

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB
FACULTE DE MEDECINE
BLIDA

Thèse Pour L'obtention Du Diplôme De Doctorat En Sciences Médicales

***Etude clinique et Profil évolutif des
patients suivis pour une Sclérose en
plaques au niveau du CHU de Blida, avec
une estimation de la prévalence dans la
commune de Blida***

Soutenue par :

***Le Docteur DRAI Rabah : Maitre-Assistant en Neurologie
Faculté de Médecine de Blida.***

Jury de thèse :

Président du Jury	Professeur MESSAOUDI Fayçal
Directeur de thèse	Professeur AREZKI Mohammed
Membre	Professeur SADI BELOUIZ Mustapha
Membre	Professeur HAMRI Abdelmadjid
Membre	Professeur NOUAR Abdelkhalek Cherif

Présentée et soutenue publiquement le 21 février 2018

Remerciements

A Monsieur le Professeur Arezki Mohammed, chef du service de Neurologie du CHU de Blida. Vous avez été à l'origine de ce sujet et vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail, recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

J'adresse mes plus sincères remerciements à l'ensemble du jury de me faire l'immense honneur de me consacrer du temps pour juger ce travail et d'y apporter un regard critique. Veuillez trouver ici l'expression de mon grand respect.

*Je remercie Monsieur le Professeur **Messaoudi Faycal** d'avoir accepté de présider ce jury. Monsieur le Professeur **Sadibelouiz Mustapha**, je vous remercie d'avoir accepté de siéger parmi le jury afin d'examiner ce travail.*

*Monsieur le Professeur **Hamri Abdelmadjid**, je vous remercie d'avoir fait l'effort avec grande sympathie de faire partie de mon jury pour évaluer cette thèse.*

*Monsieur le Professeur **Nouar Abdelkhalek Cherif**, je vous adresse mes vifs remerciements pour l'intention que vous avez porté à ce travail.*

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ce travail et notamment l'équipe médicale et paramédicale du service de Neurologie du CHU de Blida.

Mes remerciements s'adressent à Monsieur le Professeur Bezzaoucha Abdeljalil, chef du service d'épidémiologie du CHU de Blida et à son équipe, en particulier le Dr Bouamra Abdelaziz et le Dr Sidoumou Benyoucef pour leur disponibilité et leur aide précieuse dans l'analyse statistique de ce travail.

Je remercie aussi toute l'équipe du service de médecine physique et réadaptation fonctionnelle du CHU de Blida.

Je remercie mes confrères des différents services d'imagerie médicale et ceux du service d'immunologie de l'institut Pasteur et du CHU de Blida pour leur collaboration dans l'exploration des patients atteints de sclérose en plaques.

A tous les patients, j'adresse mes remerciements les plus sincères pour leur courage, leur persévérance et leur patience, tout en espérant qu'ils gardent confiance dans la recherche scientifique.

Au terme de ce long parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagné tout au long de ces années. Je suis redevable aux membres de ma famille et à mes amis pour leur soutien moral et leur confiance indéfectible

SOMMAIRE

CHAPITRE I LA SCLEROSE EN PLAQUES (SEP)

I - Introduction.....	1
II-Historique.....	2
III-Epidémiologie.....	9
IV-Etiologies de la SEP.....	13
V-Physiopathologie.....	17
1-Anatomopathologie.....	18
2- Immunologie de la SEP.....	30
3 – Caractéristiques immunopathologiques de la SEP.....	40
VI-Aspects cliniques et diagnostiques de la SEP.....	43
A-Formes cliniques.....	43
B-Signes cliniques.....	45
C-Stratégie diagnostique.....	54
D-Echelles d'évaluation de la SEP.....	62
E-Variantes de la SEP et diagnostic différentiel.....	65
VII-Traitement de la SEP.....	70
1-Traitement des poussées.....	71
2-Traitement de fond.....	72
3- traitement symptomatique.....	80

CHAPITRE II

Etude clinique et Profil évolutif des patients suivis pour une sclérose en plaques au niveau du CHU de Blida, avec une estimation de la prévalence dans la commune de Blida

I- Méthodes.....	87
II- Résultats.....	93
1-nombre total des patients étudiés et leur répartition en fonction de leur lieu d'habitation.....	93
2-Prévalence de la SEP dans la wilaya de Blida.....	94
3-Sclérose en plaques dans la commune de Blida.....	94
4- Antécédents personnels et familiaux du total des patients de notre cohorte (806 cas).....	100
5-Formes cliniques de la SEP dans notre cohorte de 806 patients.....	103
6- étude comparative des différentes formes cliniques.....	140
III- DISCUSSIONS.....	149
1- Epidémiologie de la SEP (prévalence et incidence).....	149
2 - Le sex-ratio dans la SEP.....	163
2- Mois de naissance et SEP.....	166
3- Âge au début de la sclérose en plaques.....	171
5 - Délai entre le début de la SEP et le diagnostic.....	171
6 - Symptômes initiaux.....	172
7- Le cours initial.....	173
8- Le cours global de la SEP.....	174
9- Le pronostic de la SEP.....	183
10-Analyse comparative entre les différentes formes cliniques.....	201
IV- Conclusions et perspectives.....	213
V - Annexes.....	217
VI- Références Bibliographiques.....	223

Lexique

1. AMM : Autorisation de mise sur le marché
2. BHE : Barrière hémato encéphalique
3. CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
4. CMV : Cytomégalovirus
5. DSM : Diagnostic and statistical manual of mental disorders
6. EAE : Encéphalomyélite allergique expérimentale
7. EBV : Virus d'Epstein-Barr
8. EDSS : Expanded disability status scale
9. FDA: Food and Drug Administration
10. GM CSF : granulocyte macrophage colony stimulating factor
11. GWAS; genome-wide association study
12. HAS : Haute autorité de sante
13. HLA : Human leucocyte – antigen
14. HSP : Heat shock protein
15. HSV : Herpes simplex virus
16. IgG : Immunoglobuline G
17. IFN: Interferon
18. IRM : Imagerie par résonance magnétique
19. LB : Lymphocyte B
20. LCR : Liquide céphalo- rachidien
21. LT : Lymphocyte T
22. MBP : Membrane basic protein
23. MMP : Metallo proteinase matricielle
24. MOG : Myelin oligodendrocyte glycoprotein
25. ONTT : Optic neuritis treatment trial
26. PLP : protéine protéolipidique
27. PPMS: SEP PP
28. RPMS : SEP PR
29. RRMS: SEP RR
30. SCI: Syndrome cliniquement isolé
31. SEP PP : Sclérose en plaque primaire progressive
32. SEP PR ; Sclérose en plaques progressive récurrente
33. SEP RR : Sclérose en plaques rémittente-récurrente
34. SEP SP : Sclérose en plaque secondairement progressive
35. SEP : Sclérose en plaques
36. SNC : Système nerveux central

37. SPMS : SEP SP

38. TGF :Transforming growth factor

39. TNF: Tumoral necrosis factor

40. VZV : varicelle zoster virus

CHAPITRE I : LA SCLÉROSE EN PLAQUES

I-. INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Cette affection est la cause majeure de handicap non traumatique chez le jeune adulte et d'âge moyen [77 ; 299] et affecte préférentiellement les femmes.

Etant donné l'âge de début de la maladie, son impact est très important sur la vie familiale, sociale et professionnelle des patients. Sa prise en charge par la société reste délicate et nécessite un niveau socio-économique incroyablement élevé [211], avec des médicaments constituant une grande part de ces coûts.

La SEP est d'étiologie encore méconnue avec toutefois des pistes de recherches; elle est actuellement considérée comme une maladie dysimmunitaire influencée par la combinaison de facteurs génétiques polygéniques qui détermineraient l'acquisition de la maladie et de facteurs environnementaux (virus, vit D,..) qui auraient un rôle prépondérant dans l'apparition des manifestations cliniques.

Décrite pour la première fois par Jean Martin Charcot en 1868, elle affecte aujourd'hui environ 2.5 millions de personnes dans le monde. Sa fréquence est variable d'un pays à l'autre, et les données les plus récentes de prévalence et d'incidence montrent que la répartition de la SEP à l'échelle mondiale est beaucoup plus complexe que la théorie développée par JF Kurtke il y a plus de 3 décennies, selon laquelle la fréquence de la maladie évoluerait vers un gradient de latitude décroissant Nord- Sud dans l'hémisphère Nord et Sud-Nord dans l'hémisphère Sud.

En Algérie et même dans le monde, la prévalence est en nette augmentation, estimée à 12, 5 pour 100000 ha [104] puis à 20 pour 100000 ha [105] et à 26.3 pour 100 000 habitants [28]. Cette augmentation est expliquée par la facilité à l'accès aux soins et à la disponibilité des centres radiologiques équipés d'IRM et probablement aussi à des facteurs liés à l'environnement.

La SEP est caractérisée par deux événements cliniques : la poussée inflammatoire et la progression du handicap.

Le diagnostic de SEP, défini par Poser puis McDonald, est basé sur des critères de dissémination spatio-temporelle des lésions et sur des critères d'inflammation. L'examen de prédilection est l'IRM, complété ou non par des examens complémentaires comme la ponction lombaire.

Des lésions de la substance blanche se forment à différents endroits du cerveau et de la moelle épinière, à l'origine de symptômes neurologiques très divers. Cette variabilité des symptômes est autant interindividuelle qu'intra-individuelle. En effet, l'expression de la maladie est variable au cours du temps chez un même patient.

Dans tous les cas, la SEP va évoluer vers l'apparition plus ou moins rapide mais inévitable d'un handicap irréversible qui en fait toute la gravité. On sait bien aujourd'hui décrire cette maladie mais les facteurs et mécanismes à l'origine de sa survenue font encore l'objet de nombreuses hypothèses.

La majorité des patients souffrent d'une forme clinique récurrente-rémittente (RR), et l'accumulation progressive de déficits neurologiques peuvent éventuellement causer une incapacité permanente. Une minorité des patients souffrent d'une forme clinique progressive caractérisée dès le début par la progression régulière de la maladie sans rémissions (SEP primaires progressives "SEP PP").

II- HISTORIQUE

L'existence de certaines maladies (cancer, tuberculose, rhumatisme) est connue dès l'antiquité et la préhistoire, parce qu'elles modifiaient le squelette et que celui-ci a parfois été conservé jusqu'à nos jours. Par contre, il est impossible de dire depuis quand la SEP existe car elle atteint des organes qui disparaissent rapidement après la mort. Ce n'est donc que par des documents racontant les infortunes physiques d'un personnage célèbre à une certaine époque, ou écrits par le malade lui-même, que nous pouvons supposer que la SEP existait déjà à ce moment.

Les documents les plus anciens relatant des troubles cliniques pouvant correspondre à la SEP datent de 1421 et concernent la vie de Sainte Lidwina de Schiedam, née dans cette ville en 1380. A l'âge de 16 ans, cette jeune fille fait une chute en patinant et se fracture une côte. Suite à une infection locale, la guérison fut longue. Peu de temps après, Lidwina présente des

difficultés à la marche qui l'obligent à se tenir aux meubles. Elle se plaint également de douleurs lancinantes dans le visage. Les médecins de l'époque s'avouent incompetents et y voient "la main du Seigneur". La maladie progresse lentement avec apparition successive d'une paralysie du bras droit, d'une perte de la vue d'un côté, d'une paralysie des jambes, de plaies au siège et de difficultés de déglutition. Lidwina décède à l'âge de 53 ans, de complications rénales semble-t-il, peut-être en rapport avec des problèmes urinaires. L'examen du squelette de la Sainte retrouvé en 1947 montre qu'il s'agit en effet d'une personne ayant souffert d'une paralysie des jambes pendant de nombreuses années. Rétrospectivement, cette description peut correspondre à la forme progressive de la maladie. Etant donné que nous avons des raisons de croire que les premiers cas de SEP sont apparus en Scandinavie avant le Xème siècle, et qu'elle a été disséminée ensuite par les Vikings en Europe et même au-delà, sa description dès le XVème siècle est parfaitement plausible.

Le manuscrit **d'Auguste d'Este** (1794-1848), petit-fils illégitime de George III d'Angleterre et neveu de la Reine Victoria, nous est parvenu de façon étonnante. Il se trouvait dans un lot de livres et de papiers rassemblés en Angleterre pendant la guerre pour être recyclés. Il fut sauvé par un neurologue qui, en le parcourant, constata qu'il s'agissait d'un document historique de la plus grande importance sur le plan médical. Il n'est pas sans intérêt de résumer ce journal écrit à partir de 1822 par un homme qui jusque-là avait mené une vie très active. De caractère difficile et instable, ayant été surprotégé par sa mère, Auguste d'Este fit carrière dans l'armée où il obtint le grade de colonel. Il participa à diverses campagnes militaires notamment aux Etats Unis, et se trouvait à la Nouvelle Orléans lors de la défaite des troupes britanniques en 1815. En décembre 1822, âgé de 28 ans, il décide d'aller rendre visite à un ami en Ecosse. A son arrivée, il apprend son décès et en est très affecté. Lors de l'enterrement, il ne peut s'empêcher de boiter. Dans les jours qui suivent il présente d'importants troubles de la vue, au point qu'il doit se faire lire le courrier par un secrétaire. Après quelques semaines, il récupère totalement la vision, sans avoir suivi de traitement particulier. Pendant les années 1825 et 1826, il signale à plusieurs reprises des taches noires flottant devant les yeux. Etant donné la durée brève de ces troubles, les médecins jugent que la vue n'est pas en danger. En octobre 1827, il constate qu'il voit double, chaque œil, écrit-il, "regardant pour son propre compte". En même temps, il éprouve des difficultés en prenant les escaliers et chute de plus en plus souvent, étant parfois incapable de se relever seul. Il constate une perte de la

sensibilité du bas du dos qui l'inquiète beaucoup. Il ne récupère pas totalement cette fois mais peut cependant se rendre en Italie en 1828. Il signale alors que, malgré un besoin pressant, il est parfois incapable d'uriner. Les médecins attribuent ces difficultés à "un rétrécissement des voies naturelles". En 1829 les troubles de sensibilité s'étendent à la face postérieure des cuisses et des jambes et Auguste d'Este perd parfois les selles. En 1830, il remarque qu'il est devenu impuissant. Jusqu'en 1843 son état reste plutôt stationnaire, caractérisé, écrit-il, par un engourdissement du siège et des cuisses surtout lorsqu'il s'assied, ainsi que par une perte de force dans les jambes et des troubles d'équilibre qui l'obligent à utiliser une canne. En septembre 1843, en conduisant son phaéton, il éprouve brusquement des vertiges et constate une perte de force quasi complète dans les jambes. Il réussit cependant à rentrer chez lui, mais on doit le sortir de la voiture et le porter dans sa chambre. En quelques semaines il récupère partiellement et, en janvier 1844, il est capable de marcher à nouveau une heure environ. En janvier 1845, il note que les mains donnent l'impression d'être restées trop longtemps dans l'eau chaude. En janvier 1846, il se plaint de mouvements involontaires dans les jambes, qu'il appelle spasmes, et de contractions très douloureuses des muscles des jambes et des pieds, l'empêchant parfois de dormir. Son journal se termine le 17 décembre 1846. Dans le dernier paragraphe, il fait état de vertiges et du fait que le pied gauche tombe et dévie vers l'extérieur. Il se déclare très satisfait d'une prothèse qui lui est alors prescrite. On ignore pourquoi Auguste d'Este interrompit brusquement ce rapport minutieux de ses infirmités ainsi que des nombreux traitements qui lui furent appliqués. Mais dans diverses lettres ultérieures, on apprend que son état se dégrade rapidement. La raideur des jambes l'empêche de marcher et il utilise une chaise roulante ou se fait porter par son domestique. En 1847, il passe la plupart du temps au lit et souffre beaucoup de spasmes musculaires douloureux. Il s'oblige encore à marcher quelques minutes, chaque jour, dans sa chambre et note scrupuleusement la réduction progressive de son temps de marche. En août 1848, quatre mois avant sa mort, l'écriture est devenue maladroite, les lettres sont de grande taille, irrégulières, déformées et traduisent sans aucun doute un tremblement de la main. Sir Auguste Frederick d'Este meurt en décembre 1848 sans que les raisons précises de sa mort ne nous soient connues. Il avait souffert pendant 26 ans d'une maladie mystérieuse à l'époque, diagnostiquée par les médecins en 1844 comme "paraplégie de forme passive dont la transition de l'état fonctionnel à l'état organique ne peut encore être confirmée". Cette "histoire clinique", comme il est dit dans le jargon médical, permet de poser rétrospectivement le diagnostic de SEP

et l'on y retrouve presque toutes les caractéristiques de la maladie telles qu'elles se présentent encore de nos jours, notamment l'existence d'un stress psychologique peu de temps avant l'apparition des premiers symptômes, l'évolution avec des périodes d'aggravation (poussées) suivies de rémission plus ou moins complète et la soudaineté de certaines "poussées".

Pendant que **Auguste d'Este** décrivait sa maladie en Angleterre, plusieurs cliniciens français tentaient de mieux connaître les maladies neurologiques provoquant des troubles de la marche et dont les plus importantes à l'époque étaient la syphilis nerveuse et la paralysie agitante (Parkinson). Quelques cas de SEP ont ainsi été observés et décrits vers 1830, mais sans leur donner cette appellation.

Jean Cruveilhier, anatomiste français ayant vécu au milieu du 19^{ème} siècle, fut le premier à décrire les lésions anatomo-pathologiques de la SEP et publiées en 1842 avec une corrélation à la clinique des lésions sur une jeune patiente à la symptomatologie médullaire avec des troubles de la déglutition retrouvant ainsi une lésion de la moelle épinière dans sa partie supérieure. Au même moment, en Angleterre, **Robert Carswell** décrit dans son Atlas une affection singulière de la moelle et de la protubérance accompagnée d'une atrophie, des régions pâles mais sans faire de corrélation entre la clinique et les résultats anatomo-pathologiques post mortem [301].

En 1849 le pathologiste germanique **Friedrich Von Friedrich** compléta la description clinique de la SEP faite par Cruveilhier en identifiant des symptômes spécifiques de la maladie : on définissait ainsi pour la première fois la notion de rémission et on décrivit le nystagmus comme un symptôme de la maladie (inclus plus tard dans la triade de Charcot). Avec le développement des techniques microscopiques en 1857, **Carl Rokitansky**, pathologiste travaillant à l'Institut de Pathologie de Vienne décrivait les lésions anatomo-pathologiques observées chez des patients atteints de SEP et qui étaient déjà dans la description de la démyélinisation.

En 1863 **Eduard Rindfleisch** rapporta une découverte majeure qui ouvrit la voie de la théorie inflammatoire impliquée dans l'étiologie de la SEP. Il observa en effet sur les préparations la présence de vaisseaux sanguins au centre de chaque lésion, suggérant que les vaisseaux traversant les foyers lésés (et même ceux passant par le parenchyme voisin encore intact) étaient

le siège d'une inflammation chronique et de cette constatation naquit la théorie que l'inflammation était probablement la cause de la démyélinisation.

C'est en effet **Jean Martin Charcot** et son école neurologique de la Salpêtrière à Paris qui baptiseront la maladie et la feront connaître quelques dizaines d'années plus tard (1868). Né en 1825, J.M. Charcot était une personnalité extraordinaire, non seulement dans le monde médical mais également artistique et littéraire. Ses dîners du mardi étaient fréquentés par des écrivains célèbres et des diplomates. Proust le décrit comme étant un des "princes de la science" dans son roman "A la recherche du temps perdu". Dans le domaine de la neurologie, il a décrit non seulement la SEP mais la sclérose latérale amyotrophique (qui porte son nom), les lésions articulaires non douloureuses observées dans la syphilis, certaines pathologies neurologiques vasculaires, et bien d'autres. Dans le cadre de la SEP, J.M. Charcot a eu le mérite de faire une synthèse des observations publiées avant lui et de les interpréter tant sur le plan clinique qu'anatomique. Il estime que la maladie a été correctement décrite pour la première fois en 1835 et considère que la lésion initiale est une destruction de la gaine des nerfs, lesquels par contre restent intacts. Il décrit également les réactions inflammatoires observées autour des vaisseaux sanguins, sous forme d'accumulation de petits noyaux cellulaires, mais il ne croit pas que, dans toute plaque, le point de départ soit précisément un vaisseau. Ce sera sa seule erreur. Il observe enfin les cicatrices laissées par les lésions anciennes, qui se traduisent par de petites taches grises et dures (sclérose) visibles à la surface de la moelle ou sur des coupes du cerveau. Il propose donc d'appeler cette maladie "sclérose en taches" ou "en îles".

Le terme "sclérose en plaques" semble avoir été utilisé pour la première fois par Vulpian dans une présentation de trois malades devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en mai 1866. Deux des trois cas présentés étaient d'ailleurs des malades de Charcot.

Dans sa description des symptômes cliniques, Charcot s'est beaucoup inspiré d'une de ses servantes, qui présentait trois symptômes particuliers : une élocution mal articulée (dysarthrie), des mouvements saccadés des yeux (nystagmus) et un tremblement des bras lorsqu'elle voulait prendre un objet (tremblement intentionnel). Charcot avait posé le diagnostic de syphilis de la moelle épinière, mais à l'autopsie il découvrit les "petites taches" typiques de la SEP et fit ainsi la première corrélation anatomo-clinique.

Il proposa donc de poser le diagnostic de SEP chez des malades qui présentaient l'association de ces trois symptômes, appelée par la suite "triade de Charcot". Il constata cependant assez vite que la SEP pouvait se manifester par d'autres signes. Il fut également le premier à attirer l'attention sur les formes bénignes de la maladie, qu'il appelait "formes frustes".

Quant à la cause de la maladie, Charcot admettait ne pas la connaître, mais notait l'existence de maladies aiguës, surtout infectieuses, dans les antécédents de ses patients. Il avait également remarqué que le début d'une SEP était parfois précédé d'un choc émotif, d'un chagrin ou d'une vive contrariété. Quoiqu'ayant parfois observé plusieurs cas dans une même famille, Charcot estimait que la SEP n'était pas héréditaire.

Au début du XXème siècle, on considérait que la SEP était presque certainement infectieuse, faisant suite à des maladies telles que la typhoïde, la scarlatine, la rougeole, etc... Très curieusement les cliniciens s'intéressaient bien davantage à la forme aiguë, souvent confondue avec les encéphalites virales mal connues à l'époque. Après les épidémies d'encéphalite pendant le premier quart du siècle, la distinction s'est faite progressivement et on a réalisé que la SEP aiguë était au contraire extrêmement rare.

Pour confirmer l'origine infectieuse, de nombreuses recherches d'un agent pathogène spécifique par inoculation chez divers animaux de substances diverses provenant de malades furent réalisées mais restèrent négatives. L'hypothèse d'une origine infectieuse commença donc à être mise en doute malgré l'affirmation d'une neurologue anglaise en 1930 qui déclarait avoir isolé un germe ultra-microscopique qu'elle appela "Spharula insularis" et qui fit grand bruit à l'époque.

Déjà en 1935 des chercheurs français avaient constaté des similitudes entre les lésions de la SEP et celles observées après des intolérances aiguës (anaphylaxie) suite à des "injections réitératives espacées d'albumines étrangères". Cependant, dans le Traité de Médecine française publié en 1949, on peut lire : "Il n'en reste pas moins qu'au point de vue de l'étiologie et de la pathogénie de la SEP, nous en sommes plus encore aux hypothèses qu'aux résultats certains".

Les avancées que connurent les sciences fondamentales notamment en biologie ont permis au début des années 40 de confirmer l'inflammation au niveau du LCR à l'électrophorèse en objectivant une augmentation des

gammaglobulines par rapport aux sujets témoins grâce aux travaux de **Kabat** en 1942 [203] suggérant une composante immunologique à l'origine de la démyélinisation associées aux connaissances sur l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) qui seront une voie extraordinaire ultérieurement dans l'étude des processus de démyélinisation mais aussi de contrôle ou de freinage de la destruction de la myéline.

En 1957 on pouvait lire dans un traité de neurologie : la conception d'une origine infectieuse et allergique se précise : le germe infra visible incriminé peut rester localisé dans les foyers extraneuronaux, jouant le rôle d'allergène, agent de réaction allergique et de phénomènes d'autosensibilisation dans l'intimité du système nerveux. Cette hypothèse fut à la base des deux grands courants thérapeutiques des années 60 en SEP : les traitements anti infectieux (terramycine notamment) et la cortisone dont on venait de découvrir les propriétés anti inflammatoires et anti allergiques.

Grâce aux techniques de la microscopie électronique, **John W. Prineas** en 1970 [350], montra la présence de lymphocytes et de plasmocytes au niveau des lésions et des macrophages et de la microglie autour des axones démyélinisés, confortant ainsi la théorie immune locale vis-à-vis d'un antigène inconnu.

Le diagnostic de la SEP a connu une avancée spectaculaire et ceci grâce à l'avènement de l'imagerie cérébrale, notamment la tomodensitométrie cérébrale durant les années 70 et plus tard l'imagerie par résonance magnétique nucléaire qui a véritablement bouleversé le diagnostic. Ainsi les descriptions de Young au début des années 80 suivies des travaux de **Grossman** [162] à Philadelphie qui utilisa le gadolinium comme produit de contraste confirmant la rupture de la barrière hémato encéphalique. Ceci fut plus tard utile dans l'identification des lésions actives et le suivi des malades. L'IRM est devenue un examen incontournable pour le diagnostic de la SEP ; c'est un élément capital puisqu'il est considéré comme élément attestant la dissémination spatiale mais surtout temporelle (axé sur une seule IRM comme outil de dissémination temporelle et spatiale dans les formes R-R).

Les critères diagnostiques de la SEP sont en perpétuel mouvement, ils ont connu une évolution spectaculaire : en 60 ans d'études modernes de la SEP, nous en sommes à la neuvième série de critères avec ceux parus en 2011

[342]. Le diagnostic de SEP peut être actuellement retenu après une première présentation clinique et une seule IRM.

III. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA SEP

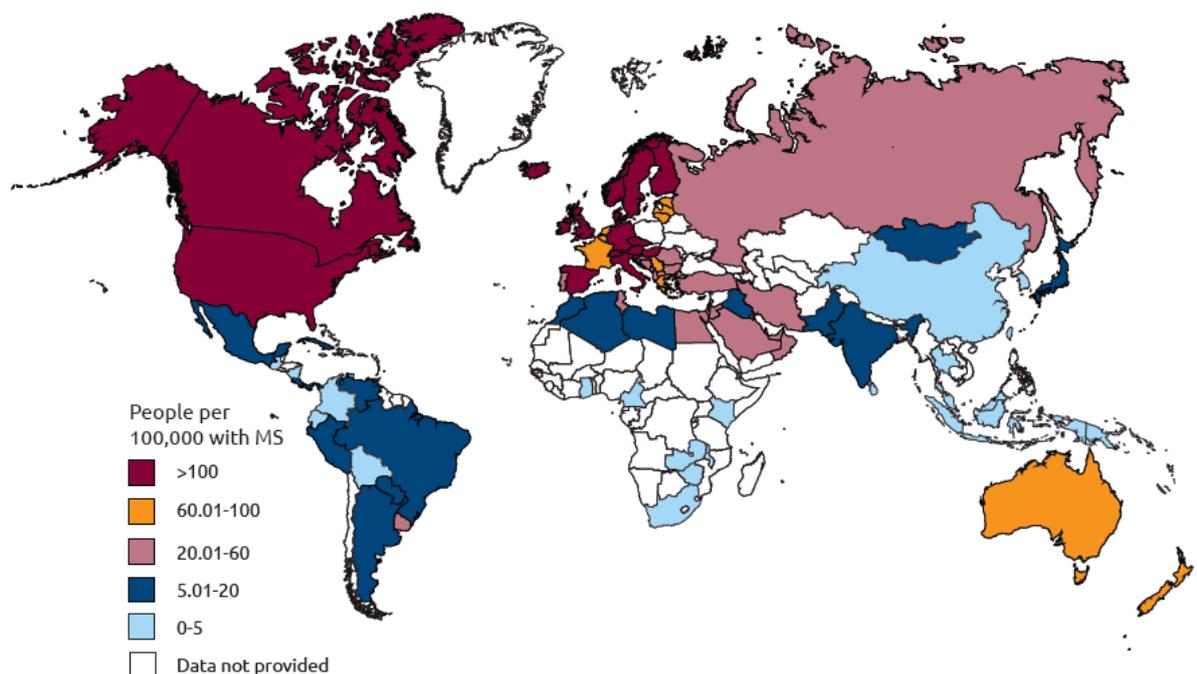
1- Prévalence de la SEP.

Selon Kurtzke, la prévalence de la SEP décroît dans chaque hémisphère lorsqu'on s'approche de l'équateur [228]. Kurtzke identifie en 1980 trois zones :

- une zone de forte prévalence (dite à haut risque, > 30/100.000) se situant au-dessus de 40° de latitude nord et 30° de latitude sud (nord de l'Europe, des Etats-Unis et du Canada, et sud de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande)
- Une zone de moyenne prévalence (5-30/100.000) englobant le sud de l'Europe et le pourtour méditerranéen ainsi que le sud des Etats-Unis et le nord de l'Australie
- Une zone de faible prévalence (<5/100.000) plus au sud (Asie, Amérique du Sud, Afrique).

Cette distribution géographique de la SEP dans le monde est en train de changer [299]. La prévalence a augmenté dans beaucoup de pays, notamment dans les pays situés dans les zones à faible risque, en particulier les pays du moyen orient et de l'Afrique du nord. L'Algérie appartient à une zone de risque moyen [105 ; 28].

PREVALENCE BY COUNTRY (2013)



8
www.atlasofms.org, MSIF 2013.

2. Incidence de la SEP

L'incidence de la SEP varie d'un pays à l'autre, et peut changer avec le temps. Dans de nombreux pays, l'incidence semble augmenter, soit parce que le diagnostic est fait plus facilement grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), soit à cause de l'environnement ou de facteurs socioéconomiques, tels que l'amélioration des conditions de vie, le développement des soins ou grâce à un recensement épidémiologique de meilleure qualité.

3-Evolution de l'incidence et de la prévalence mondiales

Indépendamment ou non de la latitude, la prévalence et l'incidence de la SEP augmentent dans de nombreux pays du monde. Cette constatation a été faite dans la majorité des pays d'Europe [3], en Amérique du nord, et les pays du moyen orient et d'Afrique du nord [181] et dans d'autres pays, notamment en Amérique du sud.

A l'intérieur de différents pays, un gradient de latitude est également mis en évidence [141].

En France, la prévalence de la maladie est de 94,7 pour 100 000 habitants et l'incidence est de 7,5 pour 100 000 habitants par an. La prévalence et l'incidence sont supérieures dans le Nord-Est de la France par rapport aux régions du Sud et de l'Ouest [140].

Il est à noter que la prévalence varie selon les flux migratoires : le risque de développer une SEP chez les migrants est celui de la population du pays d'origine si la migration a lieu après l'âge de 15 ans. Ce risque est identique à celui de la population du pays d'accueil si la migration a lieu avant cet âge. Ces données fournissent des arguments en faveur du rôle de facteurs environnementaux dans la genèse de la SEP [140].

L'augmentation de la SEP peut être liée aux méthodes différentes utilisées dans les études, à un meilleur recensement des cas, à une meilleure connaissance de la SEP par les médecins, à l'amélioration des critères diagnostiques qui permet un diagnostic plus précoce et la détection de formes bénignes, à l'amélioration de la qualité des soins des patients et son association à une espérance de vie plus longue.

4-Le gradient de latitude remis en cause ?

Une méta-analyse de Koch-Henriksen en 2011 [218] montre que les taux de prévalence et d'incidence ont augmenté dans la plupart des pays, cependant la variation du gradient de latitude de l'incidence de la SEP en Europe et au nord des Etats-Unis n'a pas été confirmée. Par contre, le gradient de prévalence est préservé. L'explication serait que l'estimation de l'incidence dépendrait uniquement d'un recensement complet des cas sur une période courte, alors que la prévalence nécessite un recensement complet sur une longue période. Les facteurs ayant contribué à la disparition du gradient sont les erreurs d'inclusion dans les pays européens du sud, les biais de sélection dus à une impression a priori de la fréquence de la maladie, une validité pas toujours exacte des diagnostics dans les études historiques, un manque de standardisation sur une population adéquate sachant que le pic de prévalence de la SEP est à 50 ans, alors que celui de l'incidence est à 30 ans. Les modifications de l'environnement pourraient avoir contribué à l'atténuation du gradient d'incidence.

5- La SEP en Afrique du Nord et au Moyen- Orient

Les pays du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord sont situés dans une zone à risque faible ou modéré pour la SEP, [62]; cependant, des études récentes suggèrent une augmentation modérée de la prévalence et de l'incidence dans ces régions, notamment chez les femmes [114 ; 7]. En Algérie, la première

étude épidémiologique a été faite par Boukhilif Chaouch en 1983 [52]. Il s'agissait d'une étude hospitalière faite à Alger qui a porté sur 218 patients atteints de SEP selon les critères de Schumacher, la prévalence était estimée à 9 pour 100 000 habitants avec un sex-ratio femme/homme inférieur à 1 (88 femmes pour 130 hommes).

En 2005, une étude hospitalière [105] a estimé le taux de prévalence dans la commune de Blida à 12.5 pour 100 000 habitants, le sexe ratio (F/H) à 1.8, l'âge moyen de début était de 24 ans, la SEP RR était observée dans 70% des cas. Une deuxième enquête a été faite dans la même ville quatre ans plus tard (en 2009), elle a montré une nette augmentation de la prévalence qui était estimée à 20 pour 100 000 habitants.

A Tlemcen dans l'ouest algérien, la prévalence a été estimée à 26.6 pour 100 000 habitants [28], avec un sex-ratio (F/H) à 1.84, la forme rémittente était la plus fréquente (70.8%) .

A Alger dans une étude hospitalière 307 patients ont été signalés comme atteints de SEP [174]. La plupart des patients ont présenté des symptômes moteurs (73,6%); La SEP RR a été observée dans 61,9%, secondaire progressif en 19,5%, progressive primaire Chez 18,6% des patients.

En Tunisie, Benhamida et al., en 1977 [41] ont rapporté une étude portant sur 100 cas de patients atteints de SEP, le taux de prévalence était faible à 3.34 pour 100 000 habitants, le sex-ratio était à 1:1 , les formes rémittentes et progressives représentaient 50 % chacune avec fréquemment un début par des signes cérébelleux. Une étude a été réalisée à Kelibia estimant l'incidence à 1.3 / 100000/ an [14]. Dans une étude multicentrique basée en Tunisie, 437 patients atteints de SEP ont été inclus. La forme RR a été observée chez 91% des patients, la forme Progressive chez 9%. Les symptômes les plus fréquents étaient moteurs (28%), névrite optique (20%) et un dysfonctionnement sensoriel (16%) [405].

Les travaux d'une étude multicentrique ont été communiqués lors des journées de Neurologie de langue française (JNLF) en 2011 [156] . Cette étude s'est intéressé aux patients suivis pour SEP dans cinq centres hospitaliers (Tunisie – Algérie – Maroc). Le nombre total des patients était de 925, la prévalence était de 20 pour 100 000 habitants, le sex-ratio F/M était de 2.15, la forme rémittente récurrente était la plus fréquente (67% des cas). Il n'y avait pas de différence significative entre les trois pays

Au Maroc, plusieurs études ont été réalisées mais, aucune n'a estimé la prévalence et/ou l'incidence. En 1980 une étude de cas a été faite par Al - Zemmouri et al. , 1980 [9], l'âge moyen de début était relativement jeune (23 ans) le sex-ratio était à 1 et la forme progressive primaire semblait être fréquente (42,8%) . Dans une étude faite par Aniba et al. en 2004[16], l'âge

moyen de début de la maladie était tardif (compris entre 36 et 40 ans), avec un sex-ratio (F/H) à 2, la forme progressive primaire constituait 57% des cas selon les auteurs. D'autres études descriptives portant sur des cohortes de patients ont été communiquées lors du congrès mondial de Neurologie en 2011 [1 ; 39].

