP-PP, très largement dans les SCI et en fonction du contexte clinique et des résultats de l'IRM pour les autres formes. Le diagnostic de SEP peut être aidé par les résultats de l'analyse du LCR. De ce fait, le résultat de l'étude du LCR a été intégré dans les critères diagnostiques de SEP de Poser [10], et ceux, plus récents, de 2005 [11,12], alors qu'elle a perdu sa place dans les nouveaux critères de Mc Donald 2010.

Les nouveaux éléments du diagnostic des formes progressives primaires de SEP, en cours de validation, font également une large place à l'analyse du LCR [318]. L'apport essentiel de l'analyse du LCR chez les patients ayant une symptomatologie témoignant de l'existence de lésions SNC est d'indiquer la nature inflammatoire de ces lésions.

L'analyse couplée du LCR et du sérum, dans le but de rechercher l'existence d'une SIT d'immunoglobulines, témoin de la nature inflammatoire des lésions neurologiques. La sensibilité des marqueurs tels que l'index IgG et la SIT d'IgG est en accord avec les données de la littérature [319]. Le quotient albumine, normal dans la plupart des cas de SEP (78 %), témoigne de l'intégrité de la BHE dans cette pathologie [321].

L'isoelectrofocalisation du LCR est le *gold standard* dans le diagnostic de la SEP, sa sensibilité à 95 % dans les SEP cliniquement définies est tout à fait en accord avec les données de la littérature à partir de grandes séries [320]. De même sa spécificité à 96 %. Il est tout à fait logique que sa sensibilité augmente avec le degré de certitude clinique, pour arriver à 95 % révélant cette technique comme la plus sensible et la plus spécifique pour identifier une SIT d'IgG.

L'interprétation de l'isoelectrofocalisation est une technique essentiellement qualitative et se fait par inspection visuelle. Cinq types de distribution peuvent être observés [321] : **1)**-un profil normal sous la forme d'une distribution poly clonale (sans bande individualisée) des IgG tant dans le sérum que dans le LCR ; **2)**- la présence de BOC IgG identiques dans le sérum et le LCR. Ce profil suggère l'existence d'une réponse immune humorale systémique ; **3)**- la présence d'au moins deux bandes IgG dans le LCR associées à un profil poly clonal des IgG sériques. Ce profil traduit l'existence d'une synthèse intrathécale d'IgG ; **4)**-des BOC IgG propres au LCR avec, de plus, des bandes IgG communes au LCR et au sérum. Ce profil indique l'existence d'une SIT d'IgG associée à une réponse immune humorale systémique ; **5)**- la présence de bandes monoclonales IgG dans le sérum et le LCR en rapport avec une gammopathie monoclonale.

Environ 95 % des patients atteints de SEP appartiennent au profil 3 ou au profil 4 et ont donc une synthèse intrathécale d'IgG détectable en isoelectrofocalisation [321].

L'existence de patients atteints de SEP sans BOC IgG a cependant été établie lors d'une étude *post mortem*. Après avoir éliminé les erreurs diagnostiques cliniques ou les erreurs de laboratoire, il peut être utile de répéter les explorations biologiques chez ces patients.

Chez nos patients la présence de BOC était retrouvée dans 87,5%, similaire aux résultats publiés dans certains pays européens (90%), et le Koweït (80,5%) [65]. Par contre au Liban [200]. et en Jordanie [201], la détection de bandes oligoclonales sont similaires, elle ne sont retrouvées que dans 40%. Alors que le nombre total de cellules blanches était inférieur à 30 cellules/mm³ dans plus de 90% des cas, comme prévu chez les patients atteints de SEP.

Des études prospectives sur des cohortes de patients présentant une NORB isolée, soulignent l'intérêt de l'analyse du LCR pour l'identification de sujets à risque d'évolution vers une SEP définie cliniquement [322]. En effet, dans une étude, la détection de BOC IgG lors, ou au décours immédiat, de l'épisode de NORB permet de prédire la survenue d'une future SEP avec une sensibilité de 96 % et une valeur prédictive positive de 49 % [323].

Ainsi, environ 20 % des patients atteints de NORB avec IRM normale mais possédant des BOC IgG dans le LCR, développent une SEP au terme d'un suivi de deux ans [323]. Il faut cependant noter que pour certains l'analyse du LCR dans ces formes mono symptomatiques, notamment devant une NORB, n'est indiquée qu'en l'absence de lésions IRM évocatrices de SEP [322].

❖ Un potentiel évoqué cérébral (PEC) est caractérisé par une succession d'ondes dont les latences et les amplitudes sont identifiées en fonction de chaque stimulation. Ils doivent être reproductibles et interprétés par un opérateur expérimenté toujours en fonction de la clinique. Les anomalies des potentiels évoqués cérébraux dans la SEP suggèrent un mécanisme démyélinisant avec une atteinte axonale secondaire. Cependant les anomalies ne sont pas spécifiques de ces mécanismes physiopathologiques [324].

Les PEV sont recueillis au niveau occipital après stimulation oculaire par inversion de damier .Le potentiel P100 traduit la réponse du cortex visuel aux influx en provenance de la portion centrale de la rétine. Une augmentation isolée de cette latence traduit en général un retard de conduction dû à l'atteinte myélinique des fibres du nerf optique dans la NORB. Cette anomalie est présente dans près de 90 % des NORB symptomatiques.

Les anomalies se normalisent en moyenne chez 15 % des patients (de 5 % à 35 % selon les études) [325]. Un bloc de conduction aigu d'une démyélinisation peut abolir le potentiel P100. Certains auteurs [326] ont comparé la sensibilité des PEV et de l'IRM pour la détection des NORB symptomatiques et asymptomatiques. La sensibilité des PEV était respectivement de 100 % et 27 % contre 84 % et 20 % pour l'IRM. Cependant toute atteinte du nerf optique, quel qu'en soit le mécanisme, peut perturber les PEV.

V.2.4. Caractéristiques thérapeutiques

Il n'existe pas de traitement curatif de la SEP, la prise en charge des patients est multidisciplinaire. Au cours des dix dernières années, les progrès thérapeutiques concernant la SEP ont été considérables. Le traitement repose sur des médicaments anti-inflammatoires, et plus particulièrement les corticoïdes. Grâce à leurs effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs, ils rétablissent l'intégralité de la BHE, réduisent l'œdème et faciliteraient la remyélinisation.

Au cours de notre étude le consensus maghrébin 2005 était utilisé lors des poussées chez nos patients. Le traitement recommandé était la Méthylprednisolone en IV 1g/j pendant 3 ou 5 jours. Le relais par voie orale (0,5mg/kg/j puis diminution progressive sur 3 semaines) n'était pas systématique, il était recommandé en cas de NORB. En cas de poussées sévères, le recours à des bolus ultérieurs mensuels (1g de MP/mois) pendant 6 mois à 1 an pourrait être proposé.

Depuis 2010, un nouveau consensus était établi et comportait l'administration de corticoïdes en perfusion IV lente pendant une durée d'une heure, à raison de 1g/j pendant 3-5j. Un relai per os pendant une période courte (12 jours en moyenne) est recommandé, si les symptômes neurologiques régressent partiellement après le bolus de Solumedrol. Une corticothérapie par voie orale seule (Prednisone ou Prednisolone) pendant une courte durée n'a pas formellement démontré son efficacité dans le traitement de la poussée.

❖ Il n'existe pas de classification des poussées selon leur gravité. On ne dispose pas d'outil pour juger d'une poussée grave ou légère. On peut s'aider de l'EDSS, mais on peut malgré tout classer les poussées en fonction du type de déficit rencontré. Il n'existe que très peu d'études qui comparent les effets des différentes thérapeutiques en fonction de la gravité des poussées. D'autres études ont recommandé de traiter les poussées sévères et l'abstention thérapeutique pour les poussées mineures mais ne donnent aucune information pour distinguer les poussées sévères des mineures.

La SEP a aussi une composante neurodégénérative même si elle est encore moins connue que la composante immunologique de la SEP. Certains auteurs pensent que les deux composantes sont indépendantes, d'autres suggèrent que le processus de neurodégénération fait suite à une inflammation [334]. Les traitements sont utilisés en fonction de l'évolution de la pathologie et de l'acceptation des patients vis à vis des effets indésirables. Ainsi, nous pouvons distinguer les traitements des poussées, les traitements symptomatiques et les traitements dits « de fond » visant à réduire l'apparition de poussées ou à ralentir l'évolution de la SEP.

Certaines études proposent néanmoins une conduite à tenir standardisée en fonction de la gravité des poussées. Cependant l'évaluation de la gravité n'intègre pas de critères définis de manière détaillée, de plus ces propos restent théoriques.

Plusieurs études ont prouvé l'efficacité des corticoïdes administrés par cures brèves pour entraîner une récupération rapide des poussées. Ce traitement doit être administré le plus précocement possible.

La première utilisation des corticoïdes dans la SEP a concerné 40 patients qui ont eu une poussée depuis moins de 2 semaines traités par ACTH (adrenocorticotrophine hormone) en IM pendant 21 jours ou placebo [335]. Cette étude ancienne n'a pas utilisé une échelle quantifiée d'évaluation mais une estimation globale par un examinateur après 3 semaines. Les résultats étaient favorables avec une amélioration plus rapide sous ACTH.

En 1970, une étude multicentrique [336] portant sur 197 patients qui ont eu une poussée ayant duré jusqu'à 8 semaines ont été randomisés entre tétracosactide (ACTH synthétique) IM pendant 14 jours et placebo. Les résultats étaient significativement positifs, si on considère l'évaluation globale par le clinicien et le pourcentage de patients ayant une amélioration sur l'échelle EDSS : 65 % étaient améliorés sous ACTH contre 48 % sous placebo à 5 semaines.

Le traitement des poussées par de fortes doses de MP en IV, contre placebo était réalisé en 1986. L'étude concernait [337], 23 patients, dont 13 étaient mis sous MP et 10 sous placebo. La dose utilisée était de 15 mg/Kg/jour pendant 3 jours puis dégressive sur un total de 15 jours. La poussée devait exister depuis au moins 10 jours mais moins de 8 semaines. L'amélioration de l'EDSS est survenue dans 8 cas sur 11 dès le cinquième jour sous MP contre 1 cas sur 10 sous placebo. L'amélioration était donc plus rapide. La durée de la poussée était plus réduite.

Des auteurs soulignent que le fait de bloquer précocement l'attaque du système immunitaire pourrait donner un espoir d'éviter la phase progressive de la SEP. La principale limite dans le fait de cibler du système immunitaire par les différentes stratégies décrites est la sélectivité entre les cellules intervenant dans la physiopathologie et celles assurant la défense de notre organisme en situation physiologique.

Le mécanisme d'action des corticoïdes au cours de la SEP n'est pas clairement élucidé. Ils cibleront le système immunitaire et stabiliseront les dégâts au niveau de la BHE qui est quasiment présente dans les formes actives de SEP [338]. Il semblerait qu'il agit sur les notamment deux composantes de la maladie notamment la démyélinisation et l'inflammation.

Plusieurs stratégies thérapeutiques sont envisageables: il pourrait s'agir de cibler les populations entières de cellules immunitaires supposées impliquées dans la pathogénie de la SEP. Il pourrait bloquer la migration de lymphocytes périphériques vers le SNC ou encore de « relancer » le système immunitaire en modifiant le répertoire immunitaire notamment en « supprimant » les clones dirigés contre les antigènes du soi et favoriser un pool de cellules saines [334].

Une étude a porté sur trois schémas de corticoïdes en IV, comprenant la MP à faible dose ou à dose élevée ou à forte dose de dexaméthasone [334]. Les groupes d'étude ont été très petits, Il y avait une disparité marquée de la durée de la maladie entre les différents groupes. Pour la dexaméthasone, c'était 30,8 mois tandis que pour la forte dose de MP c'est 117 mois. Ils ont conclu que des doses basses de MP étaient nettement moins efficaces que les deux autres schémas. D'autres études ont confirmé que la MP en IV est plus efficace que le placebo dans l'accélération de la récupération des poussées [338] mais pas plus efficaces que l'ACTH.

Dans une autre étude après administration de fortes doses de MP en IV à la dose de 1500 mg, les concentrations dans le plasma et le LCR de MP sont très faibles après 22 h, alors que dans le plasma des concentrations sont indétectables après 48 h. Par contre une autre étude [339], a utilisé la MP en IV à raison de 1 000 mg par jour pendant 10 jours (au lieu de 3 jours) dans une étude ouverte chez 12 patients. Ils ont constaté une amélioration minime de leur score EDSS. Ceci constitue la preuve d'une plus grande efficacité de doses plus élevées ou plus prolongées des corticoïdes. Mais une grande efficacité devra être mise en balance avec la toxicité médicamenteuse attendue.

Par ailleurs, une étude comparant de très fortes doses de MP IV (2 g/j/5 j) à des doses plus faibles (0,5 g/j/5 j) chez 31 patients dans les deux semaines suivant le début d'une poussée en utilisant des critères de paramètres lésionnels en IRM et des critères secondaires cliniques (EDSS). Le nombre de lésions prenant le contraste et le nombre de nouvelles lésions étaient inférieurs dans le groupe à fortes doses à 30 et 60 jours. Les deux groupes se sont améliorés rapidement sur le plan clinique sans différence significative mais la puissance de l'étude n'était prévue pour les critères cliniques. [340].

La MP administrée par voie orale à fortes doses (500 mg) a fait l'objet d'études qui ont comparé son efficacité à celle de la MP en IV. La MP per os a la même efficacité que la MP en IV et la tolérance digestive semble être bonne . En Algérie, nous ne disposons pas des comprimés de MP dosés à 500 mg.

Il est à noter que la corticothérapie per os au long cours n'a aucune utilité dans le traitement des poussées de SEP. Les perfusions mensuelles de MP sont intéressantes dans l'expectative de pouvoir distinguer une SEP-SP d'une SEP-RR avec séquelles.

Corticoïdes et NORB :

Une étude ancienne a comparé 25 patients sous ACTH à 25 sous placebo. Après 30 jours ,52 % des patients sous placebo avaient une acuité visuelle normale contre 92 % après ACTH. Après un an de suivi, *les* résultats étaient de 80 % après placebo et 96% après ACTH .La bonne récupération spontanée des NORB à 1 an explique l'absence de différence significative [335] .

L'optic neuritis treatment trial (ONTT) a comparé 3 groupes. Un groupe traité par prednisone orale à 1 mg/Kg/jour pendant 11 jours ne différait pas du placebo en ce qui concerne l'évolution visuelle. En revanche les patients traités par 1 gramme de MP IV pendant 3 jours suivi d'un relai par voie orale ont eu une amélioration très rapide de l'acuité visuelle supérieure au placebo.De meme que la sensibilité au contraste, du champ visuel et de la vision des couleurs supérieures au placebo aux quatrième et quinzième jours et après 6 mois [336]. Dans le groupe placebo, l'acuité visuelle avait très bien récupéré à 6 mois.

Par ailleurs, une autre étude comparant 30 patients sous placebo et 30 patients traités par MP oral (500 mg/jour/5jours), a objectivé un résultat positif à 1 et 3 semaines en utilisant une échelle visuelle analogique reflétant l'appréciation globale des patients, ce qui est une méthode très critiquable dans une étude. À 8 semaines, il n'y avait aucune différence. Les résultats concernant les paramètres ophtalmologiques (acuité, contraste, vision des couleurs) n'étaient pas différents entre les deux groupes .

Au total les études portant sur la MP IV ou orale à fortes doses suggèrent, malgré leurs limites méthodologiques, un effet de ce traitement sur la rapidité de récupération des fonctions visuelles sans effet à long terme, probablement à cause du bon pronostic de ces NORB aiguës

L'ONTT [336] a montré un risque accru de rechutes des NORB et d'une deuxième poussée de SEP sous corticoïdes oraux à doses usuelles par rapport au placebo et au MP IV. En revanche, une diminution du risque de deuxième poussée pour les patients traités pour une NORB avec une IRM anormale a été observée pour les patients ayant reçu le MP IV par rapport aux groupes traités par placebo et corticoïdes oraux.

Cet effet significatif à deux ans ne l'était plus à 3 ans suggérant que ce traitement retardait la deuxième poussée sans en diminuer le risque. L'étude comparant MP oral et IV dans le traitement des poussées a également examiné cette question [337]. Une tendance non significative à un taux de poussée annuel plus élevé a été observée dans le groupe traité par la MP orale à doses faibles.

Le traitement à domicile peut être une alternative intéressante donnant aux patients plus de choix et permettant d'éviter le coût d'hospitalisation, les frais de transport ainsi que la fatigue liée à celui-ci, assurant ainsi une meilleure qualité de vie. Cependant, il ne peut être envisagé qu'en présence d'une infirmière formée dans ce sens.

Effets secondaires :

Le traitement par MP IV est habituellement bien toléré. Dans notre série, les effets secondaires minimes ont été observés le plus souvent réversible, les plus fréquents sont à type d'asthénie dans 54%, flush facial dans 73%, des céphalées et des gastralgies respectivement dans 23% et 19%. Contrairement à certaines études où les effets secondaires étaient minimes à type de bouffées de chaleur, excitation, asthénie ou facilement contrôlés à type d'hyperglycémie ou de gastralgies ainsi que la présence certaines crises comitiales.

Dans notre série, le traitement des poussées par MP IV n'a pas entraîné de complications sérieuses, contrairement à certaines études, où il y a eu une hémorragie cérébrale dans l'étude de Blida [340]. De même ces complications sérieuses ont été occasionnellement rapportées, le plus souvent dans d'autres contextes pathologiques et après administration très rapide : psychose aiguë, saignement digestif ; arythmie ; choc anaphylactique [337]. Ces complications semblent en fait très rares chez les patients atteints de SEP, à condition de prendre quelques précautions indispensables, la dose totale ne doit pas être perfusée en moins d'une heure et une durée de deux à trois heures est le plus souvent utilisée. Dans 2 études contrôlées sur les poussées et sur les NORB, 38 et 40 % des sujets ont eu des symptômes gastro-intestinaux, 65 et 40 % des insomnies, 27 et 30 % des palpitations, 27 % des bouffées de chaleur, 15 et 20 % des douleurs musculaires et 19 et 23 % des œdèmes.

❖ Les résultats de plusieurs études multicentriques, de méthodologie très Rigoureuse, ont montre que les interférons peuvent modifier le cours, non seulement clinique mais aussi IRM, des formes rémittentes de SEP. L'indication de l'interféron au cours de notre étude a été faite selon le consensus maghrébin de 2005 et 2010 [340].