Dans certaines études françaises, la SEP a été étudiée chez les patients vivants en France et dont l'origine est l'Afrique du nord. Pour Jeannin et al. en 2004 [198], une naissance en France ou une migration précoce sont corrélées à un âge de début précoce de la maladie et une migration tardive est corrélée à un début tardif. Pour Debouverie et al. en 2007 [98] et Sidhom et al. en 2017 [404], la SEP chez les patients originaires d'Afrique du nord semble avoir un profil évolutif plus sévère avec des scores EDSS à 3 et à 6 plus rapidement atteints, comparativement à la population régionale de référence.

IV : Etiologies de la SEP

A - Facteurs génétiques

La SEP n'est pas une maladie héréditaire, mais il existe un terrain de susceptibilité à la maladie. Le taux de concordance pour la maladie est plus élevé chez les jumeaux vrais (15-25%) que chez les faux jumeaux (3-5%), même si ce taux est très variable d'une étude à l'autre [298]. Lorsqu'un individu a un parent au premier degré atteint de SEP, le risque relatif qu'il en soit atteint est de 20 à 40 fois plus élevé que celui de la population générale [366].

Ces facteurs génétiques ne sont pas responsables à eux seuls de l'augmentation du risque pour les frères et les sœurs d'un malade car ils sont associés également à des facteurs environnementaux. [298]. Il est aussi intéressant de remarquer qu'il existe des familles qui présentent un nombre élevé de malades atteints de SEP [45].

Cependant, plus récemment, une étude a estimé que le rôle de l'hérédité dans les causes de la SEP n'est que de 5% [427].

B – Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux jouent un rôle important dans la physiopathologie de la sclérose en plaques. Ces facteurs peuvent en fait avoir une base immunitaire et également interagir avec les loci génétiques de risque.

L'impact de l'environnement sur les causes de la SEP est aujourd'hui reconnu, notamment par [292] :

- les différences d'incidence et prévalence de la maladie selon la latitude, appelé gradient de latitude [227] : la prévalence augmente de 20 fois de l'équateur aux zones de latitude 59° nord [409].
- l'effet des migrations de population sur la prévalence de la maladie.
- l'augmentation du nombre de SEP au cours des dernières décennies avec un sex-ratio femme/homme plus important.

1- La Vitamine D

Un facteur de risque largement étudié est la déficience en vitamine D [86]. Bien que, pas encore avérée être un facteur de risque modifiable, plusieurs études l'ont mis en cause comme un acteur important dans l'immunopathologie. Cette carence peut être le résultat d'une faible exposition au soleil, ce qui, à son tour témoigne du rôle de la variation géographique longitudinale, du mois de naissance, et exposition maternelle [256 ; 103]. En outre, on a montré que les rechutes se produisent le plus souvent pendant les périodes où l'exposition au soleil est basse, à savoir en hiver [442]. Des études répétées ont également indiqué que de faibles niveaux de vitamine D sont un facteur prédictif précoce de progression de la maladie et de risque de rechutes [20]. On ne sait pas si cela représente une véritable source de risque accru ou plutôt tout simplement un épiphénomène et un biomarqueur des personnes susceptibles. Les cellules T expriment également des récepteurs de vitamine D, qui peuvent entraîner une activité anti-inflammatoire. Cette expression du récepteur dans les cellules augmente avec l'exposition à la vitamine D3, ainsi que des populations des cellules T [87] et les cellules T régulatrices CD4 + CD25+. En fait, les cellules T semblent être en mesure de convertir la vitamine D en sa forme biologiquement active. La vitamine D induit également une sécrétion des cellules de l'IL-10 et inhibe la production des cellules l'IL-6 et IL-17. Les patients ayant des gènes de réponse immunitaire à la vitamine D ont une activité lésionnelle faible probablement en rapport avec des taux élevés de vitamine D. Ces éléments soi-disant de réponse se trouvent dans le contenu des régions de susceptibilité génétique, indiquant que ces cibles moléculaires pourraient afficher une liaison avec les régions de la vitamine D. Ainsi, la vitamine D peut agir au niveau moléculaire pour modifier le processus pathogène conduisant à l'activité de la maladie.

2- Facteurs de risque infectieux

2.1- le virus d'Epstein-Barr (VEB)

La Preuve d'une exposition antérieure à l'EBV est plus communément présente que dans la population générale avec près de 100% de séropositivité sérique de l'EBV chez les patients atteints de SEP [230]. En outre, les rechutes sont en

corrélation avec l'augmentation des titres d'anticorps anti EBV dans le LCR. Il y a également une augmentation des lymphocytes T CD8+ spécifiques à EBV dans le LCR dès le début de la maladie [199]. La progression de la SEP coïncide également avec une réactivation de l'EBV chez les femmes [195]. La recherche à partir d'un centre unique a identifié que la plupart des cellules B dans la substance blanche, les méninges, et structures ectopiques du follicule méningé abritent un EBV latent [400]. Cette conclusion controversée, cependant, n'a pas été vérifiée par d'autres études [389 ; 399]. En outre, les cellules B infectées par l'EBV conduisent à l'activation et à l'expansion des populations de Cellules T auto réactives [325]. La réduction de la mémoire de l'activité des cellules T CD8 + peut expliquer l'absence de la suppression normale de ces cellules B [343]. Le mécanisme peut impliquer la stimulation de cellules B à présenter les antigènes de la myéline, conduisant les cellules T CD4 + à développer la réactivité à ces antigènes de la myéline. Les cellules B peuvent alors devenir chroniquement activées aussi bien après l'expression de protéines latentes EBV fonctionnant comme une costimulation des stimuli [267; 363].

2.2- les autres virus comme celui de la rougeole, des oreillons, de la rubéole, le HSV-1 ou le VZV ne semblent pas augmenter le risque de développer la SEP [19]. Le CMV et le VZV peuvent en fait avoir un effet protecteur chez les adultes et les enfants [266 ; 454]. Alors que le HSV- 1 peut ne pas être globalement pertinent, le risque peut dépendre de la présence de l'allèle HLA-DRB1 * 15 [454]. La présence et la persistance des anticorps contre ces virus attestent que la réponse polyclonale intrathécale est due à une stimulation excessive des cellules B.

2.3- les Vaccins

La sclérose en plaques étant une maladie immunologique, il est légitime de se poser la question de l'impact des vaccins sur le déclenchement et l'aggravation de la maladie. De nombreuses études ont analysé l'imputabilité de certains vaccins dans la SEP et ont permis de montrer que la plupart des vaccins standards ne semble pas être à risque de déclencher une SEP ou de l'aggraver (tétanos, diphtérie, rougeole-oreillons-rubéole, poliomyélite, BCG, grippe). Le récent vaccin HPV n'a pas montré d'association avec la SEP [293].

Le vaccin contre la fièvre jaune est déconseillé en raison d'un risque d'augmentation des poussées [293].

La vaccination contre l'hépatite B a longtemps fait débat, aussi bien chez les patients atteints de SEP que dans la population générale. De nombreuses études ont été menées et toutes concluent à l'absence de relation entre la

vaccination contre l'hépatite B et la SEP : il n'y a pas d'augmentation du risque de développer une sclérose en plaques après une vaccination contre l'hépatite B [293]. En 2003, la Haute Autorité de Santé (HAS) en France a publié des recommandations mettant en avant l'absence « d'arguments en faveur de l'existence d'une association entre la vaccination et la SEP. La HAS recommande fortement la vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons, les enfants et les adultes à risque élevé.

3 -le Tabac

De nombreuses études ont également montré que le tabac contribue à la progression de l'invalidité chez les personnes atteintes de SEP.

La fréquence du tabagisme, la durée, l'histoire antérieure, et l'exposition passive ont montré, de manière indépendante une corrélation avec le risque de développement de la SEP [176]. Les fumeurs actifs connaissent également une activité plus élevée de la maladie et une progression plus rapide [378]. Cela peut être médiée par l'activation et la polarisation de la microglie, un plus grand nombre de production de cellules d'IL-17 et IL-22 ainsi qu'une diminution du recrutement de cellules T régulatrices Foxp3 +, conduisant finalement à une augmentation de la démyélinisation [88]. Les études trouvant une association génétique entre le tabagisme et la SEP n'ont pas été corroborées [407]. Néanmoins, deux études récentes ont noté que l'absence du protecteur HLA-A * 02 et la présence de l'allèle de HLA-DR15 confèrent une augmentation du risque chez les anciens et actuels fumeurs [175]. Une autre étude récente a impliqué la latitude et les années de tabagisme comme un facteur de risque chez les femmes [313]. L'agent causal de ce risque accru est probablement dû à la toxicité supplémentaire de composants trouvés dans les cigarettes, plutôt que la nicotine [144]. La nicotine semble avoir un effet neuroprotecteur chez les modèles d'EAE de souris. Quelle que soit les éléments contenus dans le tabac exerçant la plus grande influence, ils semblent promouvoir la cytotoxicité cellulaire, l'activation immunitaire, la production de cytokines pro inflammatoires, et l'augmentation du stress oxydatif [238]. Avec l'effet le plus direct sur le poumon, le tabagisme semble induire un état pro-inflammatoire qui active et déclenche les cellules T réactives à la myéline.

4- le micro biome intestinal

Le travail dans les EAE a suggéré un lien entre les bactéries de l'intestin et le risque de développement et la gravité de la SEP [38]. Ces bactéries peuvent polariser les réponses Th et donc affecter la susceptibilité de la maladie [428], éventuellement en mobilisant les cellules T-régulatrices [453]. Les souris

traitées avec des antibiotiques par voie orale afin d'éliminer les bactéries intestinales ou dans des conditions exemptes de germes élevés sont résistantes au développement de EAE. Cependant, certaines espèces bactériennes, peuvent soit protéger soit aggraver le développement de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) [322].

Les infestations helminthiques en particulier, comme la trichinose humaine, semblent supprimer les réponses immunitaires de l'hôte et jouent un rôle protecteur dans la SEP active. Les facteurs alimentaires tels que le lait, la graisse et la viande peuvent modifier la flore intestinale et affectent à leur tour le risque de SEP [268]. Une théorie suggère que l'inflammation de l'intestin conduit à la rupture de la barrière et l'augmentation de la perméabilité intestinale qui expose le système aux antigènes du microbiome ou epitopes [310]

5- Hygiène

Ces dernières années, est apparue une théorie mettant en avant qu'une meilleure hygiène (voire même une hygiène excessive) pourrait favoriser l'émergence de maladies auto-immunes telles que la SEP. En effet, JF Bach a notamment constaté que l'incidence des maladies infectieuses déclinait alors que celle des maladies auto-immunes augmentait (Figure 1)

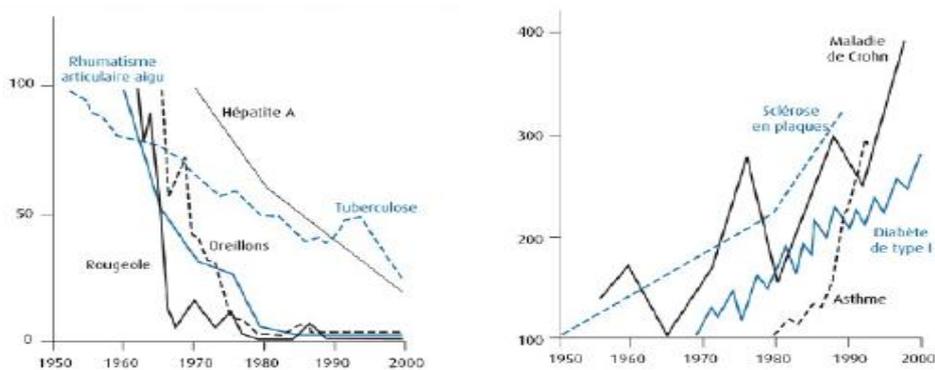


Figure 1 Incidences des maladies infectieuses et auto-immunes au cours du temps (d'après JF Bach) | (Brassat D., 2010)

V- PHYSIOPATHOLOGIE

La SEP est une maladie auto-immune chronique du SNC de mécanismes complexes dont l'origine reste encore mystérieuse malgré les progrès importants réalisés dans les domaines de l'immunologie, de la biologie cellulaire et de la génétique. L'étude anatomopathologique des lésions de SEP est indispensable pour mieux comprendre la physiopathologie de cette affection.

La figure 2 montre l'aspect d'un neurone normal avec sa gaine de myéline ; la figure 3 montre l'atteinte de la myéline et de l'axone dans la SEP.

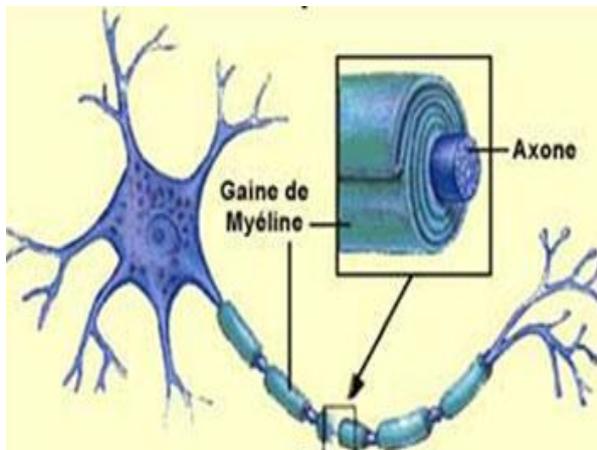


Figure 2 : Structure d'un neurone avec gaine de myéline (<http://www.gsep.fr/sclerose.html>)

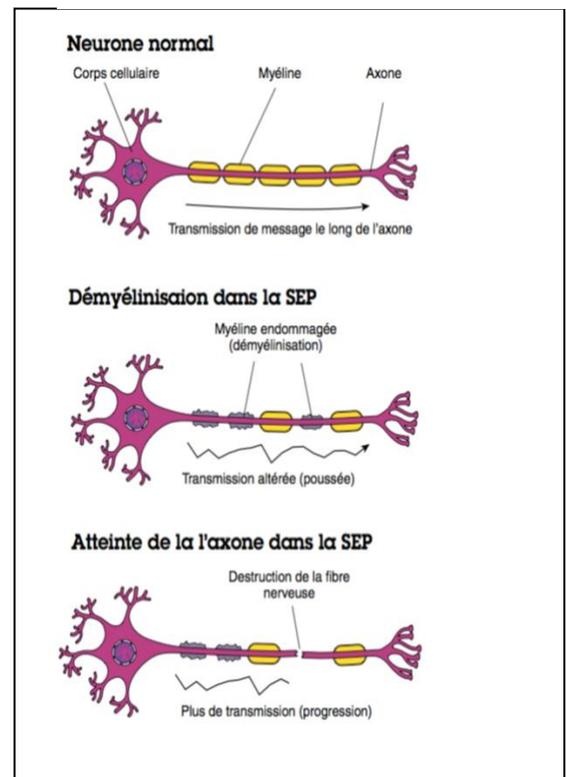


Figure 3: Atteintes des neurones dans la SEP (https://www.arsep.org/library/media/other/cellules_souches_-_patients.pdf)

Les caractéristiques pathologiques de la SEP sont l'inflammation, la démyélinisation, la remyélinisation, la neurodégénérescence et la formation de cicatrices gliales, qui se produisent soit focalement soit de façon diffuse dans la substance blanche et grise de l'encéphale et de la moelle épinière (Figure 4, p 23), [233]. Ces caractéristiques pathologiques sont présentes dans les deux formes cliniques de SEP RR et SEP SP, ainsi que dans la forme Primaire progressive (PP), bien qu'elles varient au fil du temps à la fois quantitativement et qualitativement entre ces trois formes de sclérose en plaques et chez les personnes ayant la même forme (figure 5, p 24).

1- Anatomopathologie

Jean Martin Charcot, au siècle dernier, avait mis en évidence la démyélinisation et avait même posé la question de la remyélinisation dans

certaines lésions. Il constate également un certain degré de perte axonale. Il souligne que le processus pathologique ne touche pas uniquement la substance blanche mais s'applique aussi à la substance grise, toutefois l'atteinte du cortex reste rare. James Walker **Dawson**, en 1916, décrit la séquence classique des lésions allant des plaques actives avec destruction myélinique contenant des débris lipidiques, aux plaques anciennes dépourvues de myélines et associées à une cicatrice gliale composée par l'hyperplasie astrocytaire. Il décrit également les plaques remyélinisées « shadow plaques ». A la même époque Rindfleisch notait la présence d'infiltrats cellulaires péri vasculaires des lésions aiguës et a été le premier à émettre l'hypothèse de la théorie vasculaire suggérant la nature inflammatoire de la maladie qui continue à être actuellement l'hypothèse principale.

Les différents types de lésions observées dans le parenchyme cérébral sont : des lésions aiguës / actives, chroniques actives, chroniques inactives [234]. Cette classification n'a pas de rapport avec la clinique et on peut donc observer des lésions aiguës chez des patients ayant une forme progressive, comme on peut observer des lésions chroniques chez des patients ayant une forme rémittente de SEP.

Sur les séries d'autopsies, la lésion chronique inactive est la plus fréquemment retrouvée, elle est caractérisée par une perte de la myéline, avec un bord bien délimité par rapport au tissu adjacent, la présence diffuse de macrophages, une absence ou une rareté de l'infiltration lymphocytaire péri vasculaire ou intra parenchymateuse. La taille des lésions est variable, elle est le siège d'une importante astrogliose. Les macrophages infiltrants ne contiennent pas, le plus souvent, des débris myéliniques intra cytoplasmiques. Les lésions aiguës ont un bord souvent flou et sont caractérisées par une perte de la myéline avec une importante infiltration péri vasculaire de cellules mononuclées (lymphocytes T, CD4 ou CD8+, lymphocytes B, quelques plasmocytes). La lésion est très infiltrée de macrophages pleins de débris myéliniques. Au sein de la lésion, les axones apparaissent nus avec une gaine de myéline fine, suggérant une remyélinisation précoce. La perte des oligodendrocytes est variable, dans le centre de la lésion, une préservation des oligodendrocytes est possible. L'atteinte axonale est souvent observée avec des axones sectionnés ou ballonisés [440]. La réaction astrocytaire est intense et précoce avec des astrocytes hypertrophiques englobant parfois les oligodendrocytes. Quant à la lésion chronique active, elle semble moins bien définie, son centre a les caractéristiques d'une lésion inactive et sa périphérie les caractéristiques d'une lésion active.

Une classification neuropathologique a été proposée récemment par Luchinetti : dans une étude immuno histopathologique de lésions démyélinisantes actives de SEP à partir de 83 cas (51 biopsies et 32 autopsies), Luchinetti et al [258] ont identifié 4 patterns pathologiques distincts : les 4 patterns contenaient un

infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes T et de macrophages. Le type le plus commun (pattern II : 58%), caractérisé par le dépôt d'immunoglobulines et du complément. Le pattern I (15%) a été caractérisé par des macrophages-associé à une démyélinisation. Dans les patterns I et II, il y avait une perte de la myéline et de l'ensemble des protéines testées (MOG, MBP, PLP et MAG) avec une préservation des oligodendrocytes. Dans les patterns III et IV, la démyélinisation était présente en raison d'une oligodendrogliopathie. Le pattern III a été différencié du pattern IV par une perte préférentielle de la myéline associée à une glycoprotéine. Schématiquement certains types lésionnels suggéraient une démyélinisation médiée par les immunoglobulines et le complément, alors que dans d'autres cas, l'apoptose des oligodendrocytes est à l'origine de la démyélinisation secondaire. Les auteurs ont mis l'accent sur la grande hétérogénéité lésionnelle d'un patient à l'autre, mais d'une homogénéité lésionnelle chez un même patient, ce qui suggère que la SEP pourrait avoir de multiples mécanismes pathogènes. Cependant, les résultats de cette étude étaient contestés par l'étude de Prineas en 2012 d'une autre série d'autopsie de 12 patients avec SEP récurrente-rémittente (RRMS), décédés à la suite d'une poussée aiguë [351]. Chez la plupart des cas, dont 1 patient mort 17 heures après une poussée, les lésions étaient caractérisées par une vaste apoptose des oligodendrocytes avec des gaines de myéline intactes et un léger infiltrat inflammatoire. Les auteurs ont conclu que les lésions du pattern III représentent un stade précoce avant l'inflammation et la démyélinisation. D'autres études récentes de biopsies [257] ont montré la présence de lésions au niveau du cortex associées à une inflammation méningée chez 81% des patients atteints de SEP dès le début de la maladie.

Ces données suggèrent que les lésions corticales peuvent se voir dans les formes aiguës de SEP et pas seulement dans les formes progressives, et peuvent contribuer à la déficience cognitive et au handicap irréversible [257]. Cependant, certaines études de biopsie et d'autopsies sont susceptibles par le biais de la sélection de donner des résultats non représentatifs d'une SEP typique.

1.1-L'atteinte axonale, connue depuis longtemps, est considérée comme survenant tardivement au cours de l'évolution de la maladie, en rapport avec la perte du soutien trophique assuré par les fibres myéliniques, ceci est en partie vraie, cependant, des constatations neuropathologiques ont montré, à la fin des années 1990 [440], des atteintes axonales dans les lésions aiguës au sein de la substance blanche. L'atteinte axonale aiguë est en rapport avec l'inflammation (reflétée par la présence de cellules T CD8 +et de macrophages). Dans la majorité des cas l'atteinte axonale est corrélée à l'intensité de la démyélinisation, mais plusieurs travaux plaident en faveur d'une réponse immunitaire directe dirigée contre des antigènes axonaux.

1.2- Inflammation

L'inflammation est toujours présente à tous les stades de la sclérose en plaques [139]. Les lésions inflammatoires chez les patients atteints de SEP sont constituées d'infiltrats péri vasculaires et parenchymateux de lymphocytes et de macrophages [352]. Les cellules T CD8 + sont présentes en plus grand nombre que d'autres sous-ensembles de lymphocytes T, de cellules B ou de cellules plasmiques [139 ; 24] dans les lésions actives, qui dominent dans le stade de la SEP récurrente-rémittente. Un faible nombre de cellules T sont présentes sur les sites des lésions tissulaires initiales pendant la phase pré-phagocytaire de la formation de lésions [31] et les lésions des tissus en cours sont associées à une infiltration de macrophages et/ ou à l'activation de résidus de microglie [354]. L'Invasion de la majorité de ces cellules inflammatoires dans le tissu se produit après la destruction initiale de la myéline [269 ; 179]. Cette observation suggère que deux types d'inflammation différents se produisent dans des plaques actives: la réponse initiale, consiste principalement en cellules T CD8 + avec une activation micro gliale abondante; et dans un second temps un recrutement des lymphocytes T, des lymphocytes B et des macrophages à la suite de la destruction de la myéline. L'Inflammation au stade de la SEP récurrente-rémittente est secondaire à l'infiltration de cellules inflammatoires dans le SNC, à travers une barrière hémato-encéphalique (BHE) endommagée. Ceci a été démontré par le rehaussement des lésions par le gadolinium à l'IRM [162 ; 287 ; 143]. Dans la SEP PP et SP, la démyélinisation active et la neurodégénérescence sont invariablement associées à l'inflammation [139]. Cependant, la relation entre l'inflammation et les altérations de la barrière hémato encéphalique (BHE) est moins évidente que dans la SEP RR [184]. D'abord, une légère altération de la BHE, indiquée par une fuite pathologique de protéines sériques, peut se produire en association avec des lésions chroniques, indépendamment de la présence ou l'absence d'infiltrats inflammatoires [184; 231]. Cependant, l'ampleur des dégâts de la BHE est trop limitée pour être détectée par le gadolinium à l'IRM. Le processus inflammatoire dans le cerveau des patients atteints de SEP PP ou SP devient également, au moins en partie, dissociée des dommages de le BHE, et des infiltrats inflammatoires sont fréquemment rencontrés autour de petites veines et veinules sans signes de perte de l'intégrité de la BHE [231]. Dans les parties du tissu conjonctif du cerveau, telles que les méninges et les grands espaces de Virchow-Robin, de grands agrégats de cellules inflammatoires ont été observés, qui présentent des caractéristiques structurales des follicules lymphatiques (figure 4), tels que les lymphocytes T et B des zones germinales et la présence de cellules folliculaires dendritiques [401 ; 187]. Cette observation montre que la maladie progresse, et

l'inflammation devient partiellement compartimentée derrière une BHE intacte.

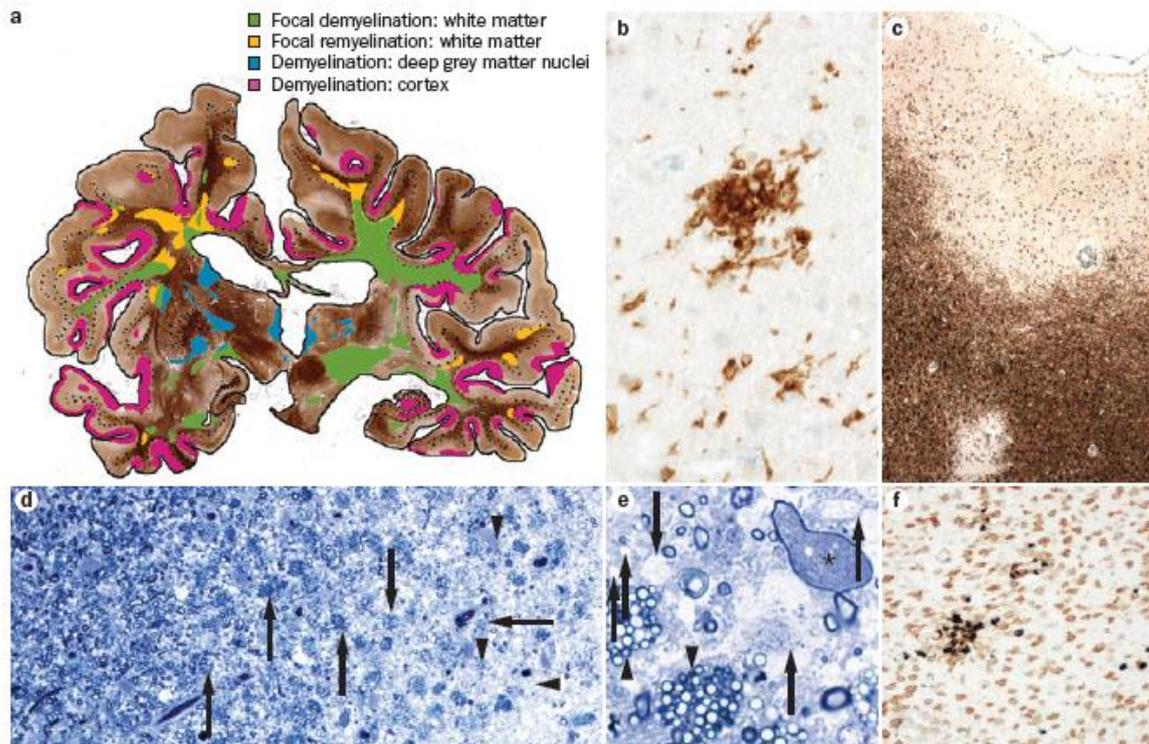
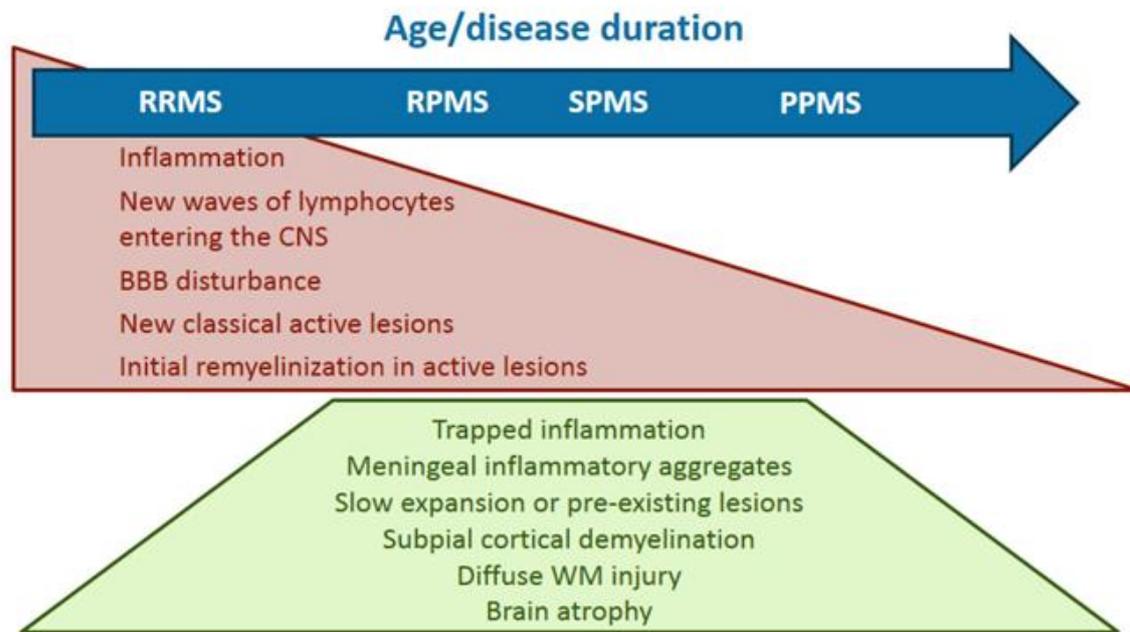


Figure 4 (d'après Lassmann 2012, nature [314] | Pathologie cérébrale caractérisée dans la sclérose en plaques progressive secondaire. a | Coupe du cerveau immunocoloree pour la protéine protéolipidique. Les zones colorées indiquent les emplacements de différents types de lésions. Une atrophie marquée avec dilatation des ventricules cérébraux et des espaces externes du liquide céphalo-rachidien est également évidente. b | Matière blanche d'aspect normal avec activation microgliale et nodule microglial, révélée par immunocoloration de la p22phox (brun). c | L'immunocoloration des protéines protéolipides (brun) révèle une large bande de démyélinisation subpiale associée à une petite lésion démyélinisante intracorticale (régions pâles). d | Image de faible puissance de la lésion de la substance blanche démyélinisante active, montrant des macrophages avec des produits de dégradation de la myéline (flèches) et une gliose réactive (pointes de flèches). e | Une image à plus fort grossissement montre des lésions actives en (d) révèle des axones démyélinisés (flèches), des macrophages avec des débris de myéline (têtes de flèches) et des axones dystrophiques (astérisque) dans la gaine de myéline. f | Un immunomarquage double pour la p22phox et la CD8 montre une microglie activée (brune) et des lymphocytes T (noirs) s'accumulant dans les manchons périvasculaires et dispersés dans la lésion.

Differences in Inflammation Between Early and Progressive MS



Lassmann H, et al. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:647-656.

Figure 5. Inflammation dans la SEP RR et SEP PP

1.3- Plaques focales de démyélinisation

Les plaques focales de démyélinisation sont la caractéristique pathologique du diagnostic de SEP [233]. Dans le cerveau, ces plaques sont présentes dans la substance blanche et grise à tous les stades de la maladie. Cependant, dans la SEP progressive, la pathologie change en termes quantitatifs de lésions nouvelles et actives de la substance blanche pour ralentir l'expansion des lésions préexistantes, ce qui conduit à une démyélinisation corticale prononcée associée à une vaste lésion diffuse tout au long d'une substance blanche et grise d'apparence normale (Figure 4). En conséquence de ce changement, les patients peuvent présenter un mélange de types de lésions : lésions actives classiques, lésions lentement expansives, lésions inactives et plaques d'ombre de remyélinisation ou « shadow plaques ». Les types de lésions présentes dépendent du stade de la sclérose en plaques, de la vitesse de développement de la plaque, et de l'étendue de la remyélinisation. La lésion axonale est plus prononcée dans les zones actives des lésions actives classiques, et l'étendue des lésions axonales est en corrélation significative avec le nombre de lymphocytes et les microglies activées dans les tissus environnant [120; 232]. Cette constatation suggère que la lésion axonale est

vaste, même dans les premiers épisodes de SEP RR [46]. Cependant, dans la phase progressive de la SEP, les lésions axonales se produisent également dans la zone active des lésions d'expansion lente, et même au sein de leur centre inactif [220].

Les plaques focales de démyélinisation ne se limitent pas à la substance blanche, mais sont également présentes dans le cortex et dans les noyaux gris centraux [324 ; 69]. Dans les premiers épisodes de la SEP RR elles sont (comme les lésions de la substance blanche) associées à une inflammation profonde, composée d'infiltrats inflammatoires péri vasculaires, d'une dispersion des lymphocytes à travers le tissu, de macrophages et d'une activation micro gliale [257]. En outre, les dommages et la perte de neurones, des axones et des synapses sont plus prononcés à un stade précoce des plaques corticales que dans celles survenant au cours de la phase progressive de la maladie [257 ; 229]. Les lésions corticales sont les plus abondantes dans la phase progressive de la SEP, au moment où elles sont plus importantes dans les couches corticales sous piales [229] et, lorsqu'elles sont actives, elles sont liées à l'inflammation focale dans les méninges (infiltrats de cellules T et des cellules B [187]. La démyélinisation active et la neurodégénérescence sont associées à une activation microgiale [263 ; 48]. Ce type de pathologie, en même temps que l'accumulation caractéristique des lésions dans les sillons corticaux, suggèrent que la lésion tissulaire active est entraînée par un facteur soluble produit par des agrégats inflammatoires méningés. Ce facteur diffuse dans le cortex et induit une démyélinisation et une neurodégénérescence, soit directement, soit indirectement par l'activation microgiale [187 ; 229]

1.4-Lésions diffuses et globales

Outre des lésions focales, l'étude du cerveau des patients atteints de SEP montre également des changements diffus et globaux, y compris l'inflammation généralisée, l'activation de la microglie, la gliose astrocytaire, la démyélinisation légère et la perte axonale dans la substance blanche d'apparence normale [229], la perte généralisée du volume des tissus est également observée dans le cortex d'apparence normale [455]. Ces changements entraînent une vaste atrophie cérébrale avec une dilatation des ventricules.

1.5-Mécanismes pathogéniques sous-jacents de la SEP

De nombreux et différents composants de l'immunité adaptative et innée induisent une démyélinisation, une mort des oligodendrocytes, des lésions axonales ou des lésions neuronales chez les patients atteints de SEP, incluant l'antigène spécifique des cellules T cytotoxiques, [391 ; 303] et les auto-

anticorps dirigés contre les antigènes neuronaux et gliaux [245 ; 271]. En outre, les gaines de myéline sont particulièrement vulnérables à des produits non spécifiques libérés par les macrophages activés et par la microglie, tels que les cytokines cytotoxiques, les excitotoxines ou de réaction oxydative ou à l'oxyde nitrique, provoquant une destruction des tissus. Dans les lésions hautement inflammatoires observées dans la SEP, des processus immunitaires distincts pourraient contribuer à la démyélinisation et à la neurodégénérescence chez différents patients ou dans différents sous-groupes de la maladie, comme en témoignent les modèles distincts de démyélinisation et de lésions des tissus [258]. Les patterns de démyélinisation les plus fréquemment observés sont composés par la présence des anticorps et du complément (modèle II), et par une lésion tissulaire hypoxie-like (modèle III). Dans une lésion tissulaire hypoxie-like, la démyélinisation est initiée par la dégénérescence des processus d'oligodendrocytes les plus distaux et par l'apoptose des oligodendrocytes, comme ce qui est observé dans les premiers stades de lésions vasculaires de la substance blanche. Chez d'autres patients avec une SEP RR, la démyélinisation active est associée seulement à des cellules T et à une activation de la microglie (modèle I) [258]. Chez les patients ayant soit une SEP PP ou une SEP SP, les patterns de lésions des tissus sont, en général, homogènes, montrant les critères essentiels de la démyélinisation, la perte des oligodendrocytes, la destruction préférentielle des axones de petit calibre, le manque de remyélinisation, et la gliose astrocytaire [139; 235 ; 367]. L'absence de différents patterns de lésions tissulaires dans les lésions survenant dans l'étape progressive de la SEP pourrait être le résultat de leur expansion lente, ce qui à son tour pourrait empêcher l'identification des voies immunopathologiques spécifiques aux différents types de lésions [129]. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour être à la base de la neurodégénérescence dans la SEP progressive. Les variations neurodégénératives chroniques sont bien établies pour s'accumuler au fil du temps en raison des lésions axonales dans les atteintes focales de la substance blanche [120 ; 440]. Cependant, plusieurs études n'avaient pas pu démontrer une corrélation entre l'atrophie diffuse cérébrale et médullaire, et les lésions focales de la substance blanche [229], suggérant que la neurodégénérescence au sein des plaques de la substance blanches n'a pas une fonction définitive dans la perte globale du volume tissulaire qui se produit avec la progression de la maladie. Néanmoins, une fois qu'un certain seuil de dommage axonale est atteint au niveau des plaques ou au niveau de la substance grise et de la substance blanche d'apparence normale, des lésions axonales supplémentaires, même minimales,

mèneront à une détérioration lente des fonctions neurologiques du patient, en raison de l'épuisement des compensations fonctionnelles [46].

Dans la majorité des lésions de SEP, et en particulier celles qui concernent les étapes progressives primaires et secondaires, la remyélinisation est clairsemée, malgré la présence d'axones et de cellules progénitrices d'oligodendrocytes dans au moins un sous-ensemble de plaques. Ainsi, les mécanismes de réparation dans la remyélinisation peuvent échouer progressivement chez les patients avec une SEP [129]. Cette incapacité à remyéliniser les axones pourrait être en partie due à une perte du soutien trophique de la microglie ou à l'environnement local dans les plaques démyélinisées [368].

1-6 - L'activation microgliale

Dans la SEP RR, ainsi que dans la SEP progressive, une lésion tissulaire active est associée à une activation microgliale [353]. La microglie activée et les nodules microgliaux sont toujours observés dans la substance blanche d'apparence normale des patients atteints de SEP progressive [97]. Cependant, l'activation de la microglie est également visible dans beaucoup d'autres maladies neuro-inflammatoires ou neurodégénératives en l'absence de changements pathologiques ressemblant à ceux dans la SEP, tels que la démyélinisation primaire sélective [97]. Ainsi, l'activation de la microglie pourrait contribuer à la neurodégénérescence dans la SEP, mais des mécanismes supplémentaires sont nécessaires pour déclencher les modes de dommages aux tissus qui sont spécifiques à la SEP.

1.7-Des bursts oxydatifs par les microglies activées semblent avoir un rôle majeur dans l'induction de la démyélinisation et des lésions axonales progressives dans la SEP. En outre, la microglie peut aussi avoir des fonctions neuroprotectrices en fonction des types et des déclencheurs d'activation, et pourrait stimuler la remyélinisation par élimination des tissus endommagés et la sécrétion de molécules neurotrophiques [97].

1.8-Modification de l'homéostasie ionique axonale

Un certain nombre d'études soulignent le rôle émergent des troubles de l'homéostasie ionique axonale dans le processus de neurodégénérescence. Une anomalie des canaux Na^+ [47], des récepteurs des glutamates [318] et des canaux calciques voltage-dépendants [220] a été détectée dans la démyélinisation et dans les axones dystrophiques. Les modifications de l'expression et / ou l'activité de ces canaux ioniques pourraient directement ou indirectement conduire à l'accumulation de Ca^{2+} intra-axonal en plus de la dégénérescence axonale concomitante. Plus important encore, ces canaux

ioniques pourraient être des cibles potentielles pour les traitements pharmacologiques neuroprotecteurs chez les patients atteints de SEP (Figure 6).

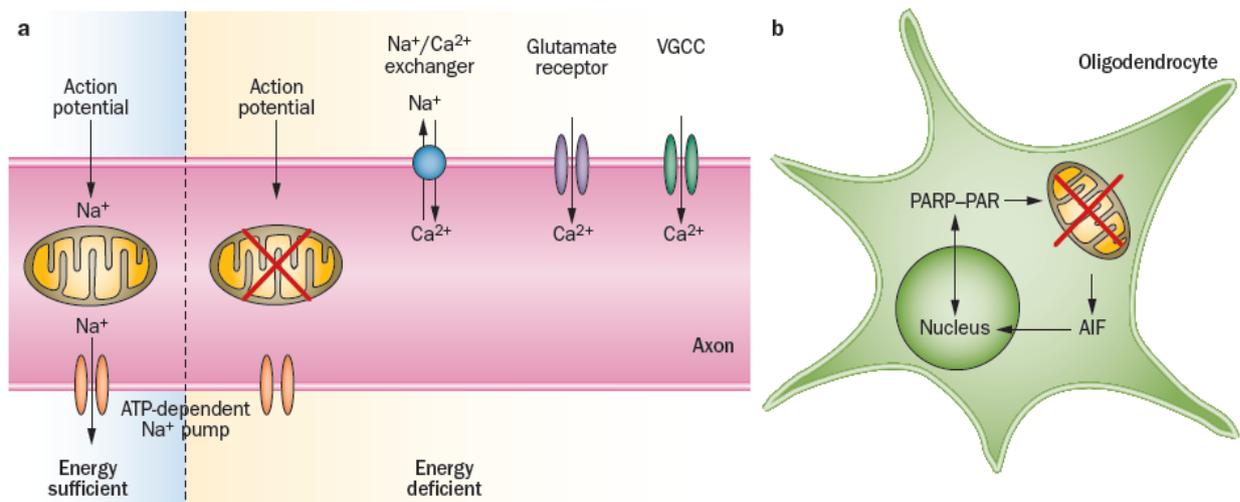


Figure 6 The different consequences of mitochondrial injury for axons and oligodendrocytes in patients with MS. **a** | Axons are mainly destroyed through energy deficiency, which induces ionic imbalance and intracellular Ca²⁺ accumulation, followed by disturbance of fast axonal transport and axonal degeneration. Na⁺ ions enter the axon during the course of an action potential and are normally removed during repolarization via the ATP-dependent Na⁺ pump. In conditions of energy deficiency and mitochondrial dysfunction, the ATP-dependent Na⁺ pump does not remove Na⁺, which accumulates in the axon and is replaced by Ca²⁺ through reverse operation of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger. Additional Ca²⁺ enters the axon via glutamate receptors and voltage-gated Ca²⁺ channels, which are inserted in the axolemma at sites of disturbed axonal transport. Ca²⁺ activates the protease calpain, which dissolves intra-axonal proteins, including cytoskeletal proteins that are important for fast axonal transport. **b** | In nucleated cells, such as oligodendrocytes, mitochondrial injury leads to the release of AIF, which translocates into the nucleus and induces DNA damage. This damage results in activation of PARP-PAR, which attempts to repair the damage, leading to further energy deficiency and eventually apoptosis. Abbreviations: AIF, apoptosis-inducing factor; PAR, poly ADP-ribose; PARP, PAR polymerase.

1.9- Lésion mitochondriale

Les similitudes dans les modèles de démyélinisation et de lésions axonales, entre les lésions aiguës de sclérose en plaques et les lésions de la substance blanche après un accident vasculaire, suggèrent que la carence en énergie ou 'hypoxie' virtuelle [439] pourrait avoir un rôle pathogénique dans la SEP où, contrairement aux accidents vasculaires cérébraux, ces processus se produisent en l'absence d'occlusions vasculaires. Une attention actuelle dans la communauté scientifique de recherche sur la SEP est attentive sur le rôle de la lésion mitochondriale dans la démyélinisation et la neurodégénérescence [439 ; 465 ; 261]. La preuve d'anomalies mitochondriales dans les lésions de SEP a été identifiée à partir d'analyses biochimiques de l'activité déshydrogénase NADH, des études immunohistochimiques détaillées des protéines de la chaîne respiratoire ont révélé une profonde altération mitochondriale, reflétant peut-être une augmentation des dommages oxydatifs dans les zones de la lésion tissulaire initiale au sein des lésions actives de SEP [261]. Par contraste, l'augmentation du contenu mitochondrial qui pourrait être attribuable à l'augmentation du nombre des mitochondries ou au volume

des mitochondries et l'activité enzymatique a été observée dans les axones des plaques inactives [262 ; 466]. Cette augmentation de l'activité mitochondriale normalise en partie les fibres remyélinisées [472]. Ainsi, lorsque les lésions sont inactives, la demande d'énergie accrue des axones démyélinisés se traduit par une augmentation compensatoire du contenu mitochondrial et la fonction respiratoire dans les axones; cependant, cette augmentation de la demande d'énergie est en partie inversée lorsque la remyélinisation se produit. Ces données indiquent que les dommages aux tissus actifs dans la SEP sont associés à une lésion mitochondriale.

1.10- Le stress oxydatif

Le dysfonctionnement mitochondrial [300], l'inflammation entraînés par un stress oxydatif [36 ; 250] et la présence d'ions métalliques divalents (qui catalyse la production de radicaux OH⁻ hautement toxiques provenant H₂O₂) se traduisent toutes par la génération de radicaux libres d'oxygène [201]. Le stress oxydatif entraîne la dysfonction mitochondriale par différents mécanismes. Les radicaux libres perturbent la fonction enzymatique mitochondriale, ainsi que la modification des protéines mitochondriales et l'accélération de leur dégradation [50 ; 414]. Les radicaux libres interfèrent également avec la synthèse de novo des composants de la chaîne respiratoire et peuvent induire directement des anomalies de l'ADN mitochondriale [50 ; 414]. L'expression des enzymes impliquées dans la production de radicaux libres est nettement accrue dans les lésions de sclérose en plaques actives, le plus souvent dans les zones initialement touchées.

1.11-Accumulation de fer

L'accumulation du Fer lors du vieillissement du cerveau humain [166] se fait principalement dans les oligodendrocytes et le fer est détoxifié par sa liaison à la ferritine [188]. La charge du cerveau en fer augmente avec l'âge et atteint un plateau entre 40 et 50 ans [166]. In vitro, l'accumulation intracytoplasmique du fer dans les oligodendrocytes pourrait expliquer en partie la forte sensibilité de ces cellules à la dégénérescence dans des conditions de stress oxydatif induit par l'inflammation et par le dysfonctionnement mitochondrial. Fait important, la destruction des oligodendrocytes libère le Fe²⁺ accumulé dans l'espace extracellulaire, où il pourrait amplifier davantage les dommages oxydatifs dans les axones et les autres cellules. Dans les lésions de SEP, le Fer est repris par les macrophages et la microglie activés [92 ; 25]. Cependant, les microglies contenant le fer deviennent, en partie, dystrophiques et subissent éventuellement une fragmentation et une

dégénérescence cellulaire conduisant ainsi à une deuxième vague de libération de Fe^{2+} . L'accumulation Fe^{2+} dans l'espace extracellulaire et son absorption dans les cellules dans les lésions peuvent augmenter la sensibilité du tissu environnant aux radicaux libres et conduit à la démyélinisation et à la neurodégénérescence. Étant donné que cette accumulation est un processus dépendant de l'âge, il est susceptible d'être plus prononcé chez les patients atteints de sclérose en plaques progressive que chez ceux qui sont au stade de la forme rémittente. La [figure 4](#) illustre les mécanismes immunopathologiques de l'inflammation chronique et ses conséquences sur les axones et les neurones

1.12-implications thérapeutiques

Étant donné le rôle central des dommages oxydatifs, la dysfonction mitochondriale et les déficits d'énergie dans la pathogenèse de la SEP selon beaucoup d'auteurs ; ces mécanismes pathogéniques pourraient représenter des cibles clés pour les futurs traitements neuroprotecteurs chez les patients atteints de SEP.

La [figure 7](#) représente les différentes étapes menant de l'inflammation aux lésions neuro axonales.

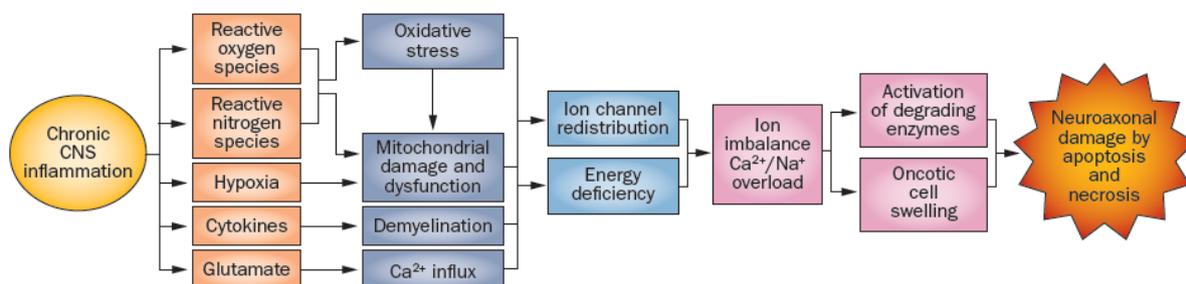


Fig 7 Cascades leading to inflammation-induced neuroaxonal injury. The scheme illustrates the prevailing hypothetical sequence of events eventually leading to neuroaxonal degeneration in multiple sclerosis. Chronic CNS inflammation lies at the root of deregulation of neuronal and axonal metabolism. The cascade culminates in the hallmarks of inflammation-induced neurodegeneration described in this Review.

1.13- Conclusions

Aucun des mécanismes pathogéniques décrits ci-dessus ne fournit une explication cohérente pour l'ensemble du spectre de la pathologie SEP et pour toutes les altérations pathologiques associées à la conversion de SEP RR en SEP SP. En l'absence d'un mécanisme définitif de la maladie, les données actuelles indiquent qu'un certain nombre de voies inter reliés contribuent à la pathogenèse de la sclérose en plaques. Dans toutes les formes et stades de la maladie, l'inflammation semble conduire à la démyélinisation et à la neurodégénérescence. Dans la phase progressive, cependant, l'inflammation devient, au moins en partie, prise au piège dans le SNC derrière la BHE fermée ;

Ainsi, le traitement anti-inflammatoire devient difficile. La lésion tissulaire peut être effectuée par l'activation de la microglie et l'activité des macrophages avec des lésions oxydatives et mitochondriales subséquentes. Dans les étapes progressives de sclérose en plaques, déjà produisant des dommages oxydatifs, la lésion tissulaire peut être amplifiée par la libération de fer intracellulaire, qui s'est accumulé avec l'âge, dans les oligodendrocytes. Les dommages oxydatifs chroniques et la démyélinisation chronique peuvent conduire à un déséquilibre ionique dans les axones et les neurones, ce qui pourrait amplifier la neurodégénérescence. Enfin, l'accumulation de lésions tissulaires conduira à l'épuisement de la capacité de réserve fonctionnelle du cerveau, ce qui pourrait accélérer la détérioration clinique malgré une lésion tissulaire lente et progressive.

Pour Lassmann H. et col [234], une des raisons de la compréhension incomplète de la pathogenèse de la SEP est que les mécanismes moléculaires et cellulaires conduisant à la phase progressive de la maladie sont mal reproduits dans des modèles animaux expérimentaux. Un modèle expérimental idéal devra reproduire les caractéristiques suivantes de la SEP humaine : compartimentation de la réaction inflammatoire dans le système nerveux central, l'étendue des dommages oxydatifs et mitochondrial et l'accumulation de fer dans le cerveau dépendant de l'âge. L'absence de modèles animaux avec ces caractéristiques est également un obstacle majeur pour tester de nouvelles thérapies. De nouveaux modèles expérimentaux doivent être mis au point, pour reproduire la neurodégénérescence trouvée dans le vieillissement du cerveau humain dans l'espoir de mettre au point des traitements potentiellement neuroprotecteurs.

2- Immunologie de la SEP

2.1 – Généralités (Rappel sur le système immunitaire)

L'immunité constitue un ensemble de mécanismes de défenses ayant pour rôle d'empêcher la pénétration et le développement d'un corps étranger dans notre organisme en l'éliminant à l'aide de cellules ou de substance chimiques. Le système immunitaire permet l'identification et la destruction d'un agent étranger au corps humain, il garde en mémoire l'identité de l'agresseur pour mieux le neutraliser si celui-ci se représente de nouveau (la vaccination est l'un des meilleurs exemples de l'immunisation).

L'organisme est protégé par deux principaux types d'immunité (innée et acquise) :

- L'immunité innée est le système de protection présent à la naissance constituant la première ligne de défense contre les agents pathogènes, il s'agit d'une réaction spontanée et rapide ne nécessitant aucun contact préalable avec

l'élément pathogène. Elle met en jeu plusieurs effecteurs cellulaires (monocytes, macrophages, polynucléaires, cellules dendritiques, cellules natural killer...) qui possèdent des récepteurs de reconnaissance des antigènes tels que les Toll like récepteur (TLR) . Ces récepteurs reconnaissent des composants microbiens. Ils activent la réponse immunitaire innée et la réponse inflammatoire. Ils sont également impliqués dans la réponse adaptative. L'immunité innée fait aussi intervenir des effecteurs humoraux tels que des cytokines [Tumor Necrosis Factor alpha ($TNF\ \alpha$), interféron alpha ($IFN\ \alpha$), interleukine 1 (IL1), IL12, IL18], et des chimiokines. Cette réponse innée n'entraîne pas de mémoire immunologique mais peut intervenir dans le déclenchement de l'immunité adaptative.

- L'immunité adaptative fait intervenir des effecteurs cellulaires et humoraux. La réponse adaptative est spécifique de l'antigène qui l'induit. Elle permet la constitution d'une mémoire immunitaire. La réponse immunitaire adaptative fait intervenir plusieurs acteurs. Les cellules dendritiques immatures présentes dans les tissus ingèrent des peptides, elles s'activent dans un contexte infectieux ou inflammatoire et vont arriver à maturité grâce à des signaux et des « pattern recognition receptor » exprimés à leur surface. D'autres molécules peuvent intervenir telles que des protéines du stress HSP (Heat Shock Protein), l'acide urique.... Une fois activées et matures, les cellules dendritiques migrent vers les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate). Alors elles expriment l'antigène à leur surface grâce au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) et aux molécules de costimulation (CD40-CD40 ligand ; CD80/B7.1 ; CD86/B7.2) et produisent des cytokines (IL12 ou $TNF\ \alpha$) et des chimiokines.

A ce stade, la cellule dendritique va pouvoir activer un LT naïf. Pour cela, le LT nécessite deux signaux : la reconnaissance par son récepteur T (TCR) de son antigène spécifique présenté par une cellule présentatrice d'antigène ainsi que l'interaction avec des molécules de co-stimulation exprimées sur la surface de cette cellule présentatrice d'antigène (CD28/B7). Cette activation du LT dépend également de l'environnement cytokinique, du nombre de complexes antigène-CMH présents à la surface des cellules dendritiques et de l'affinité du TCR pour l'antigène. De la nature et de l'intensité de ces éléments dépendra le devenir du LT : activation, anergie ou apoptose. Après cette phase d'activation au sein des organes lymphoïdes et en fonction de l'environnement cytokinique, des molécules de co-stimulation et de l'interaction TCR-CMH , le LT va pouvoir proliférer et se différencier en LT auxiliaires (CD4 Th1, Th2, Th17). Les cellules Th1, induites par IL12, produisent de l'interféron gamma ($IFN\ \gamma$) et régulent la présentation des antigènes et l'immunité cellulaire. Les cellules Th2, induites par IL4, produisent IL4, IL5, IL13 et régulent les réponses des cellules B. Les cellules Th17, induites par IL6, produisent IL17, IL17F, IL21, IL22 et interviennent dans la réponse inflammatoire. Elles dépendent du Transforming

Growth Factor bêta ($TGF\ \beta$). Leur différenciation est directement régulée par IL1. Elles peuvent induire d'autres types de cellules T pour produire de nombreux médiateurs IL6, Granulocyte- Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), des matrix métallo protéases pro inflammatoires. Le LT peut aussi se différencier en LT cytotoxiques (CD4 ou CD8) ou régulateurs (CD4 reg, CD8 reg). Ensuite les LT vont migrer vers le site de l'inflammation pour y effectuer leurs actions (réponse cellulaire). La réponse adaptative fait également intervenir les lymphocytes B (LB) et la sécrétion d'anticorps (réponse humorale). Dans les organes lymphoïdes secondaires, les LB sont susceptibles d'être activés soit par leur antigène soluble soit présentés à la surface des cellules dendritiques afin de proliférer ; alors soit ils deviennent des LB mémoires, soit ils se différencient en plasmocytes produisant des IgM, soit ils vont permettre par l'intervention de LT auxiliaires la formation de follicules primaires puis secondaires à centre germinatif où leur contact avec l'antigène va entraîner la formation de plasmocytes produisant des anticorps (IgG). Un des rôles du système immunitaire est d'éliminer les agents pathogènes, tout en étant capable d'assurer une tolérance vis-à-vis du soi.

L'immunorégulation met en jeu des LT régulateurs (LT-reg) qui expriment la protéine Forkhead box P3 (FOX P3). Ces LT-reg libèrent des cytokines anti-inflammatoires ou interviennent par contact cellulaire direct. Ils sont capables d'empêcher l'activation, la prolifération et d'inhiber des cellules comme les LT CD4+, CD8+, les cellules Natural Killer, et les LB. Ils sont donc très importants dans la prévention des pathologies auto-immunes. A côté des LT-reg, des LB-reg ont été mis en évidence. Ils ont la capacité de réguler négativement la réponse immune. Ces LB-reg expriment des récepteurs TLR. Ils peuvent servir de cellules présentatrices d'antigène mais aussi de suppresseurs de la réponse T. Ces LB-reg peuvent être activés par différents signaux et ainsi produire de l'IL10 immunorégulatri. Leur action peut aussi découler du contact direct avec les cellules. La déficience d'un de ces mécanismes de tolérance va permettre l'émergence de pathologies auto-immunes.

2.2. Immunopathogénie

Le système nerveux central est un lieu privilégié sur le plan immunitaire puisqu'il est isolé et protégé de tout ce qui circule dans le sang par une barrière, située au niveau des vaisseaux cérébraux et médullaires. Dans des conditions normales, les constituants du tissu cérébral n'entrent donc pas en contact avec le système immunitaire.

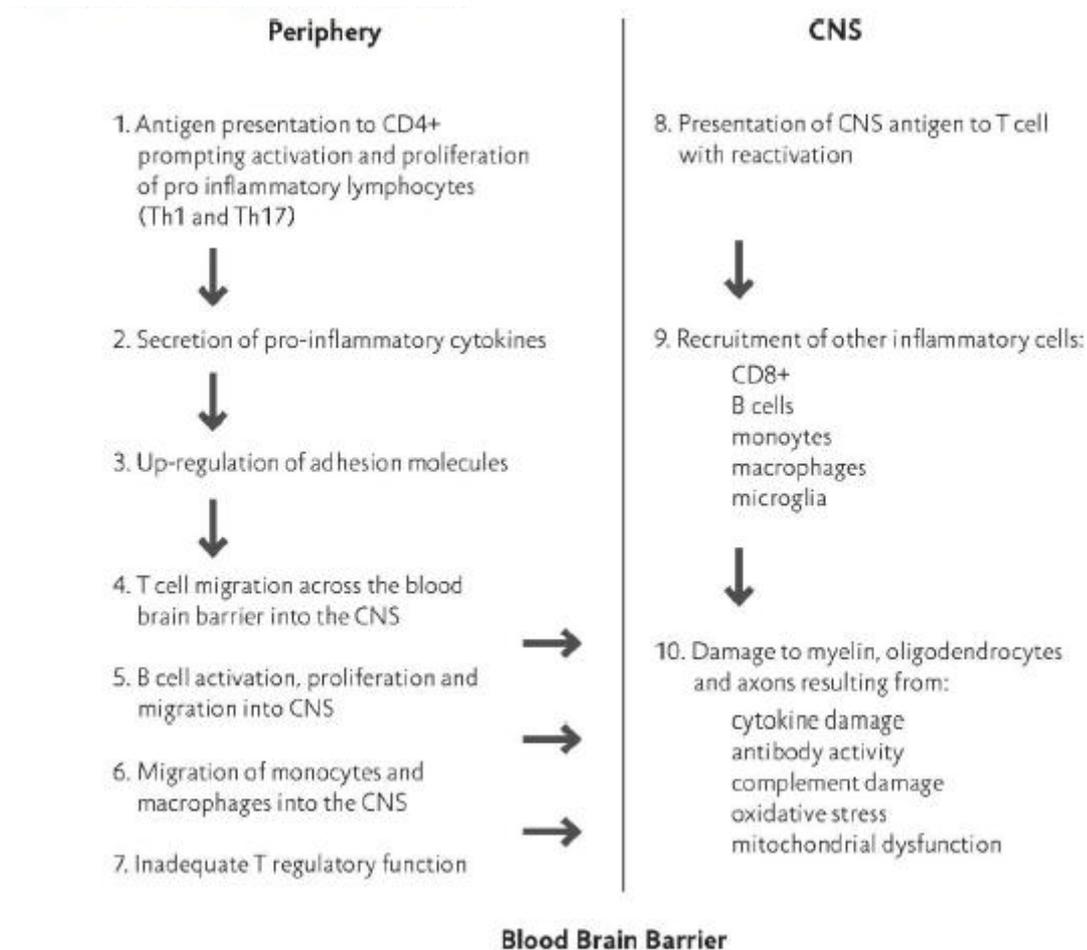
Les règles immunologiques qui s'appliquent dans le système nerveux central sont très proches de celles décrites en périphérie. La seule différence est qu'il

existe des systèmes actifs qui empêchent la mise en jeu des phénomènes inflammatoires dans le système nerveux central. Trois éléments anatomiques contribuent au privilège immunitaire du système nerveux central : la présence d'une BHE, l'absence de drainage lymphatique conventionnel, l'absence d'expression des molécules du CMH.

L'immunopathogénèse de la SEP est complexe. L'hypothèse qui prévaut implique un mécanisme sous-jacent de la médiation immunitaire. La dysrégulation des processus immunitaires normaux chez l'homme induit vraisemblablement une vulnérabilité permettant le développement de la maladie. Les cellules immunitaires pathogènes sont activées en périphérie et envahissent le système nerveux central causant des dommages inflammatoires (the outside - in phenomenon). Une autre hypothèse propose une anomalie primaire dans le SNC qui se traduit par une démyélinisation et une neurodégénérescence avec inflammation secondaire (the inside-out phenomenon).

La théorie la plus populaire est que le processus immunopathogène commence dans la périphérie avec la création ou la stimulation des lymphocytes T auto réactifs vers un profil pro inflammatoire, qui entrent alors dans le SNC et causent la formation de lésions [185]. La cascade inflammatoire est schématisée dans la figure suivante (figure 8)

Figure 8 : Cascade inflammatoire dans la SEP



Plusieurs caractéristiques clés permettent de confirmer la base d'un fondement immunologique de la sclérose en plaques. Les cellules inflammatoires, y compris les lymphocytes T et B sont présentes dans les lésions démyélinisantes [232]. Les réponses immunitaires spécifiques de l'antigène du système nerveux central sont présentes dans le sang périphérique des patients atteints de SEP [461]. Les marqueurs de la réactivité immunitaire sont également présents dans le liquide céphalo-rachidien (par exemple bandes oligoclonales et l'augmentation de l'index IgG). Enfin, les études d'association pangénomique (GWAS) ont montré une abondante association avec les gènes immunologiquement actifs.

2.2.1 Génétique

La SEP n'est pas une maladie héréditaire, mais il existe un terrain de susceptibilité à la maladie. Le taux de concordance pour la maladie est plus élevé chez les jumeaux vrais (15-25%) que chez les faux jumeaux (3-5%), même si ce taux est très variable d'une étude à l'autre [298]. Lorsqu'un individu

a un parent au premier degré atteint de SEP, le risque relatif qu'il en soit atteint est de 20 à 40 fois plus élevé que celui de la population générale [366].

Ces facteurs génétiques ne sont pas uniquement responsables de l'augmentation du risque pour les frères et les sœurs d'un malade car ils sont associés également à des facteurs environnementaux [298]. Il est aussi intéressant de remarquer qu'il existe des familles qui présentent un nombre élevé de malades atteints de SEP [45]. Cependant, plus récemment, une étude a estimé que le rôle de l'hérédité dans les causes de la SEP n'est que de 5% [427].

Les premières études de marqueurs génétiques pour cette maladie auto-immune l'ont aiguës dans l'antigène leucocytaire humain (HLA), locus qui code pour l'antigène immunitaire lié à des molécules de reconnaissance au sein du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) [157]. Les enquêtes sur simple polymorphismes nucléotidiques (SNP) ont confirmé une association de risque forte avec HLA-DR15 pour le développement de la SEP [165]. Alors que HLA-DR15 reste l'association dominante, de nombreuses études GWAS ont identifiés de nombreux nouveaux loci de risque en dehors de la région du CMH. Dans deux des plus grandes études GWAS, près de 1/3 de l'architecture génétique chez les personnes atteintes de SEP se chevauchent avec celles d'autres maladies à médiation immunitaire, telles que la maladie cœliaque, la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires de l'intestin [390; 37]. Parmi les gènes identifiés, la plupart impliquent des mécanismes immunologiques principalement liés à l'activation, la différenciation et la prolifération des lymphocytes T helpers. Individuellement cependant, la présence de chacun de ces autres gènes ne confère qu'une augmentation minimale du risque. Alors que les études GWAS ont élucidé quelques variables tout à fait potentiellement importantes dans la physiopathologie de la SEP, elles sont limitées dans leur capacité à détecter les variations épigénétiques subtiles, les interactions épistatiques (gene-gene), et les interactions gènes - environnement [191 ; 108].

2.2.2 La dysrégulation immunitaire

D'autres études confirment les anomalies dans les deux systèmes immunitaires innés et adaptatives chez les patients atteints de SEP. Le mécanisme d'entraînement semble être l'inflammation enrôlant l'immunité cellulaire et humorale [285], cependant, la SEP reste une maladie hétérogène avec des mécanismes pathogènes et des cibles tissulaires différentes entre les différents groupes de patients. Cela comprend des patterns différents de la participation de tissus, des aspects radiologiques et des présentations cliniques par rapport aux formes récurrentes et progressives de sclérose en plaques.

L'inflammation active est la clé de voûte de la phase rémittente récurrente de la sclérose en plaques. Une analyse plus approfondie montre la présence de gènes associés à l'inflammation à médiation Th1 / Th17 ainsi que des mécanismes pour l'activation de la microglie, la mort cellulaire, le stress oxydatif et les dommages causés à l'ADN dans les gènes exprimés dans les lésions corticales [125].

L'activation périphérique des lymphocytes auto réactifs Th1 et Th17 et la migration ultérieure dans le système nerveux central, représentent les premières étapes de la pathogenèse de la SEP [213]. La perte de la tolérance immunitaire causée par des facteurs impliquant des molécules co-stimulatrices, des récepteurs de cytokines, et les changements micro ARN (miR) est censée induire un état d'auto-immunité [153]. En fin de compte, ces facteurs faussent le profil immunitaire 17 des cellules Th2 à une prédominance Th1 / Th17 et affecte négativement la fonction des cellules T régulatrices [44].

Les cellules T régulatrices jouent un rôle clé dans la régulation négative de l'immunoréactivité et améliorent la tolérance périphérique à travers des mécanismes de répression. Les cellules T mémoire régulatrices peuvent compenser ce qui peut être une déficience ou une absence de cellules T naïves de régulation (CD4 + CD25 + Foxp3 + CD45RA +) dans la SEP [163]. Les cellules T mémoire ont relativement une moindre capacité suppressive innée. La réduction de la population de cellules T de régulation thymique ou une défectueuse prolifération des cellules T régulatrices peut résulter de la signalisation altérée par le récepteur pour interleukine (IL) 2, ce qui est important pour la croissance et l'expansion des cellules T. Le manque de cellule T-régulatrice appropriée limite la fonction et également la tolérance périphérique aux cellules B, ce qui permet l'expansion des clones de cellules B auto réactives périphériques, et déchaîne la réactivité myélinique de cellules Th1 / Th17 [215]. Ces populations cellulaires sont soupçonnées de perturber la barrière hémato encéphalique en employant des métalloprotéinases de la matrice qui permet l'infiltration de cellules immunitaires dans le SNC [8]. Puis se produit l'inflammation, la démyélinisation et la neurodégénérescence.

Des études suggèrent que la combinaison de TGF- β et l'IL-21 stimule les cellules Th naïves pour exprimer l'IL-23R [40]. En présence d'IL-23, les cellules Th naïves stimulées commencent à produire de l'IL-17 et sont donc connues comme cellules Th17 [476]. D'autres cellules Th17 qui peuvent être plus pathogène peuvent être induites indépendamment de TGF- β par une combinaison de l'IL-1 β , IL-6 et IL-23 [147]. Dans les modèles d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), la libération de granulocyte-macrophage, facteur stimulant les colonies (GM-CSF), déclenche la polarisation des cellules T vers des populations de cellules Th1 / Th17 [72]. Cela peut se produire par le biais d'une population unique de cellules Th qui ne produisent que du GM-CSF, ainsi qu'un CD11b + T CD4 + sous-ensemble de cellules dans EAE [289]. Une autre population de cellules, TH22, la libération d'IL-22 ainsi que des niveaux élevés de récepteurs de chimiokines 6 (CCR-6) et T-bet, sont augmentés dans le sang périphérique et le LCR des patients atteints de SEP RR en particulier durant la phase active de la maladie [373]. Les cellules Th22 spécifiques de la membrane proteique basique (MPB) peuvent avoir des propriétés propres dans le SNC en agissant au niveau du

récepteur de l'interféron ($\text{IFN-}\beta$), représentant une éventuelle résistance sélective du patient à l'interféron ($\text{IFN-}\beta$).

Alors que l'accent a été mis sur les cellules T CD4^+ , et CD8^+ , qui ont des effets cytotoxiques bien connus, un sous-ensemble de cellules T CD8^+ produisant l'interleukine (IL-17) a été identifié. Cette population cellulaire appartient à un autre sous-ensemble de $\text{CD161}^{\text{high}}\text{CCR6}^+\text{CD8}^+$ qui sont pro-inflammatoires, mais sans propriétés cytotoxiques, et peut traverser la BHE [17]. Ces cellules T CD8^+ peuvent maintenir le processus inflammatoire avec la production d' IL-17 ou de l' $\text{IFN-}\gamma$, en particulier lorsqu'il est déclenché par des mesures appropriées apoptotiques soit par des cellules T effectrices ou des antigènes lytiques EBV [248 ; 15]. En outre, pendant la phase d'inflammation en cours, la microglie et les macrophages adoptent un phénotype pro inflammatoire. Cette activation peut être due à une cohorte de cellules T myéline-réactives produisant des cytokines, tels que l' $\text{IFN-}\gamma$, l'interleukine-1 β , le facteur de nécrose tumorale (TNF) $-\alpha$, et le GM-CSF. L'origine cellulaire des macrophages détermine également leur fonction ultime. Les macrophages dérivés des monocytes provoquent une destruction de la myéline, alors que les microglies dérivées des macrophages éliminent les débris dans l'EAE [468]. En outre, des groupes de HLA-DR positifs activent les microglies dans la substance blanche d'apparence normale (NAWM) constituant la lésion dite pré-actives, sans preuve de perturbation de la barrière hémato-encéphalique, d'une infiltration leucocytaire, ou d'une démyélination [448]. Ces groupes focaux semblent survenir pendant toute la durée de la maladie, mais pas à proximité de vaisseaux sanguins. Bien que ces résultats apparaissent tôt dans la SEP, ils ne sont pas uniques à la SEP et peuvent être secondaires à des lésions inflammatoires actives ou à des lésions axonales, plutôt que précurseurs actifs de plaques de démyélinisation [411]. Comme ils ont seulement été décrits dans les études post mortem, leur rôle est encore à confirmer.