- Patients âgés de 16 à 50 ans.
- Forme rémittente de SEP avec EDSS de départ inférieur à 4.
- Une fois instauré le traitement est jugé sur l'indice de progression du handicap.
- Si la progression de l'EDSS est supérieure ou égale à 2points /an, le traitement est considéré comme inefficace .Cette évolution étant estimée sur 2 ans.
- Le traitement par interféron est arrêté si l'EDSS dépasse 6 .
- Si le traitement est efficace, il n y a actuellement pas de critères pour l'arrêter.
- Si le traitement par interféron beta est inefficace,il est arrêté.

Tableau XXXIV: Comparaison des effets secondaires des INF la littérature.

	Synd pseudo grip (%)	R. cutanées (%)	Abcès (%)	Hyperthyr (%)	Arrêt TRT (%)
Notre étude (2013)	85	31,5	0	1,3	7,4
Arezki (2011)	90	33	1,7	0,9	9,9

- **Synd pseudo grip** : syndrome pseudo grippal
- **R. cutanée** : réactions cutanées
- Hyperthyr** :hyperthyroïdie
- **Arrêt TRT** : arrêt du traitement

Les résultats de notre étude sont semblables à ceux de l'équipe de Blida [340], sachant que dans notre série aucun cas d'abcès n'a été signalé, par contre l'hyperthyroïdie a été retrouvée chez une patiente semblable à celle de l'étude de Blida.

Par ailleurs l'arrêt du traitement est retrouvé dans 7,4 % de nos patients, soit à cause du passage à la SEP-PS, soit suite aux effets secondaires intolérables ou à des causes inconnues (décision prise par le malade).

L'étude EVIDENCE comparant l'interféron beta 1 a en S/C et en IM sur une durée de 24 et 48 semaines a objectivé une réduction du nombre de poussée de 75 % pour les patients traités par rebif contre une réduction de 63% pour ceux traités par voie IM sur une durée de 24 semaines .Par contre sur une durée de 48 semaines ,les patients traités par voieS/C ont eu une diminution du taux de poussées de 60% contre ceux traités par voie IM ou le taux de poussées était de 43%. La différence entre les deux groupes observée à 24 semaines, selon les modalités d'administration de l'AMM, en faveur de la voie S/C, est confirmée à 48 semaines et est restée stable entre 24 et 48 semaines. Les données issues de cette étude sont en faveur d'un effet dose et/ou d'un effet-fréquence d'administration mais ne permettent pas d'assurer la supériorité d'un INF sur l'autre.

L'étude PRISMS ou 506 patients ont été évalués 9,10 à 4 ans sous traitement à base de INF par voie S/C .Elle a conclu que les pourcentages de patients restés sans progression de la maladie ont été de 56% (44 µg) .Les pourcentages de patients sans poussées à 4 ans ont été de 19,0% (44 µg) .Parmi les 802 patients ayant une SEP-RR inclus dans l'étude de dose évaluant la voie IM , 27 patients avaient une SEP-PS. A 48 mois, 30% des patients ont atteint un score EDSS \geq 4 et 22% un score EDSS \geq 6

Le passage à la SEP-PS est interprété comme un échec thérapeutique pour ces 16% des patients. Les données de suivi à long terme (SLT) jusqu'à huit ans pour l'étude PRISMS ont été recueillies dans l'étude rétrospective 22930, 19,7 % des patients ont progressé à la SEP –PS.

Avec l'interféron béta 1-a, les effets indésirables sont le plus souvent mineurs. Ces effets indésirables n'ont cependant pas nécessité un arrêt de traitement. Selon l'étude (PRISMS) les manifestations indésirables éprouvées durant les deux premières années sont des réactions au point d'injection prenant la forme d'une inflammation. La majorité des autres réactions au point d'injection étaient également peu graves dans les deux groupes recevant INF en S/C. Les cas de nécrose sont rares et n'ont pas été une raison d'abandon du traitement. L'atteinte hématologique n'était présente que chez 4 patients ce qui correspond à 8%. Selon l'étude (SPECTRIMS), le système hématopoïétique a aussi été affecté avec une augmentation des rapports de leuco cytopénie, de granulocytopenie et de lymphocytopenie associée avec le traitement actif et surtout avec la dose élevée de médicament.

Les anomalies hématopoïétiques sont des effets secondaires habituels du traitement par interféron. Des cas plus nombreux d'anémie et de thrombocytopenie ont été rapportés avec le traitement, mais ces manifestations ne sont survenues que chez moins de 10 % des patients. Selon l'étude REGARD [111] le pourcentage de patients qui arrêtent le traitement en raison de la survenue d'effets indésirables est faible autour de 7%.

En revanche, aucune efficacité n'a été montrée sur la pente d'aggravation progressive. L'efficacité clinique et radiologique de ces deux traitements apparaît désormais clairement comparable (QUASIM, BECOME, REGARD [111] et BEYOND). Ils diminuent d'environ 30 % la fréquence des poussées et réduisent le nombre de nouvelles lésions en IRM.

Plus récemment les interférons-bêta ont montré leur intérêt dans la prévention des rechutes après un premier événement neurologique démyélinisant. Les études CHAMPS et BENEFIT [107] ont montré le bénéfice des traitements précoces par INF après un SCI. Les résultats de ces études montrent une réduction du risque de second événement de 44 à 55 % en fonction des études. Il existe également un effet positif sur l'IRM avec une réduction dans le groupe traité par rapport au placebo du nombre de nouvelles lésions. L'influence des immunomodulateurs sur le handicap à moyen terme est suggérée par des études observationnelles mais reste à confirmer.

Au cours de notre étude les INF sont utilisés dès la première poussée de SEP et en cas de SCI.

Dans notre étude le Cy était utilisé dans la SEP-PS [197]. On a noté une amélioration du taux d'handicap de 1 à 2,5 points à l'échelle EDSS, et l'absence de nouvelles lésions à l'IRM cérébrale, de même que la réduction significative du nombre de poussées. Par contre dans les formes agressives le Cy n'a pas été utilisé chez nos patients.

En 1993, Weiner et al. de la Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment [125] rapportent les résultats d'une étude portant sur 256 patients porteurs d'une SEP-PS. Deux groupes de patients ayant poursuivi les bolus mensuels de Cy avaient un délai, significativement plus long avant l'apparition d'une aggravation, confirmée à deux mois, d'au moins un point EDSS. Plusieurs études en ouvert ont montré chez des patients ayant des SEP aggravées dans les mois précédant le traitement, une stabilité, voir une amélioration du score de handicap à un an pour une étude [126] et à deux ans pour une autre [128].

Des résultats positifs sur la réduction des lésions prenant le gadolinium ainsi qu'une stabilité clinique ont été rapportés. Chez cinq patients ayant une SEP –RR fulminante traitée par bolus mensuels de Cy pendant six mois suivis de bolus un mois sur deux [129]. Plus récemment, d'autres études ont montré des résultats positifs dans des formes de SEP agressives échappant aux immunomodulateurs [128].

Dans une étude multicentrique randomisée chez 59 patients non répondeurs à l'INF seul, l'adjonction de Cy a permis de réduire l'activité clinique et IRM de la maladie. De la même manière chez dix patients échappant aux traitements immunomodulateurs avec des poussées invalidantes et fréquentes, l'adjonction de Cy en cures mensuelles a permis une réduction significative de l'activité clinique et IRM de la maladie [342].

Enfin, dans une étude plus récente en ouvert sur deux ans, chez neuf patients ayant une SEP –RR avec deux lésions ou plus prenant le gadolinium avant l'inclusion et au moins une poussée ou une aggravation du score de handicap EDSS de un point dans l'année précédant l'inclusion. Une forte dose de Cy (50 mg/kg par jour) a été administrée pendant quatre jours. Les patients ont été suivis sans introduction d'autres traitements de fond de la maladie avant une nouvelle rechute. Huit patients avaient eu des traitements immunomodulateurs avant l'inclusion alors que le neuvième était naïf de tout traitement. Tous les patients comme attendu, ont présenté une pancytopenie transitoire. Une réduction significative du score de handicap à l'échelle EDSS était notée durant le suivi [343] ainsi que de l'activité IRM. Deux patients ont nécessité la mise en route d'un traitement immunomodulateurs durant le suivi en raison d'une exacerbation de la maladie [344].

❖ Au cours de notre étude l'utilisation de la MTX était limitée à 2 patients, on n'a pu apprécier, l'efficacité que chez une seule malade par la regression du nombre de poussées. La MTX était utilisée dans les formes agressives, certains de nos patients ont refusé le traitement à cause de ses effets secondaires (essentiellement la stérilité).

Edan et al, dans une étude de phase II randomisée, contrôlée ouverte, ont comparé 21 patients recevant 20 mg de Mitoxantrone et 1 g de MP à 21 patients recevant uniquement 1 g de MP en perfusions mensuelle pendant six mois. Tous les patients à l'inclusion avaient une SEP très active. À six mois, les patients par MTX et MP avaient plus souvent une IRM sans lésion rehaussée par le gadolinium (critère principal d'évaluation, plus 59 %), un taux de poussées diminué (moins 77 %) et un risque moindre de présenter une progression confirmée du handicap (moins 83 %) [122].

L'étude Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study (MIMS) [345], de phase III a inclus 194 patients porteurs d'une SEP-RR ou SEP-PS randomisés pour recevoir soit un placebo, soit 12mg/m² ou 5mg/m² de MTX tous les trois mois pendant 24 mois. Le score EDSS des patients inclus s'était aggravé, durant les 18 mois précédant l'inclusion, de 1,56 en moyenne et le taux annualisé de poussée dans l'année qui précédait l'inclusion était 1,3 poussée. L'EDSS moyen à l'inclusion était de 4,6. La forte dose de MTX était significativement plus efficace que le placebo sur le critère de jugement principal composé d'une combinaison de cinq paramètres cliniques (variation du score EDSS, index d'ambulation, statut neurologique standardisé, nombre de poussées traitées par corticoïdes et délai de survenue de la première poussée après traitement). Le taux annualisé de poussée était diminué de 68% à deux ans dans le groupe MTX.

Le groupe MTX comportait 57% de patients indemnes de nouvelles poussées à deux ans contre 36% dans le groupe placebo. Les toxicités cardiaque et hématologique constituent les deux freins à une utilisation plus répandue de la MTX dans la SEP. La dose maximale cumulée autorisée est de 72mg/m² en France (140 mg/m² en Europe et aux EUA). Le risque de leucémie aiguë après traitement par MTX en monothérapie dans la SEP est actuellement évalué entre 0,07 à 0,8 % [122]. Une aménorrhée est observée chez 26 % des femmes en âge de procréer et ce risque est augmenté de 2 %/mg par mètre carré de dose cumulée, de 18 % par année d'âge et serait réduit par l'administration d'oestrogènes. Au cours de notre étude l'utilisation était limitée à 2 patients, on n'a pu apprécier l'efficacité que chez une seule malade.

❖ **Au cours de la fatigue**, le médicament de première intention est l'amantadine [340,341]. A côté de la réadaptation fonctionnelle, les « petits moyens » ont été conseillés, en particulier un fractionnement des activités physiques au cours de la journée avec des périodes d'activité de moins d'une heure entrecoupées de périodes de repos et une augmentation du temps de sommeil. La place des traitements médicamenteux reste encore limitée. L'amantadine (Mantadix*) entraîne une réduction de la fatigue. L'efficacité du modafinil a été démontrée à la dose de 400 mg/jour. Enfin, la 3,4-diaminopyridine (DAP) a donné des résultats encourageants. Ces trois produits ne sont pas commercialisés en Algérie [340].

❖ **La douleur** est un symptôme fréquent au cours de la SEP, elle doit être évaluée chez chaque patient au cours de la névralgie du trijumeau : la carbamazépine est le traitement de 1^{ère} intention. Si efficacité insuffisante, adjonction ou substitution par gabapentine ou lamotrigine (hors AMM) [341]. En cas de douleurs spinothalamiques, ou de type cordonaux postérieures les antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, pregabaline) ou les tricycliques : imipramine, amitriptyline. En cas de douleurs oculaires associées aux NORB, améliorées surtout par les bolus de méthylprednisolone selon le protocole classique, parfois complété par l'utilisation d'antalgiques classiques de type paracétamol [341]. La douleur peut être en partie ou en totalité liée à un trouble anxieux ou dépressif, sa prise en charge fait alors appel aux psychotropes et aux traitements non médicamenteux (relaxation, psychothérapie, etc.). [340].

❖ **Le traitement de la spasticité :**

Quand elle est discrète, elle peut compenser en partie la gêne fonctionnelle liée au déficit moteur et doit être respectée. Par contre si elle est importante, elle peut majorer une incapacité motrice et être responsable de douleurs, de perte d'autonomie et de difficultés de prise en charge. La prise en charge par un kinésithérapeute est indispensable en dehors des poussées, par ailleurs le traitement médicamenteux par voie orale (baclofène, benzodiazépines, dantrolène, Tizanidine), ces deux derniers médicaments ne sont pas disponibles en Algérie de même que la pompe à baclofène. Des injections de toxine botulique ont prouvé leur efficacité dans certains cas [340].

❖ **Les troubles genitosphinctériens :**

En fonction de l'existence ou pas d'un résidu post mictionnel, on prescrira un alpha bloqueur ou un anti cholinergique. Les instillations intra vésicales d'atropine sont efficaces en réduisant l'hyperactivité vésicale, mais leur action s'épuise rapidement et peut s'avérer difficile à pratiquer chez un patient ayant une faible dextérité manuelle. Il en est de même pour l'oxybutynine intra vésicale. Les injections intra détrusoriennes de toxine botulique ont prouvé leur efficacité dans le traitement de l'incontinence urinaire [340].

❖ **Le traitement des tremblements** constitue un véritable problème thérapeutique, la plupart des médicaments sont utilisés hors AMM (propranolol, isoniazide, primidone, le clonazepam) des techniques chirurgicales doivent être évaluées (consensus 2005). Les tremblements et les troubles liés au syndrome cérébelleux sont les plus difficiles à traiter.

Les techniques de rééducation se limitent souvent à des rééducations de l'équilibre associées à une rééducation proprioceptive sur des supports adaptés. Enfin il faut insister sur le réentraînement à l'effort, la gestion de la fatigue et sur le recours précoce aux aides de marche et tout particulièrement le fauteuil roulant électrique.

❖ **La Rééducation :**

La rééducation fait partie intégrante du traitement de la SEP en complément des traitements proposés par le Neurologue. Il s'agit d'un traitement à visée fonctionnel et / ou d'autonomisation maximale en fonction du niveau de l'atteinte neurologique. Il y a une place pour la rééducation à tous les stades de la maladie mais dans tous les cas elle doit intégrer les notions de gestion de la fatigue et de réentraînement à l'effort .

En cas de poussées sévères, la rééducation permet d'éviter les complications liées à l'immobilité. Amélioration des incapacités par des programmes de rééducation locomotrice de 1 à 3 mois impliquant kinésithérapeutes et ergothérapeutes.

Dans les formes évoluées : effet positif mais passager de ces programmes sur l'autonomie et la qualité de vie (programmes à renouveler), ainsi que l'effet favorable de techniques spécifiques : cryothérapie pour inhiber la spasticité, travail d'endurance en aérobie dans les formes peu sévères pour réduire la désadaptation à l'effort, rééducation respiratoire avec travail contre résistance expiratoire [340].

V.2.5. Caractéristiques évolutives

❖ La subdivision de la SEP, selon l'évolution clinique, a pris une importance croissante ces dernières années. Il a été reconnu que, bien que les patients peuvent partager essentiellement le même diagnostic, il ya des différences considérables entre un spectre en termes de phénotype clinique, de pronostic, des aspects radiologiques et des caractéristiques immunopathologiques. L'évolution clinique peut également déterminer la réponse aux traitements de fond.

Dans environ 85-90% des cas, l'apparition de la SEP se caractérise par des poussées et des rémissions- SEP –RR. Avec le temps, une proportion croissante de ces patients entrent dans une phase progressive secondaire , 40% en 10 ans et de 65% en 25 ans. Cela représente donc une phase au cours de laquelle il ya généralement moins de rechutes, mais une progression graduelle du handicap. Il ya, cependant, une minorité de patients, (10-15%), qui n'ont pas de poussée à l'apparition de la maladie, mais plutôt le handicap s'accumule progressivement au fil du temps [289].

L'évolution de la SEP par poussées –rémissions ou de façon progressive a été reconnue depuis le 19ème siècle, mais près d'un siècle s'écoula avant qu'une distinction claire ne soit faite entre les personnes chez qui la maladie est progressive à partir du début (primaire progressive) et ceux qui ont une détérioration progressive avec ou sans poussées superposées, après un parcours initialement avec poussées-rémission (maladie progressive secondaire). Plus tard la SEP-PP a été clairement définie [90].

Au fil des ans, les SEP-PP ont sans doute été inclus sous la rubrique «chronique progressive» [290]. Les patients de ce groupe sont entrés dans une phase de progression constante sans poussées superposées mais, à un certain moment dans le passé, ont subi une poussée unique et/ou rémission.

Un peu d'ordre a été porté à la nomenclature en 1996 avec le document de consensus produit par Lublin et Reingold [90]. Ils ont entrepris une enquête auprès de 125 membres de la communauté internationale de la recherche clinique sur la SEP. Il avait un double objectif de normalisation de la terminologie et de faciliter une meilleure compréhension des paramètres de recrutement des patients atteints de SEP . Sur la base des réponses reçues, SEP-PP a été définie comme progression de la maladie dès son installation avec des périodes occasionnelles et temporaires d'améliorations mineures. L'élément essentiel étant progressive, d'emblée , avec des fluctuations mineures, mais aucune rechute distincte.

❖ Chez nos patients, la SEP- RR était retrouvée dans 70,8%. La forme clinique initiale de la maladie est considérée comme un facteur pronostique important. Les formes SEP-RR sont de meilleur pronostic [291]. Les résultats de notre étude concordent avec les études récentes réalisées en Algérie [76], et les travaux du Maghreb [147,198,199].

Par contre les anciennes études réalisées au Maghreb retrouvent près de 50 % de formes SEP-PP 50 % pour [145], 42,3 % [197], 57 % [214]. Dans la cohorte niçoise, il existe moins de formes PP (18,4 %) qu'au Maghreb et pas plus que dans les populations de référence.

La forme SEP-PP représentait 18 % dans la cohorte lyonnaise [213]. Dans l'autre grande cohorte mondiale, Weinshencker *et al.* [92], a dénombré 18,7 % de SEP-PP, mais également 14,8 % de formes progressives avec des poussées surajoutées, ce qui porte le total de formes primitivement progressives à 33,5.

Les SEP-RR représentent entre 85 à 90 % des SEP [90]. Leur évolution est largement imprévisible et variable en termes de fréquence des poussées, de la survenue de séquelles et de l'évolution vers la forme secondairement progressive.

Le début de la phase de progression peut être difficile à distinguer des séquelles cumulées des poussées. Le risque d'évolution vers la SEP-PS augmente avec la durée de la maladie : 30 % à 5 ans, 50 % à 11 ans [213], 90 % à 25 ans [92]. Pendant cette phase, il peut persister des poussées mais leur taux annuel diminue entre 0,7 et 0,8 [213]. La progression du handicap mesurée par l'échelle EDSS et la durée des phases de plateau sont très variables. La fréquence de progression est d'autant plus basse et la durée des plateaux d'autant plus longue que le degré du handicap est élevé. Le pourcentage de patients déambulant avec aide (EDSS 6) était respectivement de 8 % et 14 % à 5 ans, 25 % et 32 % à 10 ans et 40 et 50 % à 15 ans [92].

❖ Dans notre série la SEP-PP était retrouvée dans 7,4 %, résultat qui se rapproche de celui des études faites en Algérie [76,77], [75], ainsi que celle du Maghreb [198], [202]. La SEP- PP représentent 10 % à 15 % des SEP. En raison des variations dans les définitions utilisées et le manque d'uniformité dans les critères appliqués, il n'est pas facile de connaître avec précision la proportion de patients atteints de SEP qui ont une forme primaire progressive. Ceci est reflété dans les estimations des deux enquêtes en milieu clinique et sur la population, où les chiffres varient entre 26.9% et de 10 à 37,4% [293,297], respectivement.

Peut-être les meilleures données peuvent provenir de la population des cohortes de patients qui ont été suivis longitudinalement pendant une période prolongée, une étude régionale détaillée de 349 patients [213], dont la plupart d'entre eux avaient été admis à l'hôpital au moins une fois et ont été vus à la clinique deux fois par an, 18% ont été considérés comme ayant une maladie progressive.

Ce fait est illustré par la London, Ontario cohorte, la composante rétrospective de ce qui a suggéré une incidence de 18% pour la SEP-PP, contre seulement 7,7% dans la composante prospective [92]. Une mise à jour de ces données, réalisée dans le cadre des définitions consensuelles publiées par Lublin et Reingold, a identifié un chiffre de 19,8% pour les SEP-PP bien que cela semble avoir inclus les patients avec une maladie progressive récurrente [294].

Les caractéristiques démographiques des SEP-PP concernant l'âge et le sexe ont toujours été montrées pour être distincts de ceux de la SEP-RR. Alors que la prédominance significative des femmes existe dans la SEP-RR alors que dans la SEP-PP, les deux sexes sont atteints de façon égale.

Bien que n'étant pas un résultat totalement universel [294], ce phénomène a été clairement démontré dans l'étude de Minderhoud et al. [297] et Weinschenker et al. [92]. Dans notre série, le sex ratio dans la SEP-PP est de 0,66 contre 2,3 pour les SEP-RR.

❖ Dans, notre étude, l'âge moyen de début de la SEP-RR était de 30 ans en moyenne alors que dans la SEP-PP il est estimé à 37,9 ans en moyenne. La plupart des études constatent également que SEP-PP a un âge plus avancé au début que la SEP-RR. L'âge moyen de survenue a été rapporté à 37,3 ans par Confavreux et al. [213], par 37,5 ans Minderhoud et al. [297], 38,5 ans par Weinschenker [92], et 39,5 ans par McDonnell et Hawkins [289].

Cette constatation est confirmée par une grande étude qui s'est étendue sur 8 ans et qui a porté sur 838 patients qui ont découvert que la SEP-PP est la plus fréquente dans le sous-groupe des patients dont les premières manifestations de la SEP sont après l'âge de 50 ans [294]. Il est également reflété dans les résultats de Cazzullo et al. [295], qui a constaté que 49%, respectivement, des patients qui ont débuté leur maladie après l'âge de 40 ans avait une SEP-PP. La cohorte de l'Ontario a également démontré que, avec chaque décennie qui passe, il y a une proportion croissante de patients atteints de forme progressive [92].

❖ Les patients qui ont une SEP-PP diffèrent considérablement en fonction de leur mode de présentation par rapport à la SEP-RR. Dans notre série, les signes cliniques de début dans la SEP-PP sont dominés essentiellement par les signes moteurs, sensitifs et cérébelleux, par contre la NORB n'a été signalée dans aucun cas. La distribution des symptômes inauguraux a été signalée dans la cohorte de l'Ontario, bien que, encore une fois, les symptômes moteurs étaient plus fréquents et la neuropathie optique était atypique [296]. La fréquence des symptômes était: motrice (39%), sensoriels (33%), atteinte du cervelet (16%), atteinte du tronc cérébral (5%) et la neuropathie optique (4%). D'autres études récentes, bien que la cohorte était réduite de l'Ontario, ont eu tendance à suggérer une plus grande incidence de la faiblesse motrice (59% des cas) [299].

Les déficits cognitifs sont une manifestation bien connue de la SEP et il a déjà été démontré que ceux-ci sont plus graves dans les SEP-PP que dans la SEP-RR. Des études récentes ont également cherché à comparer l'ampleur des problèmes cognitifs chez les formes SEP-PP et SEP-PS. Dans l'une, les troubles cognitifs étaient identifiés dans SEP-PS par une batterie de tests neuropsychologiques. [300]. La deuxième étude a donné des résultats moins convaincants, impliquant un petit nombre de patients (13SEP-PP et 12 SEP-PS), même si une proportion légèrement plus élevée de patients SEP-SP a été plus compromise. [301].

❖ Dans notre série les formes bénignes sont retrouvées dans 11,3 %. Dans la littérature la fréquence de cette forme est difficile d'autant plus qu'il existe des formes asymptomatiques découvertes à l'autopsie ou à l'IRM. La définition des formes bénignes varie selon les auteurs. D'après Lublin *et al.* [90], c'est une SEP sans invalidité après quinze ans d'évolution. Cette définition est limitée parce qu'elle ne peut être que rétrospective et temporaire : près de 50 % des patients ont évolué vers une SEP-PS après 10 ans d'évolution avec un handicap croissant avec le temps [92]. Alors que 10 % des patients de la cohorte canadienne [92] gardaient un handicap modéré après 30 ans d'évolution. Aucun facteur prédictif n'est absolu cependant l'activité à l'IRM initiale reste faible chez ces patients [292].

Tableau XXXXV: Comparaison des formes évolutives avec les autres études.

	SEP-RR (%)	SEP- SP (%)	SEP- PP (%)
Algérie			
• Chaouch (1984)	65	18	17
• Draï (2005)	70	20	10
• Notre étude (2013)	76,8	18,8	7,4
Tunisie			
• Benhamida(1977)	50		50
• Gouider et coll(2011)	72	13	13
Maroc			
• Al zemmouri et al (1980)	40		42,8
• Aniba et al (2004)	43		57
• Ait behaddou et al (2011)	61,3 62,4	18,2 18,4	12,5 19,4
• Belkhibchia et al (2011)			
Iraq			
• Al araji (2005)	66,3	18,7	15
Liban			
• Yamout etal(2008)	87,1		7,9
France			
• Debouverie NA (2007)	84,4		15,6
• jeannin et al NA (2007)	61,8	18,4	17,1
Angleterre			
• Tremlett et coll (2006)	87,6		12,4

SEP-RR : sclérose en plaques remittente reccurente.

SEP- SP : sclérose en plaques secondaire progressive.

SEP- PP : sclérose en plaques progressive primaire.

NA : nord africains.

Une étude canadienne rapporte un début avant 16 ans chez 3 % de 4 000 cas de SEP [302]. Certains auteurs différencient les formes infantiles (< 10 ans) et juvéniles (10-15 ans) ; les premières auraient un meilleur pronostic [303]. Dans cette étude le cas le plus précoce a débuté à 3 ans. Dans plus de 50 % des cas, le début est précédé par une infection surtout respiratoire. Le début est le plus souvent mono symptomatique (NORB), mais parfois le tableau est celui d'une encéphalopathie aiguë. L'évolution est souvent bénigne et se fait sur un mode rémittent. Dans une étude, l'âge le plus élevé était de 69 ans [299].

❖ L'évolution globale de la SEP est polymorphe, reflet de l'interaction entre les poussées et la progression continue du handicap. Une poussée se définit comme l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière subaiguë en quelques heures à quelques jours, et récupérant de manière plus ou moins complète. Sa durée est au minimum de 24 heures. La progression est définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins 6 mois, de symptômes neurologiques. Une fois commencée, elle ne s'interrompt plus et est donc une cause majeure de handicap chez les patients atteints de SEP. Une fois la progression en cours, des poussées peuvent toutefois encore survenir, chez environ 40 % des patients.

La détermination du pronostic évolutif de la maladie reste un des défis majeurs dans la SEP, malgré les efforts considérables déployés depuis des décennies à décrire le pronostic global de la maladie et les facteurs pouvant potentiellement l'influencer. Les techniques statistiques modernes, en particulier les analyses de survie, ont permis de tenir compte de tous les patients, y compris ceux n'ayant pas atteint l'événement étudié (le décès ou le plus souvent la survenue d'un certain niveau de handicap irréversible) à la date de leur dernier suivi.

Les améliorations de la qualité et de la représentativité des études épidémiologiques ont aussi permis une meilleure connaissance du pronostic, avec des cohortes d'histoire naturelle prospectives, représentatives d'une région, suivies de manière longitudinale et sur le long terme.

À ce titre, la cohorte lyonnaise, créée en 1976, est la plus ancienne et la plus importante au monde de par sa taille (actuellement plus de 5000 patients) et son ancienneté [213]. Elle a été la source de nombreuses publications sur l'histoire naturelle de la SEP. Il a été bien démontré que les patients ayant une première forme rémittente récurrente de SEP va naturellement se convertir à la phase secondaire progressive suivant une courbe essentiellement linéaire [213]. Le taux de conversion vers la forme secondaire progressive est d'environ 2-3% par an et le temps médian jusqu'à progression secondaire peut être estimé par la technique de Kaplan-Meier à environ 19 ans [97].

L'évolution générale de la SEP est bien décrite maintenant au sein de groupes de patients. Les résultats sont cohérents quelle que soit l'origine géographique de la cohorte. Seules quelques études récentes ont fait état d'un pronostic global un peu meilleur [304].

Dans l'étude Libanaise, le délai médian pour atteindre l'EDSS 6 est de 25 ans en moyenne [200], alors que dans notre étude, il est de 13 ans. Dans une étude californienne, le temps de survie progressive de SEP, depuis le début de la SEP pour atteindre EDSS 6 le délai moyen était de 10,9 ans, [299].

Dans la série londonienne le délai median pour atteindre l'EDSS 3, 6, 8 et 10 était respectivement de 3, 8, 18 et 35 ans [98]. Tandis qu'il n'existe aucune différence significative entre la forme SEP-RR et la forme SEP-PP.

Au cours des dix dernières années, la relation entre les poussées et l'accumulation du handicap a été remise en question par plusieurs équipes. Les poussées sont le reflet de l'inflammation focale, aléatoire, situées au sein de la substance blanche du SNC. La progression quant à elle est la contrepartie d'une neurodégénérescence beaucoup plus diffuse. Des études récentes ont montré qu'une fois le handicap installé et la progression engagée, les poussées qui ont précédé et celles qui se superposent à la progression n'ont que peu ou pas du tout d'influence sur l'évolution ultérieure du handicap [213]. Ainsi, les patients qui ont un début rémittent évoluent en moyenne moins vite vers les différents niveaux de handicap que les patients dont les symptômes s'installent d'emblée de manière progressive.

Les études effectuées sur l'histoire naturelle de la SEP suggèrent que son phénotype clinique et son évolution sont fonction de l'âge. La forme SEP-RR peut être considérée comme une forme dans laquelle, le temps s'est écoulé pour la conversion vers la progression secondaire : ces études ont considéré que la SEP-PS est une forme rémittente-récurrente de SEP qui a «vieilli» et la SEP-PP comme "amputée" de la phase l'habituelle rémittente-récurrente [97].

V.3.Aspects pronostiques

La connaissance de facteurs de bon ou mauvais pronostic reste un objectif important en matière de SEP. Le choix principal de prédiction d'un niveau de handicap EDSS 6 était doublement motivé. D'une part c'était le niveau qui paraissait cliniquement le plus pertinent, puisqu'il correspond à une perte d'autonomie dans la vie quotidienne. D'autre part, il est le plus souvent utilisé comme variable dépendante principale dans les études épidémiologiques sur la SEP. C'est également un niveau facile à repérer.

L'âge de début de la maladie dans notre étude était significativement corrélé à la rapidité d'évolution vers le handicap, de même que le mode de début, ce qui est maintenant bien connu. La SEP est une maladie de la myéline, mais les lésions myéliniques entraînent secondairement et irrémédiablement des dommages axonaux. La localisation, aléatoire, des lésions myéliniques aiguës est responsable de l'expression clinique.

La vitesse d'évolution différente en fonction de l'âge de début pourrait alors venir de la durée variable de cette phase latente, les sujets les plus âgés et ceux commençant d'emblée en phase progressive 'ayant fait l'économie' du début de la maladie. Une autre explication physiopathologique proposée serait le vieillissement cérébral naturel, qui, s'ajoutant aux lésions ponctuelles de la SEP, entraînerait des dommages axonaux plus rapides chez les sujets plus âgés au début de la maladie. Cette différence d'évolution pourrait également être expliquée par un comportement différent du système immunitaire en fonction de l'âge.

L'analyse bivariée mettait en évidence d'autres facteurs prédictifs plus ou moins discutés dans la littérature. Ainsi nous avons retrouvé une évolution plus lente chez les femmes que chez les hommes. Ce qui a déjà été décrit, mais n'a pas été retrouvé par certains peut être par un manque de puissance des études. Dans notre étude toujours, la présence d'une NORB lors du premier épisode neurologique était un facteur protecteur, alors qu'un intervalle plus bref entre les deux premiers épisodes et un nombre de poussées plus élevé rendaient le pronostic plus péjoratif. Nos résultats sont similaires à ceux de la cohorte lyonnaise [94].

Pour évaluer l'indépendance de ces différents facteurs isolés, une analyse multivariée par régression logistique et par modèle de cox était utilisée. Elle montrait qu'un âge jeune, le sexe féminin, le mode de début rémittent étaient des facteurs de bon pronostic, et ce après ajustement de la date de début. Parmi les symptômes de début, seule la NORB était un facteur prédictif indépendant de bonne évolution. Par contre, si on tenait compte de l'activité de la maladie dans les deux premières années, le début polysymptomatique avait une valeur prédictive, alors que le nombre de poussées dans les cinq premières années était fortement lié à la rapidité d'évolution vers le handicap.

Si le sexe masculin de la maladie et le mode début progressif font l'unanimité, quant à leur valeur prédictive indépendante, il n'en va pas de même pour les autres paramètres. En dehors d'une étude, dans laquelle les hommes ont une meilleure évolution, la plupart des auteurs retrouvent soit une meilleure évolution pour les femmes soit l'absence d'effet du sexe, en particulier dans les analyses multivariées. Cet effet bénéfique du sexe féminin est retrouvé quelque soit le handicap mesuré y compris la survenue de décès. Certains auteurs avancent comme hypothèse explicative la différence dans la survie globale des femmes par rapport aux hommes [97].

Cependant cette assertion est contre dite par d'autres ,qui ont montré que l'évolution des femmes porteuses d'une SEP par rapport à d'autres femmes était meilleure que l'évolution des hommes touchés par rapport aux hommes sains.

Chez les sujets ayant un début rémittent, il était intéressant de savoir ce qui pouvait prédire un passage plus rapide à une phase progressive ,dont on sait qu'elle aggrave le pronostic final. Si un âge de début tardif ,le sexe masculin ,l'absence de NORB initiale ,un nombre de poussées élevé dans les deux ou cinq premières années étaient des facteurs de mauvais pronostic ,seul le sexe masculin ,le debut progressif ,le nombre élevé de poussées les cinq premières années , étaient des facteurs prédictifs indépendants après ajustement dans un modèle multivariée .Les symptômes de début n'avaient aucune valeur isolée probablement en raison de leur correlations avec l'âge .

Chez 249 sujets, Trojano [93], a mis en évidence un effet dépendant de l'âge seulement ,mais pas du sexe ,ni de l'intervalle entre les deux premiers épisodes. Les symptômes de début n'apportaient pas d'information supplémentaires.Par contre, Riise [257],s'il ne trouvait pas non plus l'effet du sexe chez 503 sujets ,accordait une valeur péjorative à l'atteinte des fibres longues et à l'absence de NORB initiale .

La différence observée pour l'effet du sexe tient peut être uniquement à une puissance de notre étude, de part la taille beaucoup plus importante de la cohorte étudiée, pour un effet qui n'est pas majeur. Les études antérieures montrent tout de même toujours une tendance à un meilleur pronostic chez les femmes et même si la différence n'est pas significative.

Ici encore, le fait que l'âge soit un facteur prédictif indépendant est un argument pour supposer que la progression est le témoignage au moins en partie ,du "vieillissement de la maladie "et peut être ,dans une moindre mesure ,le reflet du vieillissement cérébral normal [97].

Néanmoins, il reste ,que ,même si les sujets les plus jeunes évoluent moins rapidement vers le handicap comme vers la progression, ce sont eux qui sont tout de même le plus précocement handicapés .

VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Plusieurs critères permettent de considérer que la SEP est un véritable problème de Santé publique :

- La SEP est une **maladie assez fréquente dans la région de Tlemcen**. Les données présentées dans ce travail montrent qu'il s'agit de l'affection neurologique acquise, handicapante évolutive la plus fréquente chez l'adulte jeune. Les résultats de cette étude épidémiologique classent la ville de Tlemcen dans une zone de moyen risque.

- Ce résultat, plus élevé que les estimations attendue suggère une tendance à l'augmentation des chiffres de prévalence. Les résultats de notre étude sont semblables à ceux de la littérature, par contre dans une étude ancienne effectuée dans la wilaya d'Alger, la prévalence de la maladie était moindre, avec une prédominance d'atteinte du sexe masculin, pouvant incriminer la méthodologie, de même que l'absence de critères diagnostic ,et d'imagerie à cette période. Cette augmentation de a été observée dans certaines régions du pays (Blida). L'augmentation du taux de patients atteints de SEP peut être en partie liée à une meilleure reconnaissance et un diagnostic plus aisé depuis la disponibilité de l'IRM, mais repose également probablement en partie sur une augmentation réelle du nombre de sujets atteints.