Après avoir incriminé le dysfonctionnement des cellules T, de nombreuses études ont montré un rôle considérable des cellules B dans le domaine de la SEP. Les clones de cellules B destinés pour le SNC subissent une maturation dans les nœuds lymphoïdes de la chaîne cervicale [423]. Ces clones spécifiques à la myéline pourraient conduire à la démyélinisation par la libération d'immunoglobuline G et compléter la destruction à médiation [102]. Alternativement, ils peuvent provoquer une démyélinisation par leur fonctionnalité MHC ((acting as antigen presenting cells (APCs) = agissant comme les cellules présentant l'antigène (TTB)) et la libération de l' IL-6 , ou leurs effets cytotoxiques sur les oligodendrocytes [291 ; 247]. Il peut y avoir d'autres effets tels que la rupture de la barrière hémato-encéphalique par l'activité de la matrice métalloprotéinase (MMP) 9 [23]. Le bénéfice de la réponse thérapeutique à des anticorps monoclonaux (anti CD20) tels que le Rituximab, qui épuise les cellules B mais pas leurs cellules descendant du plasma, soutient l'hypothèse d'un effet pathogène directe des cellules B et de

l'interaction du CMH, plutôt que des mécanismes à médiation par les anticorps. Tandis que les immunoglobulines trouvées dans le SNC sont non spécifiques, l'activité contre certains antigènes tels que MOG, PLP et Kir4.1 a également été décrite. La signification de ces anticorps et leur contribution à la pathogenèse et à la progression de la maladie n'est pas actuellement comprise [418 ; 416].

Les mitochondries, particulièrement les mitochondries des axones, sont très vulnérables aux blessures oxydatives. Les axones démyélinisés deviennent exposés à des conditions environnementales et à une augmentation du stress oxydatif chronique. Il n'est donc pas surprenant de voir une importante perte de complexe IV et cytochrome c oxydase I dans la chaîne respiratoire mitochondriale dans les lésions Inflammatoire [261]. Bien que l'inflammation entraîne un stress oxydatif et une lésion mitochondriale, le nombre des mitochondries et leur activité sont augmentés dans les plaques inactives, peut-être pour répondre à un besoin ou à une demande [262 ; 466]. Dans les modèles de souris, la syntaphilin est une protéine récemment identifiée comme nécessaire pour attacher les mitochondries aux microtubules ; des études ont montré que l'immobilisation des mitochondries médiée par la syntaphiline est nécessaire pour l'augmentation du volume des mitochondries axonales après une démyélinisation aiguë et protège contre la dégénérescence axonale dans le SNC [428]. Dans les axones démyélinisés, le nombre des mitochondries commence à se reconstituer, mais pas dans la mesure où ils étaient présents à l'origine [472].

La figure 9 illustre les mécanismes immunopathologiques de la SEP.

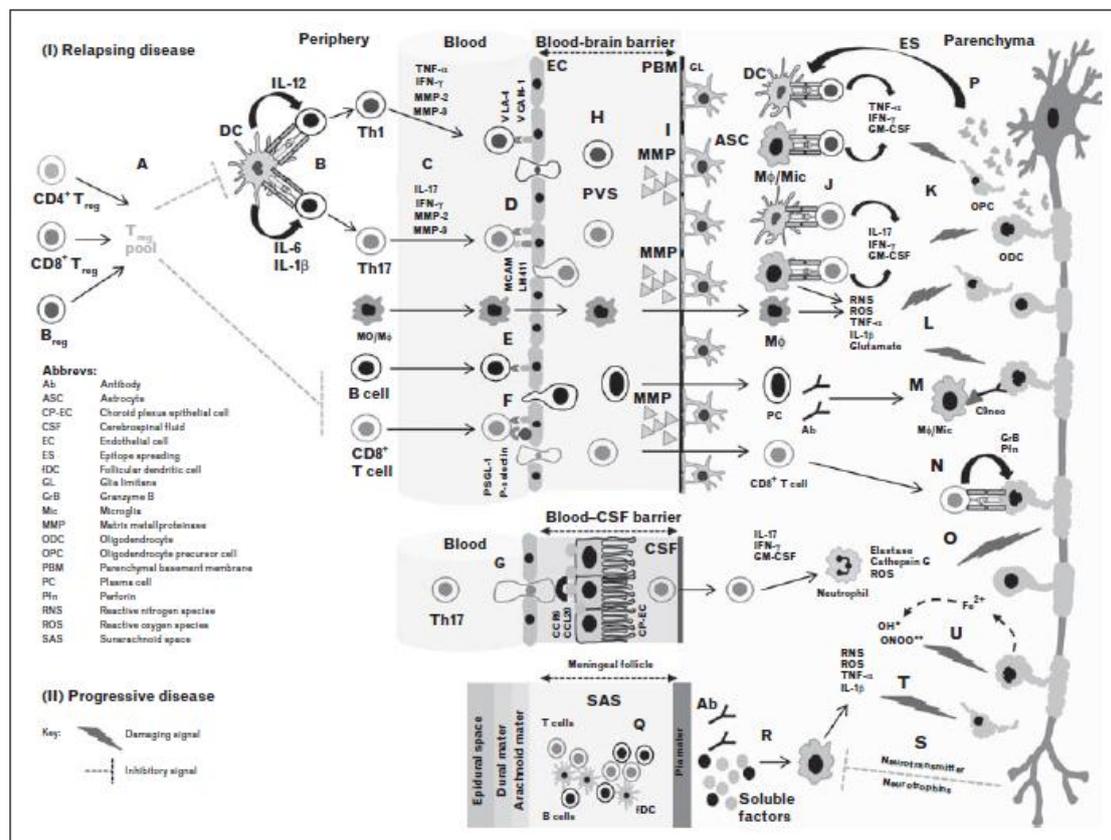


Figure 9 Immunopathogenesis in the early (I) and progressive (II) stages of multiple sclerosis. Schematic diagram represents current understanding of the immunopathogenesis of multiple sclerosis. (I): (A) Myelin-reactive CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, and B cells are activated in the periphery due to a defective T_{reg} pool, consisting of CD4⁺FoxP3⁺ T_{regs} [41,42^{***}], CD8⁺ T_{regs} [47], and B_{regs} [48]. (B) Molecular mimicry [49], or myelin antigens in CNS draining lymph nodes [49,50] presented by APCs, leads to the differentiation of proinflammatory myelin-reactive Th1 and Th17 cells. (C) Both Th1/Th17 can disrupt the BBB [46,51], by producing proinflammatory cytokines and MMPs, which redistribute and disrupt tight and adherence junction proteins, and increase the expression of adhesion molecules on BBB endothelial cells to facilitate T-cell extravasation [52]. (D) Th1 cells preferentially use very late antigen (VLA)-4 integrin [53], whereas Th17 cells can use melanoma cell adhesion molecule (MCAM) [54,55,56^{***}] and lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 [32,57] to cross the BBB and access the CNS. (E and F) B cells also use the VLA-4 integrin [58], whereas CD8⁺ T cells use VLA-4 [59] and P-selectin glycoprotein ligand (PSGL)-1 [60] for migration across the BBB. (G) Th17 cells can also access the CNS via the choroid plexus using the CCR6 receptor, which binds with CCL20 produced by choroid plexus epithelial cells [61,62]. (H) Immune cell infiltration leads to the formation of cuffs in the perivascular space (PVS) around small veins, which are populated with CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, B cells, and monocytes/macrophages (MO/Mφ) [63]. (I) Leukocytes that accumulate in the PVS secrete MMP-2 and MMP-9 for migration out of the PVS, across the parenchymal basement membrane (PBM) and glia limitans (GL), and into the CNS parenchyma. These MMPs are induced by extracellular MMP inducer [64^{***}]. (J) Myelin-reactive T cells are reactivated by parenchymal microglia (Mic), dendritic cells [65], or B cells [66^{***}]. (K) Reactivated T cells carry out encephalitogenic activities within the CNS by secreting a host of proinflammatory cytokines and chemokines [67,68]. (L) Proinflammatory cytokines from Th1/Th17 cells in the CNS activate macrophages/microglia (Mφ/Mic) [65] to mediate demyelination and axonal injury by secreting soluble products such as proinflammatory cytokines, reactive oxygen species (ROS), reactive nitrogen species (RNS), and glutamate [69,70]. (M) B cells accessing the CNS differentiate into plasma cells (PC) and produce antibodies (Abs), which cause demyelination through phagocytosis or complement activation [71]. (N) Most CNS resident cells, such as oligodendrocytes (ODCs), neurons, and astrocytes (ASC), express MHC class I under inflammatory conditions, making them potential targets for cytotoxic CD8⁺ T cells [72]. (O) Neutrophils can be primed by proinflammatory molecules to produce elastase, cathepsin G, and ROS, causing CNS damage [62,73]. (P) 'Epitope spreading' (ES) leads to the recognition of epitopes distinct from those that prompted the initial immune activation, leading to disease relapse and progression [74,75].

3- Caractéristiques immunopathologiques de la SEP

3.1 SEP rémittente- récurrente

Pendant la poussée de SEP, un afflux de cellules immunitaires inflammatoires dans le SNC survient [420]. Ces actions sont médiées par l'adhésion à la BHE de métalloprotéinases matricielles (MMP), entraînant une altération de cette barrière hémato encéphalique et par l'activité Th17. Fait intéressant, les cellules T CD4 + semblent jouer un rôle de premier plan dans les modèles physiopathologiques de la SEP, elles ne sont ni la population dominante des lésions de sclérose en plaques, ni les cellules montrant une expansion clonale dominante. Au contraire des cellules T CD8 + sont présentes en plus grand nombre dans les lésions et dans le LCR de patients et constituent probablement les principaux effecteurs de la maladie [199 ; 388]. Les rechutes sont également associées à une activité accrue de l'ostéopontine, à des niveaux faibles de la vitamine D sérique, et à une réduction de l'IL-10 produit par les cellules B (cellules B-régulatrice), et une diminution du nombre des terminaisons des cellules T CD8 + autorégulatrices différenciées [424 ; 96]. En effet, la densité des cellules T, des cellules B et de l'infiltration par les macrophages est en corrélation directe avec l'étendue de la démyélinisation et des atteintes axonales dans les lésions [139]. En outre, ces événements ont tendance à se produire pendant les périodes d'infection ou de stress physique [85].

L'activité de la poussée est suivie d'une rémission médiée par un compte de mécanismes de régulation protecteur en réponse à l'inflammation. Dans les lésions précoces, la remyélinisation est observée dans les semaines suivant l'apparition des symptômes, elle est caractérisée par les précurseurs des oligodendrocytes et de minces gaines de remyélinisation [354]. Le processus de remyélinisation peut être caractérisé par un changement dans l'équilibre du phénotype microglie / macrophage [341]. L'internalisation de la myéline et l'induction de proliférateurs de peroxydase récepteur activé β / γ induit un phénotype anti-inflammatoire M2 dans les macrophages, ce qui incite à l'élimination des débris de myéline et un changement des oligodendrocytes envers l'activité de la remyélinisation dans un modèle de EAE [49]. D'autres mécanismes pouvant contribuer à la rémission comprennent le dépôt de l'amyloïd formant protéins ($\alpha\beta$ -crystallin, A β , tau) dans les plaques, une augmentation des cellules Tregs, CD4 + CD25 + CD39 + CD127lowFoxP3 + et une augmentation des nouvelles cellules granulocytaires dérivées myéloïdes à effet suppresseurs (Kurnellas MP, et al., 2013 ;). Les amyloïd formant protéins contribuent à la réduction de la production locale de molécules pro-inflammatoires sur les sites des lésions. Les cellules Treg CD4 + CD25 + CD39 + CD127lowFoxP3 + inhibent encore l'expansion de Th17 [323]. Enfin, les cellules suppressives dérivées de la myéline chez les patients atteints de SEP active suppriment l'activation et la prolifération des cellules T CD4 + autologues ex vivo [194]. Dans les études d'autopsie, les lésions de SEP

nouvellement formées montrent une apoptose marquée des oligodendrocytes même avant l'infiltration lymphocytaire et la phagocytose. Malgré la pâleur de la myéline, son architecture est initialement intacte, ceci est contre le concept que l'activité des macrophages est responsable plutôt que secondaire [31]. Pris ensemble, la pathologie semble impliquer une agression initiale inconnue du complexe oligodendrocytes-myéline qui déclenche la réponse immunitaire systémique ultérieure [32]. La théorie causale d'une oligodendrogliopathie, n'est cependant pas, en accord avec les données GWAS, et comment l'activation du système immunitaire périphérique déclenche la dégénérescence cellulaire. Au fil du temps, l'activité dans les lésions devient indistincte chez les patients ayant la maladie, ce qui suggère la progression vers des voies communes [32 ; 258].

3.2 La SEP Progressive

10 à 15% des patients atteints de SEP souffrent d'une forme progressive primaire, tandis que 80% des personnes atteintes d'une SEP RR évoluent vers la phase secondairement progressive, caractérisée par l'accumulation lente du handicap. Plus qu'une simple démyélinisation, la SEP progressive est caractérisée par l'atrophie cérébrale et la dégénérescence des axones qui sont chroniquement démyélinisés [440]. La démyélinisation corticale, située la plupart du temps dans la couche sous-piale, est plus importante dans la SEP progressive que dans la SEP rémittente-récurrente et constitue un des principaux contributeurs à la déficience neurologique [306]. Les follicules méningés, composés de centres germinaux de cellules T et B et de cellules dendritiques folliculaires, sont liés au développement de ces lésions corticales démyélinisantes [187]. Des dommages à grande échelle sont également évidents dans la substance blanche d'apparence normale [234]. Un élément clé des lésions de la SEP progressive est l'activation de la microglie dans les lésions actives aussi bien dans la substance blanche d'apparence normale que dans la substance grise. Les microglies expriment des molécules qui génèrent des espèces réactives à l'oxygène [127 ; 160] et restent à proximité des gaines de myéline avec une dégénérescence des axones principalement au bord des lésions [263]. Il reste difficile à savoir si cette activité microgliale est une protection à la phagocytose des débris et de la cicatrisation des plaies ou une destruction d'une partie des lésions axonales [97]. Néanmoins, les clusters microgliaux sont également présents dans les lésions secondaires à un AVC ou peuvent être attribuables à une dégénérescence Wallerienne, indiquant un mécanisme commun de réponse non spécifique à une lésion axonale [152 ; 411]. Les facteurs jouant un rôle dans la contribution des lésions axonales et neurodegenerative comprennent l'accumulation de fer, les lésions mitochondriales, et la dysrégulation de l'homéostasie ionique axonale [133]. Les lésions neuronales, à leur tour, peuvent sécréter des agents favorisant la neurodégénérescence avec une réduction de la sécrétion Neurotrophique [53].

Les Neutrotrophines sont nécessaires pour prévenir la production de cytokines pro-inflammatoires et les fonctions APC de la microglie. La perte de la myéline de la substance grise se produit également dans les changements synaptiques aussi bien dans le cortex démyélinisé et l'hippocampe [106]. En outre, les cellules B infectées par EBV soutiennent l'inflammation parenchymateuse et méningée dans la SEP SP entraînant la continuation des lésions corticales et la progression de la maladie [264].

Au-delà de la progression de la maladie, il y a peut-être un échec à la remyélinisation [136]. Néanmoins, un sous-ensemble important de patients présentent une remyélinisation dans les lésions, parfois complète (aka shadow plaques), avec encore une plus grande capacité dans la forme primaire que dans les formes progressives secondaires de SEP [54]. Les plaques remyélinisées sont notamment vulnérables à de nouvelles attaques de démyélinisation, nous rappelant que les stratégies anti-inflammatoires et de remyélinisation combinées sont nécessaires pour un traitement optimale [371]. Suite à la détérioration de la myéline, les mécanismes du système nerveux central instituent spontanément une remyélinisation et protègent davantage les lésions axonales [219] qui représente ainsi des éléments de récupération du handicap, mais celle-ci reste incomplète. Les cellules oligodendrocytes pro génitrices (OPC) répondant à une lésion de la myéline migrent vers les sites endommagés et deviennent des oligodendrocytes matures en myélinisation aussi bien que les cellules de Schwann de remyélinisation [474]. les axones démyélinisés forment des contacts synaptiques avec ces OPC dans des modèles murins et via la liaison glutamate récepteurs AMPA qui les amène à une différenciation au début des stades prolifératifs [145]. La remyélinisation incomplète si elle apparaît est due à la différenciation insuffisante des OPC plutôt qu'à un manque d'un pool de cellules ou d'axones incapables de remyélinisation [200]. Ainsi les thérapies de remyélinisation peuvent être mieux orientées vers l'intégrité axonale et la maturation OPC.

Dans les couches corticales profondes, les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale montrent un dysfonctionnement dans le corps cellulaire des neurones, ainsi que des délétions de gènes mitochondriaux et des délétions de l'ADN mitochondrial clonale expansé [66]. les déficiences mitochondriales, en cas de dépassement d'un certain niveau de tolérance, peuvent conduire à la dégénérescence axonale et à la mort cellulaire, ainsi que la libération d'espèces réactives à l'oxygène amplifiant les lésions oxydatives [300]

En outre, dans la myéline endommagée, la forme trivalent non toxique du fer (Fe^{3+}) est libérée dans l'espace extracellulaire et transformée en forme de fer divalent, ce qui augmente la toxicité des métabolites oxydatifs réactifs [422]. Alors que le faible niveau de l'inflammation entraîne probablement une neurodégénérescence, l'inflammation est séquestrée dans le SNC et donc ne se prêtent pas à des thérapies agissant à travers le système immunitaire périphérique. Cette fonction peut finalement expliquer l'échec apparent de

nombreux médicaments immunomodulateurs dans la SEP progressive, y compris à la fois les thérapies ciblant les cellules B et les cellules T [255 ; 160]. De récents rapports des voies de drainage lymphatique méningées fournissant une voie d'évacuation pour les lymphocytes du système nerveux central ont relancé cette controverse et ont contesté les conventions actuelles concernant l'immunopathologie du nevraxe [21; 249].

VI- ASPECTS CLINIQUES ET DIAGNOSTIQUES DE LA SEP

La SEP est une affection chronique affectant le système nerveux central avec des présentations cliniques typiquement multifocales. Les symptômes de début sont souvent discrets et peuvent passer inaperçus, et ne sont reconnus comme tels que rétrospectivement à l'interrogatoire. Le diagnostic de SEP est habituellement évoqué devant une atteinte aiguë ou subaiguë de la substance blanche du système nerveux central chez un adulte avec la notion de dissémination des lésions dans l'espace et dans le temps tout en prenant la précaution d'écartier tout autre affection pouvant expliquer cette symptomatologie.

L'évolution de la SEP se fait par des poussées régressives dans environ 85% des cas.

Une poussée est définie par l'apparition, la réapparition, ou l'aggravation, en l'absence d'hyperthermie, de symptômes et de signes neurologiques, durant au moins 24 heures, avec régression totale ou partielle. Pour distinguer 2 poussées comme étant différentes, il faut que les signes débutent à plus de 30 jours d'intervalle.

A- Formes cliniques

04 formes cliniques sont décrites (classification de Lublin et al en 1996) :

SEP rémittente- récurrente (RR) : évolution par poussées bien individualisées sans progression du handicap entre les poussées.

SEP secondairement progressive (SP) : après une phase initiale rémittente, on assiste à une progression du handicap avec ou sans poussées surajoutées.

SEP progressive primaire (PP): l'évolution est d'emblée progressive sans poussées individualisables.

SEP progressive récurrente (PR) : progression dès le début de l'affection avec poussées nettes suivies ou non de rémissions avec progression du handicap entre les poussées.

Récemment, les quatre formes cliniques ont été réexaminées par un comité d'experts d'Amérique et d'Europe [254]. Le comité a proposé le maintien des phénotypes de base avec une description supplémentaire de l'activité et de la progression. La SEP RR est caractérisée par la survenue de poussées suivies de périodes de rémission. Une description plus détaillée de l'activité clinique ou à l'imagerie va maintenant caractériser la SEP active ou non active (tableau 2). La SEP progressive, primaire ou secondaire, dispose d'une progression lente et progressive, soit à partir du début de la maladie (SEP PP) ou après la forme récurrente (SEP SP). En outre l'inclusion de l'activité et de la progression dans les divers phénotypes de SEP, comme la SEP SP active et avec progression. L'Inclusion d'un modificateur de l'activité de la maladie progressive élimine le phénotype de SEP progressive récurrente et les patients sont maintenant étiquetés comme souffrant d'une SEP progressive active [254], (tableau 3).

Le terme syndrome clinique isolé (SCI) a été utilisé pour décrire un premier épisode de démyélinisation impliquant généralement une atteinte du nerf optique, de la moelle épinière, du cervelet ou du tronc cérébral. Les Lésions démyélinisantes asymptomatiques sont trouvées dans 50-70% chez les patients SCI. Selon le site initial du CIS, jusqu'à 80% des patients finiront par avoir une SEP cliniquement définie (SEP CD).

Tableau2. Phénotypes de la SEP RR (2013 versus 1996) [254]

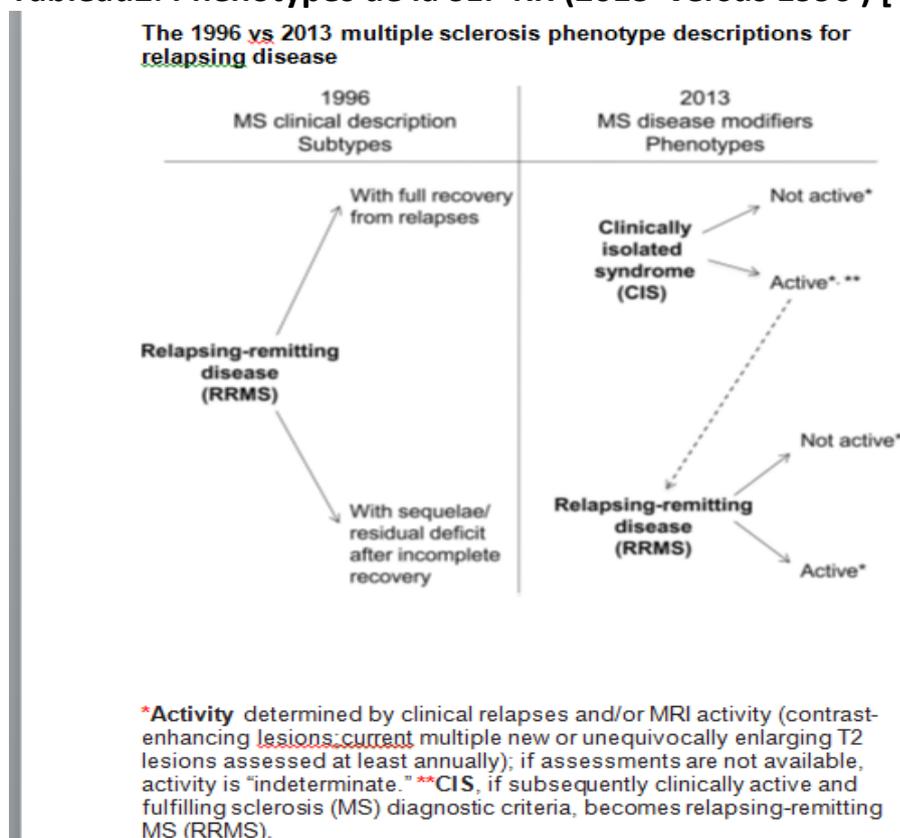
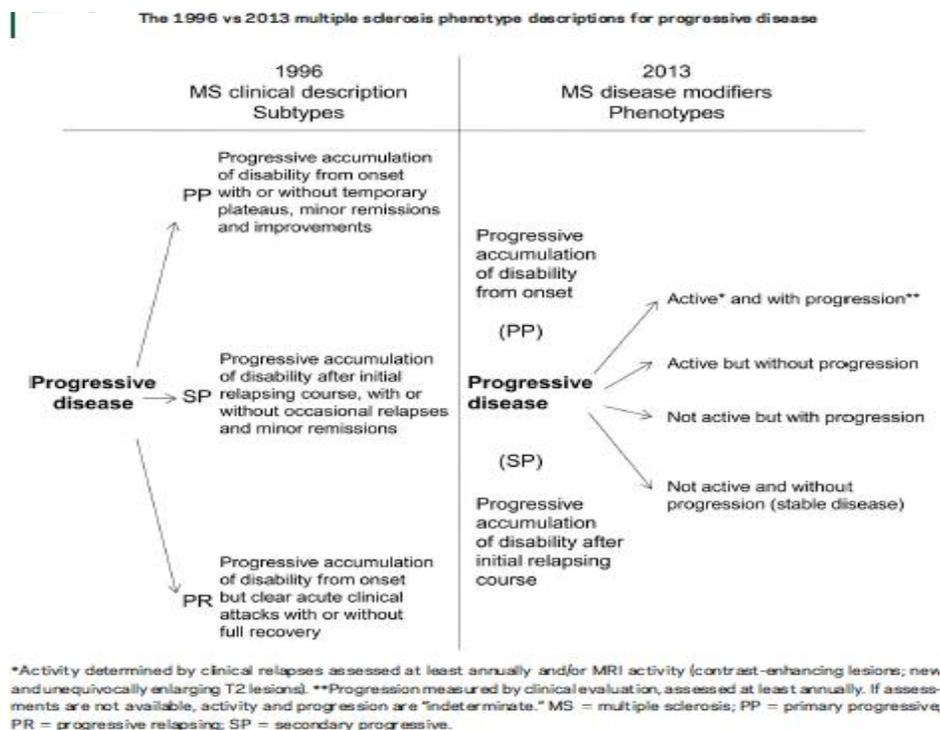


Tableau 3. Phénotypes de la SEP P (2013 versus 1996) [254]



B- Les signes cliniques

1 : présentations cliniques initiales

Dans la forme habituelle, rémittente-récurrente, la première poussée revêt des aspects très divers. La liste des manifestations initiales ne saurait être exhaustive, car toutes les parties du système nerveux central peuvent être intéressées. Le début de la maladie est polysymptomatique dans 30 à 53% des cas, associant souvent des troubles moteurs, visuels et sensitifs [317].

Parmi les signes inauguraux de la SEP les plus fréquents, il faut citer :

- La névrite optique rétrobulbaire qui débute le plus souvent par une douleur lorsque le patient bouge les yeux surtout vers le haut et qui s'accompagne d'une baisse de l'acuité visuelle en quelques heures.

- Une myélite aiguë, se traduisant par une paraparésie aiguë qui apparaît en quelques heures voire quelques jours et qui s'accompagne de troubles sensitifs et de troubles sphinctériens

- Une atteinte du tronc cérébral qui se manifeste le plus souvent par une diplopie, plus rarement par une ophtalmoplégie internucléaire, par un syndrome vestibulaire ou une hémiparésie.

Ces signes ne sont pas spécifiques de la sclérose en plaques et de certaines poussées. La fréquence des diverses manifestations cliniques est indiquée dans le tableau suivant (Tableau 4) :

	Phase initiale (%)	Phase d'état (%)
Atteinte pyramidale	20	80 à 90
Atteinte cerebelleuse	10	70
Atteinte sensitive	20	70
Troubles visuels	20à 25	50
dysarthrie		40 à 50
Troubles cognitifs		40 à 70
Troubles urinaires	2à 34	50 à80
Troubles du transit		50
Troubles sexuels		26 à 75
fatigue		50 à 75

[Tableau 4](#) : Fréquence des diverses manifestations cliniques. Gallien P, et al. *Le point sur la sclérose en plaques. Kinésithérapie, la Revue.* 2012;12(125):17-22

2 : Signes cliniques habituels

La présentation clinique de la SEP est variable d'un patient à l'autre. Certains patients ont une prédominance de troubles cognitifs, tandis que d'autres présentent une ataxie au premier plan, une hémiparésie ou une para parésie, une dépression ou des symptômes visuels. En outre, il est important de reconnaître que la progression du handicap physique et cognitif dans la SEP peut se produire en l'absence d'exacerbations cliniques.

Les symptômes classiques de SEP sont : les troubles sensitifs (paresthésies, signe de Lhermitte,) des troubles moteurs en rapport avec une atteinte de la voie pyramidale au niveau encéphalique ou médullaire (hémiparésie, paraparésie , tetraparésie , monoparésie), des crampes musculaires secondaires à la spasticité , des troubles dysautonomiques (troubles mictionnels , troubles du transit intestinal, troubles sexuels) secondaires surtout aux lésions médullaires, des symptômes cérébelleux (une dysarthrie, une ataxie et des tremblements), une névrite optique, une névralgie du trijumeau, une faiblesse faciale uni ou bilatérale , des myokymies faciales (secousses irrégulières des muscles faciaux) peuvent aussi se voir. Les troubles oculomoteurs avec une diplopie dans le regard latéral se produisent chez environ 33% des patients, Une Intolérance à la chaleur, la fatigue (qui se produit dans 70% des cas) et des vertiges; la fatigue doit être différenciée de la

dépression (qui peut cependant coexister), le manque de sommeil et la fatigue à l'effort en raison de l'invalidité. La douleur est observée chez 30-50% des patients à un moment de leur maladie. Les troubles cognitifs sur l'attention, la concentration, et le jugement, les troubles de l'humeur (la dépression symptôme fréquent et l'euphorie moins fréquente que la dépression). Un trouble bipolaire ou une démence franche peut apparaître à un stade tardif de la maladie, mais peut se voir tout au début de la maladie. Les patients atteints de SEP peuvent présenter de nombreuses autres manifestations, y compris ce qui suit: une aphasie ou une dysphasie (se produit très rarement), des convulsions (5% des patients atteints de SEP). D'autres symptômes paroxystiques (par exemple, ataxie, akinésie, paresthésies, prurit), des symptômes paroxystiques peuvent se produire au cours de certains épisodes et sont souvent déclenchés par un mouvement ou des stimuli sensoriels.

a- La névrite optique (NO)

La névrite optique (NO) peut être le premier épisode de démyélinisation dans environ 20% des patients atteints de SEP. La NO se développe chez environ 40% des patients atteints de sclérose en plaques au cours de leur maladie. La NO se caractérise par une perte de vision (ou la perte de la vision des couleurs) dans l'œil affecté avec des douleurs lors de la mobilisation du globe oculaire. Beaucoup moins souvent, les patients avec une NO peuvent décrire des phosphènes d'une durée de quelques heures à plusieurs mois. Les phosphènes peuvent se produire avant ou pendant un événement de NO ou même plusieurs mois après la récupération.

b - Myélite transverse aiguë

Elle est partielle, plutôt que totale. La myélite transverse aiguë est habituellement une manifestation de SEP. Une faiblesse musculaire partielle aiguë, associée à des troubles sensitifs et des troubles sphinctériens constituent les signes les plus évocateurs. On devrait fortement envisager une compression mécanique de la moelle épinière dans le diagnostic différentiel de myélite transverse.

c- Fatigue

La fatigue est l'un des symptômes les plus courants de la SEP, rapporté par au moins 75% des patients atteints de la maladie. La fatigue est décrite comme un immense sentiment de lassitude ou manque d'énergie physique ou mentale qui interfère avec les activités.

On estime que 50-60% des personnes atteintes de SEP décrivent la fatigue comme un de leurs symptômes les plus gênants, et constitue une raison

majeure d'arrêt de travail et de chômage chez les patients atteints de SEP. Il faut, évidemment exclure les conditions médicales concomitantes, telles que les infections, l'anémie, les carences en vitamines (par exemple, la vitamine B12, acide folique, vitamine D) ou maladie de la thyroïde, avant d'attribuer la fatigue à la SEP.

d- spasticité

La spasticité dans la SEP est caractérisée par une augmentation du tonus musculaire et la résistance au mouvement; elle se produit le plus souvent dans les muscles qui fonctionnent pour maintenir une posture verticale. La raideur musculaire augmente considérablement l'énergie dépensée pour effectuer des activités de la vie quotidienne (AVQ), qui à son tour contribue à la fatigue.

e- Le dysfonctionnement cognitif et les troubles psychiatriques

La prévalence estimée de dysfonctionnement cognitif dans la SEP varie de 40 à 70%. Aucune corrélation n'existe avec le degré d'incapacité physique, et le dysfonctionnement cognitif peut se produire au début de l'évolution de la maladie. Cette complication de la SEP peut être un problème important, affectant les relations familiales et sociales, ainsi que l'emploi. Les Domaines de la cognition affectée se traduisent par un des éléments suivants: la compréhension et l'usage de la parole, l'attention, la mémoire, la perception visuelle, la planification, la résolution de problème, La fonction exécutive (capacité de suivre correctement les étapes séquentielles), le raisonnement abstrait.

Les troubles psychologiques sont assez fréquents chez les patients atteints de SEP que chez les personnes sans SEP [376]. Ces troubles, souvent ignorés et non traités, sont généralement associés à une diminution de l'adhérence au traitement, de l'état fonctionnel et de la qualité de vie du patient. La survenue d'un trouble psychiatrique à un stade très précoce de la maladie peut retarder le diagnostic de la SEP de 3,2 années [142].

- **Le suicide** : Le risque de suicide est augmenté chez les patients atteints de SEP [60]. Les principaux facteurs de risque sont la solitude sociale, des antécédents psychiatriques familiaux, le stress social, des antécédents d'une dépression majeure, l'anxiété et l'alcoolisme.

- **L'anxiété** : Comme défini dans le DSM IV, les symptômes peuvent inclure des symptômes d'anxiété généralisée, des attaques de panique, de l'obsession ou des convulsions. L'anxiété est largement présente dans la sclérose en plaques, chez plus de 54% des patients [202]. Elle apparaît dès le début de la

maladie, se maintient les premières années et devient moins fréquente au fur et à mesure. De nombreux facteurs peuvent influencer la survenue de l'anxiété dans la SEP. L'anxiété peut augmenter avec le handicap physique.

En terme de traitement de l'anxiété, il n'y a pas eu d'évaluation spécifique des traitements anxiolytiques dans la SEP, mais la plupart des médicaments peuvent être utilisés chez les patients SEP. Quand à la psychothérapie, elle a montré des effets positifs sur l'anxiété dans la SEP.

- La dépression

La majorité des patients atteints de SEP présentent une dépression au cours de leur vie. Le chevauchement de certains symptômes constitutionnels de la dépression et de la SEP peut rendre difficile le diagnostic de la dépression pendant la SEP : insomnie, fatigue, difficultés de penser ou concentration. Il n'y a pas de corrélation formelle entre la dépression et la forme clinique de la maladie mais il existe une corrélation entre la dépression et la sévérité de la maladie [471]. La dépression est moins fréquente au début qu'à un stade avancé de la maladie et peut être associée à une mauvaise observance des traitements. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans la dépression : facteurs psychosociaux, perte d'espoir, incertitude, manque de distraction, peu de vie sociale, haut niveau de stress, anxiété et fatigue. L'anxiété est un des plus grands facteurs prédictifs de la dépression.

Les corticostéroïdes et certains traitements de fond de la SEP (interféron bêta) peuvent également être associés à la dépression. Cependant, il n'a pas été clairement établi que l'administration d'un interféron bêta à des patients SEP augmente le risque de troubles dépressifs [177].

Les traitements de la dépression dans le cas d'une SEP sont variés et regroupent notamment les antidépresseurs, la thérapie comportementale cognitive, la thérapie "supportive" ou de nouvelles approches telles que l'intervention basée sur la pleine conscience (Mindfulness based intervention) (177). Il est important de diagnostiquer et de traiter la dépression associée à la SEP d'autant qu'elle est sous-estimée et sous traitée dans la SEP. Dans une étude portant sur 260 patients SEP, il a été montré que les 2/3 des patients présentant un trouble dépressif majeur ne recevaient aucun traitement antidépresseur [290].