- Si la SEP est une affection dont les manifestations cliniques et les signes neuropathologiques sont connus, sa cause demeure inconnue. Les études épidémiologiques indiquent que la SEP est une maladie multi-factorielle faisant intervenir des facteurs environnementaux et génétiques.

- Dans notre étude, on retrouve une nette prédominance féminine, des antécédents de maladie auto immune ainsi qu'une histoire familiale de SEP .le mode et les signes cliniques de début sont semblables à ceux de la littérature. Les facteurs de mauvais pronostic de la SEP dans la région de Tlemcen sont le sexe masculin ,le mode de début progressif ,l'atteinte polysymptomatique initiale ,et le nombre de poussées élevé dans les deux premières années, alors que les facteurs de bon pronostic sont le sex féminin ,une forme rémittente inaugurale ,et une NORB initiale. Le délai médian d'atteinte du handicap est de 13 ans .Ce profil évolutif pourrait s'expliquer par une phase infra-diagnostique longue.

- L'importance des conséquences de la maladie en termes d'incapacité, de handicap et de retentissement sur la vie quotidienne. Le retentissement sur la vie familiale et sur l'activité professionnelle est majeur. L'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de SEP révèle une sous-évaluation des difficultés rencontrées par les patients dans leurs activités quotidiennes dès les premiers stades de la maladie. Les manifestations subjectives comme la dépression, la douleur, les paresthésies et la fatigue et les troubles cognitifs sont sous-estimées par les professionnels de santé et l'ensemble de l'environnement social des personnes ayant une SEP.

- Les conséquences ne concernent pas que les personnes ayant une SEP mais également leur entourage. Ce retentissement débute dès les premiers stades de la maladie du fait de l'importance de l'impact des symptômes comme la fatigue chronique sur la vie professionnelle et familiale et de l'importance des conséquences psychologiques de la maladie.

- La maladie atteignant en grande majorité des adultes jeunes au début de leur vie professionnelle, les coûts indirects tangibles attribuables à la maladie sont considérables. La maladie induit également des coûts directs qui seraient pleinement justifiés si une organisation rationnelle et coordonnée des soins permettait une limitation significative de son impact professionnel.

- Il existe en effet des actions thérapeutiques possibles avec plusieurs médicaments immunomodulateurs actifs en particulier aux phases précoces de la maladie. De nombreuses nouvelles molécules sont également en cours de développement. Ces traitements ne peuvent influencer durablement sur le handicap que s'ils sont utilisés dans le cadre d'une prise en charge globale prenant en compte les différentes dimensions symptomatiques qui nécessite une coordination des soins et un suivi attentif des indicateurs évolutifs. La mise en place d'organisations de soins (réseaux coordonnant les prises en charges entre le médecin traitant, les spécialistes et paramédicaux de proximité, les centres experts pouvant réaliser des évaluations pluridisciplinaires et les structures de rééducation et, à un stade plus avancé, d'accueil) peut permettre une réelle avancée dans la prise en charge de la maladie. Cette prise en charge peut être facilitée par des consensus à suivre destinés aux pays du Maghreb qui seront régulièrement actualisés selon la disponibilité de nouvelles molécules thérapeutiques.

- La qualité actuelle de la prise en charge est en effet imparfaite, avec fréquemment des suivis fragmentés, une prise en charge insuffisante des symptômes invalidants (fatigue, douleurs, dépression, etc.), un nombre encore élevé de patients non traités ou traités trop tardivement .

- Ces données inciteraient à l'instauration précoce d'un traitement spécifique afin d'agir si possible avant le passage à un handicap modéré afin de retarder la survenue d'un handicap irréversible. L'utilisation plus précoce et plus systématique des immunosuppresseurs et des nouvelles molécules thérapeutiques chez ces patients doit être discutée.

- D'autres études s'avèrent essentielles dans différentes régions d'Algérie particulièrement dans les régions du sud, tout en tenant compte des différences ethniques sociales et culturelles.

- La création d'un registre national de SEP est nécessaire pour une meilleure analyse des données épidémiologiques .

PERSPECTIVES.

La SEP constitue un prototype d'affection chronique nécessitant une prise en charge multidisciplinaire bien coordonnée entre les différents intervenants. D'où l'intérêt d'un programme d'éducation et d'une prise en charge globale dans le cadre d'un réseau, en articulation avec des structures spécialisées.

- La création d'une unité spécialisée SEP composée de :
 - Un médecin neurologue traitant qui fait la prescription initiale et le renouvellement d'un traitement de fond, assure le suivi des patients, le dépistage des effets indésirables, et intervient aussi pour les traitements à visée symptomatique.
 - La prise en charge de la rééducation fonctionnelle est du domaine d'un médecin spécialiste en rééducation physique connaissant les spécificités de la maladie, en articulation avec les autres intervenants paramédicaux appropriés (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, etc.).
 - Une prise en charge psychologique à visée de soutien psychologique, il est recommandé de faire appel à un psychologue clinicien spécifiquement formé.

- Une équipe paramédicale qui intervient pour la réalisation des actes de soins selon prescription médicale et pour leur rôle propre selon la démarche clinique infirmière: aide, accompagnement et éducation du patient et de ses aidants, en fonction des organisations locales.

L'éducation thérapeutique constitue une des dimensions de l'activité de divers professionnels de santé. Elle doit s'assurer de l'implication active du patient ayant une sclérose en plaques : intelligibilité de sa maladie et adaptation du mode de vie.

Elle va commencer dès l'annonce du diagnostic qui s'assortit d'une information sur la maladie, ses conséquences et son retentissement sur la vie personnelle, familiale et socio-professionnelle.

Elle va ensuite se poursuivre tout au long du parcours du patient vis-à-vis duquel un accompagnement et soutien psychologique jouent un rôle essentiel dans la qualité de la prise en charge.

L'information va porter aussi sur les traitements disponibles, les effets indésirables possibles des traitements reçus par le patient, la planification des examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et leurs résultats.

L'éducation thérapeutique va comporter également un apprentissage des injections, des sondages et autres gestes techniques pour les patients qui en ont besoin et leurs aidants.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- **Compston, A.** and Coles, A. Multiple sclerosis. *The Lancet* 2002 359, 1221-1231.
- 2- **Barnett, M.H. et al.** Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *Journal of the Neurological Sciences.* 2003 ; 213, 1-6.
- 3- **Orton, S.M. et al.** Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology.* 2006 ; 5, 932-936.
- 4- **Brassat D .** Physiopathologie de la sclérose en plaques. *Presse Med.* 2010; 39: 341–348.
- 5- **Papeix C, Lubetzki C, Lyon-Caen O.** Traitements actuels de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale.* 2010; 39: 381–388, 2009.
- 6- **Murray TJ.** The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *Journal of the Neurological Sciences* 2009 ; 277, S1 S3 S8.
- 7- **Murray TJ.** Multiple sclerosis. The history of a disease. New York : Demos Medical Publishing ; 2005.
- 8- **Baxter AG.** The origin and application of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Rev Immunol.* 2007 ; 7 (1 1) : 904-12.
- 9- **Silverstein AM.** Autoimmunity versus horror autotoxicus: the struggle for recognition. *Nat Immunol .* 2001 ; 2 (4) : 279-81.
- 10- **Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, and al.** New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 1983 ; 13 (3) : 227-31.
- 11- **McDonald WI, Compston A, Edan G, 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.
- 12- **Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al.** Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 2005;58:840–6.
- 13- **Polman.C,Reingold.SC ,Brenda Banwell, Clanet .M, Cohen.JA, Filippi, .M, Fujihara.K,Havrdova.E,Hutchinson.M,Kappos.L,Lublin.FD,Montalban.X,O’Connor.P,SandbergWollheim.MD,Thompson.AJ,Waubant.E,Weinshenker.B,Wolinsky.JS.** Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:2010 Revisions to the McDonald Criteria *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
- 14- **Bulman DE, Ebers GC.** The geography of MS reflects genetic susceptibility. *J Trop Geogr Neurol* 1992;2:66–72.
- 15- **Rosati G.** The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001;22:117–39
- 16- **Chan WW.** Eskimos and multiple sclerosis (letter). *Lancet* 1977;1:1370.
- 17- **Miller DH, Hammond SR, McLeod JG, Purdie G, Skegg DCG.** Multiple sclerosis in Australia and New Zealand: are the determinants genetic or environmental. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:903–5.
- 18- **Gronlie SA, Myrvoll E, Hansen G, Gronning M, Mellgren SI.** Multiple sclerosis in North Norway, and first appearance in an indigenous population. *J Neurol* 2000;247:129–33.
- 19- **Hawkes CH, Macgregor AJ.** Twin studies and the heritability of MS: a conclusion. *Mult Scler* 2009;15:661–7.
- 20- **Dyment DA, Sadovnick D, Ebers GC.** Genetics of multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 1997;6:1693–8.
- 21- **Sawcer S, Goodfellow PN, Compston A.** The genetic analysis of multiple sclerosis. *Trend Genet* 1997;13:234–9.

- 22- **Carton H**, Vlietinck R, Debrutne J, De Keyser J, D'Hooghe MB, Loos R, et al. Risk of multiple sclerosis in relatives of patients in Flanders, Belgium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:329–33.
- 23- **Ebers, G.C.** Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurology* . 2008 ;7 : 268-277.
- 24- **Jersild C**, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. *Lancet* 1972;1:1240-1.
- 25- **Oksenberg JR**, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet* 2008;9:516-26.
- 26- **Hafler DA**, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome wide study. *N Engl J Med* 2007;357:851-62.
- 27- **Lyons DA**, Naylor SG, Scholze A, Talbot WS. Kif1b is essential for mRNA localization in oligodendrocytes and development of myelinated axons. *Nat Genet* 2009;41:854-8.
- 28- **Ascherio, A.** and Munger, K.L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Annals of Neurology*. 2007 a ; 61, 288-299.
- 29- **Ascherio, A.** and Munger, K.L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Annals of Neurology* 2007 b 61, 504-513.
- 30- **Bach JF**. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* . 2002;347:911-20.
- 31- **Correale J**, Farez M, Razzitte G. Helminth infections associated with multiple sclerosis induce regulatory B cells. *Ann Neurol*. 2008;64:187-99.
- 32- **Marrie RA**. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 (12) : 709-18.
- 33- **Dean G, Elian M**. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63(5):565–8.
- 34- **Elian M**, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(10):906–11.
- 35- **Gilden DH**. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurology*. 2005 ; 4, 195-202.
- 36- **Pohl, D. et al**. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology* 2006 ;67, 2063-2065.
- 37- **Thacker, E.L.**, Mirzaei, F. and Ascherio, A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a metaanalysis. *Annals of Neurology* 2006 ; 59, 499-503.
- 38- **Nielsen, T.R. et al**. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Archives of Neurology* .2007 ;64, 72-75.
- 39- **Pohl, D**. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* .2009.
- 40- **Kurtzke, J.F**. Epidemiology of multiple sclerosis. Does this really point toward an etiology? *Lectio Doctoralis. Neurological Sciences* 2000 ;21, 383-403.
- 41- **Van der Mei, I.A. et al**. Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. *Neuroepidemiology* 2001 ;20, 168-174.
- 42- **Van der Mei, I.A. et al**. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *Journal of Neurology* 2007 ;254, 581-590.
- 43- **Willer, C.J. et al**. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005 ; 330, 1-5 .

- 44- **Meehan TF**, DeLuca, HF. The vitamin D receptor is necessary for 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Archives of Biochemistry and Biophysics*.2002 ; **408**, 200-204.
- 45- **Munger, K.L.** et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *The Journal of the American Medical Association* . 2006 ;296, 2832-2838.
- 46- **Chen, S. et al.** Modulatory Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Human B Cell Differentiation. *Journal of Immunology* 2007 ;**179**, 1634-1647.
- 47- **Muthian, G.** et al. 1,25 Dihydroxyvitamin-D3 modulates JAK-STAT pathway in IL-12/IFNgamma axis leading to Th1 response in experimental allergic encephalomyelitis. *Journal of Neuroscience Research* 2006 ; 83, 1299-1309.
- 48- **Boonstra, A.** and al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *Journal of Immunology*. 2001 ; **167**, 4974-4980.
- 49- **Ramagopalan, SV**, Knight, JC, Ebers, GC. Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Current Opinion in Neurology*. 2009a 22, 219-225.
- 50- **Antonovsky A**, and al. Epidemiologic study of multiple sclerosis in Israel. I. An overall review of methods and findings. *Archives of Neurology*1965 ; 13, 183-193.
- 51- **pekmezovic, T.** et al. Lifestyle factors and multiple sclerosis: A case-control study in Belgrade. *Neuroepidemiology*2006 ; 27, 212-216.
- 52- **Hernan, M.A.** et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005 ;128, 1461- 1465.
- 53- **Zhou, J.F.** et al. Effects of cigarette smoking and smoking cessation on plasma constituents and enzyme activities related to oxidative stress. *Biomedical and Environmental Sciences* 2000 13, 44-55.
- 54- **Warren, SA, and al.** How multiple sclerosis is related to animal illness, stress and diabetes. *Canadian Medical Association Journal* .1982 ;126, 377-385.
- 55- **Compston, A.** and Coles, A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008 372, 1502-1517
- 56- **Sawcer S.** The complex genetics of multiple sclerosis: pitfalls and prospects. *Brain* 2008 (sous presse).
- 57- **Kurtzke JF.** Epidemiology and etiology of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin North Am.* 2005;16:327–49.
- 58- **GranieriE**, Rosati. G, Tola R ,and al. The frequency of multiple sclerosis in Mediterranean Europe. An incidence and prevalence study in Barbagia, Sardinia, insular Italy. *Acta Neurol Scand.* 1983 ;68(2): 84-89.
- 59- **Milo.R , Kahana.E .** Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews* .2010 ;9 A387–A394.
- 60- **Pugliatti, M., et al.,** The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*, 2006. 13(7): p. 700–22.
- 61- **Kurtzke JF .** Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand* 1980 ; 62: 65 ± 80.
- 62- **Hammond SR**, McLeod JG, Millingen KS, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. *Brain* 1988;111(Pt 1): 1–25.
- 63- **Kampman MT**, Brustad M. Vitamin D: a candidate for the environmental effect in multiple sclerosis—observations from Norway. *Neuroepidemiology* 2008;30(3).
- 64- **Forbes RB**, Wilson SV, Swingler RJ. The prevalence of multiple sclerosis in Tayside, Scotland: do latitudinal gradients really exist? *J Neurol.* 1999 Nov;246(11):1033-40.

- 65- **Wallin MT**, Page WF, Kurtzke JF. Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: race, sex, and geography. *Ann Neurol* 2004;55(1): 5–71.
- 66- **Christiano E**, Patrucco L, Rojas JL, Cáceres F, Carrá A, Correale J, and al. Prevalence of multiple sclerosis in Buenos Aires, Argentina using the capture-recapture method. *European Journal of Neurology* 2009 ; 16: 183–187.
- 67- **Otero S, Batlle J and al.** Multiple sclerosis epidemiological situation update : pertinence and set up of a population based registry of new cases in catalonia : *Rev Neurol* 2010 :50 ;623-33.
- 68- **Dean G.** Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa. *Br Med J* 1967; 2(5554):724–30.
- 69- **Hammond SR**, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain* 2000; 123(Pt 5):968–74.
- 70- **COMPSTON A.** Genetic epidemiology of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* .1997 ; 62: 553-561.
- 71- **Hirst C**, Ingram G, Pickersgill T, et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(4):386–91.
- 72- **Salemi G**, Ragonese P, Aridon P, et al. Is season of birth associated with multiple sclerosis? *Acta Neurol Scand* 2000;101(6):381–3.
- 73- **Sotgiu S**, Pugliatti M, Sotgiu MA, et al. Seasonal fluctuation of multiple sclerosis births in Sardinia. *J Neurol* 2006;253(1):38–44.
- 74- **Bayes HK**, Weir CJ, O’Leary C. Timing of birth and risk of multiple sclerosis in the Scottish population. *Eur Neurol* 2009;63(1):36–40.
- 75- **Boukhlife –chaouch** .M profil épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques dans la wilaya d’Alger THESE soutenue en 1984 .
- 76- **Drai R**, Amrar Z, Baadoud N et al. .Estimation de la prevalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida-Algérie. *Rev neurol* 2005, 161(4) : F9.
- 77- **Drai R**, Arezki M. Prevalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida. *Rev neurol* dec 2012 ; p 54-57.
- 78- **Attal N**, Attal E, Amroni H, Drai R,ould Chaabane et al :association of HLA-DRB1*with susceptibility and the pattern of progression of multiple sclerosis in algerian patients :WCN 2011 p101.
- 79- **Miller DH**, Filippi M, Fazekas F, et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2004;56:273–8.
- 80- **Tourbah A**, Lyon-Caen O. IRM et SEP : intérêt dans le diagnostic et la connaissance de l’histoire naturelle. *Rev Neurol (Paris)* 2001 ; 157 : 8-9 : 757-760.
- 81- **Filippi M**, Ousry TA, Alkadhi H, Stehling M, Orsfield MA, Voltz R. Spinal cord MRI in multiple sclerosis with multicoil arrays: a comparison between fast spin echo and fast FLAIR. *J Neurol* 1997, 244: 76-84.
- 82- **Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al.** Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822–5.

- 83- **Tartaglino LM**, Riedman DP, Flanders AE, Lublin FD, nobler RL, Liem M. Multiple sclerosis in the spinal cord: MR appearance and correlations with clinical parameters. *Radiology* 1995, 195: 725-732.
- 84- **Gass A**, Filippi M, Rodegher ME, Schwartz A, comi G, Hennerici MG. Characteristics of chronic MS lesions in the cerebrum, brainstem, spinal cord, and optic nerve on T1-weighted MRI. *Neurology* 1998;50:548–50.
- 85- **Van Walderveen MAA**, arkhof F, Hommes OR, Polman C, obi H, Frequin ST. Correlating MRI and clinical disease activity in MS: relevance of hypointense lesions on short TR/short TE (T1-weighted) spin echo images. *Neurology* 1995, 45: 1684-1690.
- 86- **Zeman A**, MacLean B, Keir G, Luxton R, Sharief M, Thompson E. The significance of serum oligoclonal bands in neurological diseases. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1993;56:32–5.
- 87- **Caudie C**, Allauzen O, Bancel J, Later R. Apport de la focalisation iso- électrique des immunoglobulines G du liquide céphalorachidien dans le bilan biologique précoce de la sclérose en plaques. *Ann Biol Clin* 2000;58:187–93.
- 88- **Luxton RW**, Mac Lean BN, Thompson EJ. Iso-electric focusing versus quantitative measurements in the detection of intrathecal local synthesis of IgG. *Clin Chim Acta* 1990;187:297–308.
- 89- **Halliday AM.**, McDonald W, Mushin J Delayed visual evoked response in optic neuritis. *The Lancet*, 1972, 1, 982-985.
- 90- **Lublin FD**, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996 ; 46 (4) : 907-11.
- 91- **Hawkins SA**, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 67 (2) : 148-52.
- 92- **Weinshenker BG**, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989 ; 112 (Pt 1) : 133- 46.
- 93- **Trojano M**, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007 ; 61 (4) : 300-6.
- 94- **Confavreux C**, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. *McAlpine's multiple sclerosis*. Ed Churchill Livingstone; 2006, 183–272.
- 95- **Bronnum-Hansen H**, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004 ; 127 (P t 4) : 844-50.
- 96- **Confavreux C**, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430–8.
- 97- **Confavreux C**, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003 ; 126 (P t 4) :770-82.

- 98- **Kremenchutzky M**, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006 ; 129 (Pt 3) : 584-94.
- 99- **Renoux C**, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007 ; 356 (25) : 2603-13.
- 100- **Wingerchuk DM**, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinschenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-14.
- 101- **De Sèze J**, Arndt C, Jeanjean L, Zephir H, Blanc F, Labauge P et al. Relapsing inflammatory optic neuritis: is it neuromyelitis optica? *Neurology* 2008;70:2075-6.
- 102- **Ransohoff RM**, Devajyothi C, Estes ML, Babcock G, Rudick RA, Frohman EM, et al. Interferon beta specifically inhibits interferon gamma-induced class II major histocompatibility complex gene transcription in a human astrocytoma cell line. *J Neuroimmunol* 1991;33:103-12.
- 103- **Noronha A**, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta augments suppressor cell function in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1990;27:207-10
- 104- **The IFNB Multiple sclerosis Study Group**. Interferon beta -1b is effective in relapsing – remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
- 105- **The PRISMS Study group & the University of British Columbia MS/MRI analysis group**. PRISMS-4: Long term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36.
- 106- **Jacobs LD**, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ et al. Intramuscular interferon beta 1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343 :898-904
- 107- **Kappos L**. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67:944-953.
- 108- **Comi G**, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, and al PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 31;374(9700):1503-11 ;
- 109- **Polman C**, Barkhof F, Kappos L, Pozzilli C, Sandbrink R, Dahlke F, Jakobs P, Lorenz A. European Oral Interferon Beta-1a in Relapsing-Remitting MS Study Group Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Mult Scler*. 2003 Aug;9(4):342-48.
- 110- **Wolansky L**, Cook S, Skurnick J, Lincoln J, Tulloch K, Franco P et al. Betaferon versus Copaxone in MS with triple –dose gadolinium and 3-T MRI endpoints (BECOME) announcement of final primary outcome. *Mult Scler* 2007;13:206.
- 111- **Mikol DD**, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs., Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:903–14.

- 112- **O'Connor P**, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, Hartung HP and al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009 Oct;8(10):889-97.
- 113- **Jacobs LD**, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM et al. Intramuscular interferon-beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann N Eurol* 1996;39:285-94.
- 114- **Ruddick R, Cohen J**. Multiple sclerosis or masquerade: accurate diagnosis for early treatment. *AAN Direct* 1999;26:8-12.
- 115- **Simon, J.H.** et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1998 ; **43**, 79-87.
- 116- **PRISMS** (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504
- 117- **SPECTRIMS** Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-504.
- 118- **Johnson K.P.** et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998 50, 701- 708.
- 119- **Comi G**, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernandez O, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357(9268):1576-82.
- 120- **Miller, A.** et al. Long-term (up to 22 years), open-label, compassionate-use study of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008a 14, 494-499.
- 121- **Fox, R.J.** and Arnold, D.L. Seeing injectable MS therapies differently: they are more similar than different. *Neurology* 2009 72, 1972-1973.
- 122- **Edan G**, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C et al. Therapeutic effect of Mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomized multicenter study of active disease using MRI and clinical criteria. *JNNP* 1997;62:112-8.
- 123- **Ghalie RG, Edan G**, Laurent M, Mauch E, Eisenman S, Hartung HP et al. Cardiac adverse effects associated with Mitoxantrone therapy in patients with MS. *Neurology* 2002;59:909-13.
- 124- **Edan G**, Morrisey SP, Hartung HP. Use mitoxantrone to treat multiple sclerosis. In: Cohen JA, Rudick RA, editors. *Multiple sclerosis therapeutics*. 2nd edition London: Martin Dunitz; 2003. p. 403-27.
- 125- **Weiner HL**, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y and al . Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 910-18.
- 126- **Weinstock-Guttman BN**. Treatment of fulminant multiple sclerosis with intravenous cyclophosphamide. *The Neurologist* 1997;3:178-85 ;

- 127- **Gobbini MI**, Smith ME, Richert ND, Frank JA, McFarland HF. Effect of open label pulse cyclophosphamide therapy on MRI measures of disease activity in five patients with refractory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroimmunol* 1999;99:142–9.
- 128- **Hohol MJ**, Olek MJ, Orav EJ, Stazzone L, Hafler DA, Houry SJ, et al. Treatment of multiple sclerosis with pulse cyclophosphamide/ methylprednisolone: response to therapy is linked to the duration on progressive disease. *Mult Scler* 1999;5:403–9.
- 129- **Khan OA**, Zvartau-Hind M, Caon, Din MU, Cochran M, Lisak D, et al. Effect of monthly intravenous cyclophosphamide in rapidly deteriorating multiple sclerosis patients resistant to conventional therapy. *Mult Scler* 2001;7:185–8.
- 130- **Gold R**, Jawad A. Expert opinion : Guidelines for the use of natalizumab in multiple sclerosis patients previously treated with immunomodulating therapies. *J Neuroimmunol.* 2007; 187 : 156-8.
- 131- **Polman C.H.** et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2006 354, 899-910.
- 132- **Rudick,R.A.** et al. **Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis.** *The New England Journal of Medicine* 2006 **354**, 911-923.
- 133- Stüve, O. et al. **alpha4-Integrin antagonism with natalizumab: effects and adverse effects.** *Journal of Neurology* 2008 255, Suppl 6, 58-65.
- 134- **Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, et al.** Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; **48**: 157–59.
- 135- **Miller DH, Thompson AJ, Morrisey SP, et al.** High dose steroids in acute relapses of multiple sclerosis: MRI evidence for a possible mechanisms of therapeutic effect. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 450–53.
- 136- **Stenager E.** Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow up study. *Ital J Neurol Sci* 1995;16:529–532.
- 137- **Svendsen KB**, Jensen SJ, Overvad K, Hansen HJ, Kock-Henriksen N, Back FW. Pain in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2003; 60:1089–1094.
- 138- **Sosnoff JJ**, Gappmaier E, Frame, and al .Influence of spasticity on mobility and balance in person with multiple sclerosis .*J Neurol Phys Ther* 2011 ;35(3) :129-32.
- 139- **Trojano M**, Avolio C, Manzari C, Calo A, De Robertis F, Serio G, et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:300–6.
- 140- **Confavreux C**, Compston DAS, O R HommesR, W I McDonaldWI, A J Thompson A. EDMUS a European database for multiple Sclerosis *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992;55:671-676.
- 141- **Allison, RS.** Disseminated sclerosis in North Wales: an inquiry into its incidence, frequency, distribution and other etiological factors. *Brain* 1931; 53: 391-430.
- 142- **Fromont A**, Binquet C, Clerc L , MoreauT . Epidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Rev .neurol.* 165 (4) 2009.04.003.
- 143- **Ebers GC.** Natural history of multiple sclerosis .*Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;**71**:ii16-ii19 .
- 144- **Benhamida M.** La sclérose en plaques en Tunisie : Étude clinique de 100 observations. *Rev Neurol* 1977, 133(2) : 109-117.

- 145- **AmmarN**, Gouider-Khouja .N, Hentati.F .Étude comparative des aspects cliniques et paracliniques de la sclérose en plaques en Tunisie Rev .neuro. 2009 ,162 (6-7)
- 146- **Gouider.R**,Arezki ,M,Mesmoudi .N,Mhiri.C et al :epidemiology of multiple sclerosis in north africa :WCN 2011 p972.
- 147- **Sadovnick et al** Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group Lancet. 1996 Jun 22;347(9017):1728-30.
- 148- **Elia M**, Nightingale S, Dean G. Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa, and the West Indies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;**53**:906–11.
- 149- **Alter M**, Leibowitz U, Speer J. Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel. Arch Neurol1966;**15**:234–7.
- 150- **Alter M, Okihiro M, Rowley W**. MS among orientals and Caucasians in Hawaii. Neurology 1971;21:122–30.
- 151- **Fleming, J.O. and Cook, T.O**. Multiple sclerosis and the hygiene hypothesis. Neurology 67, 2085-2086(2006).
- 152- **Giovannoni, G. and Ebers, G. Multiple sclerosis: the environment and causation**. Current Opinion in Neurology 2007 ;20, 261-268.
- 153- **Ponsonby, A. et al**. Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. JAMA 2005 ; 293, 463-469.
- 154- **Sadovnick, A.D., Yee, I.M.L. and Ebers, G.C**. Multiple sclerosis and birth order: a longitudinal cohort study. Lancet Neurology 2005 ; 4, 611-617.
- 155- **Zilber N**, Kutai-Berman M, Kahana E, Korczyn AD. Multiple sclerosis and birth order. Acta Neurol Scand 1988;78:313–7.
- 156- **Willer CJ**, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. Br Med J 2005;330:120–4.
- 157- **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 (7) : 707-9.
- 158- **Fromont .A** , Binquet.C, Sauleau.E ,Fournel.I, Bellisario.A , Adnet.J, Weill.A, Vukusic.S, Confavreux.C, Debouverie.M, Clerc.L, Bonithon-Kopp.C , Moreau.T .Geographic variations of multiple sclerosis in France. Brain 2010 ;133 7: 1889-18
- 159- **Beretich BD**, Beretich TM. Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis Mult Scler 2009 ;15 :891-98.
- 160- **Chapuy MC**, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Herberg S , et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population Osteoporosis Int 1996 ; 7 : 439-443.
- 161- **Pierrot-Deseilligny C**, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? Brain 2010 ; 133 : 1869-1888.

- 162- **Barnes M**, Bonham MP., Robson P.J., Strain J.J., Lowe-Strong A.S., Eaton-Evans J. , et al. Assessment of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations in male and female multiple sclerosis patients and control volunteers *Mult Scler* 2007 ; 13 : 670-672.
- 163- **Goldberg P**. Fleming MC., Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D *Med Hypotheses* 1986 ; 21 : 193-200.
- 164- **Wingerchuk DM**, Lesaux J., Rice G.P., Kremenchutzky M., Ebers G.C. A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 1294-1296 .
- 165- **Kimball SM.**, Ursell MR., O'Connor P, Vieth R. Safety of vitamin D3 in adults with multiple sclerosis *Am J Clin Nutr* 2007 ; 86 : 645-651
- 166- **Burton J.M.**, Kimball S., Vieth R., Bar-Or A., Dosch H.M., Cheung R. , et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis *Neurology* 2010 ; 74 : 1852-1859 .
- 167- **Serafini, B. et al.** Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *Journal of Experimental Medecin* 2007 ; 204, 2899-2912.
- 168- **Cepok, S. et al.** Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *Journal of Clinical Investigation* 200 ; **115**, 1352-1360.
- 169- **Levin, I.L. et al.** Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA*2005 ; 293, 2496-2500.
- 170- **Lünemann, J.D.** et al. Increased frequency and broadened specificity of latent EBV nuclear antigen-1-specific T cells in multiple sclerosis. *Brain* 2006 ;**129**, 1493-1506.
- 171- **Jilek, S. et al.** Strong EBV-specific CD8+ T-cell response in patients with early multiple sclerosis. *Brain* 2008 ; 131, 1712-1721.
- 172- **Lünemann, J.D.** et al. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2. *Journal of Experimental Medecine* 2008 ; 205, 1763-1773
- 173- **Sriram, S.**, Mitchell, W. and Stratton, S. Multiple sclerosis associated with *Chlamydia pneumoniae* infection of the CNS. *Neurology*1998 ; 50, 571-572.
- 174- **Bagos, PG.** Nikolopoulos, G.and Ioannidis, A *Chlamydia pneumoniae* infection and the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis* 12, 397-411(2006)
- 175- **Cermelli, C. et al.** High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. *The Journal of Infectious Diseases* **187**, 1377-1387(2003).
- 176- **Opsahl, ML** and Kennedy, PGE. Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter. *Brain* 2005 ; 128, 516-527.
- 177- **Ghadirian P**, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can J Public Health* Jul-Aug 2001;92(4):281-5.
- 178- **Hernan MA**, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* Jul 1 2001;154(1):69-74.

- 179- **Riise T**, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* Oct 28 2003;61(8):1122–4.
- 180- **Zivadinov R**, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, Abdelrahman N, Stosic M, Dwyer M, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* Aug 18 2009;73(7):504–10.
- 181- **Healy BC**, Ali EN, Guttmann CR, Chitnis T, Glanz BI, Buckle G, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol* Jul 2009;66(7):858–64
- 182- **Hedström AK**, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* Sep 1 2009;73(9):696–701.
- 183- **Rejda K**, Eikelenboom MJ, Petzold A, Thompson EJ, Stelmasiak Z, Lazeron RH, et al. CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis. *Neurology* Oct 26 2004;63(8):1439–45.
- 184- **Trapp BD**, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol* Jun 1999;12(3):295–302.
- 185- **Oksenberg, J.R. et al.** Multiple sclerosis: genomic rewards. *Journal of Neuroimmunology* 2001 ; 113, 171-184.
- 186- **Ebers GC**, Sadovnick AD , Risch N. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature*1995 ;377, 150-151.
- 187- **Sadovnick AD**, Ebers GC. Dyment DA, et al. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. *Lancet* 1996 ; 347 : 1728-30.
- 188- **Robertson NP**, Clayton D, Fraser MA, et al. Clinical concordance in sibling pairs with multiple sclerosis. *Neurology* 1996 : 47 : 347-52.
- 189- **Dyment, DA.,** Ebers, GC. and Sadovnick, AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurology* 2004 ; 3, 104- 110.
- 190- **Svejgaard, A.** The immunogenetics of multiple sclerosis. *Immunogenetics* 2008 ;60, 275-286.
- 191- **Shepherd, D.I.** and A.W. Downie,. A further prevalence study of multiple sclerosis in northeast scotland. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry*1980 , 43: 310-315.
- 192- **Neutel, C.I.** Multiple sclerosis and the Canadian climate. *J. Chronic Dis* 1980, 33: 47-56.
- 193- **Beebe, G.W.,** J.F. Kurtzke, L.T. Kurland, T.L. Auth and B. Nagler, 1967. Studies on the natural history of multiple sclerosis. III -- Epidemiologic analysis of the army experience in World War II. *Neurology*, 17: 1-17.
- 194- **Alter, M.** and B. Bornstein, 1962. Multiple sclerosis among Yemenite Jews in Israel, a clinical appraisal. *World Neurol.*, 3: 561-565.
- 195- **Leibowitz, U.,.** Multiple sclerosis: Progress in epidemiologic and experimental research; a review. *J. Neurol. Sci.*1971, 12: 307-318.
- 196- **Joralemon, D.,.** New World depopulation and the case of disease. *J. Anthropol. Res*1982., 38: 108-127.
- 197- **Al Zemmouri K**, Yahiaoui M, El AlaouiM, Chkili T, Medjel A. La sclerose en plaques au Maroc. *Mar med*, 1980 ;11(4) : 419-426.

- 198- **Ait benhaddou.E**,Alhyan.M ,Belahcene .MF,Benomar ,Bourazza.A ,Chtaou .N et al :demographic and clinical manifestation and course of multiple sclerosis a retrospective study :WCN 2011p 963.
- 199- **Belkhrichia .MR**,Dany.F,Araqi.,Houssaini et al :clinical ,paraclinical and evolving profile of multiple sclerosis about a series of 261 patients :WCN 2011 p967
- 200- **Yamout.B** , Barada .W, Tohme.RA, Mehio-Sibai.A, Khalifeh.R, El Hajj.T : Clinical characteristics of multiple sclerosis in LebanonJournal of the Neurological Sciences 270 (2008) 88–93.
- 201- **El-Salem K**, Al-Shimmery E, Horany K, Al-Refai A, Al-Hayk K, Khader Y. Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study .J Neurol. 2006 Sep;253(9):1210-6.
- 202- **Jeannin.S**,Berthier.F,Lebrun.C de Nice Caractéristiques phénotypiques et évolutives de la SEP chez des patients originaires du Maghreb et suivis au CHRU Rev Neurol (Paris) 2007; 163: 4, 440-447.
- 203- **Debouverie M**, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, et al. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. Mult Scler 2007; 13(8):962–7.
- 204- **Gall JC**, Hayles AB, Siekert RG, Keith HM. Multiple sclerosis in children. A clinical study of 40 cases with onset in childhood. Pediatrics 1958;21(5):703–9.
- 205- **Mikaeloff Y**, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M, on behalf of the KIDSEP Study Group. Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. Pediatrics 2006;118(3):1133–9.
- 206- **Renoux C**, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. N Engl J Med 2007;356(25):2603–13.
- 207- **Attia Romdhane N**, Ben Hamida M, Mrabet A et al.Prevalence study of neurologic disorders in Kelibia, Tunisia. Neuroepidemiology1993.12:285-299
- 208- **Alonso A**, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurol 2008;71:129–35.
- 209- **Warren S, Warren KG**. Prevalence, incidence, and characteristics of multiple sclerosis in Westlock County, Alberta, Canada. Neurology 1993; **43**: 1760–63.
- 210- **Deleu.D,Mir.D**, Al Tabouki.A,Mesraoua.R,Mesraoua.B et al. Prevalence, demographics and clinical characteristics of multiple sclerosis in Qatar. Mult Scler September 11, 2012 : 13 5 245851 2459291.
- 211- **Ishizu T**, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, and al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. Journal of the Neurological Sciences 2009; 280(1-2):22-8.
- 212- **Kragt J**, van Amerongen B, Killestein J, Dijkstra C, Uitdehaag B, Polman CH, et al. Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. Mult Scler 2009;15:9–15.
- 213- **Confavreux C**, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. Brain 1980; **103**: 281–300 .
- 214- **Aniba K**, Louhab N, Hamdi J, Kissani N. Profile of multiple sclerosis in South Morocco. Eur Neurol ,2004, 11(Suppl.2): 183-331. EFNS P2316.
- 215- **Johnson KL**, Fraser RT. Mitigating the impact of multiple sclerosis on employment. Phys Med Rehabil Clin N Am 2005;16(2):571–82.