- Les troubles affectifs bipolaires :

Les troubles affectifs bipolaires sont définis comme des troubles affectifs caractérisés par des épisodes dépressifs et maniaques ou hypomaniaques [177]. La plupart des études épidémiologiques ont montré une augmentation du taux de prévalence des troubles bipolaires chez les patients atteints de SEP .

La relation entre troubles bipolaires et SEP n'est pas bien identifiée mais semble multifactorielle. Elle pourrait être attribuée aux traitements, aux lésions cérébrales de démyélinisation, à la génétique, aux réactions psychologiques et aux difficultés d'ajustement [177]. Certains traitements utilisés dans la SEP comme les corticostéroïdes, le baclofène, le dantrolène, le tizanidine ou encore des drogues illicites peuvent induire des épisodes maniaques ou hypomaniaques.

f- Douleur

La douleur peut être un phénomène fréquent dans la SEP, 30-50% des patients s'en plaignent, à un moment donné au cours de leur maladie. La douleur n'est généralement pas associée à un pronostic moins favorable, et ne compromet pas nécessairement les autres fonctions; cependant, car elle peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie, elle doit être traitée de manière appropriée. La douleur dans la SEP peut être classée comme primaire ou secondaire. La douleur primaire est liée au processus de démyélinisation lui-même. Cette douleur neuropathique est souvent caractérisée comme une sensation de brûlure. La douleur secondaire dans la SEP est principalement de nature mécanique et peut résulter d'une mauvaise posture, de troubles de l'équilibre, ou d'une utilisation anormale des muscles ou des articulations en rapport avec la spasticité.

g-Les symptômes urinaires

Les troubles urinaires sont fréquents dans la SEP (50 à 80%). La majorité des patients développent des problèmes urinaires à un moment de leur maladie. Les problèmes de vessie sont une source de morbidité importante, affectant la famille de la personne avec un retentissement social et professionnel. Les troubles vésicaux peuvent être classés en défaut de stockage (incontinence), de non vidange (rétention) , ou les deux. Les patients présentant une altération de stockage ont une petite vessie spastique avec hyper contractilité du muscle détrusor. Les symptômes se traduisent par des mictions impérieuses, une fréquence mictionnelle, l'incontinence et la nycturie. Les patients avec un handicap avancé et une fonction vésicale altérée sont exposés à des infections récurrentes des voies urinaires. Des explorations urodynamiques et la mesure du résidu post mictionnel permettent d'évaluer ces troubles.

h- Constipation

La constipation est une plainte fréquente chez les patients atteints de SEP. La constipation peut être le résultat d'un intestin neurogène ou d'immobilité, ce

qui conduit à une activité ralentie de l'intestin. En outre, les patients qui ont limité leur consommation de liquide pour mieux gérer les symptômes vésicaux et ceux qui ont un accès limité à des fluides en raison de l'immobilité ont tendance à avoir des selles dures et sèches.

i- Intolérance à la chaleur

Les personnes atteintes de SEP éprouvent souvent une augmentation des symptômes de fatigue ou de faiblesse lorsqu'elles sont exposées à des températures climatiques élevées (surtout par temps chaud et humide), à des exercices physiques, aux douches chaudes ou aux bains, ou à de la fièvre. Cette surchauffe ou intolérance à la chaleur, peut entraîner des troubles de la vision (signe Uhthoff), généralement dans un œil préalablement affecté par une névrite optique. Ces symptômes résultent de l'élévation de la température centrale du corps, ce qui ralentit la conduction nerveuse au niveau des segments démyélinisés, et ils sont rapidement réversibles quand les températures élevées disparaissent.

j - Manifestations paroxystiques

L'épilepsie, sous des formes diverses, atteindrait près de 5 % des malades [65]. Cette incidence élevée par rapport à l'ensemble de la population, peut s'expliquer par le fait que certaines plaques juxta corticales pourraient être épileptogènes.

3- Examen clinique

Un examen clinique complet, y compris l'évaluation neurologique, est essentiel pour déterminer les déficits neurologiques dans la SEP. Tous les systèmes doivent être abordés, y compris la cognition, l'humeur, la motricité, la sensibilité, ainsi que les éléments suivants: les réflexes, la coordination, la fonction bulbaire, la vision, la démarche, la peau. La participation bulbaire se réfère généralement à un dysfonctionnement des nerfs crâniens inférieurs dont les noyaux résident dans le tronc cérébral inférieur. Les manifestations comprennent la dysphagie, qui ne se produit pas souvent au début de la SEP et peut donc être attribuée à un trouble différent.

Les patients atteints de SEP peuvent présenter une variété de signes physiques anormaux, et ces résultats peuvent varier d'un examen à l'autre, selon le schéma de la maladie et si le patient présente une aggravation ou une poussée. Les résultats peuvent inclure les éléments suivants: une faiblesse localisée, des troubles sensitifs focalisés (avec une diminution persistante de la proprioception et de la sensibilité vibratoire), des réflexes vifs et diffusés

avec un clonus et un signe de Babinski, une hypertonie spastique. D'autres signes peuvent inclure un syndrome cérébelleux statique et cinétique avec une mauvaise coordination des mouvements des membres supérieurs et inférieurs, une ataxie, un signe de Lhermitte.

Des problèmes secondaires peuvent inclure des infections, des problèmes urinaires, des lésions cutanées et des troubles trophiques (escarres).

a- L'examen ophtalmologique

La névrite optique, implique la voie visuelle afférente, provoque généralement une baisse aiguë subaiguë, unilatérale de l'acuité visuelle, des déficits dans la couleur et la sensibilité au contraste, les changements du champ visuel, et une douleur. Le début de la NO se produit généralement en quelques minutes ou heures plus rarement, des jours. Cependant, la perte de l'acuité visuelle peut évoluer pendant quelques jours à quelques semaines.

La perte de l'acuité visuelle chez les patients atteints de NO est de degré variable. Dans l'étude (ONTT), 35% des patients avaient des acuités visuelles de 20/40 ou mieux à l'entrée, 30% des patients avaient des acuités visuelles entre 20/50 et 20/200, et 35% des patients avaient une acuité visuelle de 20/200 ou plus [50]. Seulement 3% des patients n'avaient aucune perception de la lumière (APL). Compte tenu de la rareté de (APL) dans la NO, d'autres étiologies possibles pour la perte de vision (par exemple, inflammatoire, infiltrant, néoplasique) doivent être prises en compte chez ces patients.

La plupart de cas de NO sont rétrobulbaire. Dans ces cas, "le patient ne voit rien, et le médecin ne voit rien" (le fond d'œil est normal). L'examen du fond de l'œil peut montrer une hyperémie légère. La présence d'un œdème papillaire sévère, des hémorragies marquées, ou d'un exsudat devrait inciter le médecin à revoir le diagnostic de NO par démyélinisation. Une pâleur papillaire (diffuse ou impliquant un secteur) se produit souvent quelques mois après une NO antérieure ou postérieure.

Les patients atteints de NO ont généralement une perte de l'acuité visuelle de l'œil ipsilatéral. La perte du champ visuel controlatéral et souvent asymptomatique peut également être détectée. Un défaut du réflexe pupillaire afférent est présent dans les cas unilatéraux et dans les cas bilatéraux, mais-asymétrique, mais peut être absent dans les cas bilatéraux et symétriques.

Bien que l'acuité visuelle se rétablisse généralement après la NO, les patients peuvent continuer à se plaindre de déficits résiduels en couleurs, de troubles de la sensibilité au contraste, de la luminosité et de la stéréovision. Les patients atteints de NO peuvent décrire des phosphènes (bouffées transitoires de lumière ou des carrés noirs) d'une durée de quelques heures à plusieurs mois.

Le mouvement ou le son peut les induire. Les phosphènes peuvent se produire avant ou pendant un événement de NO ou même plusieurs mois après la récupération.

b - Troubles de la motricité

L'atteinte de la voie pyramidale, présente à un moment ou un autre chez plus de 80% des patients est responsable d'un déficit moteur, uni- ou bilatéral. Le déficit moteur est associé à un syndrome pyramidal réflexe : signe de Babinski uni- ou bilatéral, abolition des réflexes cutanés abdominaux, hyper réflexivité tendineuse.

Ces signes moteurs se manifestent par une lourdeur, une faiblesse des membres. Les membres inférieurs sont plus souvent et plus précocement touchés que les membres supérieurs et une asymétrie est parfois présente.

Ceci se traduit par une difficulté à courir, voire même une réduction du périmètre de marche. Une spasticité peut être associée à des degrés variables. Une atteinte cérébelleuse peut conduire à des troubles de l'équilibre et de la marche avec la sensation d'une démarche ébrieuse, de la coordination des mouvements pouvant réaliser au maximum un tremblement intentionnel, à une dysarthrie avec une parole scandée, explosive ou seulement « pâteuse ».

La myélite transverse aiguë est plutôt partielle que totale et se traduit par un déficit moteur partiel, des troubles sensitifs, des troubles autonomes, des troubles sphinctériens, et elle peut revêtir un tableau de compression médullaire

c – signes cliniques en rapport avec une atteints de la fosse cérébrale postérieure :

Tout au long de la maladie, plus de 75% des patients présentent une atteinte du tronc cérébral. Ils sont de plusieurs ordres :

- Les troubles oculomoteurs : ils se manifestent le plus souvent par une diplopie mais également par un flou visuel qui disparaît à la fermeture d'un œil, l'oscillopsie, et plus rarement l'opsoclonus. Ces symptômes peuvent être liés à une paralysie isolée d'un nerf crânien, à une paralysie du regard et à une anomalie des poursuites oculaires. Des anomalies du regard volontaire peuvent également être observées. Plus fréquente et plus durable que les paralysies oculomotrices, l'ophtalmoplégie internucléaire liée à des lésions de la bandelette longitudinale postérieure se manifeste par une paralysie du muscle droit interne dans les mouvements de latéralité et non dans les mouvements de convergence.

- L'atteinte des voies vestibulaires peut se traduire par des vertiges, du déséquilibre. Elle est rarement révélatrice de la maladie (<5%). La surdité reste exceptionnelle.
- Le nystagmus est très fréquent dans la SEP mais il reste souvent mal interprété. Le nystagmus pendulaire est particulièrement évocateur de la SEP. Parmi les autres atteintes des nerfs crâniens, le patient peut présenter également une névralgie du trijumeau qui peut être inaugurale, une dysarthrie d'origine diverse.

C- Stratégie diagnostique

L'évaluation clinique soigneuse reste toujours le cœur de la démarche diagnostique. Depuis quelques années, avec les progrès de la technologie, l'imagerie par résonance magnétique nucléaire est devenue un outil indispensable pour le diagnostic et très peu de neurologues s'aventurent de poser le diagnostic de SEP sans IRM.

Les symptômes et les signes doivent être évocateurs d'une maladie démyélinisante du système nerveux central.

Dans sa démarche diagnostique le clinicien, obligatoirement Neurologue, après avoir effectué un interrogatoire, un examen clinique minutieux, une IRM de l'encéphale et éventuellement de la moelle épinière, et une étude immuno électrophoretique du LCR, doit essayer de retrouver la dissémination des lésions dans l'espace (critère spatial), la dissémination des lésions dans le temps (critère temporel) et la notion d'inflammation au niveau du système nerveux central (critère inflammatoire). Ces critères, quand ils sont retrouvés nous permettent d'affirmer le diagnostic de SEP après avoir éliminé une autre hypothèse diagnostique.

Historiquement, le diagnostic de la SEP exige des preuves de deux poussées durant au moins 24 h et démontrant la diffusion dans l'espace (participation de deux zones différentes du système nerveux central) et dans le temps (séparation des attaques de 30 jours) [346]. Les critères diagnostiques les plus largement utilisés, comme les critères de McDonald, qui intègrent l'utilisation des résultats de l'IRM, permettent un diagnostic plus précoce de la SEP définie. Les critères de McDonald ont subi des révisions depuis leur publication initiale en 2001. Les critères actuels de sclérose en plaques récurrente, déterminée par une réunion du Groupe international de Dublin en 2010, une augmentation de la sensibilité diagnostique avec une diminution minimale de la spécificité [342]. Un diagnostic précoce permet aux malades de bénéficier d'un traitement de fond le plus tôt possible. En plus de diminuer le taux de rechutes et le futur handicap, les produits utilisés dans le traitement de fond ont montré une réduction des coûts associés aux rechutes.

1- Critère spatial

L'examen neurologique peut à lui seul affirmer l'existence d'au moins 2 lésions (ex : névrite optique – myélite).

Les recommandations du comité d'experts réunis par Mc Donald en 2001 avaient suggéré les critères d'IRM proposés par Barkhof et Tintore en 1997. En 2006 Swanton et al. ont simplifié les critères IRM de dissémination spatiale ([tableau 5](#))

Tableau 5 : Mc Donald 2010 : critères IRM de Dissémination spatiale (DS)

DS peut être démontrée par \geq lésions¹ dans au moins 2 des 4 régions suivantes :

- Péri ventriculaire
- Juxta corticale
- Infratentorielle
- Moelle épinière²

Swanton et al 2006, 2007

¹réhaussement par Gad n'est pas requis pour DS

²Si le sujet a un syndrome du Tronc cérébral ou un syndrome médullaire, les lésions symptomatiques sont exclues des critères.

▪ IRM et dissémination spatiale (DS)

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est incontournable pour le diagnostic de SEP. Les anomalies IRM même très suggestives de SEP ne sont pas pathognomoniques et peuvent être retrouvées dans d'autres affections neurologiques, vasculaires notamment. Les recommandations du comité d'experts réunis par Mc Donald en 2001 avaient suggéré les critères d'IRM proposés par Barkhof et Tintore en 1997 (tableau I). En 2006, Swanton et al. ont simplifié les critères IRM de dissémination spatiale (tableau 5). Dans les versions précédentes des critères de Mc Donald la dissémination spatiale était démontrée par les critères d'imagerie de Barkhof et al. (1997) ([tableau 6a](#)). Au moins 3 des 4 critères sont requis pour retenir le diagnostic de SEP :

Tableau 6a: critères de Barkhof et al. (1997)

- Au moins 1 lésion T1 rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions hyper intenses T2
- au moins 1 lésion infra tentorielle ;
- au moins 1 lésion juxta-corticale ;
- au moins 3 lésions péri ventriculaires.

Une lésion médullaire peut se substituer à une lésion cérébrale infra tentorielle.

Malgré une bonne sensibilité et spécificité, ces critères restent difficiles à appliquer par les non spécialistes de l'imagerie. Une étude multicentrique

européenne (MAGNIMS) a comparé les critères de Barkhof aux critères de Swanton et a conclu que les critères de Swanton étaient simples et légèrement plus sensibles que ceux de Mc Donald de dissémination spatiale, sans compromettre la spécificité et la justesse.

Le panel de 2010 (critères de Mc Donald révisés en 2010 par Polman et al.) a accepté les critères de dissémination spatiale de Swanton.

2- Critère temporel

L'interrogatoire précis et bien conduit permet de retrouver la notion de poussées et rémissions qui constituent le profil évolutif le plus fréquemment retrouvé dans la SEP (forme rémittente – récurrente).

▪ IRM et dissémination temporelle (DT)

Les critères de Mc Donald révisés en 2005 ont simplifié les données de l'IRM pour la DT en se basant sur l'apparition d'une nouvelle lésion en T2 30 jours après le premier évènement. En pratique clinique, il n'y a pas de raison de refaire une IRM 30 jours après l'IRM de référence ; abandonner cette option ne compromet pas la spécificité du diagnostic et donc le panel dans sa révision de 2010 permet une nouvelle lésion T2 pour établir la dissémination temporelle (DT) sans respecter le timing de l'IRM de base. Récemment le groupe MAGNIMS a confirmé des études précoces montrant des patients présentant un CIS que l'existence de lésions de dissémination spatiale sur une seule IRM avec des lésions asymptomatiques rehaussées ou non par le gadolinium sont hautement spécifiques pour la prédiction d'un développement précoce de SEP définie et peuvent se substituer aux critères primaires de dissémination temporelle à l'imagerie. Après la révision de ces données, le panel a accepté que la présence de lésions avec et sans prise de gadolinium à l'IRM initiale est aussi fiable que les anciens critères IRM de dissémination temporelle.

Il importe également de prendre en considération la taille des lésions (>3 mm) et leur localisation à l'IRM. Au niveau encéphalique les lésions sont évocatrices si elles sont péri-ventriculaires, au niveau du corps calleux, juxta corticales (affectant les fibres U), et infratentorielles. Elles sont de formes régulières ou ovoïdes. Au niveau médullaire leur taille est normalement inférieure à 2 segments siégeant surtout au niveau de la moelle cervicale (en forme de cigare), occupant en coupe axiale une surface de moins d'une demi-section, et affectant davantage les cordons latéraux et postérieurs, sans épargner la substance grise.

Mc Donald 2010 : critères IRM de Dissémination dans le temps(DT)

DT peut être démontrée par:

1. nouvelle(s) lésion(s) T2 et ou lésions gado + sur une 2eme IRM par rapport à l'IRM de base, sans tenir compte de l'intervalle de temps entre les 2 IRM
2. présence de lésions asymptomatiques rehaussées ou non par le Gadolinium à n'importe quel moment

Basé sur Montalban et al. 2010

En utilisant les recommandations de MAGNIMS simplifiées pour démontrer la dissémination spatiale et permettant à la dissémination temporelle d'être démontrée par l'IRM objectivant des lésions rehaussées ou pas par le gadolinium dans des régions du SNC typiquement touchées par la SEP, **le diagnostic de SEP peut être établi chez des patients présentant un syndrome cliniquement isolé (SCI) et une seule IRM**. Le panel a estimé que cela est justifié et simplifie la démarche diagnostique sans réduire la précision ; cependant chez les patients présentant un SCI sans lésions asymptomatiques à l'IRM, un nouvel événement clinique ou une nouvelle IRM montrant 1 nouvelle lésion T2 ou 1 lésion prenant le gadolinium sont requises pour la dissémination temporelle.

3- IRM

L'IRM est l'examen complémentaire le plus utile au diagnostic. En effet, une analyse des caractéristiques lésionnelles d'une part, et de leur évolution dans le temps d'autre part, permet aujourd'hui de répondre aux conditions du diagnostic positif et différentiel. L'IRM pratiquée est encéphalique et médullaire.

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

- Les séquences en T1. Dans les images dites en T1, le liquide céphalo-rachidien apparaît en noir, la substance blanche en gris clair et la substance grise en gris foncé. Cette séquence nécessite l'injection de produit de contraste, le Gadolinium qui va mettre en évidence les lésions récentes (en pratique moins de 3 mois) en se fixant dessus. Les lésions vont alors s'exprimer par une coloration blanche, très intense, et ainsi être facilement repérables. Dans le cerveau normal, le produit de contraste ne passe pas la barrière hémato encéphalique (BHE). Dans le cas d'une sclérose en plaques, la fixation de ce produit (appelée prise de contraste), indique une rupture de la BHE et donc une plaque active, et une activité inflammatoire évolutive. [Figure 10.](#)

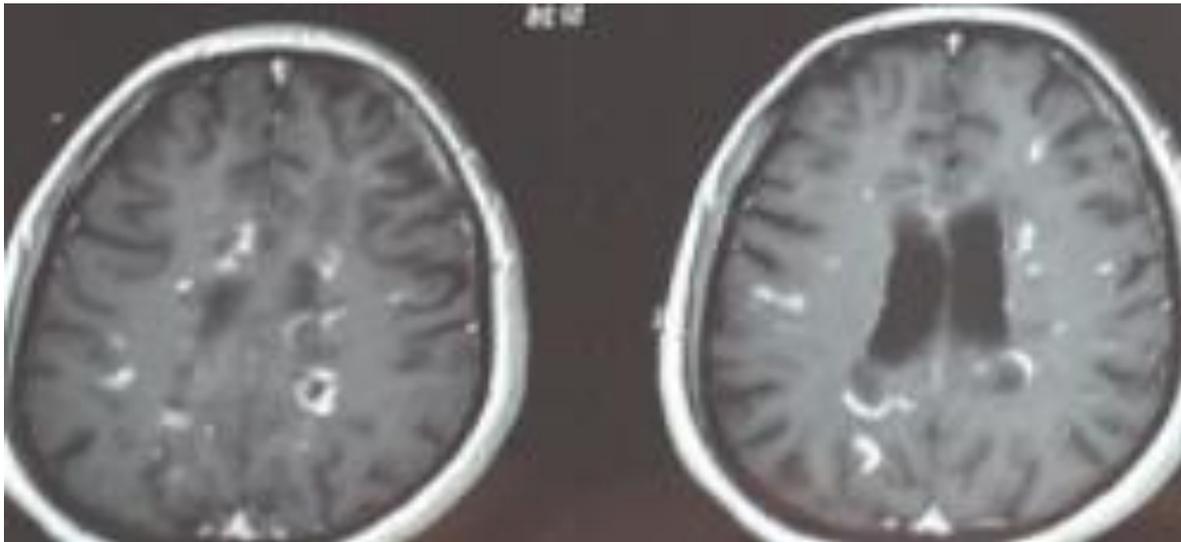


Figure 10 : Image en T1 post gadolinium : nombreuses lésions avec un rehaussement en anneau très caractéristiques de SEP chez une femme de 27 ans

- Les séquences en T2. Sur les images en T2, le LCR apparaît en blanc, la substance grise en gris clair et la substance blanche en gris plus foncé. Les plaques apparaissent sous forme d'hypersignaux de la substance blanche de couleur plus claire. Les séquences FLAIR montrent parfaitement les lésions sous forme d'hypersignaux au niveau des différentes régions caractéristiques de SEP (figure 11) . La figure 12 montre 02 lésions médullaires rehaussées par la gadolinium en T1 et en hypersignal en T2

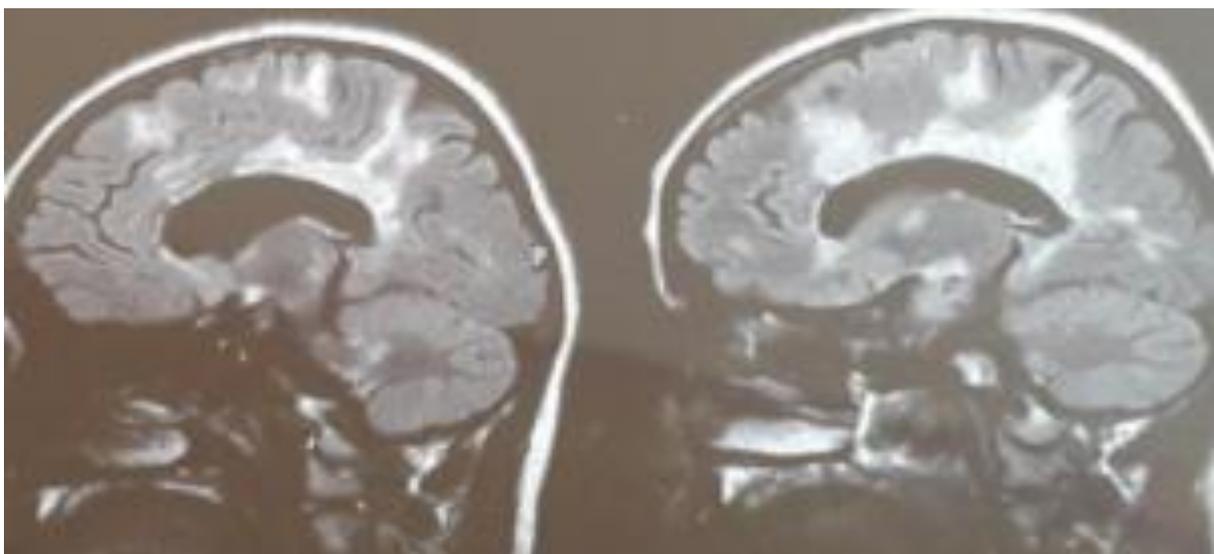


Figure 11. IRM (FLAIR) : lésions caractéristiques de SEP agressive chez une femme de 27ans.

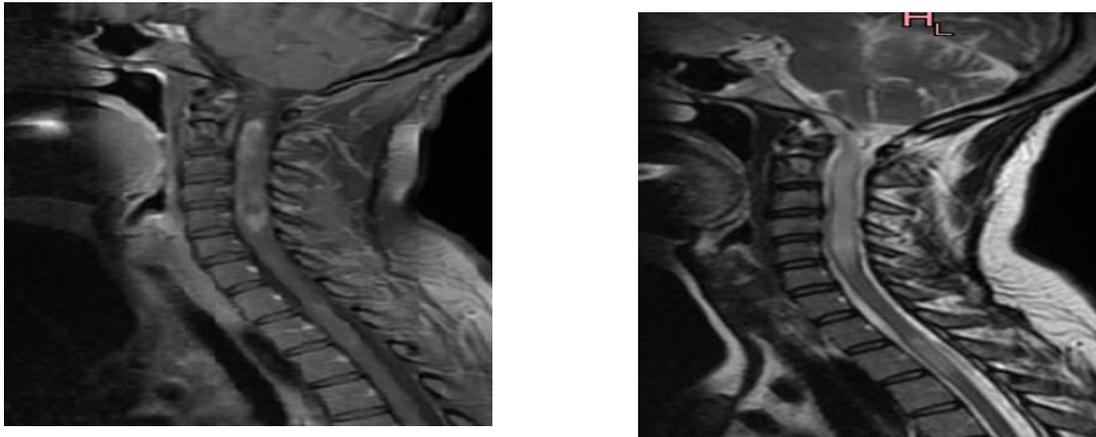


Figure 12 : 2 lésions médullaires rehaussées par le gadolinium en T1 et en hypersignal en T2 chez une femme de 45ans.



Figure 13 : black holes (trou noir)

4- Potentiels évoqués cérébraux (visuels, auditifs, somesthésiques et moteurs)

L'IRM a supplanté les potentiels évoqués et leur réalisation n'est plus indispensable. Ils sont nécessaires pour mettre en évidence des lésions infra cliniques (dissémination spatiale) ou pour confirmer l'origine lésionnelle d'un

symptôme clinique douteux. Les Potentiels Evoqués Visuels (PEV), sont utiles en cas de SEP progressive primaire (dissémination spatiale).

Tableau 6. Diagnostic de SEP : Critères Mc Donald 2010 (révisés par Polman et al.)

Présentations cliniques	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de SEP
≥2 poussées avec signes cliniques objectifs de ≥2 lésions	Aucune
≥2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	Aucune
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥2 lésions	La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés). - ou si le patient présente une nouvelle poussée
1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion (SCI)	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périvericulaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés). - ou si le patient présente une nouvelle poussée
Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)	Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi) et deux des trois critères suivants : - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique (≥1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (périvericulaire, juxta-corticale, sous-tentorielle)) - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (≥2 lésions T2 médullaires) - Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (présence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)

*si le patient présente une symptomatologie médullaire ou du tronc cérébral, la/les lésion(s)symptomatiques ne sont pas prise en compte dans ce calcul

Tableau 7 :

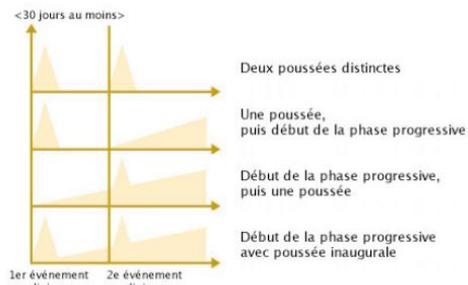
Critères diagnostiques de la SEP selon Poser et al.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.* 1983; **13**: 227-231

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

Critères de dissémination dans le temps

En général déterminés directement à partir du deuxième événement clinique.



Critères de dissémination dans l'espace

Deux critères au moins parmi les 3 suivants : implication du névraxe, implication du nerf optique, critères IRM de Paty ; ainsi, chaque rangée du tableau ci-dessous remplit les critères de dissémination dans l'espace.

	Névraxe	Nerf optique	IRM
	+	+	+
	+	+	-
	+	-	+
	-	+	+

- **Implication du névraxe :** démontrée cliniquement ou à l'aide des potentiels évoqués (PE somesthésiques, auditifs ou moteurs pathologiques)
- **Implication du nerf optique :** démontrée cliniquement ou à l'aide des potentiels évoqués (PE optiques pathologiques)
- **Critères IRM de Paty :** au moins 4 lésions > 3 mm ou

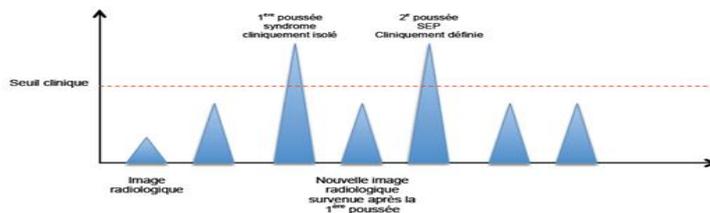


Fig 14 : tableau simplifié de l'évolution de la SEP

La première poussée correspond au syndrome cliniquement isolé ; la survenue d'une deuxième poussée permet le diagnostic de SEP cliniquement définie ; l'apparition d'une nouvelle image radiologique, après la première poussée, permet de porter le diagnostic de SEP selon les critères de McDonald

D : Les échelles d'évaluation de la SEP

Une évaluation fiable et valide du déficit neurologique est essentielle pour mener des études sur les traitements mais aussi et surtout pour le suivi de l'évolution de la maladie en pratique clinique et une évaluation individuelle de la sévérité de la SEP.

Différentes échelles d'évaluation telles que l'EDSS de Kurtzke (Expanded Disability Status Scale) et le MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) sont disponibles pour détecter le degré de handicap. L'EDSS est maintenant universellement utilisée en pratique clinique, contrairement au MSFC, qui reste plus du ressort de la recherche clinique. L'utilisation de ces échelles permet de mesurer objectivement la progression de la maladie, en terme de handicap.

1- L'EDSS (Expanded Disability Status Scale)

L'EDSS est actuellement le système d'évaluation le plus souvent utilisé pour décrire le degré de handicap des patients atteints de SEP. Cette échelle est fréquemment utilisée dans les études cliniques parce qu'elle permet la détermination du degré de handicap des patients en mesurant l'atteinte des fonctions neurologiques définie d'une manière reproductible.

Après 50 ans d'utilisation, l'EDSS est maintenant le standard pour déterminer objectivement le niveau de handicap de la SEP. L'EDSS est un perfectionnement de l'échelle DSS (Disability Status Scale) mise au point par Kurtzke en 1955. L'échelle DSS était conçue afin d'évaluer le degré d'altération neurologique dans la SEP en étudiant huit paramètres fonctionnels cotant, point par point de 0 (normal) à 10 (décès dû à la SEP).

Dans l'EDSS, une graduation plus fine est obtenue en introduisant des intervalles d'un demi point (1,0 ; 1,5 ; 2,0...) (72).

Le type et la sévérité de l'atteinte neurologique sont définis par l'attribution d'un score aux troubles affectant les huit paramètres fonctionnels suivants :

- pyramidal,
- cérébelleux (atteintes du cervelet),
- tronc cérébral,
- sensitif,
- végétatif (côlon et vessie),
- visuel,
- cérébral,
- autres.

Le score EDSS est déterminé comme suit (Voir Annexe 1) :

- Si un patient présente une valeur d'EDSS de 0, son examen neurologique est normal. Dans ce cas, tous les scores des paramètres fonctionnels doivent être de 0 à l'exception du paramètre cérébral où le grade 1 est acceptable.
- Les valeurs d'EDSS inférieures à 4 se réfèrent à des patients parfaitement ambulatoires. Elles sont obtenues à partir des scores individuels des paramètres fonctionnels.
- Les valeurs d'EDSS comprises entre 4 et 5 sont définies à la fois par les scores des paramètres fonctionnels et par l'aptitude à la marche.
- Les valeurs d'EDSS entre 5,5 et 8 sont seulement définies par l'aptitude à la marche. Les scores des paramètres fonctionnels n'ont souvent plus aucune importance à ce niveau de handicap.
- Un patient dont le score EDSS est de 9,5 est complètement dépendant, grabataire, incapable de communiquer avec son environnement, de manger, de déglutir. Tous les scores des paramètres fonctionnels sont au moins de 4.

L'EDSS mesure le niveau de handicap en explorant et en quantifiant le degré d'atteinte de la plupart des fonctions neurologiques qui peuvent être touchées au cours de la SEP. C'est aujourd'hui l'échelle de référence connue de tous les neurologues.

Bien que cette échelle utilise des intervalles d'un demi-point, il est généralement considéré qu'une modification d'un intervalle d'au moins 1 point de l'EDSS est un seuil cliniquement pertinent pour parler d'amélioration ou d'aggravation du handicap de la maladie. (Figure 15)

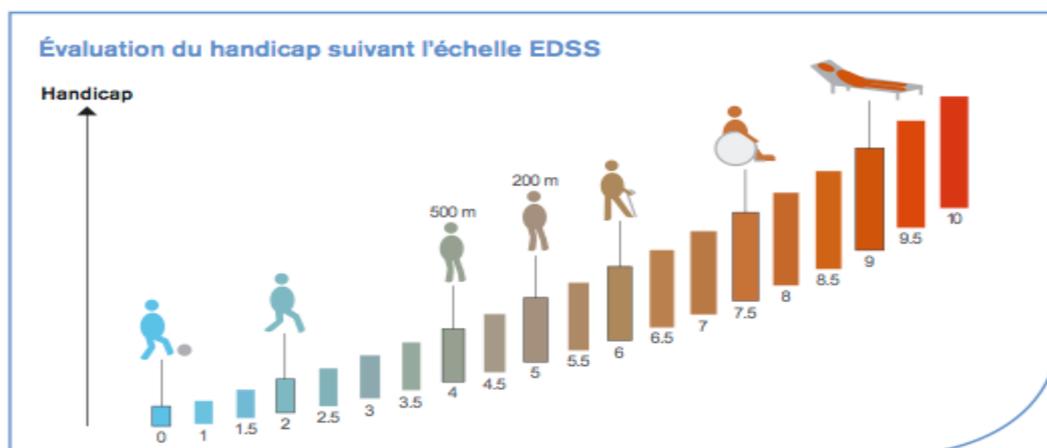


Figure 15 : Evaluation du handicap suivant l'échelle EDSS d'après Kurtzke (1983) [226]

Il faut savoir que le niveau de handicap estimé par le score EDSS est très variable, présentant un pic au moment des poussées. Si l'on veut mesurer un handicap installé définitivement, on exige, notamment dans les essais thérapeutiques, que l'aggravation du score observée à un temps t, soit maintenue au moins 3 à 6 mois plus tard. Plus le délai exigé pour parler de handicap définitif est long, plus on est sûr qu'il ne s'agit pas d'un handicap observé de façon temporaire à la faveur d'une poussée, mais bien d'un handicap définitivement installé et irréversible.

Cette échelle est considérée comme la référence mais elle n'en comporte pas moins des failles et des limites. Les principales tiennent au fait qu'elle n'est pas linéaire, qu'à partir d'un certain niveau de handicap, elle est principalement conditionnée par l'aptitude à la marche et oublie les troubles moteurs des membres supérieurs, et qu'elle ne s'intéresse pas aux troubles cognitifs fréquents et responsables d'un handicap pourtant important.

C'est pourquoi d'autres échelles ont été développées par la suite comme le MSFC.

2- Le MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite)

Le MSFC est un critère d'évaluation du handicap, qui combine le score observé lors de trois tests différents. Le premier test évalue l'aptitude à la marche, le deuxième la dextérité manuelle et le troisième les fonctions cognitives [174] :

- Temps de marche pour parcourir 8 m (2 mesures) : le temps nécessaire au patient pour couvrir une distance de 8 m sans dommage est mesuré. Cette mesure est réalisée 2 fois.
- Hole Peg Test (2 mesures pour chaque main) : le temps nécessaire au patient pour placer 9 objets dans des trous destinés à cet effet et pour les retirer à nouveau est mesuré. Ce test est réalisé 2 fois avec chaque main.
- PASAT (2 mesures) (test d'évaluation de la fonction cognitive) : Dans le test PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), une cassette audio donne des successions rapides de chiffres, espacées de 2 à 3 secondes. Le patient doit additionner chaque nouveau chiffre à celui qui le précède, et noter le résultat de chaque addition sur un feuillet. On mesure le nombre de réponses exactes sur les 60 résultats d'addition attendus. Ce test évalue spécifiquement l'attention soutenue et le traitement de l'information.