- 216- **Lozachmeur M**, Marteau R. Reclassement professionnel et sclérose en plaques. *Revue de médecine du travail* 1994;11(3):131–40.
- 217- **Fillion M**, Coudurier J, Verdier-Taillefer MH, Dufouil C, Marteau R. Sclérose en plaques et emploi. *Archives des maladies professionnelles et de l'environnement* 1998;59(7):480–7.
- 218- **Kurtzke JF**. Geographic distribution of multiple sclerosis: an update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand* 1980; 62(2):65–80
- 219- **Acheson ED**, Bachrach CA, Wright EM. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1960; 147: 132–47.
- 220- **van der Mei IAF**, Ponsonby A-L, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *Br Med J* 2003; 327: 316–20.
- 221- **Sloka JS**, Philips PWM and al Co-occurrence of autoimmune thyroid disease in a multiple sclerosis cohort. *J Autoimmune Dis.* 2005; 2: 9.
- 222- **Corrieri-Baizeau Borel I** and al Hépatite auto-immune associée à une sclérose en plaques. *Gastroenterologie clinique et biologique* .2004-28-11-0399-8320
- 223- **Duchini A**. Autoimmune hepatitis and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *Am J Gastroenterol* 2002 ; 97 : 767-8.
- 224- **Ishak G.E.**, Khoury N.J., Birjawi G.A., El-Zein Y.R., Naffaa L.N., Haddad M.C. Imaging findings of familial Mediterranean fever *Clin. Imaging* 2006 ; 30 : 153-159 .
- 225- **Akman-Demir G.**, Gul A., Gurol E. , et al. Inflammatory demyelinating central nervous system involvement in familial Mediterranean fever (FMF): coincidence or association? *J. Neurol.* 2006 ; 253 : 928-934.
- 226- **Nete M**. Nielsen, M; Tine Westergaard, Morten Frisch, and al . Type 1 Diabetes and Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 2006;63:1001-1004.
- 227- **Thorogood M**, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:1296–1299.
- 228- **Villard-Mackintosh L**, Vessey MP. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception.* 1993;47:161–168.
- 229- **Costenbader KH**, Karlson EW. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus.* 2006;15:737–745.
- 230- **Sadovnik AD, Baird PA.** The familial nature of multiple sclerosis: Age-corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. *Neurology* 1988, 38: 990-991.
- 231- **Fontaine B** et le Réseau INSERM de Recherche Clinique sur la susceptibilité génétique à la sclérose en plaques. La susceptibilité génétique à la sclérose en plaques. *Rev Neurol* 1988 ; 154 : 601-605.
- 232- **Robertson NP**, Fraser M, Deans J, Clayton N and al Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996, 119: 449-455.

- 233- **Marrosu MG**, Cocco E, Lai M, Spinnicci G, Pishedda MP, Contu P. Patients with multiple sclerosis and risk of type-1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study. *Lancet* 2002; **359**: 1461-1465.
- 234- **Broadley SA**, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis: a UK survey. *Brain*. 2000;123:1102-1111.
- 235- **Romagnani S**. Biology of human TH1 and TH2 cells. *J Clin Immunol*. 1995;15: 121-129.
- 236- **Midgard R**, Gronning M, Riise T, Kvale G, Nyland H. Multiple sclerosis and chronic inflammatory diseases. A case-control study. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 322–8.
- 237- **Barcellos LF**, Sawcer S, Ramsay PP, Baranzini SE, and al . Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 2006 Sep 15;15(18):2813-24.
- 238- **Renoux C**, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;356(25):2603–13.
- 239- **Mohr DC**, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life-events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Br Med J* 2004; 328: 731.
- 240- **Ackerman KD**, Heyman R, Rabin BS, Anderson BP, Houck PR, Frank E et al. Stressful life-events precede exacerbations of multiple sclerosis. *Psychosom Med* 2002; 64: 916- 20.
- 241- **Sibley WA**. Risk factors in multiple sclerosis. In Raine CS, McFarland HF, Tourtellotte WW eds. *Multiple sclerosis: clinical and pathogenetic basis* . Chapman & Hall, 1997: 141-48.
- 242- **Franklin GM**, Nelson LM, Heaton RK, Burks JS, Thompson DS. Stress and its relationship to acute exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Rehabil* 1988; 2: 7- 11.
- 243- **Nisipeanu P**, Korczyn AD. Psychological stress as risk factor for exacerbations in multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 1311-12.
- 244- **Gilbert ME**, Sergot RC. New direction in optic neuritis and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosc Rep* 2007 ;7 :259-64.
- 245- **Debouverie M**, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F (Lorsep group) . Natural history of multiple sclerosis in a population based cohort . *European journal of neurology* 2008 ;15 :916-21.
- 246- **Vighetto A**, Grochowski M, Cousin J. Spatial contrast sensitivity in multiple sclerosis . *Rev Neurol* 1990 ,146 :246-70.
- 247- **Optic neuritis study group** . Multiple sclerosis risk after optic neuritis : final optic neuritis treatment trial follow up . *Arch Neurol* 2008a ;65 :727-32 .
- 248- **Milonas I**, Georgiadis N. Role of optic neuritis in the early identification and treatment of MS. *Int MS J* 2008 ;15 :69-79.
- 249- **Nilsson P**, Larsson EM , Maly Sundgren P, Perfect R , Sandberg Wollheim , . Predicting the outcome of optic neuritis: evaluation of risk factors after 30 years of follow up . *J Neurol* 2005 ;252 :396-402.
- 250- **Jin YP**, de Pedro-Cuesta , Huang YH, Soderstrom M. Predicting multiple sclerosis atopic neuritis onset . *Multiple sclerosis* 2003 ;9 :135-41.

- 251- **Sorenson TL** ,Frederiksen JL,Bronnum-Hansen H,Petersen HC.Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis :a nationwide ,long term survey .Neurol 1999 ;146 :264-70.
- 252- **Matthews B**. Symptoms and signs of multiple sclerosis. In:Compston A, editor. McAlpine's multiple sclerosis.London: Churchill Livingstone; 1998. p. 145–190.
- 253- **McAlpine D**, Lumsden CE, Acheson ED, eds. Multiple sclerosis: a reappraisal. Edinburgh 1972: Churchill Livingstone, 129.
- 254- **Paty D**, Studney D, Redekop K, Lublin F "MS COSTAR: a computerized patient record adapted for clinical research purposes". Ann. Neurol 1994 36 Suppl: S134–5.
- 255- **Marcotte TD**, Rosenthal TJ, Roberts E, Lampinen S, Scott JC, Allen RW, Corey-Bloom J. The contribution of cognition and spasticity to driving performance in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 2008 Sep;89(9):1753-8.
- 256- **Archibald CJ**, McGrath PJ, Ritvo PG, et al.. "Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients". Pain 1994 ;58 (1): 89–93.
- 257- **Solaro C**, Messmer Uccelli M, Uccelli A, Leandri M, Mancardi GL "Low-dose gabapentin combined with either lamotrigine or carbamazepine can be useful therapies for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis". Eur. Neurol 2000 ;44 (1): 45–8.
- 258- **Moulin DE**, Foley KM, Ebers GC . "Pain syndromes in multiple sclerosis". Neurology 1988 ;38 (12): 1830–4.
- 259- **Vermote R**, Ketelaer P, Carton H. Pain in multiple sclerosis patients: a prospective study using the McGill Pain Questionnaire. Clin Neurol Neurosurg 1996;88:97–93.
- 260- **Stenager E**, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 1991;84:197–200.
- 261- **Svendsen KB**, Jensen SJ, Overvad K, Hansen HJ, Kock-Henriksen N, Back FW. Pain in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 2003; 60:1089–1094.
- 262- **Knachandani R** , Howe JG .Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1982;45:308-312.
- 263- **Matthews B**. Symptoms and signs of multiple sclerosis. In: Compston A, editor. McAlpine's multiple sclerosis. London: Churchill Livingstone; 1998. p. 145–190.
- 264- **Barnes D**, McDonald WI. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:863–868.
- 265- **Thömke F**,Hopf HC ,Breen LA.Slowed abduction saccades in bilateral internuclear ophthalmoplegia .Neur-ophtalm 1992 ;12 (4) : 241-246.
- 266- **Keane JR**. Periodic alternating nystagmus with downward beating nystagmus. A clinicoanatomical case study of multiple sclerosis. Arch Neurol 1974;30:399–402.
- 267- **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.

- 268- **Fukazawa T**, Moriwaka F, K. HamadaK and al , Facial palsy in multiple sclerosis. *Journal of neurology* 1997, Volume 244, Issue 10, pp 631-633.
- 269- **Tranchant C**, Bhatia KP, Marsden CD. Movement disorders in multiple sclerosis. *Mov Disord* 1995;**10**:418–423.
- 270- **Koch M**, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;**254**:133–145.
- 271- **Alusi SH**, Worthington J, Glickman S, Bain PG. A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain* 2001;**124**:720–30.
- 272- **Labiano-Fontcuberta A**, Benito-Leoen J. Understanding Tremor in Multiple Sclerosis: Prevalence, Pathological Anatomy, and Pharmacological and Surgical Approaches to Treatment. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*.
- 273- **Pittock SJ**, McClelland RL, Mayr WT, Rodriguez M, Matsumoto JY. Prevalence of tremor in multiple sclerosis and associated disability in the Olmsted County population. *Mov Disord* 2004;**19**:1482–85.
- 274- **Schenk T**, Walther EU, Mai N. Closed- and open-loop handwriting performance in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000;**7**:269–279.
- 275- **Perrigot M.**, Robain G., Vassel P., Ducamp E., Amarenco G., Bitker M.O. Les désordres vésico-sphinctériens de la sclérose en plaques : sémiologie et classification. *Sclérose en Plaques et rééducation*, 1 Vol., Masson Ed 1987b.
- 276- **Mayo M.**, Chetner M. Lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. 1992 *Urology*, 39, 67-70.
- 277- **Betts C.**, D'Mellow M., Fowler C. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J. Neuro. Neurosurgery Psy*1993, 56, 245-250.
- 278- **Fisk JD**, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994;**21** (1):9–1
- 279- **Cookfair D**, Fischer J, Rudick RA, the MSCRG. Fatigue severity in low disability MS patients participating in a phase III clinical trial of Avonex (IFN-1a) for relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1997;**48**(supplement 2):A173.
- 280- **Krupp LB**, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;**45**:435–7.
- 281- **Rovaris M**, Comi G, Filippi M. MRI markers of destructive pathology in multiple sclerosis-related cognitive dysfunction. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;**245**:111–6.
- 282- **Rao SM**, Leo GJ, Haughton St VM, Aubin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989;**39**:161–6
- 283- **Patten SB**, Svenson LW, Metz LM. Psychotic disorders in MS: population-based evidence of an association. *Neurology* 2005;**65**:1123–5.
- 284- **Gold SM**, Kern KC, O'Connor MF, Montag MJ, Kim A, Yoo YS, et al. Smaller cornu ammonis 2–3/dentate gyrus volumes and elevated cortisol in multiple sclerosis patients with depressive symptoms. *Biological Psychiatry* 2010;**68**:553–9.
- 285- **Sadovnick AD**, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, et al. Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 1996;**46**:628–32.
- 286- **Feinstein A**. Mood disorders in multiple sclerosis and the effects on cognition. *J Neurol Sci* 2006;**245**:63–6.
- 287- **Nicoletti A**, Sofia V, Biondi R, et al. Epilepsy and multiple sclerosis in Sicily: a 3. population-based study. *Epilepsia* 2003;**44**:1445-1448.

- 288- **Lebrun C.** Epilepsy and multiple sclerosis. *Epileptic Disord* 2006;8:555-558.20.
- 289- **McDonnell GV,** Hawkins SA Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:451-454
- 290- **Goodkin DE,** Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry 907-11. MM, Schwetz KM, Fischer J et al. Low-dose (7.5mg) oral In multiple sclerosis [see comments]. *Ann Neurol* 1995; 37: 30-40.
- 291- **Roxburgh RH,** Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, and al . Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1144-51
- 292- **O’Riordan JI ,** Thompson AJ , Kingsley, DPE and al .The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. *Brain* 1998, **121**, 495-503.
- 293- **Panelius M.** Studies on epidemiological, clinical and etiological aspects of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1969;45(Suppl 39): 1- 82.
- 294- **Noseworthy J,** Paty D, Wonnacott T, Feasby T, Ebers G. Multiple sclerosis after age 50. *Neurology* 1983;33:1537- 44.
- 295- **Cazzullo CL,** Ghezzi A, Marforio S, Caputo D. Clinical picture of multiple sclerosis with late onset. *Acta Neurol Scand* 1978;58:190- 6.
- 296- **Cottrell DA,** Kremenutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 1999 Apr;122 (Pt 4):625-39.
- 297- **Minderhoud JM,** van der Hoeven JH, Prange AJA. Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 10-5.
- 298- **Hooge JP,** Redekop WK. Multiple sclerosis with very late onset. *Neurology* 1992 ; 42 (IO) : 1907-10.
- 299- **Andersson PB,** Waubant E, Gee L, Goodkin DE. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol*. 1999 Sep;56(9):1138-42.
- 300- **Comi G,** Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, Sirabian G, Canal N. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1995 Oct;132(2):222-7.
- 301- **Foong J,** Rozewicz L, Chong WK, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol*. 2000 Feb;247(2):97-101.
- 302- **Duquette P,** Murray T.J, Pleines J, Ebers G.C, Sadovnick D, Weldon P,et al. Multiple sclerosis in childhood: clinical profile in 125 patients. *J Pediatr* 1987; 111:359-363.
- 303- **Hanefeld FA,** Christen HJ, Kruse B. Childhood and juvenile multiple sclerosis. In: Bauer HJ, Hanefeld FA, editors. *Multiple sclerosis, its impact from childhood to adolescence*. London: WB Saunders 1993. p14-52.
- 304- **Tremlett H,** Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006 ; 66 (2) : 172-7.
- 305- **Cala LA,** Mastaglia FL, Black JL. Computerized tomography of brain and optic nerve in multiple sclerosis. Observations in 100 patients, including serial studies in 16. *J Neurol Sci* 1978;36:411-26.

- 306- **Paty DW**, ger JJF, Kastrukoff FF, Hashimoto SA, ooge JP, Eisen AA. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988 , 38: 180-185 .
- 307- **Young IR**, Hall AS, Pallis CA, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981;2:1063–6.
- 308- **Miller DH**, Filippi M, Fazekas F, et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2004;56:273–8.
- 309- **Schumacher GA**, Beebe G, Kebler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965;122:552–68.
- 310- **Berry I**, Barker G, Barkhof F, ampi A, Dousset V, Franconi JM, Gass A, chreiber W, Miller DH, Tofts P. A multicentre measurement of magnetization transfer ratio in normal white matter. *J Magn Reson Imag* 1999, 9: 441-446.
- 311- **Barkhof F**, Hommes OR, Scheltens P, Valk J. Quantitative MRI changes in gadolinium DTPA enhancement after high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 1991; **41**: 1219–22.
- 312- **Anderson SA**, Shukaliak-Quandt J, Jordan EK, et al. Magnetic resonance imaging of labeled T-cells in a mouse model of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2004;55:654–9.
- 313- **Barkhof F**, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059–69.
- 314- **Ruddick R**, Cohen J. Multiple sclerosis or masquerade: accurate diagnosis for early treatment. *AAN Direct* 1999;26:8–12.
- 315- **Broome DR**, Girguis MS, Baron PW, et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol* 2007;188:586–92.
- 316- **Swanton JK**, Fernando KT, Dalton CM, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:830–3.
- 317- **Bot J**, Barkhof F, Polman CH, Lycklama à Nijeholt GJ, de Groot V, Bergers E, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients. Added value of spinal MRI examination. *Neurology* 2004;62:226–33.
- 318- **Thompson EJ**. Cerebrospinal fluid. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1995;59:349–57.
- 319- **Sellebjerg F**, Christiansen M. Qualitative assessment of intrathecal IgG synthesis by isoelectric focusing and immunodetection: interlaboratory reproducibility and interobserver agreement. *Scand J Clin Lab Invest* 1996, 56: 135-143.
- 320- **McLean BN**, Luxton RW, hompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. *Brain* 1990, 113: 1269-1289.
- 321- **Andersson M**, Alvarez-Cermano J, ernardi G, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis : a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 57: 897-902.
- 322- **Ghezzi A**, Martinelli V, Torri V, affaroni M, Rodegher M, Comi G, ibetti A, Canal N. Long-term follow-up of isolated optic neuritis: the risk of developing multiple sclerosis, its outcome, and the prognostic role of paraclinical tests. *J Neurol*, 1999 ;246: 770-775.

- 323- **Söderström M**, Ya-Ping J, illert J, Link H. Optic neuritis : prognosis for multiple sclerosis from MRI, CSF, and HLA findings. *Neurology* 1998, 50: 708-714.
- 324- **Mauguiere F**, Brudon F ,Challet E and al .Delayed visual evoked potentials in multiple sclerosis. Interpretation of VEP latencies for follow-up studies. *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology*. Raven Press, New York, 1982: 443---452.
- 325- **Matthews W** ,Wattam –Bell J ,Poutney . Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: a follow-up study, d. *Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1982, 45: 303-307.
- 326- **Miller M**, Pasik P Pasik T Extrageniculostriate vision in the monkeys. VII. Contrast sensitivity function, d.*Neurophysiol*, 1980, 43: 1510--1526.
- 327- **La Mantia L**, Eoli M, Milanese C, et al. Double-blind trial of dexamethasone versus methylprednisolone in multiple sclerosis acute relapses. *Eur Neurol* 1994; **34**: 199–203
- 328- **Miller H**, Newell DJ, Ridley A. Multiple sclerosis: treatment of acute exacerbations with corticotrophin (ACTH). *Lancet* 1961; ii:1120–22.
- 329- **Rose AS**, Kuzma JW, Kurtzke JF, et al. Cooperative study in the evaluation of therapy in multiple sclerosis: ACTH versus placebo. *Neurology* 1970; **5**: 1–59.
- 330- **Pitzalis C**,Sharrack B,Gray IA and al.Comparison of effects of oral versus intravenous methylprednisolone regimens on peripheral blood T lymphocyte adhesion molecule expressionT celle subsets distribution and TNF alpha concentrations in multiple sclerosis. *Neuroimmunol* . 1997 Apr; 74(1-2) :62-8.
- 331- **Durelli L**, Cocito A, Riccio A, et al. Highdose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. Clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1985; **36**: 238-243.
- 332- **Barkhof F**, Hommes OR, Scheltens P, Valk J. Quantitative MRI changes in gadolinium DTPA enhancement after high-dose intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 1991; **41**: 1219–22.
- 333- **Kupersmith MJ**, Kaufman D, Paty DW, et al.Megadose corticosteroids in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; **44**: 1–11.
- 334- **SellebjergF**,FrederiksenJL,NielsenPM,and al .Double blindrandomized,placebo-controlled study of oral,high dose methylprednisolone in attacks of MS.*Neurology*.1998 Aug ;51 :529-34.
- 335- **Sharrack B**,Hughes RA,MorrisRW and al.The effect of oral and intravenous methylprednisolone treatment on subsequent relapse rate in multiple sclerosis.*J Neurol Sci*.2000 Feb 1 ;173(1) :73-7.
- 336- **Beck RW**, Cleary PA, Trobe JD, et al. The effect of corticosteroids in acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1764–69.
- 337- **Lyons PR**,NewmanPK ,Saunders M.Methyprednisolonetherapy in multiple sclerosis :a profile of adverse effects.*J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1988 Feb ;51(2) :285-7.