Grâce au MSFC, même des degrés mineurs de changement clinique dans trois Paramètres fonctionnels importants peuvent être détectés soit

individuellement pour un patient, soit à l'intérieur d'un groupe. Son utilisation en pratique clinique quotidienne reste limitée du fait :

- de la nécessité pour établir un score, d'avoir une population de référence,
- de l'impossibilité de répéter fréquemment le test, à cause de la PASAT qui s'améliore avec le temps par effet d'apprentissage ; l'évolution du score devenant alors ininterprétable.

Bien évidemment, les tests d'aptitude à la marche et les 9 hole Peg test peuvent être utilisés séparément pour suivre l'évolution d'un patient au niveau de ces fonctions.

E- Variantes de SEP et diagnostic différentiel

Devant des troubles neurologiques évoquant une affection de la substance blanche du système nerveux central, les critères majeurs de la démarche diagnostique ont été établis depuis plus de 50 ans et associent le critère de dissémination spatiale, le critère de dissémination temporelle et l'absence d'une autre hypothèse diagnostique que la SEP. Le diagnostic différentiel de la SEP se discute en fonction de la présentation clinique initiale ou syndrome cliniquement isolé et en fonction de la forme évolutive de la SEP. Ce sont essentiellement les pathologies auto immunes, infectieuses, vasculaires et parfois les lymphomes qui posent un problème de diagnostic.

Le diagnostic de SEP doit être remis en cause chaque fois qu'il existe des signes cliniques ou para cliniques inhabituels (drapeaux rouges), parmi lesquels on peut citer :

- Age < 15 ans ou > 59 ans
- Antécédent de cas similaire dans la famille (2 cas ou plus)
- Evolution progressive lente, début aigu ou fulminant
- Signes cliniques atypiques : céphalées, crises d'épilepsie, troubles cognitifs précoces, troubles des fonctions instrumentales (aphasie, apraxie), syndrome extrapyramidal, surdité progressive, amyotrophie...
- Au niveau du LCR, lymphocytes > 50 éléments/ml
- IRM cérébrale normale ou présence de lésions étendues de la SB, atteinte de la substance grise ; présence sur l'IRM médullaire de lésions supérieures à deux segments vertébraux

Dans ces situations, un bilan étiologique exhaustif doit être réalisé.

- Recherche d'un syndrome inflammatoire biologique (NFS, VS, CRP)
- Sérologies : TPHA/VDRL, Borréliose, HIV, HTLV1
- Dosage de la vitamine B12, des Folates

- Anticorps anti-nucléaires, anti-SSA et anti-SSB
- Dosage de l'enzyme de conversion
- Biopsie des glandes salivaires accessoires, test de Schirmer
- TDM thoraco-abdominale en cas de présentation pseudo-lymphomateuse
- Examen ophtalmologique avec fond d'œil et lampe à fente
- Acides gras à longue chaîne

Dans notre pays, le neuro-Behcet pose parfois un vrai problème diagnostique avec la SEP, d'où la nécessité de rechercher systématiquement par l'interrogatoire la présence d'une aptose bipolaire et d'une uvéite chez les patients. Cependant, les lésions cérébrales habituellement retrouvées à l'IRM dans le neurobehcet sont différentes de celles de la SEP. Elles siègent le plus habituellement dans la région mésencéphalo-diencephalique.

D'autres diagnostics à évoquer sont un lymphome cérébral primitif, notamment dans les formes pseudo-lymphomateuses, la sarcoïdose, les vascularites, les maladies infectieuses, la pathologie vasculaire ainsi que les autres pathologies de la substance blanche.

1- Neuromyéélite optique de Devic (NMO)

La neuromyéélite optique présente des similitudes phénotypiques avec la sclérose en plaques bien que la pathophysiologie sous-jacente est tout à fait différente [379]. Ce désordre est caractérisé par l'inflammation et la démyélinisation. C'est une maladie rare qui affecte 0,5 à 5 pour 100 000 personnes. Elle est 10 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, alors qu'elle est seulement 2 à 3 fois plus commune chez les femmes. Contrairement à la SEP elle est plus commune chez les Afro-Américains, les Asiatiques et les Hispaniques que chez les Blancs. Elle débute entre les âges de 30 et 40 ans, bien qu'elle puisse se présenter à n'importe quel âge. Cliniquement, elle se traduit par une névrite optique et une myéélite transverse, toutes deux extensibles longitudinalement. Les patients peuvent présenter des syndromes du tronc cérébral manifestant des nausées, des vomissements, et un hoquet, ainsi que des lésions hypothalamiques conduisant à la narcolepsie, une somnolence excessive, une obésité et un dysfonctionnement autonome.

Les critères formels pour la NMO sont divisés en ceux avec et sans anticorps IgG- NMO dirigés contre le canal aqueux d'aquaporine-4 (AQP4) présent sur le pied de l'astrocyte de la barrière hémato-encéphalique. La séropositivité est rapportée dans environ 75% des patients présentant un symptôme clinique compatible avec la NMO, alors que près de 100% sont spécifiques pour la NMO.

Les critères diagnostiques ont été révisés par Wingerchuck et al. en 2006 après l'identification des anticorps anti NMO. En plus de la neuropathie optique et de la myélite, 2 de ces 3 critères sont nécessaires : myélite extensive (au moins 3 métamères vertébraux), IRM encéphalique normale au début de l'histoire clinique (ou ensuite ne réunissant pas les critères de Barkhof) et le dosage des anticorps anti NMO positif. Les anticorps anti-aquaporine 4 seraient spécifiques de cette affection.

***Critères révisés pour le diagnostic de neuromyérite optique ([Wingerchuk et al, 2006](#)), [464]**

Critères absolus :

Névrite optique uni ou bilatérale

Myélopathie aiguë

+ 2 Critères parmi :

1) IRM cérébrale normale au début (critères de Paty et al. 1988)

2) IRM médullaire : hypersignal étendu = 3 segments vertébraux

3) Anticorps anti-NMO positifs

***Une nouvelle version 2015** a permis de mettre un nom sur des événements démyélinisants atypiques, ne correspondant pas à une SEP ni à une maladie de système, comme, par exemple, des myélites récidivantes, une névrite optique associée à une atteinte du tronc cérébral ou des myélites à répétition. Une équipe de Liverpool a pu ainsi augmenter de plus de 75 % le nombre de patients atteints du spectre NMO par rapport aux anciens critères. Et ceci surtout pour les patients ayant des anticorps anti-AQP4 positifs (contribuant pour les deux tiers de cette augmentation).

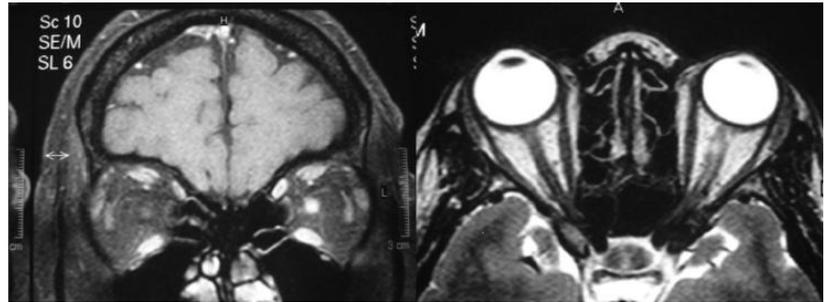
Ces nouveaux critères leur ont permis de traiter plus facilement les patients atteints du spectre NMO, principalement chez ceux n'ayant pas d'anticorps anti-AQP4. Cette version n'avait pas pris en compte, la recherche d'anticorps anti-MOG.

Tableau 8. Critères de diagnostic NMO spectrum disorder [463]

Table 1 – Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): diagnosis in the presence or absence of aquaporin-4 (AQP4) antibody.	
NMOSD with AQP4 antibodies	NMOSD without AQP4 antibodies
At least one clinical manifestation of NMOSD (see below)	At least two different clinical manifestations of NMOSD (at least one of #1, #2 or #3) Optic neuritis/myelitis or area postrema syndrome Magnetic resonance imaging (MRI) in accordance with clinical manifestations
Clinical manifestations	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Optic neuritis 2. Acute myelitis 3. Area postrema syndrome 4. Acute brainstem syndrome 5. Symptomatic narcolepsy 6. Symptomatic brain syndrome (ADEM/PRES) with MRI lesions 	
New diagnostic criteria for NMOSD (Wingerchuck et al., 2015) [10]	
These criteria are applicable only in cases of no better clinical explanation. Recommendation: AQP4 should be tested with a cell-based assay	
ADEM: acute demyelinating encephalomyelitis; PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome.	

Critères diagnostiques de spectres NMO (622)

<ul style="list-style-type: none"> • <u>Critères diagnostiques de spectres NMO avec Ac anti-AQP4+</u> <ol style="list-style-type: none"> 1- Au moins 1 critère clinique majeur 2- Ac anti – AQP4+ 3- Absence d’alternative étiologique
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Critères diagnostiques de spectres NMO sans Ac anti-AQP4</u> <ol style="list-style-type: none"> 1- ≥2 critères cliniques majeurs associés aux 3 conditions suivantes <ol style="list-style-type: none"> a-1 des critères majeurs doit être : NO, myélite transverse ou atteinte de l’area postrema b- Dissémination spatiale (≥2 critères cliniques majeurs) c- IRM compatible avec spectre NMO) 2-Ac anti-AQP4- 3-Absence d’alternative étiologique



NMO :

- Myélite étendue (image de gauche)
- Névrite optique (image de droite)

2- Encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD)

La difficulté, dans certains cas, reste la différenciation entre une première poussée de SEP et une encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD). L'EMAD est une pathologie démyélinisante du SNC caractérisée par une atteinte diffuse et multifocale de la substance blanche. Elle touche principalement l'enfant. L'EMAD est généralement monophasique d'évolution plutôt favorable mais des rechutes pourraient exister dans environ 30% des cas (encéphalomyélite multiphasique disséminée). De Seze et al. en 2007 avait établi les paramètres bio radio cliniques permettant de différencier les patients présentant une EMAD de ceux à risque d'évolution vers une SEP après un 1er événement démyélinisant aigu sévère.

3- Formes pseudo tumorales

Ces formes sont rares et de diagnostic difficile notamment lorsqu'il s'agit de l'épisode inaugural et qu'il n'existe qu'une lésion à l'IRM. Dans de tels cas, le diagnostic est fréquemment posé après une biopsie cérébrale en condition stéréotaxique, réalisée dans le but d'éliminer une pathologie tumorale. Il est classique de séparer 3 formes anatomo-pathologiques différentes :

- **forme de Marburg** : ce syndrome est caractérisé par un tableau de démyélinisation inflammatoire aigu, monophasique rapidement fatal. Les lésions sont identiques à des lésions récentes de SEP, mais elles sont toutes aiguës. L'IRM montre une ou plusieurs lésions volumineuses, rehaussées inconstamment et partiellement après injection de gadolinium
- **forme de Schilder** : ce terme est utilisé pour qualifier une SEP avec des lésions extensives pouvant couvrir pratiquement l'ensemble d'un hémisphère voire envahir l'hémisphère controlatéral par l'intermédiaire du corps calleux. L'évolution se fait habituellement vers une SEP classique
- **sclérose concentrique de Bölo** : caractérisée par son aspect de démyélinisation en spirale observé en neuropathologie ou en IRM. L'évolution peut être sévère et évoluer vers le décès ou être plus favorable et évoluer vers une SEP plus habituelle

VII : Le traitement de la SEP

Un traitement radical n'existe, certes, pas encore, mais, du dénuement thérapeutique d'il y a quelques années, nous sommes passés à des perspectives thérapeutiques assez prometteuses. Le traitement de la SEP a considérablement évolué ces dernières années. La prise en charge ne se limite pas seulement à la consultation du neurologue et la prescription de traitements de fond mais elle est devenue globale et multidisciplinaire, centrée autour du patient et faisant appel, en plus du neurologue, aux médecins généralistes, rééducateurs, psychologues, ophtalmologistes, assistantes sociales [438].

Une attitude consensuelle lors des poussées est adoptée. En dehors des poussées, grâce au développement de molécules innovantes, des thérapeutiques à visée étiopathogéniques peuvent être proposés aux patients atteints de SEP. Un traitement symptomatique est également utile quand la gêne fonctionnelle est présente.

L'arsenal thérapeutique s'est enrichi et permet 3 types d'actions en fonction de l'objectif thérapeutique recherché :

- Les traitements de la poussée, qui visent à limiter l'intensité et la durée de la poussée. Pour le moment, seuls les corticoïdes à fortes doses ont démontré leur intérêt dans cette situation ; ce sont de puissants anti-inflammatoires.

- Les traitements de fond de la maladie, qui ont l'objectif ambitieux de ralentir l'évolution naturelle de la maladie, c'est à dire de réduire la fréquence des poussées et de retarder l'apparition du handicap, quels que soient leurs modes d'expression clinique (Les principaux sont des immunomodulateurs et des immunosuppresseurs qui contribuent à combattre la composante inflammatoire de la maladie.
- Les traitements symptomatiques qui soulagent les symptômes divers et variés que peut présenter le patient pendant mais surtout entre les poussées, et dont les principaux sont la fatigue, la dépression, les douleurs, la spasticité, les troubles génito-sphinctériens. Ces traitements n'ont rien de spécifique à la SEP et sont utilisés au cours d'autres pathologies [475].

1 : Le traitement des poussées

Le traitement des poussées de SEP réside aujourd'hui dans l'administration de fortes doses de corticoïdes (bolus).

Les corticoïdes (autrefois appelés glucocorticoïdes) sont des hormones fabriquées à l'état naturel par les corticosurrénales.

Ces substances ont des propriétés anti-inflammatoires, antiallergiques et immunosuppressives. Elles atténuent (de manière très rapide) la durée et l'intensité des poussées. Les médicaments utilisés habituellement pour le traitement des poussées sont l'injection IV de méthylprednisolone. La méthylprednisolone est utilisée à la dose de 1 g par jour en perfusion lente sur 3 heures pendant 3 jours à 5 jours de suite.

La méthylprednisolone agit très rapidement même si ses effets sont temporaires. Un traitement au long cours par corticoïdes n'influence pas l'évolution de la SEP et s'accompagne, de plus, d'effets secondaires sévères comme : rétention urinaire, prise de poids, insomnie, agitation, myopathies, troubles digestifs, troubles hydroélectrolytiques, troubles de la cicatrisation, diabète.... Les corticoïdes doivent être réservés au traitement des poussées lorsque celles-ci surviennent, sans hésiter à donner de fortes doses en « bolus ».

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

2 : Les traitements de fond

a - Introduction

Les objectifs du traitement de fond sont de ralentir voire arrêter la progression de la maladie.

Aujourd'hui, les traitements de fond disponibles sont des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs qui luttent contre la réaction auto-immune et les phénomènes inflammatoires. Ils agissent en limitant la réaction inflammatoire lymphocytaire et sont indiqués essentiellement dans la phase initiale de la maladie dite inflammatoire (avec poussées) : SEP-Rémittente Récurrente (SEP-RR) et SEP secondairement progressive avec poussées surajoutées (77). Par définition, les traitements de fond ont une influence favorable sur l'histoire naturelle de la maladie en réduisant la fréquence des poussées et/ou en ralentissant la progression du handicap (74).

Les médicaments modificateurs de la maladie (traitement de fond) ont montré des effets bénéfiques chez les patients atteints de SEP récurrente, y compris la fréquence réduite et la gravité des poussées cliniques. Ces agents semblent ralentir la progression du handicap et réduisent l'accumulation de lésions dans le cerveau et la moelle épinière. Les produits actuellement approuvés pour une utilisation par la Food and Drug Administration américaine (FDA) sont les suivants:

- Interféron bêta-1a (Avonex, Rebif)
- Interféron bêta-1b (Betaseron, Extavia)
- Peginterféron bêta-1a (Plegridy)
- L'acétate de glatiramère (Copaxone)
- Natalizumab (Tysabri)
- Mitoxantrone
- Fingolimod (Gilenya)
- Térfiflunomide (Aubagio)
- Le fumarate de diméthyle (Tecfidera)
- Alemtuzumab (Lemtrada)

Le Fingolimod, le térfiflunomide, et le diméthyle fumarate sont administrés par voie orale; le natalizumab et la mitoxantrone sont administrés en perfusion intraveineuse; l'interféron bêta-1a (Avonex) est administré par voie intramusculaire. L'interféron bêta-1a (Rebif), l'interféron bêta-1b, et l'acétate de glatiramère sont administrés par injection sous-cutanée.

b-Stratégies thérapeutiques :

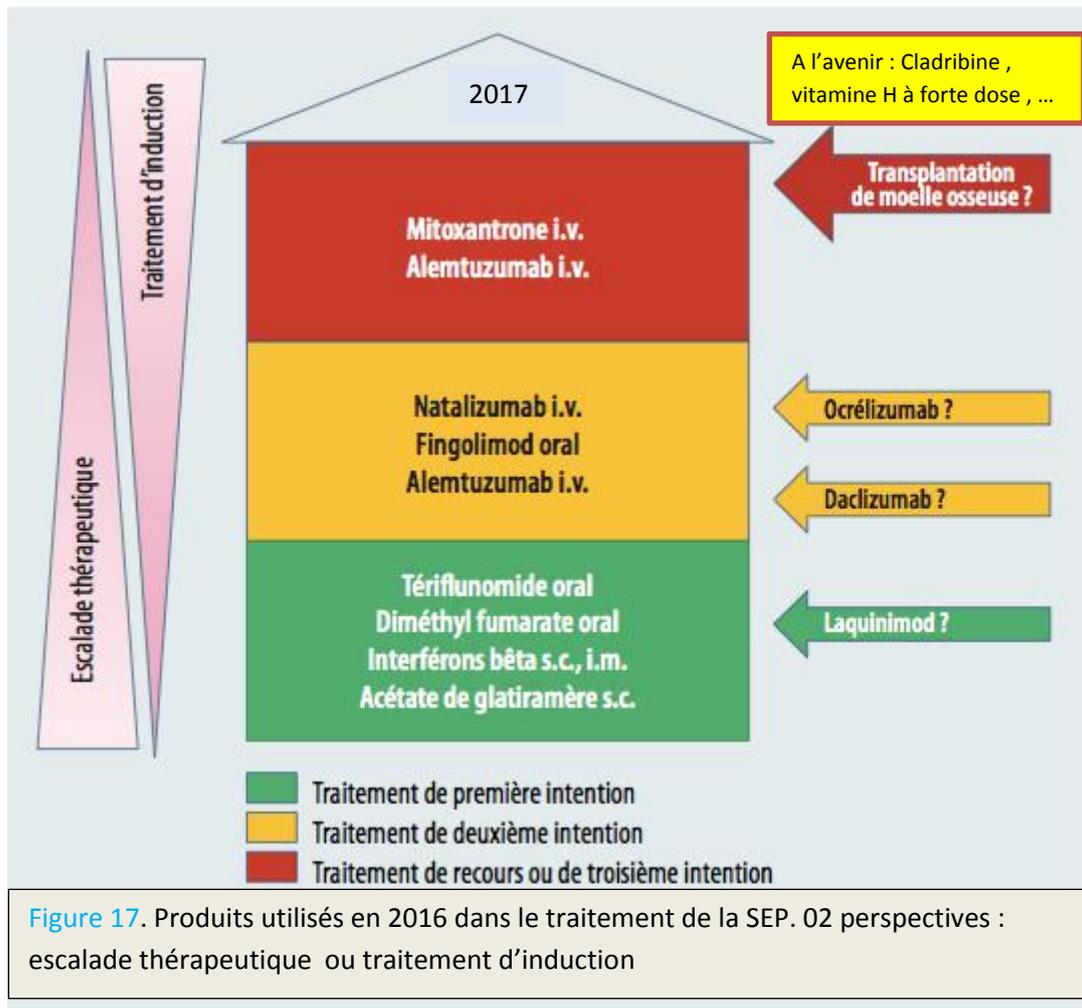
-Syndromes cliniquement isolés et SEP RR: Depuis quelques années, les données de la littérature ont permis de mettre en évidence l'intérêt de débiter un traitement de fond précocement chez les patients ayant présenté un syndrome cliniquement isolé (SCI), l'objectif étant de diminuer les conséquences à long terme de la maladie. Ainsi, il est possible de donner aux patients un maximum de chances de réduire le risque de survenue d'une seconde poussée d'environ 50% et de réduire le nombre de nouvelles lésions à l'IRM. Les immunomodulateurs sont indiqués dans le traitement des SCI, de la SEP RR et de la SEP secondairement progressive avec poussées surajoutées : De plus, la mise à disposition de différents traitements avec des modes d'action, des posologies et voies d'administration, des tolérances et des résultats différents a considérablement agrandi l'arsenal thérapeutique et donc augmenté les possibilités d'action. Il est donc clairement établi que en cas d'échec à un traitement (définis par des critères avant tout cliniques - poussées et progression du handicap- accompagnés de données d'imagerie – évolution de la charge lésionnelle, lésions rehaussées par le gadolinium, atrophie) ou de problème de tolérance, il faut changer rapidement de traitement au profit d'une thérapeutique plus efficace et/ou mieux tolérée. Cette stratégie de plus en plus utilisée est l'escalade thérapeutique qui consiste à passer d'un traitement dit de première ligne à un traitement dit de seconde ligne en cas d'échec, voir même de troisième ligne. Il est également concevable de passer à un autre traitement de première ligne dont le mécanisme d'action est différent [158] (Figure 17).

Grâce à ces deux principes de traitements (traitement précoce et changement de thérapeutique) l'objectif est d'essayer d'atteindre le statut de « **NEDA** » (No Evidence of Disease Activity) où il n'y a plus d'activité clinique perceptible (c'est-à-dire pas de poussées, ni d'aggravation du handicap), ni d'activité nouvelle à l'IRM (c'est à dire pas de nouvelle lésion T2, ni de prise de contraste au gadolinium pour les lésions T1).

SEP progressives :

Dans les formes secondairement progressives (SP), la progression continue du handicap est précédée par une phase de transition associant poussées et aggravation lente de l'incapacité fonctionnelle ; à ce stade, on peut encore utiliser les immunomodulateurs, qui montrent quelques bénéfices. Mais lorsque la progression est continue, le traitement par immunomodulateur doit être stoppé, car devenu inefficace.

Un traitement par cyclophosphamide peut être proposé, si l'évolution du handicap est très rapide sur quelques mois, avec des lésions actives sur l'IRM. Ce traitement sera stoppé si aucune stabilisation du handicap n'est obtenue. Quant-aux formes progressives primaires, elles sont orphelines de traitement : les immunomodulateurs comme les immunosuppresseurs sont inefficaces. Elles ne disposent ainsi que d'une prise en charge multidisciplinaire avec de médecine physique et de réadaptation fonctionnelle et de traitements symptomatiques [67].



2.1 - Les traitements de première ligne

▪ Les immunomodulateurs par voie injectable

Le premier médicament approuvé par la FDA pour la SEP, en 1993, était l'interféron bêta-1b (Betaseron, Extavia). Il est indiqué pour le traitement des formes rémittentes de SEP afin de réduire la fréquence des exacerbations cliniques. Il a montré son efficacité chez les patients qui ont subi un premier épisode clinique de sclérose en plaques avec une IRM compatible avec la SEP. Les immunomodulateurs injectables sont utilisés en première ligne ont

toujours leur place dans l'arsenal thérapeutique, eu égard à leur bon profil de tolérance à long terme. Trois interférons bêta (2 IFN β 1a : Avonex[®], et Rebif ; 1 IFN β 1b : Betaferon[®]/Extavia[®]) et l'acétate de glatiramère (Copaxone[®]) sont ainsi utilisés pour le traitement de la SEP RR, et il est généralement admis que leur initiation précoce permet une meilleure réponse thérapeutique [425]. Leur efficacité est dans l'ensemble assez semblable : ils réduisent l'accumulation des nouvelles lésions en IRM, retardent la survenue de la deuxième poussée dans les SCI, réduisent la fréquence (environ 30%) et la sévérité des poussées cliniques dans les formes RR, et retardent pour certains la progression du handicap. Les 3 interférons s'injectent par voie sous-cutanée (Rebif[®], Extavia[®]/Bétaféron[®]) ou intra-musculaire (Avonex[®]). Le syndrome pseudo grippal (fièvre, frissons, courbatures), des réactions locales au point d'injection, la toxicité biologique (cytopénie et cytolyse hépatique) sont leurs principaux effets secondaires. Ils sont contre-indiqués en cas de crises d'épilepsie ou de dépression sévère non traitée.

L'acétate de glatiramère est administré par voie sous-cutanée. Il peut entraîner des palpitations, des réactions cutanées et plus rarement une sensation de difficultés respiratoires nécessitant l'arrêt du traitement.

Depuis décembre 2015, un Peg interféron bêta-1a est disponible. Il s'agit du premier interféron bêta-1a sous forme pégylée. La pégylation est un procédé qui consiste à attacher des chaînes de polyéthylène glycol à des molécules biologiquement actives telles que les Interférons. Cela permet d'augmenter leur demi-vie dans l'organisme et donc de réduire la fréquence des injections.

La posologie recommandée du Peg Interféron bêta-1a (Plegridy[®]) est d'une injection sous-cutanée de 125mcg administrée toutes les 2 semaines.

Plégridy a montré, au cours de l'étude pivot ADVANCE [63] à un an versus placebo, une diminution relative du taux annualisé de poussées de 36% et une diminution relative du risque de progression du handicap à un an de 38%.

Les principaux effets secondaires relevés au cours des études sont les symptômes pseudo-grippaux, des réactions au site d'injection, une élévation des transaminases hépatiques, des affections neurologiques, des réactions d'hypersensibilité et des dépressions et idées suicidaires.

Depuis peu de temps, des immunomodulateurs par voie orale ont obtenus une A.M.M. dans beaucoup de pays et sont disponibles dès le diagnostic :

- **Le tériflunomide (Aubagio[®])**

Le tériflunomide est un dérivé du léflunomide (Arava[®]) utilisé depuis plus de 10 ans dans la polyarthrite rhumatoïde. La posologie proposée en France est de 14 mg une fois par jour (1 comprimé par jour).

Au cours de deux études randomisées versus placebo, TOWER [79] et TEMSO [312], le Teriflunomide a démontré son efficacité sur le taux annualisé de poussées (36,3% et 31,5%), sur la progression du handicap à 2 ans et sur l'apparition de nouvelles lésions en imagerie. Une étude comparative à l'IFN β 1a 44 μ g trois fois par semaine en sous cutané, TENERE [450], n'a pas réussi à montrer de supériorité d'efficacité sur les paramètres cliniques, mais la satisfaction globale des patients était meilleure sous Teriflunomide. Les effets secondaires attendus à l'introduction du traitement sont rares. Ils sont à la fois cliniques et biologiques.

- Sur le plan clinique, des troubles digestifs ont été observés dans 15 à 20% des cas. Ils sont le plus souvent réversibles sans arrêt de traitement. Une très discrète élévation de la pression artérielle (0,3 mmHg d'augmentation de systolique en moyenne) et une diminution de la densité capillaire (13% dont 1% a nécessité l'arrêt du traitement) ont également été rapportées.
- Les effets biologiques sont peu fréquents et réversibles, justifiant simplement une surveillance régulière des transaminases et de la numération formule sanguine. Dans l'étude TENERE, la fréquence des anomalies hépatiques était d'ailleurs plus importante avec IFN β 1a 44 μ g qu'avec le teriflunomide.
- La grossesse est contre-indiquée sous teriflunomide en raison d'une tératogénicité observée chez l'animal. Les données chez la femme, que ce soit avec le léflunomide ou le tériflunomide, sont rassurantes, avec une absence de malformations notables ou d'augmentation des cas de fausses couches. Cependant, dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR), va se mettre en place une étude post-AMM comportant un registre de grossesse, dont les déclarations incitatives sont d'autant plus importantes que le laboratoire mettra à disposition des prescripteurs la possibilité d'un dosage plasmatique centralisé de la molécule encadrant une procédure d'élimination rapide du produit, si nécessaire, par cholestyramine pendant 10 jours.

▪ **Le diméthyl fumarate (Tecfidera®)**

Le diméthyl fumarate est un dérivé du fumarate, utilisé dans le psoriasis. La posologie recommandée est de 2 gélules par jour de 240 mg (91). Dans deux études, DEFINE [151] et CONFIRM [132], Tecfidera® a démontré son efficacité sur la réduction du taux annualisé de poussées (53% et 44%) et sur l'apparition de nouvelles lésions en IRM. En revanche, l'efficacité sur la progression du handicap n'a été démontrée que dans l'étude DEFINE. Dans l'étude CONFIRM, un groupe comparateur (traité par Copaxone®) était inclus, mais la taille de l'échantillon n'était pas calculée pour considérer cette étude comme réellement comparative en terme d'efficacité.

- Les principaux effets secondaires du produit comprennent des symptômes gastro-intestinaux et des bouffées vasomotrices, survenant surtout à l'introduction du traitement. Une titration (habituellement une semaine à 120 mg x 2/j), la prise pendant les repas et l'association de traitements symptomatiques, si nécessaire, permettent généralement la poursuite du traitement (97).
- Tecfidera® n'a pas d'effet tératogène démontré. Cependant, comme pour tout produit nouveau, la prudence s'impose et il est recommandé que les femmes aient une contraception efficace avant de débiter le traitement. La poursuite du traitement en cas de grossesse doit être discutée au cas par cas en fonction de la balance bénéfique/risque. Sur le plan biologique, les paramètres de suivi sont identiques à ceux d'Aubagio®, incluant le dosage de la NFS (Numération Formule Sanguine) et des transaminases.

2.2 - Les traitements dits de deuxième ligne

▪ Natalizumab (Tysabri®)

Le natalizumab (Tysabri®) est indiqué en monothérapie chez deux types de patients :

- les patients qui présentent une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta,
- et ceux ayant une SEP rémittente sévère et d'évolution rapide.

C'est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre un récepteur (α 4-intégrine) exprimé à la surface des lymphocytes activés et des monocytes.

Il est administré en perfusion IV à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines uniquement en hôpital de jour.

Dans l'étude AFFIRM [344], Tysabri® réduit de 68% le taux annualisé de poussées à deux ans versus placebo chez ces patients, et de 42% la progression du handicap avec un score EDSS maintenu à 3 mois. Les critères secondaires d'imagerie confirment ces résultats avec une réduction de 92% du nombre de lésions Gd+ à 2 ans et 83% du nombre de lésions T2 nouvelles ou en extension. A 2 ans, il existait 5 fois plus de patients libres de toutes activités de la maladie (NEDA) sous Tysabri® que sous placebo (Figure 18).

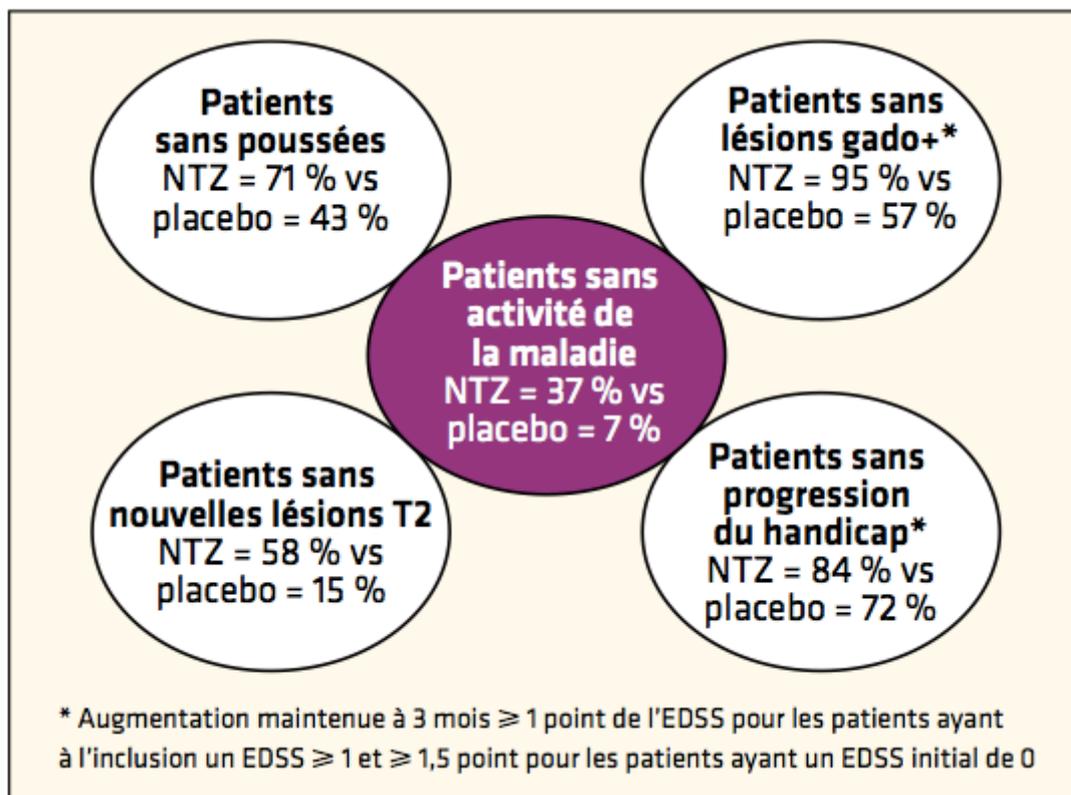


Figure 18 : évaluation du nombre de patients libres de toute activité de la maladie à 2 ans de traitement. Résultats de l'analyse post-hoc de l'étude AFFIRM (232.). D'après Taithe F-. NTZ : Tysabri®

Tysabri® a été généralement bien toléré. Trois éléments de sécurité d'utilisation ont été identifiés :

- Les réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion (4%) et la production d'anticorps anti-natalizumab (6%) peuvent être responsables d'une perte d'efficacité (91).
- La survenue d'infections, en particulier des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP). Cette infection grave et mortelle est due à la réactivation du virus JC quiescent dans les reins et les organes lymphoïdes. Dans ce contexte, un plan de gestion des risques a été mis en place, comprenant un programme complet de pharmacovigilance ainsi qu'un certain nombre d'activités visant à minimiser les risques du traitement et à permettre la détection précoce et la prise en charge de la LEMP et des infections opportunistes.

▪ **Fingolimod (Gylénia®)**

Le fingolimod (Gylénia®) a une AMM proche de celle du natalizumab. Sa posologie est de 1 comprimé de 0,5 mg une fois par jour.

C'est un agoniste de 4 des 5 récepteurs à la sphingosine 1-phosphate dont le récepteur sphingosine 1-phosphate-1 (S1P1) présent sur les lymphocytes.

Il diminue la fréquence annualisée des poussées vs placebo d'environ 55% et réduit l'accumulation de handicap associé [209].

Il a également montré une diminution du taux annualisé des poussées en comparaison à un groupe de patients traités par Avonex® [73].

L'évaluation post-hoc (analyse non planifiée) des données de l'étude FREEDOMS [209] a révélé que 33% des patients traités par Gylénia® ne présentaient aucune activité de la maladie (clinique ou IRM) à 2 ans contre 13% pour le groupe placebo (Figure 19).