- 338- **Barnes D**, Hughes RAC, Morris RW, et al. Randomised trial of oral and intravenous methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349: 902-906.
- 339- **Creange A**, Debouverie M. Home administration of intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: the experience of French multiple sclerosis networks. *Mult Scler* 2009 June 25,
- 340- **Arezki.M**. Consensus thérapeutique maghrébin. jnlf 2011.
- 341- **Consensus maghrébin** de pour la prise en charge de la sclérose en plaques .congres maghrébin de neurologie 2005.
- 342- **Perrini P**, Gallo P. Cyclophosphamide is effective in stabilizing rapidly deteriorating secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 2003;250:834–8.
- 343- **Krishnan C**, Kaplan AI, Brodsky RA, Drachman DB, Jones RJ, Pham DL, et al. Reduction of disease activity and disability with high-dose cyclophosphamide inpatients with aggressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65: 1044–51.
- 344- **Smith DR**, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, Wei X, Gutmann C, Bakshi R, et al. A randomised blinded trial of combination therapy with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler* 2005;11:573–82.
- 345- **Hartung HP**, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo controlled double blind, randomized, multicenter trial. *Lancet* 2002;360:2018-25.
- 346- **Kurtzke JF**. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444-52.
- 347- **Sobocki, P., et al.**, Estimation of the cost of MS in Europe: extrapolations from a multinational cost study. *Mult Scler*, 2007. 13(8): p. 1054–64.
- 348- **Marrie, R.A., et al.** Comorbidity, socioeconomic status and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2008, 14: p. 1091–1098.
- 349- **Patwardhan MB**, Matchar DB, Samsa GP, McCrory DC, Williams RG, Li TT. Cost of multiple sclerosis by level of disability: a review of literature. *Mult Scler*. 2005 Apr;11(2):232-9.
- 350- **Torkildsen, NG.**, et al., Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Multiple Sclerosis*, 2008. 14: p. 1191–1198.
- 351- **Deleu D**, Mir D, AlTabouki A, Mesraoua R, Mesraoua B et al. Prevalence, demographics and clinical characteristics of multiple sclerosis in Qatar. *Mult Scler* September 11, 2012 ;13 5 : 245851 2459291.
- 352- **El-Salem K**, Al-Shimmery E, Horany K, Al-Refai A, Al-Hayk K, Khader Y. Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study. *J Neurol*. 2006 Sep;253(9):1210-6.
- 353- **Sahraian MA**, Khorramnia S, Ebrahim MM, Moinfar Z, Lotfi J, Pakdaman H. Multiple sclerosis in Iran: a demographic study of 8,000 patients and changes over time. *Eur Neurol*. 2010;64(6):331-6.
- 354- **Inshasi J**, Thakre M. Prevalence of multiple sclerosis in Dubai, United Arab Emirates. *Int J Neurosci*. 2011 Jul;121(7):393-8.

- 355- **S. Al Deeb**. Epidemiology of MS in Saudi Arabia. *Mult Scler*, September 2009; vol. 15, 9 suppl: pp. S5-S29.
- 356- **Etemadifar M**, Maghzi AH . Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Mult Scler* September 11, 2012 13(5) 245851 - 2459291.
- 357- **Riise T, Gronning M, Fernandez O, et al**. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1992 ; 85 (3) : 212-8.

ANNEXE

Annexe I :Les criteres de Mc Donald 2010.

Signes cliniques	Lésions objectives	Eléments supplémentaires nécessaires pour le diagnostic
2ou plus	2ou plus Ou 1 lésion et 1ATCD	Rien
2ou plus	1	Dissémination dans l'espace à l'IRM par une ou plusieurs lésions T2dans au moins 2des 4 localisations caractéristiques suivantes du SNC : Périvericulaire,juxtacorticale,infratentorielle et moelle épinière Ou Une poussée supplémentaire avec des signes cliniques différents
1	2ou plus	Dissémination dans le temps à l'IRM par la présence simultanée : 1-à n'importe quel moment du suivi, de lésions asymptomatiques non rehaussée et prenant le gadolinium 2-L'apparition d'une nouvelle lésion enT2 et/ou d'une lésion prenant le gadolinium sur un IRM de suivi ,comparée à une IRM de référence qui a été réalisée antérieurement(il n'est pas nécessaire que ce soit l'IRM initiale) Ou Une seconde poussée
1	1(Syndrome cliniquement isolé)	Dissémination dans l'espace à l'IRM par une ou plusieurs lésions en T2 dans au moins deux des quatre localisations caractéristiques suivantes du SNC : Périvericulaire,juxtacorticale,infratentorielle et moelle épinière Et Dissémination dans le temps à l'IRM par la présence simultanées : 1- à n'importe quel moment du suivi, de lésions asymptomatiques non rehaussée et prenant le gadolinium L'apparition d'une nouvelle lésion enT2 et/ou d'une lésion prenant le gadolinium sur un IRM de suivi ,comparée à une IRM de référence qui a été réalisée antérieurement(il n'est pas nécessaire que ce soit l'IRM initiale) Ou 1- Une seconde poussée
0(progressive)	1	Une année de progression et deux des trois critères suivants : 1- Mise en évidence de la dissémination dans l'espace au niveau encéphalique par la présence d'une ou plusieurs lésions T2 dans au moins 1des quatre localisations précédemment citées 2- Dissémination dans l'espace au niveau médullaire défini par au moins 2lésions sur la moelle épinière 3- Présence bandes oligoclonales(ou index Ig G elevé dans le LCR

Annexe II : L'échelle EDSS (expanded disability status scale)

0 - Examen neurologique normal (tous scores fonctionnels à 0). Pour les fonctions cérébrales, le degré 1 est acceptable.

1.0 - Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (degré 1) d'atteinte d'une des fonctions, à l'exclusion du degré 1 pour les fonctions cérébrales.

1.5 - Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (degré 1) d'atteinte d'au moins 2 fonctions à l'exclusion du degré 1 pour les fonctions cérébrales.

2.0 - Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (degré 2 dans 1 fonction ; les autres 0 ou 1).

2.5 - Handicap fonctionnel minime dans 2 fonctions (degré 2 dans 2 fonctions ; les autres 0 ou 1).

3.0 - Handicap fonctionnel modéré dans une fonction (degré 3 dans une fonction, les autres étant à 0 ou 1) ou atteinte minime (degré 2 pour 3 ou 4 fonctions, les autres étant à 0 ou 1) de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulatoire.

3.5 - Patient totalement ambulatoire, mais avec un handicap modéré dans une fonction (une fonction de degré 3) associée à un degré 2 dans une ou deux autres fonctions, ou degré 3 dans deux fonctions ou cinq fonctions de degré 2.

4.0 - Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12 h par jour, malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 fonction à 4, les autres 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des degrés inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3.5. Le patient peut marcher 500 m environ sans aide ni repos.

4.5 - Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère: une fonction à 4, les autres à 0 ou 1, ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des degrés inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 4.0. Le patient peut marcher sans aide ni repos 300 m environ.

5.0 - Peut marcher seul 200 m sans aide ni repos, handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale ; en général une fonction à 5, les autres 0 ou 1, ou combinaisons diverses supérieures à 4.5.

5.5 - Peut marcher 100 m seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment important pour exclure toute activité complète au cours de la journée pour empêcher l'activité d'une journée normale.

6.0 - Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire.

6.5 - Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20 m sans s'arrêter.

7.0 - Ne peut marcher plus de 5 m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert, est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour.

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

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

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

9.0 - Patient grabataire ; peut communiquer et manger.

9.5 - Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.

Annexe III : Diagnostic différentiel de la SEP

formes		Diagnostics différentiels	Examens complémentaires
Atteinte localisée au SNC monophasique ou à rechute	NORB	Idiopathique monophasique ou à rechute Pathologies auto-immunes (LEAD, sd des APL, Gougerot Sjogren, Behcet ...) Sarcôidose Pathologies infectieuses NORB bilatérale : maladie de Leber Neuromyelite optique de Devic	Bilan immunologique ECA VIH, Syphilis, PCR virus neurotropes dans le LCR Génétique
	Myelite	Idiopathique monophasique ou à rechute Pathologies auto-immunes (LEAD, sd des APL, Gougerot Sjogren, Behcet ...) Sarcôidose Pathologies infectieuses EAD, Maladie de Devic	Bilan immunologique ECA VIH, Syphilis, PCR virus neurotropes dans le LCR
Formes avec poussées		Pathologie vasculaire <ul style="list-style-type: none"> • Atteinte micro vasculaire (HTA, Diabète) • Vasculite du SNC • SICRET • MELAS • CADASIL Pathologies auto-immunes (LEAD, sd des APL, Gougerot Sjogren, Behcet ...) Sarcôidose Pathologies infectieuses : seroconversion VIH, vascularite syphilitique Tumeurs bénigne ou malignes surtout lymphome du SNC Malformation d' Arnold Chiari	Bilan vasculaire Angiographie cérébrale Angiographie rétinienne Diagnostic génétique Diagnostic génétique Bilan immunologique Angiographie cérébrale ECA
Forme progressive	Paraparésie spastique	Myelopathie cervicarthrosique Malformation d' Arnold Chiari Tumeur médullaire Malformation vasculaire, fistule durale Sclérose combinée de la moelle Sarcôidose Maladie auto-immune Paraparésie spastique tropicale Syphilis, lyme, VIH Sclérose latérale primitive Paraparésie spastique familiale Adremyeloneuropathie	IRM moelle totale +/-arteriographie Vit B12 HTLV1 EMG Genetique AGTLC
	Cérébelleuse/tronc Cérébral	Malformation d' Arnold Chiari Ataxie héréditaire Syndrome paranéoplasique	Genetique, Vit E Anticorps antineuroneux
	Forme oculaire	Tumeur des nerfs optiques NORB bilatérale : maladie de Leber	Génétique

Annexe IV :Questionnaire

nom :

Prénoms :

nom de jeune fille :

Date de naissance: I _ I _ I _ I _ I _ I _ I

Lieu de naissance : I _ I _ I _ I

Adresse :

Telephone :

Age : I _ I _ I

Sexe : I _ I

Date du premier examen dans le service : I _ I _ I _ I _ I _ I _ I

Situation familiale: 1. Marié(e) ; 2. Divorcé(e) ; 3. séparé(e) ; 4. Célibataire I _ I

Nombre d'enfants

Emploi actuel et statut 1. permanent (e); 2. Temporaire ; 3. Chômage ; 4. invalide ; 5. Etudiant (e) .. I _ I

Niveau d'instruction: 1. pas de diplôme; 2. Primaire; 3. moyen ; 4.secondaire ; 5. supérieur I _ I

Niveau d'urbanisation (zone) : 1. rurale, 2. semi urbaine; 3. urbaine..... I _ I

Sécurité sociale : 1. assuré(e) 2. Non assuré(e) I _ I

Autres maladies patient

- Tabac
- Alcool
- Autres toxiques
- Maladie auto immune
- Hypertension
- Migraine
- cancer

Famille du patient

Maladie oui non

Lien de parenté

-
-
-

EVALUATION CLINIQUE

jour mois année

I _ I

poussée en cours

pseudoexacerbation

forme clinique de début : progressive (1) , rémittente (0)

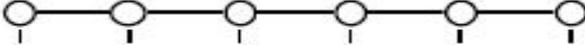
Atteinte motrice et sensitive : présente (1) , absent (0)

Névrite optique rétrobulbaire : présente (1) , absent (0)

Atteinte du tronc cérébral : présente (1) , absent (0)

Atteinte poly symptomatique : présente (1) , absent (0)

Capable de courir oui / non

Périmètre de marche 
Illimité sup 500m 300-500 200-300 100-200 20-100 inf 20m

Aide nécessaire : unilatérale/bilatérale/chaise roulante /chaise motorisée

EDSS

Systeme fonctionnel de kurtzke

- pyramidal

-tronc cerebral

-cerebelleux

-visuel

-sensitif

-cerebral

-sphincters

-autres

Symptômes et signes :

Moteurs

- Troubles de la marche
- chutes
- faiblesse
- gêne des membres inférieurs
- maladresse
- Gêne des membres supérieurs
- spasticité
- tremblements

Sensitifs

- Signe de Lhermitte
- paresthésies
- Douleurs
- dysesthésies

Tronc cérébral :

- Oculomoteur
- diplopie
- ophthalmoplégie internucléaire
- oscillopsie
- paralysie d'un nerf oculomoteur
- Parésie oculomotrice
- Vestibulaire/cochléaire
- vertiges
- hypoacousie
- vertiges
- Atteinte motrice du visage
- paralysie faciale
- hemispasme
- myokimies
- Atteinte sensitive du visage
- paresthésie du V
- névralgie du V
- Hypoesthésie du V
- douleurs atypiques
- Atteinte bulbaire
- troubles de la parole
- troubles de la déglutition
- Névrite optique
- baisse de l'acuité visuelle
- douleur oculaire
- Dyschromatopsie

Troubles sphinctériens

- troubles de la miction et défécation
- troubles sexuels

Troubles cognitifs

Troubles psychiatriques

- altération de l'humeur
- euphorie
- dépression

Délire Hallucinations

Autres

Phénomène d'Uhthoff à la chaleur à l'effort
 Symptômes paroxystiques spasmes autres

EVALUATION PARACLINIQUE

Jour mois année

IRM I _ I

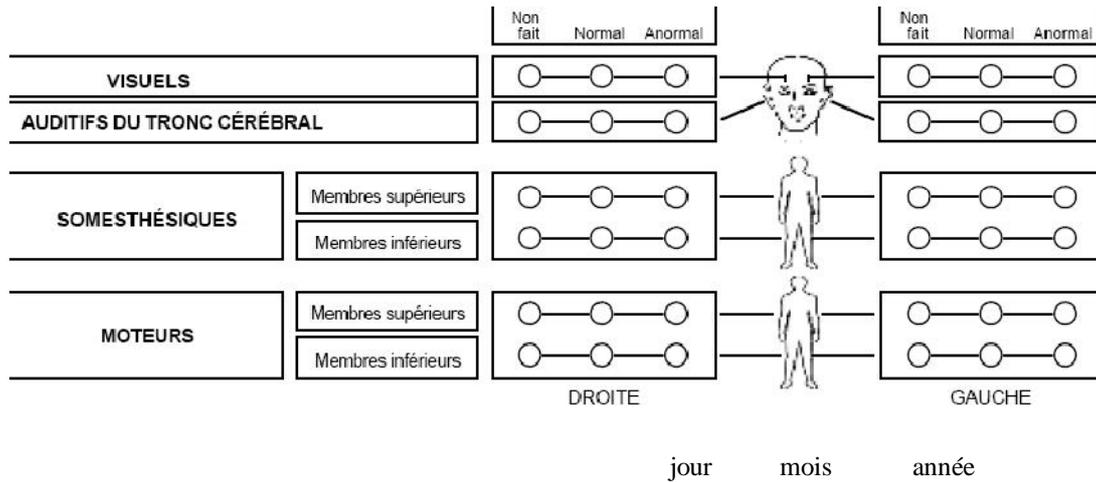
		T1			T1/Gado			T2/PD/FLAIR(*)			Nombre de lésions T2/PD/FLAIR		
		Non fait	Négatif	Positif	Non fait	Négatif	Positif	Non fait	Négatif	Positif	Total	Péri-ventriculaires	Juxta-corticales
CÉRÉBRALE	Supratentorial									<input type="radio"/> < 9, préciser nbre exact : <input type="text"/> <input type="radio"/> ≥ 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> ≥ 3	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> ≥ 1	
	Infratentorial												
MÉDULLAIRE	Cervical									<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> ≥ 2	(*) Cocher cette case si le FLAIR a été fait : <input type="checkbox"/>		
	Dorsolombaire												
NERF OPTIQUE													

COMPARAISON AVEC IRM PRÉCÉDENTE

• Nouvelle(s) lésion(s): • Globale : Sans changement, ou Amélioration Aggravation

Jour mois année

Potentiels évoqués cérébraux I _ I



Liquide céphalorachidien..... I _ I _ I _ I _ I _ I _ I

- Leucocytes : oui non
- Biochimie **LCR** **SANG**
 - Protéines totales I _ _ I
 - Albumine I _ _ I I _ _ I
 - Ig G I _ _ I I _ _ I
 - Index Ig G I _ _ I I _ _ I
- Bandes oligoclonales oui non

EVALUATION DU TRAITEMENT :

jour mois année

Pas de traitement à ce jour

I _ I _ I _ I _ I _ I _ I

1- TRAITEMENT DE FOND

NOM DU MEDICAMENT	POSOLOGIE			STATUT
	Voie VO/SC/IM/IV	dose par prise	frequence	Debut /en cours /arrêté

SI arrêt préciser la cause :

- Arrêt programmé
- Intolérance locale
- Intolérance générale
- Intolérance biologique
- Absence d'efficacité
- Convenance personnelle
- Effets indésirables graves
- Autres

2- TRAITEMENT DES PUSSEES

- Nom
- Posologie
- Effets secondaires mineures
- Effets secondaires graves

3- TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- **Medicaments :**

- Nom posologie
- Nom posologie
- Nom..... posologie
- Nom..... posologie
- Nom..... posologie

- **Medicaments non liés à la SEP :**

- Nom posologie
- Nom posologie
- Nom..... posologie

EVOLUTION :

-Délai entre la première et la deuxième poussée : <2ans (2), 2-5ans (1) , > 5ans (0).

-NBRE P2 : nombre de poussées dans les deux premières années de la maladie : aucune poussée(0) , 1poussé(1) , 2poussées (2) , 3poussées(3), >3poussées(4).