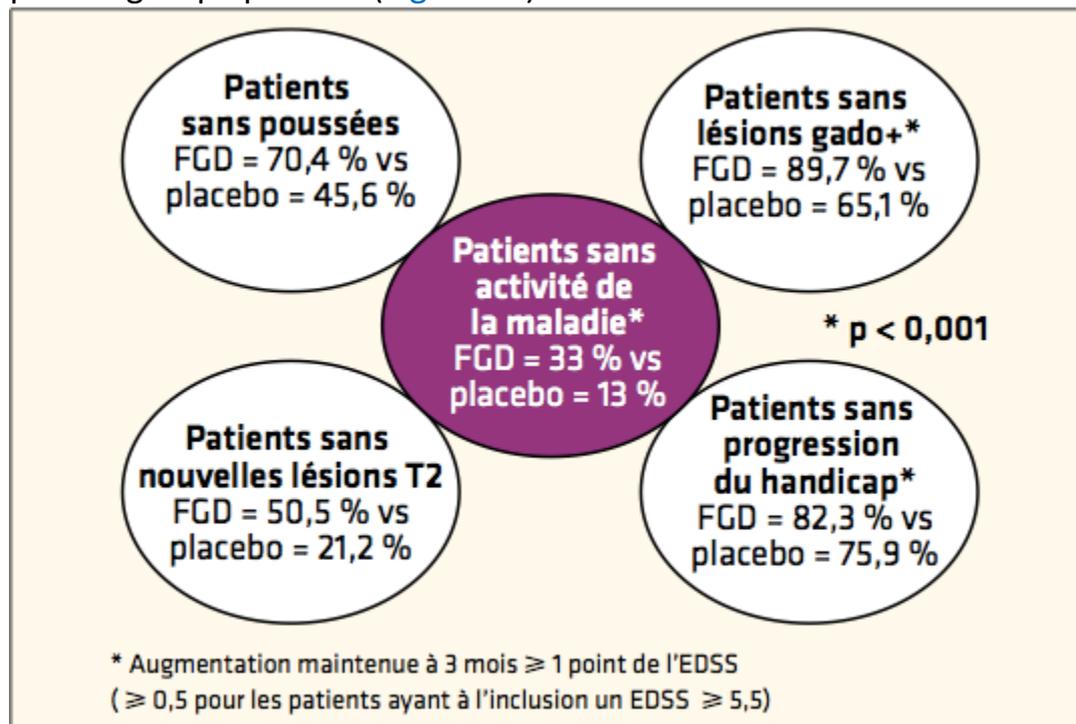


Figure 19 : Patients libres de toute activité de la maladie à 2 ans de traitement. Résultats de l'analyse post-hoc de l'étude FREEDOMS (102) d'après Taithe F. (86) FGD : Fingolimod

Les principaux effets secondaires sont une bradycardie ou plus rarement un bloc auriculo-ventriculaire à l'instauration, nécessitant un monitoring cardiaque en milieu hospitalier lors de la première prise. Des complications infectieuses potentielles (notamment réactivation de virus du groupe Herpès) justifient un suivi régulier. Des infections opportunistes (notamment des cas de LEMP et de méningites à cryptocoques) ont également été rapportées. Sur le plan biologique, une surveillance du bilan hépatique et de l'hémogramme est nécessaire.

▪ Alemtuzumab (Lemtrada®)

L'alemtuzumab (Lemtrada®) est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52 qui induit une déplétion drastique et à long terme des lymphocytes T.

Il vient d'obtenir son AMM dans beaucoup de pays.

Testé contre l'IFN β -1a SC 44 μ g trois fois par semaine dans la SEP RR précoce, l'alemtuzumab montre une supériorité de 54% sur la réduction du nombre de poussées [74]. Lorsqu'il est administré en deuxième ligne, chez des patients pré-traités ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion, il permet de diminuer le taux de poussées de 50% et le risque de progression du handicap neurologique par rapport à l'IFN : les taux annualisés de poussées à 2 ans ont été de 0,26 sous alemtuzumab 12 mg et de 0,52 sous interféron β 1-a (RR 0,51 ; p<0,0001). L'estimation du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans est de 12,7% sous alemtuzumab et de 21,1% sous interféron β 1-a (HR 0,58 ; p 0,008) [75]. Concernant les données de tolérance, l'administration du produit expose le patient à des risques identifiés de réactions à la perfusion, d'affections auto-immunes (troubles thyroïdiens, purpuras thrombopéniques immunologiques, néphropathies) et d'infections graves, et à des risques potentiels (cytopénies, tumeurs malignes) .

2.3 - les traitements dits de recours ou 3ème ligne

La mitoxantrone est un agent cytotoxique intercalant. Elle possède aussi des propriétés immunosuppressives sur les différentes lignées de cellules impliquées dans la démyélinisation immuno-induite. Elle n'est pas indiquée en première intention, et ne concerne que les formes agressives de SEP de type RR ou SP, définie par la survenue d'au moins 2 poussées avec séquelles ou d'une aggravation de 2 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 3 mois précédant le début du traitement.

Elle s'administre mensuellement à la posologie de 12mg/m², par perfusion ; elle est réservée à l'usage hospitalier. Dans le traitement de la SEP, trois essais randomisés [169 ; 242] ont montré l'impact de Mitoxantrone sur la fréquence des poussées, la progression du handicap ainsi que son impact sur l'accumulation de lésions actives à l'IRM (79). En raison de sa toxicité cardiaque et hématologique (risque leucémique), son utilisation est limitée à 6 mois (dose totale maximale de 120mg/m²).

3 - Traitements symptomatiques

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, la SEP est une maladie avec de nombreuses atteintes et manifestations cliniques. La prise en charge de ces symptômes constitue le dernier volet du traitement de la SEP.

Voici les traitements (médicamenteux et non médicamenteux) actuellement disponibles pour les symptômes les plus fréquents et les plus impactant pour les patients.

3.1. Spasticité :

La spasticité se manifeste essentiellement sous forme de raideur, douleurs et spasmes.

La kinésithérapie reste la pierre angulaire de la prise en charge de la spasticité, avec des étirements passifs et postures, un renforcement musculaire.

Il est aussi possible d'avoir recours à la cryothérapie et à la stimulation électrique fonctionnelle en traitement physique d'appoint.

Différents médicaments peuvent également être proposés aux patients :

- **Le baclofène** (Lioresal®) est le traitement per os dont l'efficacité est la mieux établie. La posologie doit cependant être adaptée au rapport bénéfices/effets indésirables observé chez chaque patient. Il est parfois administré par voie intrathécale pour des spasticités diffuses et sévères des membres inférieurs.
- Les traitements oraux antispastiques avec une efficacité modérée et une utilisation limitée en raison d'effets indésirables.
- **Le dantrolène** (Dantrium®) qui est prescrit en deuxième intention.
- Les benzodiazépines notamment le Diazépam (Valium®) avec des effets secondaires trop importants.
- **La gabapentine** (Neuronton®) peut parfois être utilisée comme antispastique.
- **Le dernier** traitement bientôt disponible est le Sativex® (association de tétrahydrocannabinol et de cannabidiol), administré en spray buccal. Il permet de diminuer les symptômes dus à la spasticité et la raideur musculaire.

Les injections de **toxine botulique** (Botox®, Xeomion®, ...) ont modifié la prise en charge de la spasticité. Ces injections intra-musculaires ciblées permettent un relâchement du tonus musculaire pendant 3 à 7 mois.

3.2. Troubles de la marche et de l'équilibre

La rééducation analytique et fonctionnelle reste un des piliers de la prise en charge des troubles de la marche sur le long terme avec une mise en place précoce et une réévaluation régulière par des médecins rééducateurs.

Depuis 2013, la fampridine (Fampyra®) peut être proposée pour améliorer « la capacité de marche des patients adultes atteints de SEP et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7) ». Par son mode d'action spécifique (inhibition des canaux potassiques), la Fampridine pourrait améliorer la conduction électrique dans le système nerveux central. La posologie est de 1 comprimé de 10 mg matin et soir en dehors des repas.

Concernant les troubles de l'équilibre, une auto-rééducation encadrée par une kinésithérapeute semble être bénéfique.

3.3- Troubles vésico-sphinctériens :

Les traitements mis en place dans les troubles urinaires ont pour objectifs d'assurer la continence et de maintenir une vidange vésicale complète.

La première mesure consiste à mettre en place des règles hygiéno-diététiques simples (limitation des apports hydriques à partir de 18-19 heures).

On complète ces règles par la prescription d'anticholinergiques (Vésicare® ou Ceris®) pour les impériosités et/ou des alpha-bloquants (Xatral®, Josir®) pour la dysurie.

Le recours à l'auto-sondage avec ou sans injection de toxine botulique dans le détrusor, est parfois nécessaire.

Depuis peu, la stimulation tibiale postérieure intermittente est également envisagée.

Concernant les troubles du transit fréquemment associés, l'optimisation des habitudes alimentaires (hydratation, fibres, ...) doit en premier lieu être proposée. Pour lutter contre la constipation, des laxatifs (osmotiques, de lest, lubrifiants ou encore stimulants) ainsi que des suppositoires ou des lavements vont améliorer grandement ces symptômes.

Un nouveau dispositif, le Péristeen®, est récemment arrivé. Il s'agit d'un dispositif d'irrigation transanale amenant de l'eau tiède jusque dans le côlon, permettant ainsi l'évacuation de l'ensemble des matières fécales.

3.4- Troubles sexuels :

Malgré leur fréquence importante (entre la moitié et $\frac{3}{4}$ des patients atteints de SEP), leur prise en charge n'est pas systématique car ils restent peu rapportés spontanément par les patients. Leur dépistage par le neurologue lors de la consultation est donc essentiel.

Chez la femme, le traitement proposé a pour objectif d'améliorer la lubrification à l'aide de gels appropriés et de réduire les troubles de la sensibilité périnéale. Chez l'homme, les troubles de l'érection seront pris en charge par les inhibiteurs des phosphodiésterases oraux (Cialis®, Viagra®), par des injections intra caverneuses de prostaglandine (Edex®) et par des méthodes mécaniques (pompe, prothèses). Enfin, une prise en charge psychologique concomitante est souvent indispensable.

3.5- Fatigue :

La fatigue, qui survient souvent précocement dans la maladie, est un des symptômes ayant le plus grand impact sur la qualité de vie du patient. La fatigue reste souvent difficile à évaluer et sa prise en charge doit intégrer toutes ses dimensions : physique, cognitive et psychosociale.

En premier, il est nécessaire d'éduquer le patient à identifier la fatigue et ses signes avant-coureurs afin de lui permettre de s'adapter et de s'organiser pour l'intégrer à son quotidien.

L'idée reçue que l'activité physique pourrait être néfaste pour la maladie a perduré pendant des années.

Aujourd'hui, il est reconnu que cette dernière pratiquée régulièrement ainsi que la rééducation peuvent agir efficacement sur de nombreux symptômes de la sclérose en plaques dont la lutte contre la fatigue par l'amélioration de l'endurance. A condition que ces activités et rééducations soient adaptées aux capacités et profils des différents patients.

Les médicaments utilisés contre la fatigue ne sont pas toujours très concluants et n'ont pas d'indication officielle dans la SEP. L'amantadine (Mantadix®) apporte des bénéfices à court terme sur certains aspects de la fatigue. La L-carnitine (Levocarnil®) a aussi été proposée mais son efficacité est inconstante. Le Modafinil (Modiodal®) peut avoir un effet « éveillant » chez certains patients. Et bien-sûr, il faut limiter le plus possible la prise de médicaments majorant la fatigue.

3.6- Douleurs :

La prise en charge des douleurs neuropathiques dans la SEP n'est pas très différente de celle des autres pathologies du système nerveux.

Tout d'abord, une évaluation de la douleur à l'aide d'une échelle visuelle analogique est indispensable.

Une prise en charge médicamenteuse peut être instaurée et adaptée à la cause :

- les antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine...) sont utilisés pour les douleurs neuropathiques paroxystiques ;
- les antidépresseurs tricycliques pour les douleurs neuropathiques continues ;
- les corticoïdes pour les douleurs des névrites optiques rétrobulbaires ;
- les analgésiques classiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens) agiront sur les douleurs musculo-squelettiques.

3.7- Troubles psychologiques :

Des troubles de l'humeur peuvent survenir à tout moment de la maladie, et particulièrement au cours des périodes difficiles.

Une prise en charge psychothérapeutique avec un psychologue ou un médecin Psychiatre peut être très utile pour aider le patient qui présente des syndromes dépressif. Des psychologues sont présents dans la plupart des services de neurologie et des cliniques de sclérose en plaques.

CHAPITRE II

Profil évolutif des patients suivis pour une sclérose en plaques au niveau du CHU de Blida, avec une estimation de la prévalence dans la commune de Blida

I- Méthodes

Schéma d'étude :

Population des patients :

Lieu de résidence des patients atteints de SEP suivis dans notre service

Définition des cas et évaluation des patients

Critères de jugements :

Déroulement du travail :

Les variables documentées :

Analyse statistique

II- Résultats

- 1- nombre total des patients étudiés et leur répartition en fonction de leur lieu d'habitation.
- 2- Prévalence de la SEP dans la wilaya de Blida
- 3- Sclérose en plaques dans la commune de Blida
 - 3.1- Prévalence
 - 3.2- Incidence brute moyenne annuelle (IBMA) pour 100 000 hab
 - 3.3- formes cliniques de la SEP dans la ville
- 4- Antécédents personnels et familiaux du total des patients de notre cohorte (806 cas)
 - 4.1- Antécédents personnels médicaux
 - 4.2- Affections concomitantes survenant au cours de l'évolution de la SEP
 - 4.3- SEP familiale
 - 4.4- Mois de naissance
- 5- Formes cliniques de la SEP dans notre cohorte de 806 patients
 - 5-1. Caractéristiques démographiques et cliniques (65 cas ayant présenté un syndrome cliniquement isolé «SCI » ne sont pas pris en compte)
 - 5.1.1. âge de début
 - 5.1.2. répartition des 741 cas en fonction du sexe
 - 5.1.3. symptômes initiaux

5.1.4. degré de rétablissement après la première poussée
5.1.5. Délai entre le début de la maladie et le diagnostic
5.1.6. Délai entre la première et la deuxième poussée
5.1.7. délai de passage à la forme progressive secondaire
5-1.8 durée d'évolution
5.1.9 Evaluation du score EDSS irréversible à partir du début de la maladie :

- 5.1.9.1 :EDSS3
- 5.1.9.2 : EDSS 4
- 5.1.9.3 : EDSS 6
- 5.1.9.4 : EDSS 7
- 5.1.9.5 : comparaison entre les différents niveaux de handicap par la technique de Kaplan-Meier – Log Rank
- 5.1.9.6- Age des patients au moment par rapport aux scores EDSS
 - 5.1.9.6.1: Age des patients au moment de l'estimation du score EDSS 3
 - 5.1.9.6.2 : Age des patients au moment de l'estimation du score EDSS 4
 - 5.1.9.6-3. Age des patients au moment de l'estimatin du score EDSS 6
 - 5.1.9.6.4. Age des patients au moment del'estimation du score EDSS 7
 - 5.1.9.6.5. Comparaisons entre les différents scores de handicap en fonction de l'âge des patients au moment de l'estimation du score EDSS 3, EDSS 4, EDSS 6 et EDSS7.

5.2 .Classification en fonction des formes cliniques

5.2.1. SEP RR

5.2.2. SEP SP

5.2.3 : SEP progressive primaire (SEP PP)

5.2.4 : SEP PR

5.3. SEP bénigne dans notre série

5.4. SEP maligne

6- étude comparative des différentes formes cliniques

6.1- La SEP à début rémittent

6.2- La SEP progressive primaire et progressive récurrente (SEP PP versus SEP PR)

6.3- la SEP secondairement progressive et la SEP à début initialement progressif

6.4-la SEP à début rémittent et la SEP à début progressif

III- DISCUSSIONS

- 1- Epidémiologie de la SEP (prévalence et incidence)
 - La prévalence dans la wilaya de Blida
 - taux de prévalence dans la commune de Blida,
 - L'incidence brute moyenne annuelle (IBMA)
- 2- Le sexe ratio dans la SEP
- 3- Mois de naissance et SEP
- 4- Âge au début de la sclérose en plaques
- 5- Délai entre le début de la SEP et le diagnostic
- 6- Symptômes initiaux
- 7- Cours initial
- 8- Le cours global de la SEP
 - 8.1- Le développement de la deuxième poussée
 - 8.2- Fréquence des poussées
 - 8.3- Début de la progression
- 9- Le pronostic de la SEP
 - 9.1. Accumulation globale d'invalidité irréversible
 - 9.2. Facteurs affectant la pronostic
 - 9.3. La SEP chez les patients nord africains
 - 9.4. Sclérose en plaques bénigne
 - 9.5. SEP agressives et malignes
- 10-Analyse comparative entre les différentes formes cliniques
 - 10.1 - Etude comparative entre la SEP RR et la SEP SP
 - 10.2- Etude comparative entre SEP PP et SEP PR
 - 10.3- SEP SP et SEP à début progressif
 - 10.4- Comparaison entre SEP à début rémittent et SEP à début progressif ou modèle à deux phases

IV- Conclusion.

I- Méthodes

Schéma d'étude :

Il s'agit d'une étude exhaustive d'une cohorte de patients suivis pour une sclérose en plaques, allant du 01 janvier 2002 au 31 Décembre 2016.

Population des patients :

Notre cohorte comprend tous les patients atteints de sclérose en plaques examinés au moins une fois à notre consultation au niveau du Service de Neurologie du CHU de Blida.

Lieu de résidence des patients atteints de SEP suivis dans notre service

Nous avons inscrit sur notre base de données 806 patients suivis pour une SEP remplissant les critères de Mc Donald (2001, 2005 ou 2010), parmi lesquels 65 sujets avaient présenté, au moment de cette étude un syndrome cliniquement isolé suggestif d'une SEP. Notre service de Neurologie est à vocation régionale et assure la prise en charge des malades provenant essentiellement des wilayas limitrophes mais aussi des autres régions du pays, ([tableau 1](#)).

La wilaya de Blida est située dans le Tell central, elle est délimitée :

- au nord, par les wilayas d'Alger et de Tipaza;
- à l'est, par les wilayas de Boumerdes et de Bouira;
- au sud, par la wilaya de Médéa ;
- à l'ouest, par la wilaya d'Ain-Defla;

Cette wilaya est composée par 29 communes. Selon le recensement de 2008, sa **population** a été estimée à 1 002 937 habitants (voir carte de la wilaya avec découpage administratif et nombre de la population dans chaque commune. ([Voir carte 1 et annexe 3](#))). Sachant que le taux d'accroissement moyen est de 1.3% par année, sa population est estimée en 2016 à 1 244 457 habitants (DSP de Blida).

**Carte 1 représentant l'Algérie et le découpage administratif (48 wilayas). "Wilaya de Blida en rouge"*



- La wilaya de Blida dispose de deux universités, d'une faculté de médecine, et d'un centre hospitalier universitaire à caractère régional assurant la prise en charge des patients des wilayas limitrophes et des patients des autres wilayas du pays.

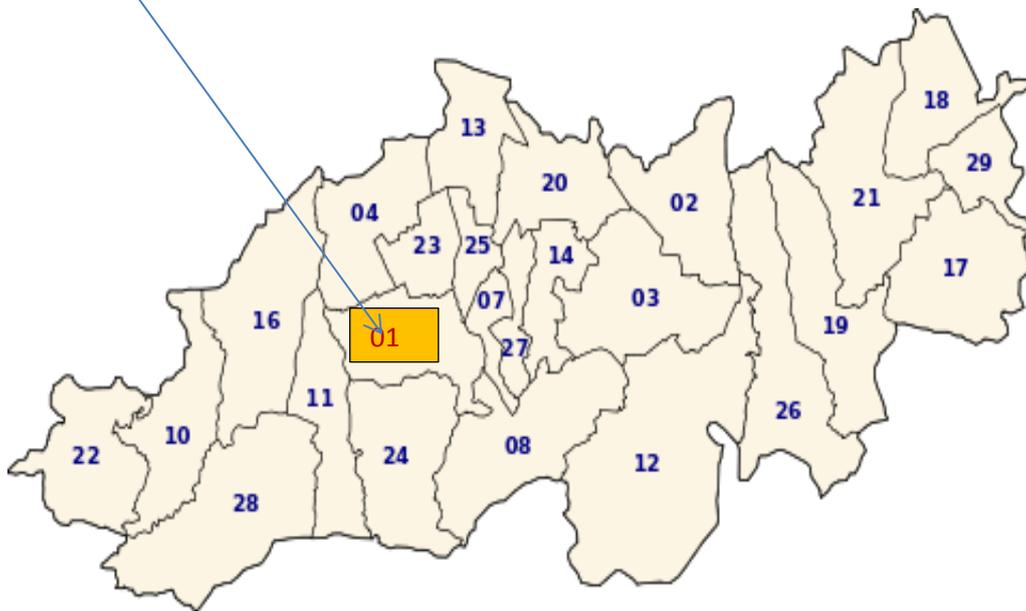
Le CHU de Blida dispose d'un seul service de Neurologie. Ce service est à vocation régionale et reçoit des patients des différentes wilayas du pays.

La commune de Blida est localisée au centre de la wilaya de Blida (*voir carte 2*) à une latitude de 36° 29' 00 nord. La ville est située à 50 km au sud-ouest d'Alger, et à 26 km au nord-est de Médéa, sur la bordure Sud de la plaine de la Mitidja à 22 km de la mer. L'unité urbaine s'étend en outre de la commune de Blida sur les communes suivantes : Ouled-Yaïch, Soumaa, Bouarfa, Beni Mered et Guerouaou .

La commune de Blida compte 163 586 habitants dont 82063 sujets sont de sexe féminin et 81523 de sexe masculin (*ONS.RGPH Blida 2008*)

L'estimation du nombre d'habitants de la ville de Blida en 2016 avec un taux d'accroissement moyen estimé à 1,3% (*recensement général de la population et habitats de la wilaya de Blida, ONS 2008*) est de 181393 selon la direction de la santé et de la population de la wilaya de Blida (*voir annexe 3*)

Commune de Blida : 01



Carte 2 : Communes de la wilaya de Blida (codes ONS) : 01.Blida • 02. Chebli • 03. Bouinan • 04. Oued Alleug • 07. Ouled Yaïch • 08. Chréa • 10. El Affroun • 11. Chiffa • 12. Hammam Melouane • 13. Benkhelil • 14. Soumaa • 16. Mouzaia • 17. Souhane • 18. Meftah • 19. Ouled Slama • 20. Boufarik • 21. Larbaa • 22. Oued Djer • 23. Beni Tamou • 24. Bouarfa • 25. Beni Mered • 26. Bougara • 27. Guerouaou • 28. Aïn Romana • 29. Djebabra

Nous avons classé les patients en fonction de leur lieu de résidence (communes et wilayas). Pour estimer la prévalence de la SEP, Nous avons enregistré tous les patients qui habitent la commune de Blida ; cette commune abrite le CHU. Le CHU prend en charge tous les patients atteints de pathologies neurologiques diverses, en particulier ceux souffrant d'une SEP. Tous les médecins de la région ont été sensibilisés à cette pathologie qui relève de la neurologie et d'une prise en charge en milieu hospitalier (étude du LCR, traitement des poussées par des bolus de corticoïdes et le traitement de fond qui est réservé à l'usage exclusivement hospitalier : immunomodulateurs, immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux).

La sensibilisation des neurologues à pratique libérale et des ophtalmologues libéraux et hospitaliers, et l'existence d'un service de neurologie au niveau du CHU avec une équipe de neurologues expérimentés ainsi que La disponibilité des médicaments du traitement

de fond de la SEP au niveau du CHU nous a permis de recruter la quasi-totalité des patients résidants dans la commune de Blida, d'autant plus qu'une consultation spécialisée de SEP est assurée depuis 2002, date à laquelle notre étude a débuté.

- **Définition des cas et évaluation des patients**

Du 02 janvier 2002 au 31 décembre 2016, une cohorte de 806 patients a été incluse dans la base de données du logiciel iMed 5.4 (*logiciel spécifique pour le suivi des patients atteints de SEP*). Le diagnostic de sclérose en plaques a été établi selon les critères de Poser [346] pour les cas diagnostiqués avant 2002, selon les critères de Mc Donald de 2001[277] et 2005 [343] pour les cas diagnostiqués entre 2002 et 2011. Les cas diagnostiqués après 2011 remplissaient les critères de Mc Donald révisés en 2010 [342], en particulier pour les sujets ayant présenté un syndrome cliniquement isolé ou une forme progressive de la maladie.

La poussée de sclérose en plaques a été définie comme la survenue, la récurrence ou l'aggravation de troubles neurologiques durant plus de 24 h et se terminant habituellement par une rémission [252].

La fatigue seule et l'aggravation temporaire des symptômes liés à la fièvre et à la chaleur n'ont pas été considérés comme une rechute. Les symptômes apparaissant en moins de 30 jours après un événement neurologique ont été considérés comme faisant partie de la même poussée. La progression (Phase progressive) de la sclérose en plaques a été définie comme l'aggravation des symptômes et des signes pendant au moins six mois, superposés ou non à des rechutes [394]. Une fois commencée, la phase progressive se poursuit tout au long de la maladie, bien que, occasionnellement une évolution en plateaux et des améliorations mineures temporaires peuvent être observées [252].

La forme clinique de la maladie a été catégorisée selon la classification reconnue [252]. La forme initiale était considérée comme « rémittente récurrente » ou « progressive ». Les formes évolutives ont été classées globalement en SEP rémittente récurrente (RR), SEP secondairement progressive (SEP SP), SEP progressive primaire (PP) et SEP progressive récurrente (PR). Le diagnostic de SEP a été également retenu devant un syndrome cliniquement isolé remplissant les critères de Mc Donald révisés en 2010.

Le score d'évaluation du statut d'invalidité de Kurtzke (EDSS) a été enregistré à chaque visite pour déterminer l'étendue de la déficience

neurologique [226]. Nous nous sommes concentrés sur les scores pouvant être facilement identifiés, même en interrogeant le patient rétrospectivement. Un EDSS à 4 points correspond à une capacité de marche limitée, mais sans aide ni repos pour plus de 500 mètres de périmètre de marche ; un score de 6 points correspond à la capacité de marcher avec un appui unilatéral pas plus de 100 m sans repos; et une note à 7 points correspond à la capacité de marcher pas plus de 10 m sans repos tout en s'appuyant contre un mur ou en se tenant sur des meubles pour soutien. Le handicap était défini comme irréversible lorsqu'un score donné Persiste au moins 6 mois, sans tenir compte de l'aggravation de l'invalidité liée aux rechutes. Par définition, lorsqu'un score d'invalidité irréversible avait été attribué à un patient donné, tous les scores d'invalidité qui pourraient être évalués ultérieurement pendant le suivi du patient étaient soit égaux ou supérieurs à ce score. Pour chaque patient, la date du score donné d'incapacité irréversible a été précisée.

Critères de jugements :

Le critère de jugement principal est le délai entre le début de la maladie et l'estimation des différents niveaux de handicap mesurés grâce à l'échelle de Kurtzke ([voir annexes 1](#)).

Le critère de jugement secondaire est l'estimation de la prévalence et de l'incidence à Blida.

Déroulement du travail :

Les variables documentées :

Les rapports de cas individuels comprennent les données concernant l'identification des patients les antécédents médicaux, épisodes clés du cours de la sclérose en plaques (Rechutes, début de la phase progressive, dates d'affectation des scores successifs du handicap irréversible), biologique, électro physiologique, les données de la neuro-imagerie, et le traitement. Les données sont saisies rétrospectivement lorsque le patient est d'abord vu au service de neurologie du CHU de Blida.

Un effort particulier est toujours fait pour obtenir le maximum d'informations, en particulier pour le premier épisode neurologique, l'évolution clinique et l'incapacité. Cet effort est facilité par la collaboration de nos collègues neurologues et ophtalmologues exerçants dans le secteur public ou libéral.

Les données sont collectées chaque fois que le patient revient, Les nouvelles données sont automatiquement vérifiées par le système pour assurer la cohérence avec des informations plus anciennes.

Une série de variables cliniques a été systématiquement évaluée pour chaque patient. Elles comprenaient le sexe, la date de début de la sclérose en plaques et l'âge au début de la sclérose en plaques. Les symptômes initiaux ont été catégorisés en fonction de la région du système nerveux central touchée : atteinte mono focale intéressant la région supratentorielle, la fosse cérébrale postérieure (le cervelet et ou le tronc cérébral), les voies optiques, la moelle épinière et aussi avec la combinaison des symptômes en rapport avec une atteinte multifocale. La récupération après un épisode neurologique a été précisée (complète, partielle ou aucune) avec une estimation de sa gravité (légère, modérée ou grave).

La date d'apparition du deuxième épisode neurologique, qui peut être une rechute ou le début de la phase progressive, a été systématiquement notée. Il en est de même pour toutes les poussées et le début de la phase progressive de la maladie.

La prévalence est le nombre de cas d'une maladie à un moment donné pour une population donnée (en général pour 100 000 habitants, dans la SEP)

L'incidence est le nombre de nouveaux cas d'une maladie pour une population donnée (en général 100 000 habitants) sur une durée bien déterminée (en général annuelle).

L'incidence brute moyenne annuelle (IBMA) est le nombre de cas diagnostiqués chaque année durant la période de cette étude allant de 2002 à 2016, soit 15 années ([tableau 2](#)), divisée par la population moyenne au cours de cette période (estimée à **171 867**) et par le nombre d'années (**IBMA= \sum incidences par an / nombre d'années d'études**)

- **Analyse statistique :**

L'analyse statistique a consisté à estimer le taux d'incidence, le taux de prévalence ainsi que l'incidence brute moyenne annuelle (IBMA) dans la commune de Blida. La tendance évolutive des cas incidents de la maladie a été décrite par l'utilisation du coefficient de Spermann r ([bio stat TGV](#)). Le taux de létalité a également été estimé.

Les comparaisons des différentes données ont été faites selon le chisquared- test ; celui-ci a été utilisé pour la comparaison des données qualitatives. Le Student's t test a été utilisé pour la comparaison des données quantitatives. La technique de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer Le temps nécessaire à l'attribution d'un score irréversible de EDSS 3 , EDSS 4, EDSS 6 et EDSS 7 et plus. La même technique a été utilisée pour estimer l'âge au moment de l'attribution des repères d'invalidité irréversible, au début de la phase rémittente - récurrente et au début de la phase progressive de la maladie. L'âge peut en effet être considéré comme une donnée de survie, c'est-à-dire à partir de la naissance jusqu'à l'attribution des notes d'invalidité choisies. Les taux de survie ont été comparés avec le test Log-Rank. Les données ont été informatisées et saisies grâce à un logiciel spécifique de prise en charge des patients atteints de SEP (Electronic MS patient system) dans sa version iMed 5.4.

Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel SPSS version 20 pour Windows et du logiciel open epi. et bio stat TGV. La saisie des données a été effectuée par Microsoft Word 2010 et Microsoft Excel 2010.

- **II- Résultats**

- 1 - Nombre total des patients étudiés et leur répartition en fonction de leur lieu d'habitation.**

Un total de 806 patients a été inscrit sur notre base de données : 741 cas étaient atteints de SEP cliniquement définie et 65 patients avaient présenté un syndrome cliniquement isolé (SCI) au moment de cette étude. Les patients proviennent de la wilaya de Blida, des wilayas limitrophes et des différentes régions d'Algérie.

224 patients ont habité la wilaya de Blida ; le nombre de patients issus des wilayas avoisinantes est aussi élevé : 118 cas de Médéa, 103 cas de Chleff, 90 cas de Ain Defla, 78 cas de Tipaza, 49 d'Alger (pour le reste [voir tableau 1](#)). A noter que 02 patients originaires de Blida résidaient également à l'étranger (1 patiente à Londres, et 1 patient à Dublin).

Tableau 1 : Nombre de patients en fonction de la wilaya de résidence

Lieu de résidence	Effectif	Lieu de résidence	Effectif	Lieu de résidence	Effectif
Chleff	103	Jijel	02	El-Bayad	02
Laghouat	09	Sétif	09	BBA	02
Batna	04	SBA	02	Boumerdes	03
Bejaia	05	Annaba	02	Tissemsilt	19
Blida	224	Guelma	01	Khenchela	02
Bouira	04	Constantine	01	Tipaza	78
Tébessa	02	Médéa	118	Mila	01
Tiaret	11	Mostaganem	06	Ain defla	90
Tizi-Ouzou	03	Msila	05	Ghardaïa	01
Alger	49	Mascara	03	Relizane	06
Djelfa	33	Oran	04	Etranger	02
Total			806		

2- Prévalence de la SEP dans la wilaya de Blida

Parmi les 806 patients de notre cohorte, 224 individus (27.79%) résidaient dans la wilaya de Blida. **la prévalence** a été ainsi estimée à **18 pour 100.000 habitants**. Fait important, les patients habitants les localités situées à l'est de Blida c'est-à-dire ceux de la commune de Larbaa et de Meftah, consultent habituellement, du fait de leur proximité géographique, au niveau des services de neurologie d'Alger, expliquant ainsi le faible nombre de cas de SEP dans notre série issus de cette région géographique. La prévalence est par conséquent probablement sous-estimée. En revanche les patients résidents dans l'agglomération de la ville de Blida et ceux du nord et l'ouest de la wilaya sont pris en charge par le CHU de cette même ville.

3- La sclérose en plaques dans la commune de Blida

3.1. Prévalence :

Nous avons retenu 81 dossiers de patients atteints de SEP (F = 57, M=24) réunissant les critères de Mc Donald soit de 2001, de 2005 ou de 2010 ayant résidé dans la commune de Blida. 05 patients sont décédés, le taux de **létaleté** donc de **6.1%**. 04 patients avaient changé de résidence.

En 2016, le nombre de patients vivant toujours dans la commune de Blida est de (81-9) soit **72 (51 F ; 21 H)**; la prévalence est ainsi estimée à **39.7 pour 100 000** habitants. Le taux de prévalence a été estimé à **51** pour 100000 chez les femmes et à **21** pour 100 000 chez les hommes.

3.2- Incidence brute moyenne annuelle (IBMA) pour 100 000 habitants.

L'incidence brute moyenne annuelle est le nombre de cas diagnostiqués chaque année durant la période de cette étude allant de 2002 à 2016, soit 15 années ([tableau 2](#)), divisée par la population moyenne au cours de cette période (estimée à 171 867) et par le nombre d'années. A noter que chez 2 patients le diagnostic de SEP a été établi avant 2002, le calcul de l'IBMA a été fait donc sur la base de 79 cas diagnostiqués entre 2002 et 2016, ([fig 1](#)).

L'IBMA était estimée à 3 ; cela signifie que la population de Blida a un risque de 3 cas pour 100 000 et par an de développer la SEP.

L'évolution annuelle des cas incidents au cours de la période d'étude (allant de 2002 à 2016) a montré une tendance significativement à la hausse ($r'= 0.67$; $p<0.05$). D'une année à une autre le nombre augmente en moyenne de 1 cas comme cela est attesté par l'équation de la droite de régression ([figure 1](#)).

Année	Sexe F	Sexe M	total
2002	3	5	8
2003	1	2	3
2004	4	0	4
2005	3	2	5
2006	1	0	1
2007	1	1	2
2008	1	1	2
2009	1	2	3
2010	5	2	7
2011	4	2	6

Année	Sexe F	Sexe M	total
2012	2	2	4
2013	6	2	8
2014	9	0	9
2015	8	2	10
2016	5	2	7
total	54	25	79

tableau 2. Répartition des cas de SEP de Blida en fonction de l'année de diagnostic sur une période de 15 ans (2002-2016). **L'IBMA était estimée à 3** ; cela signifie que la population de Blida a un risque de 3 cas pour 100 000 et par an de développer la SEP.