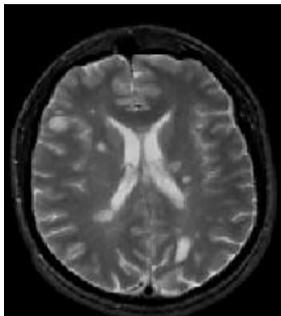
-NBRE P5 : le nombre de poussées dans les cinq premières années de la maladie : aucune poussée(0) , 1poussé(1) , 2poussées (2) , 3poussées(3), >3poussées(4).

-DELAI EDSS 4 : début des signes minimes de handicap

-DELAI EDSS 6 : malade handicapé .

ANNEXE V : Quelques cas cliniques rencontrés au cours de notre étude.

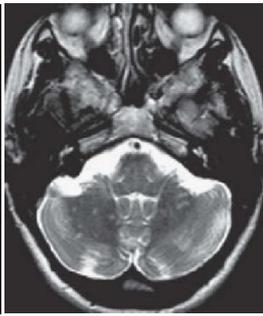
- Cas n° 1 :Patiente agée de 26 ans admise dans le service de Neurologie CHU Tlemcen pour prise en charge d'une baisse de l'acuité visuelle unilaterale associée à des troubles de la marche et de l'équilibre evoluant depuis 20 jours . L'IRM cerebrale a mis en evidence des hypersignaux caracteristiques de SEP
Coupe sagittal :Sequence Flair,presence de lesions hyperintenses periventriculaires et du corps calleux .



Hypersignaux periventriculaires et juxtacortical

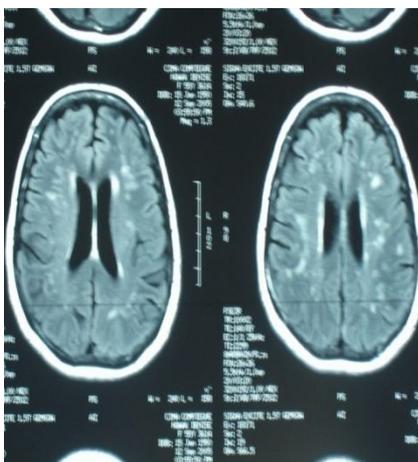


Hypersignaux au niveau du corps calleux



Hypersignaux au niveau du tronc cerebral

- **Cas n°2 :**
Patiente agée de 32 ans, consulte pour une tetrapresie d'installation progressive ,accompagnée de troubles vesicosphinsteriens

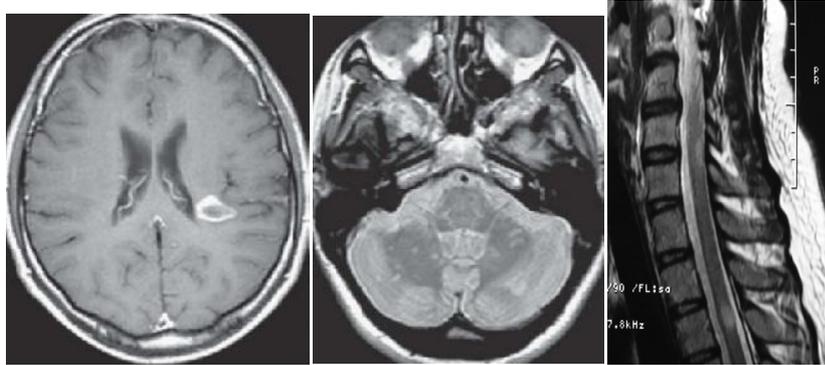


Hypersignaux periventriculaires



Hypersignaux en cervical et dorsal

Cas n°3 : patient agé de 18 ans admis pour troubles de la marche et de l'équilibre (presence de plaques actives apres injection de gadolinium

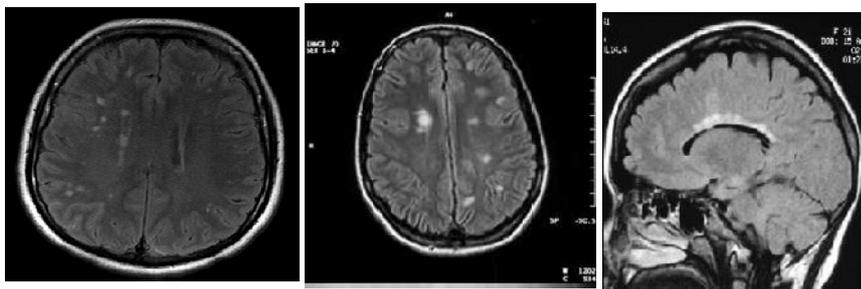


Présence de plaque active apres injection de gadolinium en T2

Hypersignaux au niveau du tronc cerebral en T1

Hypersignal en T2, au niveau cervical et dorsal

Cas n°4 : (hémiparésie avec baisse de l'acuité visuelle chez une patiente de 28 ans), distribution différentes des hyper signaux différentes que la SEP : syndrome des anti phospholipides

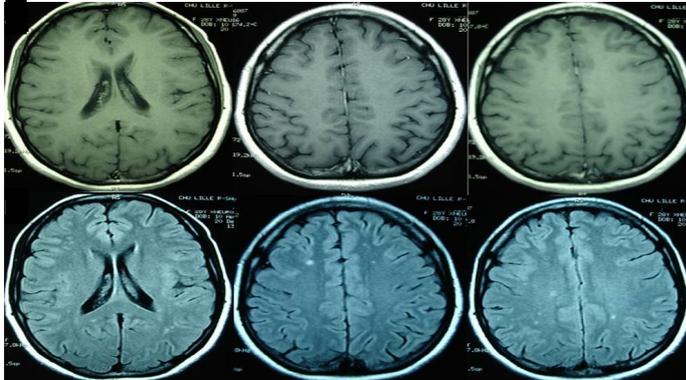


Hypersignaux au periventriculaires en T1

Hypersignaux au niveau du corps calleux en sagittal

L'IRM cerebrale permet aussi le diagnostic differentiel :

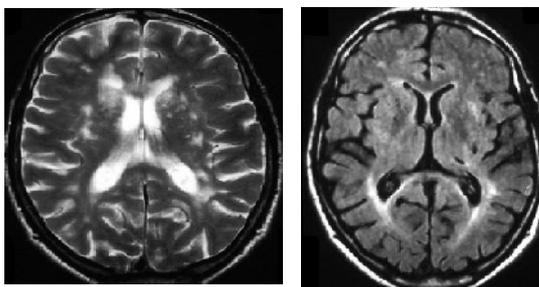
Cas n° 5 : (troubles de la marche et de l'équilibre) :neurolypus



L'IRM cérébrale ne montrait pas d'anomalie sur les séquences en T1, ni prise de gadolinium [A] mais des hypersignaux T2 non spécifiques de la substance blanche sous-corticale, de petite taille et disséminés dans les deux hémisphères, particulièrement visibles sur les séquences Flair [B]. L'évolution clinique a été favorable après trois bolus de méthylprednisolone. L'IRM ne s'est pas modifiée.

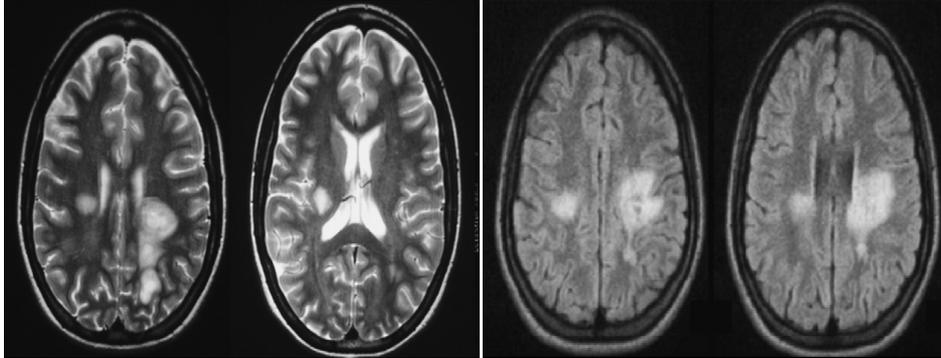
Cas n° 6 : (hemiparesie d'installation progressive chez un patient âgé de 50 ans),une hypertension et une dyslipidemie ont ete decouverts apres l'installation des signes neurologiques.

Images de lesions vasculaires



Hypersignaux periventriculaires et des noyaux gris centraux en T2

Cas n°7 :presence de troubles de la marche et de l'équilibre chez une jeune de 15 ans ,apres un syndrome grippal :encephalomyelite aigue disseminée.



Hypersignaux periventriculaires en T2

Hypersignaux periventriculaires en sequence flair

LISTE DES TABLEAUX

N° tableau		Titre
I	Prévalence de la maladie en fonction du lien avec un parent atteint de SEP	24
II	Description des 4 immunomodulateurs disponibles dans le traitement de la SEP	70
III	Répartition des malades en fonction de leur lieu de résidence et de naissance	103
IV	Répartition des patients sur 4 ans d'étude	104
V	Caractéristiques démographiques et socio-professionnelles de la population d'étude	106
VI	Antécédents personnels de la population d'étude	107
VII	Antécédents familiaux de maladies auto immunes dans la population d'étude	108
VIII	Répartition par sexe de la forme familiale de SEP dans la population d'étude	109
IX	Répartition du mode et de la forme clinique de début selon le sexe	109
X	Représentation des facteurs déclenchants de la SEP dans la population d'étude	111
XI	Représentation des signes cliniques inauguraux selon le mode de début	112
XII	Représentation des signes cliniques inauguraux selon le sexe	113
XIII	Répartition symptômes du premier épisode par tranche d'âge et selon le mode de début	113
XIV	Les principaux troubles moteurs chez nos patients	114
XV	Les principaux troubles sensitifs chez nos patients	115
XVI	Les signes cérébelleux chez nos patients	115
XVII	Les principaux signes ophtalmologiques chez nos patients	116
XVIII	Les principaux signes d'atteinte du tronc cérébral	116
XIX	Les principaux troubles vésico-sphinctériens et genitosexuels	117
XX	Les principaux signes psychiatriques et neuropsychologiques chez nos patients	117
XXI	Autres signes cliniques retrouvés chez nos patients	118
XXII	Effets secondaires de l'interféron beta 1a chez nos patients.	124
XXIII	Evaluation du nombre de poussées sous interféron	125
XXIV	Evaluation du handicap après traitement par interféron	125
XXV	Evaluation du traitement sous endoxan chez nos patients	126
XXVI	Traitement symptomatique chez nos patients	127
XXVII	Délai d'atteinte de l'EDSS 4 et EDSS 6	130
XXVIII	Délai entre la première et la deuxième poussée(P2).	131
XXIX	Nombre de poussées au cours des deux et cinq premières années	131
XXX	Sexe et profil évolutif	133
XXXI	Tableau récapitulatif du traitement des observations	136
XXXII	Moyennes et mediane de délai de handicap.	137
XXXIII	Croisement du handicap avec les facteurs prédictifs	141

XXXIV	Analyse multivariée par regression logistique	142
XXXV	Analyse multivariée par modèle de Cox	143
XXXVI	Comparaison de la prévalence de la SEP dans certaines régions du monde avec notre étude	158
XXXVII	Comparaison du sex ratio et de l'âge moyen de début avec les études faites	162
XXXVIII	Comparaison de l'âge de début avec la littérature	164
XXXIX	Comparaison des formes familiales avec les études de la littérature	170
XXXX	Comparaison de l'âge de début par tranche d'âge entre notre série et autres	171
XXXXI	Comparaison du mode de début de la SEP avec les données de la littérature.	172
XXXXII	Comparaison des signes inauguraux avec la littérature	182
XXXXIII	Comparaison du délai diagnostique moyen avec la littérature	183
XXXXIV	Comparaison des effets secondaires des INF avec la littérature	195
XXXXV	Comparaison des formes évolutives avec les autres études	206

LISTE DES FIGURES

N° Figure	Titre	PAGE
1	Attaque immunitaire de la myéline	35
2	Résultats généraux de l'étude	102
3	Incidence de la SEP dans la région de Tlemcen	104
4	Mois de naissance des patients suivis pour SEP dans la région de Tlemcen	107
5	Répartition du mode de début des signes selon le sexe et l'âge de début de la SEP dans la région de Tlemcen	110
6	Répartition de la forme clinique de début selon l'âge et le sexe	110
7	Principaux signes inauguraux de la SEP dans la région de Tlemcen	112
8	Délai de diagnostic de SEP dans la région de Tlemcen	118
9	Localisation des lésions à l'IRM cérébrale	119
10	Principaux résultats de l'examen du LCR	121
11	Principaux résultats de l'examen des PEV	121
12	Schéma thérapeutique de la SEP au service de neurologie CHU Tlemcen	122
13	Effets secondaires de la corticothérapie	123
14	Taux de patients sous interféron au CHU Tlemcen	124
15	Causes d'arrêt du traitement par interféron	126
16	Les formes cliniques de la SEP dans la région de Tlemcen	128
17	Répartition des formes cliniques selon le sexe	129
18	Répartition selon l'âge des formes cliniques	129
19	Formes particulières de SEP dans la région de Tlemcen	130
20	le délai médian pour atteindre l'EDSS 6	134
21	Délai d'handicap selon le sexe	135
22	Comparaison des courbes de survie en fonction du nombre de poussées à 2ans	138
23	Comparaison des courbes de survie en fonction du nombre de poussées à 5 ans	139

LISTE DES CARTES

Carte	Titre	PAGE
1	Prévalence de la SEP et ensoleillement moyen en France	32
2	The geography of multiple sclerosis	42
3	Carte géographique d'Algérie et de Tlemcen	93

SUMMARY

Introduction

Multiple sclerosis is a chronic and invalidating neurological affection, it is the first non-traumatic cause of handicap in young adults. Algeria is considered as a region of low risk, few epidemiological studies on MS were realized. It is the first study made in the region of Tlemcen. It is a city situated in the northwest of Algeria, 520 km from Algiers and 40 km from the Moroccan border. Its latitude is 34°53' north. Its population was estimated as 140 158 inhabitants in 2008 (national office of statistics).

Patients and methods :

It is a transversal descriptive study, that concerned all the patients living in the region of Tlemcen followed in the MS consultation of the teaching hospital of Tlemcen. The diagnosis was put according to the criteria of McDonald (2005-2010). All the patients have benefited from a cerebral and spine MRI, as well as immunological analysis in blood and cerebrospinal fluid. Visual evoked potential was realized in almost all cases. The handicap was appreciated by the expanded disability status scale (EDSS).

Results:

Among 2002 patients, 38 lived in the municipality of Tlemcen, on November 30th, the prevalence of MS was estimated to be 26,3/100 000 inhabitants. The females outnumbered males with a female to male ratio of 1,84. The mean age of onset of MS was 29.23 ± 7.55 years, women began their disease earlier than men. A positive family history of MS was reported by 9,2%. The monosymptomatic onset was the most frequent (80,7%). The most frequent symptoms at disease onset were motor (42,2%), sensory (17,9%) and optic neuritis (19,6%). The majority of patients presented with relapsing-remitting MS (76,8%), followed by secondary progressive MS. The average deadline to reach the EDSS 6 is of 10 years. Male gender, progressive onset, high number of relapses in the first five years were predictive factors of premature evolution towards the handicap. Polysymptomatic onset, high number of relapses in the first two years were factors of bad forecast. The treatment by interferon is generally tolerated well.

Conclusion :

This study classifies the municipality of Tlemcen in a zone at average risk with a prevalence rate of 26,3/100 000 inhabitants. Any epidemiological study was made until this day in the region. Other studies turn out to be necessary in other regions of Algeria in particular in the south. The creation of a national register of MS is at the present essential for a better analysis of epidemiological data.

Keywords : multiple sclerosis, prevalence, clinical forms, evolution, predictive factors, treatment, Tlemcen, epidemiology.

RESUME

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) est une affection neurologique chronique et invalidante, c'est la première cause non traumatique de handicap moteur acquis chez le sujet jeune. L'Algérie est considérée comme une zone à faible risque, peu d'études épidémiologiques sur la SEP ont été réalisées. C'est la première étude effectuée dans la région de Tlemcen. C'est une ville située au nord ouest Algérie, à 520 km d'Alger et à 40 km de la frontière Algéro-marocaine. Sa latitude est de 34°53 Nord Sa population est estimée à 140 158 en 2008 (office nationale des statistiques).

Patients et méthodes : C'est une étude descriptive transversale, qui a concerné tous les patients résidant dans la région de Tlemcen, suivis en consultation SEP du CHU de Tlemcen. Le diagnostic était posé selon les critères de Mc Donald (2005-2010). Tous ces patients avaient bénéficié d'une IRM cérébrale et médullaire, ainsi qu'un bilan immunologique dans le sang et le LCR. Les PEV étaient réalisés dans la presque totalité des cas. Le taux d'handicap était apprécié par l'EDSS (expanded disability status scale).

Résultats : Parmi les 202 patients recueillis, 38 résidaient dans la commune de Tlemcen, le 30 novembre 2012, la prévalence était chiffrée à 26,3/100 000 habitants, le sexe féminin était le plus touché avec un sex ratio de 1,84. L'âge moyen de début de la maladie chez nos patients était de 29.23 ± 7.55 ans, les femmes débutaient leur maladie plus tôt que les hommes. Une histoire familiale de SEP était retrouvée dans 9,2 %. Le mode de début mono symptomatique est le plus fréquent (80,7%). L'atteinte motrice (42,2%), faisait partie des signes inauguraux les plus rencontrés suivie de l'atteinte sensitive (17,9%), et la NORB (19,6%). La forme rémittente de SEP est la plus rencontrée (76,8%), suivie de forme progressive secondaire. Dans notre série le délai moyen pour atteindre l'handicap (EDSS 6) est de 10 ans en moyenne. Le sexe masculin, le début progressif, un nombre élevé de poussées dans les cinq premières années étaient des facteurs prédictifs d'évolution précoce vers le handicap. L'atteinte poly symptomatique, le nombre élevé de poussées dans les deux premières années sont des facteurs de mauvais pronostic. Alors que le sexe féminin, le mode de début remittent, et la NORB initiale étaient des facteurs de bon pronostic. Le traitement de fond par interféron est en général bien toléré.

Conclusion : Cette étude classe la commune de Tlemcen dans une zone à moyen risque avec un taux de prévalence de 26,3/100 000 habitants. Aucune étude épidémiologique n'a été faite jusqu'à ce jour dans cette région. D'autres études s'avèrent nécessaires dans d'autres régions d'Algérie notamment au sud. La création d'un registre national de SEP est actuellement indispensable pour une meilleure analyse des données épidémiologiques.

Mots clés : sclérose en plaques, prévalence, formes cliniques, évolution, facteurs prédictifs, traitement, Tlemcen, épidémiologie.