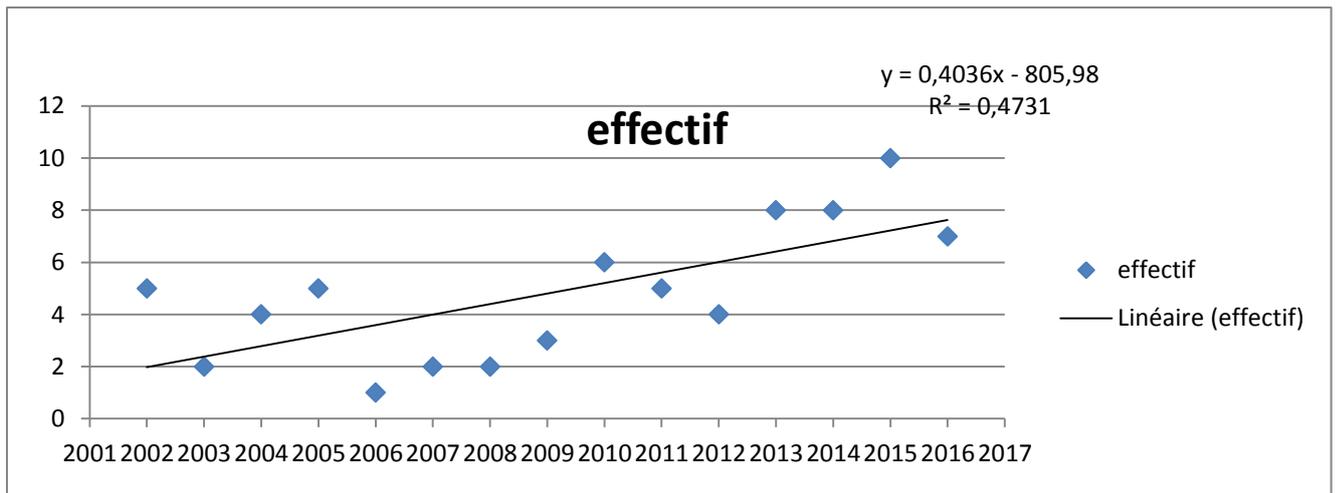


Figure 1. Tendance évolutive des cas incidents dans la population de la commune de Blida. L'évolution annuelle des cas incidents au cours de la période d'étude (allant de 2002 à 2016) a montré une tendance significativement à la hausse ($r^1= 0.67$; $p<0.05$). D'une année à une autre le nombre augmente en moyenne de 1 cas.

3.3- formes cliniques de la SEP dans la commune de Blida

Pour ce qui est des formes cliniques des cas habitants à Blida : 67.90% des cas avaient présenté une SEP à début rémittent-récurrent (32 cas de SEP RR + 23 cas SEP SP) alors que 20.90% étaient atteints d'une SEP à début progressif (SEP PP : 8.60% ; SEP PR : 12.30%), tandis que 11.10% des patients étaient classés dans la catégorie du syndrome cliniquement isolé, au moment de cette étude. [Voir figure 2](#)

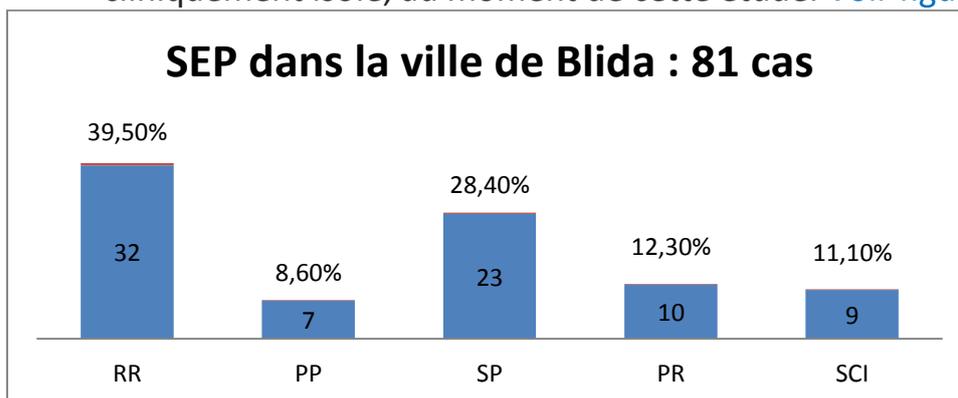


Figure 2 : formes cliniques des 81 patients de la commune de Blida

- Nous avons étudié l'âge de début des 81 patients de la commune de Blida : 16% des patients ont présenté les premiers symptômes de la maladie avant l'âge de 19 ans alors que 59.30% des sujets ont eu un début entre l'âge de 20 et 40 ans, tandis que le début tardif

de la SEP survenant après l'âge de 40 ans a été noté chez 24.70% des cas.

(Figure 3)

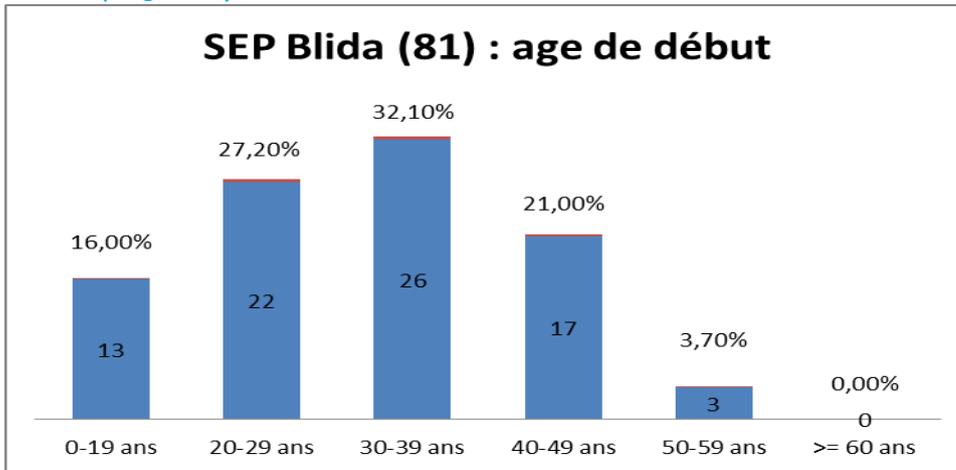


Figure 3: âge de début des 81 patients atteints de SEP de la ville de Blida

- Nous avons aussi calculé le taux annuel des poussées chez les 81 patients : chez 59.30% des cas, les poussées étaient rares moins de une poussée par année ; alors que le quart des patients (25.90%) avaient présenté 1 à 2 poussée par an. les formes actives avec un taux annuel de poussées supérieur à 2 représentaient 14.80%. *Voir figure 4*

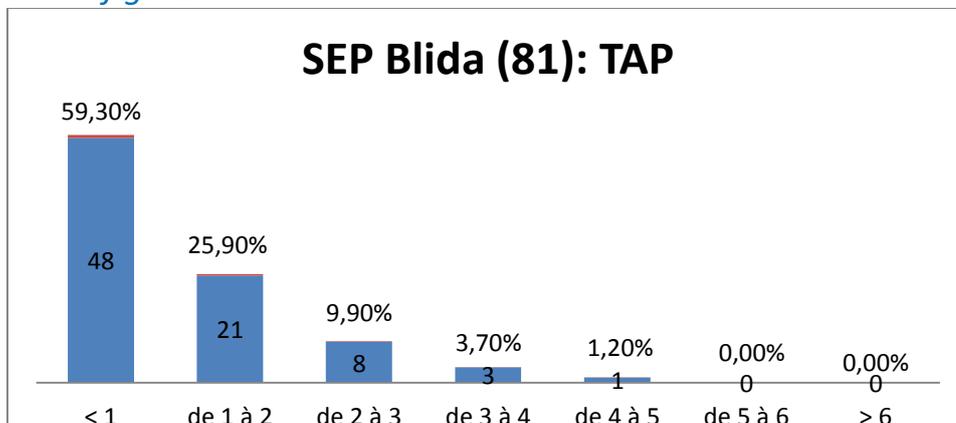


Figure 4 : taux annuel des poussées (TAP) des 81 patients résidents à Blida

- Nous avons analysé la durée d'évolution des 81 patients : chez un peu moins de la moitié des cas (48.10%), la durée d'évolution de la SEP est supérieure à 10 ans. *Voir figure 5.*

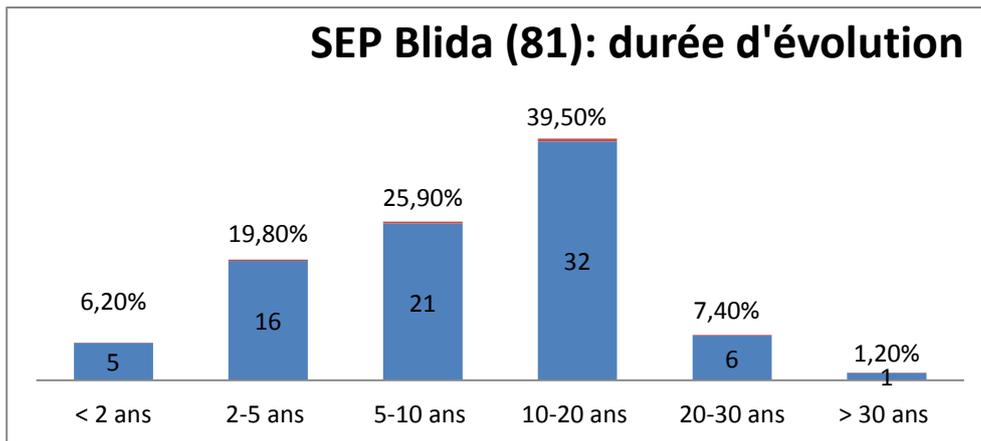


Figure 5 : durée d'évolution de la SEP des 81 patients de Blida

- La majorité des patients de cette série de cas a reçu un traitement de fond. Le traitement par l'interféron a été institué chez 43 patients dont 13 avaient arrêté ce traitement soit à cause du passage de la maladie à la phase progressive ou parfois à cause des effets secondaires liés à la molécule, en particulier la fatigue. Le cyclophosphamide a été préconisé chez 19 patients (16 sujets ont terminé leur cure de 02 ans de traitement, alors que 03 patients sont en cours de traitement). Deux patientes continuent de recevoir de l'azathioprine et une patiente a reçu une cure de mitoxantrone pendant 06 mois. 13 patients avaient bénéficié d'un traitement purement symptomatique, ils n'avaient reçu aucun traitement de fond. *figure 6a. 6b et 6c*

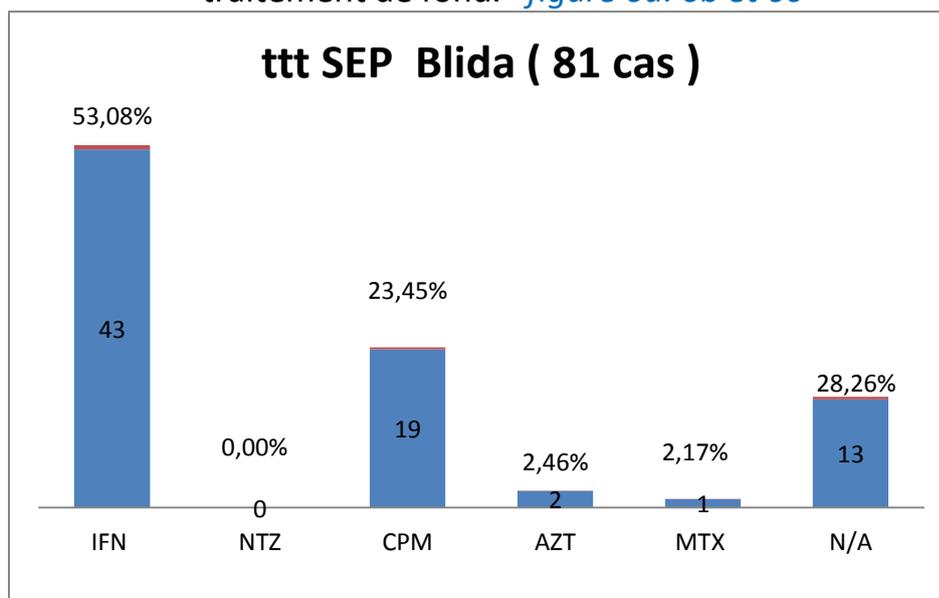


Figure 6a: traitement spécifique des 81 cas de SEP de Blida (IFN= interféron ; NTZ= natalizumab ; CPM= cyclophosphamide ; AZT= azathioprine ; MTX = mitoxantrone)

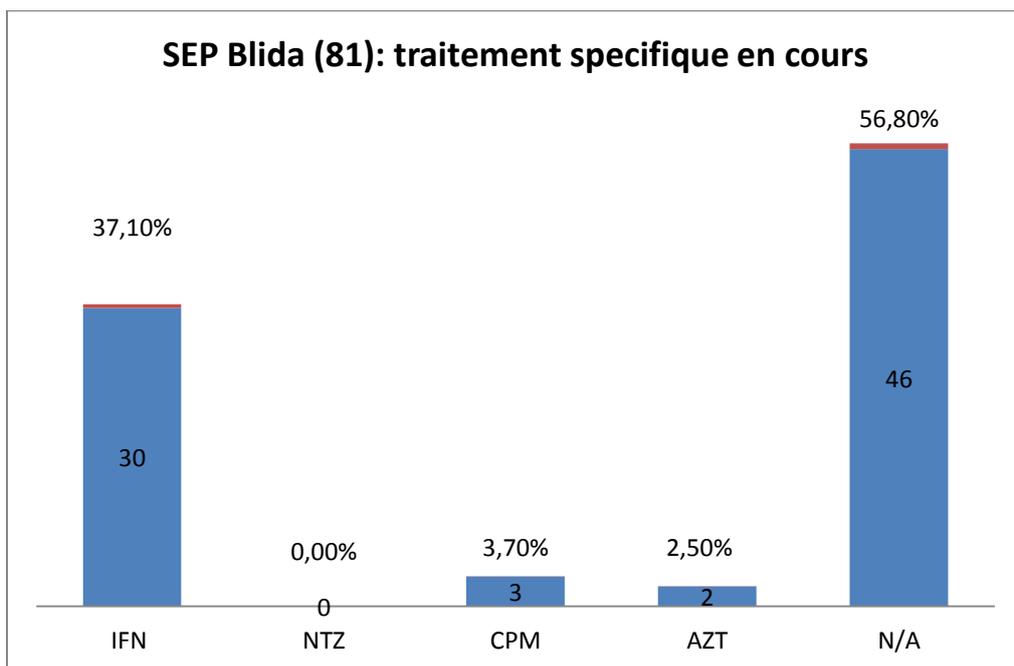


Figure 6b : traitement spécifique en cours des patients de Blida : 35 patients parmi les 81 (72 cas vivent toujours dans la commune de Blida) sont en cours de traitement en décembre 2016.

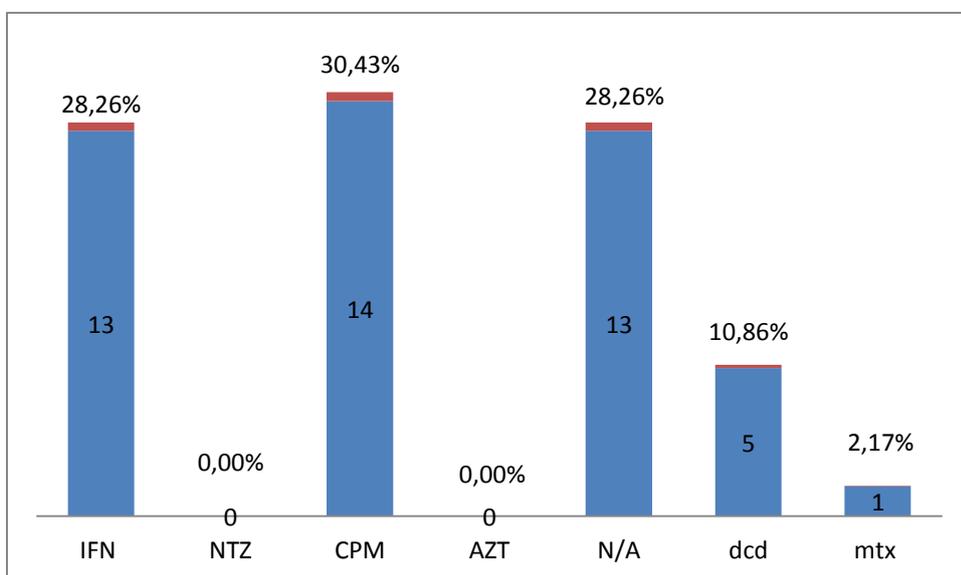


Figure 6c : nombre de patients ayant arrêté le traitement reçu : 46 patients parmi les 81 cas avaient arrêté le traitement spécifique pour diverses raisons.

4- Antécédents personnels et familiaux du total des patients de notre cohorte (806 cas)

4.1- antécédents personnels médicaux

- 45 patients avaient des antécédents pathologiques personnels: le diabète insulino-dépendant a été le fréquemment retrouvé avec 14 cas ; la pathologie thyroïdienne est aussi fréquente avec 09 cas d'hypothyroïdie et 02 cas d'hyperthyroïdie. 02 patientes souffraient de la maladie de Crohn avant le développement de la SEP ; une patiente était atteinte d'une myasthénie oculaire confirmée par l'EMG et les anticorps anti récepteurs d'Ach. Une autre patiente présentait à l'IRM cérébrale un petit méningiome asymptomatique de la faux du cerveau ; un patient était suivi pour une spondylarthrite ankylosante sous interféron α , il a présenté des troubles neurologiques remplissant les critères de diagnostic de SEP de Mc Donald 2010 ; une patiente avait un adénome hypophysaire asymptomatique ; 03 patientes étaient opérées d'une lithiase vésiculaire. Une patiente avait un anévrysme d'une artère cérébrale asymptomatique au moment de cette étude. L'HTA a été retrouvée chez 06 patients ; une patiente souffrait d'un psoriasis tandis que 03 autres avaient signalé des troubles dermatologiques mal documentés.

4.2- Affections concomitantes survenant au cours de l'évolution de la SEP.

34 patients avaient présenté au cours de l'évolution de la SEP des affections concomitantes.

4.2.1 – 03 cas avaient présenté un cancer au cours de l'évolution de la SEP:

- une patiente présentant une forme rémittente récurrente sous interféron est décédée suite à une tumeur de la sphère ORL d'évolution rapide dont la nature n'a pu être précisée.
- Une patiente souffrant d'une SEP SP traitée par du cyclophosphamide a présenté un lymphome après une dizaine d'années d'évolution de la maladie, actuellement sous chimiothérapie.
- Pour le troisième cas, il s'agit d'une patiente qui était suivie pour une SEP SP et qui avait développé un syndrome d'HIC avec une lésion tumorale pariétale droite et chez laquelle la biopsie stéréotaxique était en faveur d'un astrocytome kystique de grade III. Cette patiente

a été prise en charge par le service de neurochirurgie ; nous l'avons perdu de vue, sa dernière visite remonte au 27-10-2014, son score EDSS était à 7.

4.2.2 : AVC (2 cas) : un patient souffrant d'une SEP SP sous interféron puis cyclophosphamide a présenté un AVC ischémique à l'âge de 47 ans ; une femme hypertendue et atteinte d'une SEP PP évoluant depuis 15 ans est décédée à l'âge de 52 ans, suite à un hématome intracérébral

4.2.3 : 7 patientes avaient présenté des fractures des membres inférieurs à la suite de chutes. Ces patientes souffraient d'une forme progressive secondaire de SEP et avaient reçu des corticoïdes de manière répétée

4.2.4 : 05 cas avaient présenté une thrombose veineuse cérébrale dont 1 cas à la suite d'une ponction lombaire

4.2.5 : 03 sujets avaient été opérés d'une hernie discale lombaire par des neurochirurgiens.

4.2.6 : 02 patientes avaient présenté un glaucome (une patiente est toujours sous interféron)

4.2.7. Une patiente a développé une uvéite bilatérale sévère au cours de l'évolution de la SEP ; l'étiologie de l'uvéite n'a pu être déterminée malgré des explorations répétées dans différents services d'ophtalmologie.

4.3- La SEP familiale :

Parmi les 806 cas de SEP confirmés, 41 sujets (28 de sexe féminin et 13 de sexe masculin) avaient des antécédents familiaux de SEP, soit **5%** cas. Ces cas familiaux sont répartis dans **32** familles. Ces 32 familles étaient composées par 59 patients dont 18 ne font pas partie de notre cohorte ([tableau 3](#)) :

-Familles dont le père ou la mère est atteinte. Cette catégorie est composée de **07 familles** (06 mamans avec 1 seul enfant malade (02F ; 04M) ; 01 père et son fils).

-**17 Familles** sont composées de frères et sœurs. 02 à 03 cas dans chaque famille. Sœurs malades = 08 familles ; frère et sœurs malades = 8 familles ; frères malades = 01 famille. Aucune famille n'était composée de jumeaux.

- **08** familles étaient composées de cousins germains, de tantes ou d'oncles malades.

	Sexe féminin	Sexe masculin	Total
Parents atteints (07 familles)			
▪ Mère	6		7
▪ Père		1	
SEP dans la fratrie			
-Sœurs : 08 familles	16	0	16
-Frères et sœurs (08 familles)	8	9	17
-frères (01 famille)	0	2	2
SEP chez les cousins et les oncles et tantes (08 familles)	11	6	17
Total	41	18	59

Tableau 3 : cas familiaux de sclérose en plaques dans notre cohorte (806 cas) + les cas de SEP non suivis à notre service.

• **4.4- Mois de naissance**

Nous avons analysé les données des 741 patients diagnostiqués avec une SEP (514 femmes, 227 hommes) vivant en Algérie pendant une période prolongée. Nous avons répartis les patients en fonction de leur mois de naissance. [Tableau 4](#). Le taux de naissance le plus élevé est au mois de Janvier (17.9%) et au mois d'Avril (9.6%), tandis que le taux de naissance le plus bas est au mois d'Aout (6.3%) et au mois de Décembre (6.6%). la comparaison entre les deux groupes (naissance en janvier versus naissance Aout) par le test du chi carré est statistiquement significative ($p= 0.10^{-6}$).

- [Tableau 4](#). cohorte de Blida (n=741) : nombre des cas de SEP en fonction du mois de naissance

	Effectifs	Pourcentage
Janvier	133	17.9
Février	53	7.2
Mars	51	6.9
Avril	71	9.6
Mai	55	7.4
Juin	55	7.4
Juillet	63	8.5
Aout	47	6.3
Septembre	53	7.2
Octobre	58	7.8
Novembre	53	7.2
Décembre	49	6.6

5- Formes cliniques de la SEP dans notre cohorte de 806 patients

Nous avons colligé 806 patients potentiellement éligibles, 65 ont été classés syndrome cliniquement isolés. 741 cas ont été classés dans les différentes catégories de sclérose en plaques (classification de [Lublin et Reingold, 1996](#)): 566 cas de SEP à début rémittent (76.38%) représentés par 357 cas de SEP rémittente récurrente (RR= 48.18%) et 209 cas de SEP rémittente récurrente secondairement progressive (SP=28.20%). 175 patients ont présenté une SEP à début progressif (62%) dont 77 cas avec une forme progressive primaire (PP= 10.39%) et 98 cas avec une SEP progressive récurrente (PR= 13.22%). [tableau 5](#)
tableau 5. SEP (741) formes cliniques en fonction de la classification de Lublin et Reingold (1996)

Formes cliniques	Effectif (n)	Pourcentage (%)
SEP à début rémittent	566	76.38%
RR	357	48.18%
SP	209	28.20%
SEP à début progressif	175	23.62%
PP	77	10.39%
PR	98	13.22%

5.1. Caractéristiques démographiques et cliniques des 741 patients

5-1-1- âge de début

L'âge moyen de début pour les 741 cas de SEP est de **29.70 ± 9.81 ans** un (minimum : 4 ans, maximum : 62 ans). La répartition des patients selon l'âge au début de la maladie est essentiellement en forme de cloche, avec un début avant l'âge de 18 ans dans environ 10,7%, entre 20 ans à 40 ans dans 73.5% et après l'âge de 40 ans dans 15.8 % des cas dont 1 cas après 60 ans. Un début tardif après 55 ans est rare et devrait remettre en question le diagnostic de la SEP [figure 7a et 7b](#).

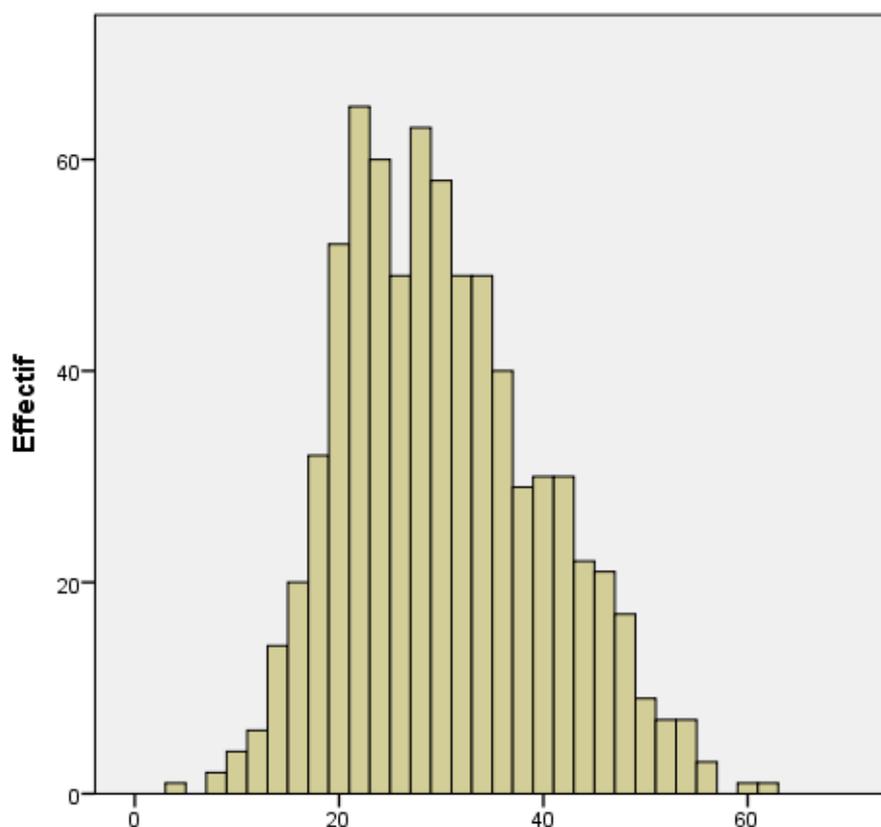


Figure 7 a SEP (n=741) : âge de début : 29.69 ± 9.81 ans

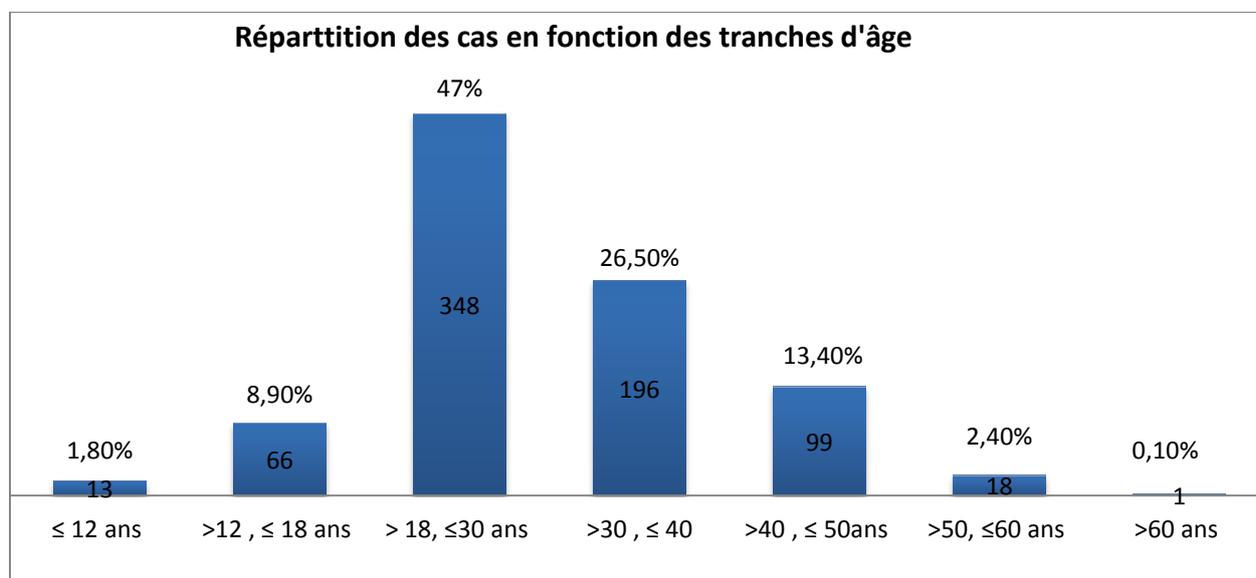


Figure 7b : répartition des 741 cas de SEP en fonction des tranches d'âge de début : 79 patients (10.66 %) ont débuté leur maladie à un âge ≤ 18 ans ; le début à un âge pré pubertaire (≤ 12 ans) a concerné 13 sujets (1.8%) ; 544 (73.5%) patients ont débuté leur maladie entre 18 et 40 ans ; tandis que chez 118 (15.9%) patients les premiers symptômes cliniques de la SEP sont apparus après l'âge de 40 ans

5.1.2- répartition des 741 cas en fonction du sexe

Parmi les 741 cas de SEP, 514(69.4%) sont de sexe féminin et 227 (30.6%) sont de sexe masculin, le sex-ratio F/M est égal à **2.26** soit plus de deux femmes pour un homme.

5.1.3- symptômes initiaux

Le début est le plus fréquemment mono symptomatique (84.3%). l'atteinte supratentorielle intéressant surtout la voie pyramidale est la plus souvent observée (33.6%) suivie par la myélite (22.3%). Une atteinte de la fosse cérébrale postérieure (tronc cérébral et cervelet) était inaugurale dans 16.3 % , alors qu'un début par une névrite optique isolée n'a été observée que chez 12.6 % des patients. Un faible nombre de patients (15.7%) a présenté un début poly symptomatique en rapport avec une atteinte multifocale. (*figure 8*).

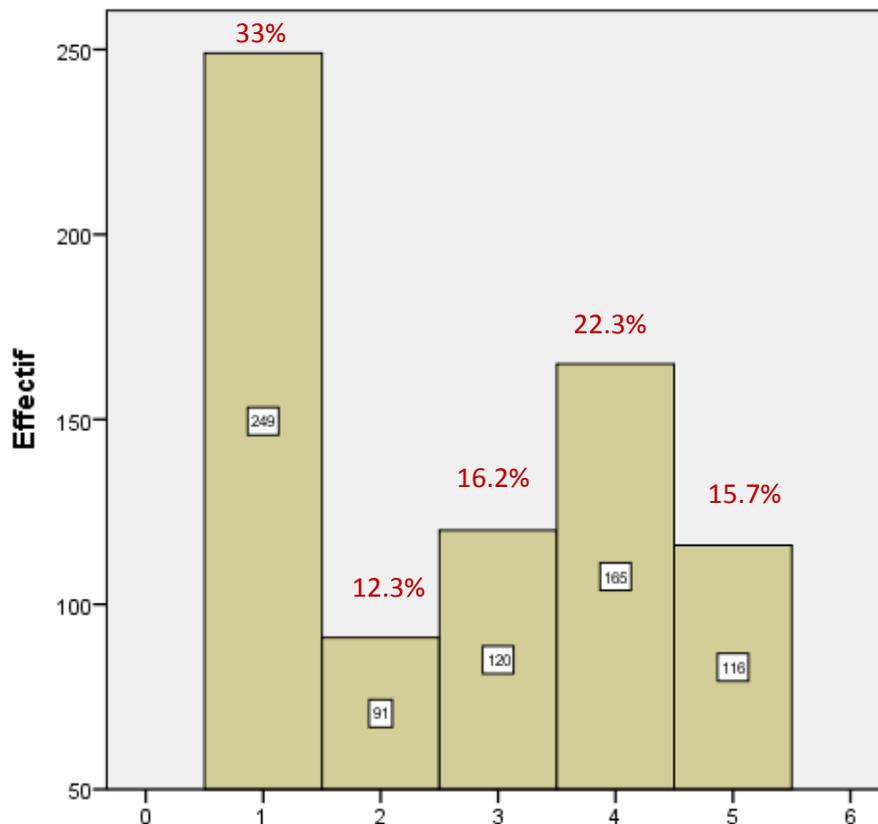


Figure 8 . Signes cliniques de début de la SEP (741). 1 = supratentorielle, 2= voies optiques, 3= tronc cérébral et cervelet, 4= moelle épinière, 5 = multifocale

5.1.4. Degré de rétablissement après la première poussée

Le rétablissement après le premier évènement neurologique a été évalué en rétablissement complet (rémission totale), rétablissement incomplet (rémission partielle) et l'absence de rétablissement (pas de rémission). Nous avons étudié le degré de rétablissement des formes de SEP à début rémittent – récurrent (566 cas). La rémission incomplète a été rapportée par 46.5% des patients, alors que la rémission complète a été constatée chez 53.5% des patients.

5.1.5. Délai entre le début de la maladie et le diagnostic

Le délai de temps moyen qui s'est écoulé entre le début de la maladie et le diagnostic a été estimé à 3.70 ± 4.90 ans (médiane = 2, min: 0, max : 33). Ce délai a aussi été calculé grâce à la courbe de survie de Kaplan –Meier, l'intervalle de temps moyen est de 3.70 années (limite inférieure à 3.35 et limite supérieure à 4.06), le temps médian a été estimé à 2 (limite inférieure 1.72, limite supérieure 2.27). *Voir figure 9*

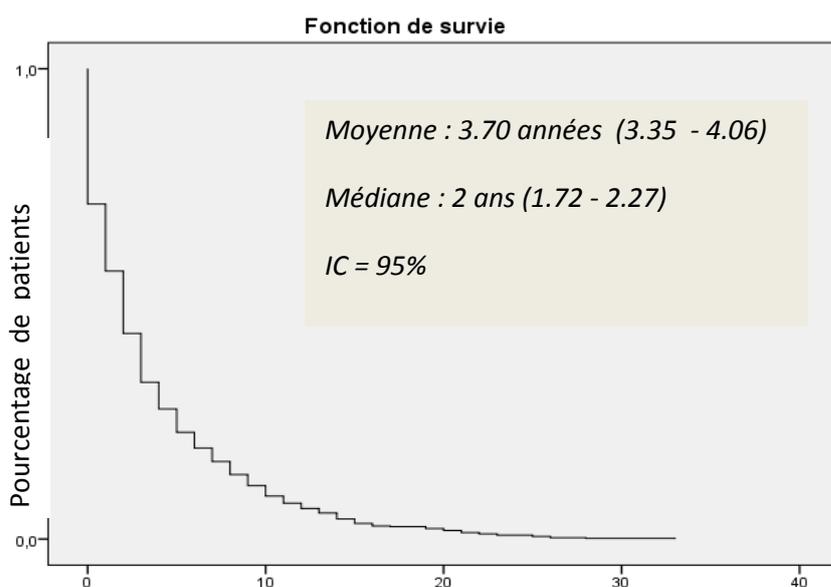


Fig.9. délai entre le début de la maladie et le diagnostic (741 cas de SEP)

5.1.6. Délai entre la première et la deuxième poussée

Nous avons calculé l'intervalle de temps entre le 1^{er} et le second évènement neurologique dans les formes de SEP à début rémittent (566 cas). Le temps moyen a été estimé à 2.51 ± 3.75 années pour la moyenne et à 1 année pour la médiane (minimum= 0, maximum=26). Ce délai a été également estimé par la courbe de Kaplan-Meier : la moyenne est à

2.42 années (limite inférieure à 2.10 et limite supérieure à 2.74), la médiane est à 1 (limite inférieure à 0.80, limite supérieure 1.19 ; IC= 95%). *figure 10*

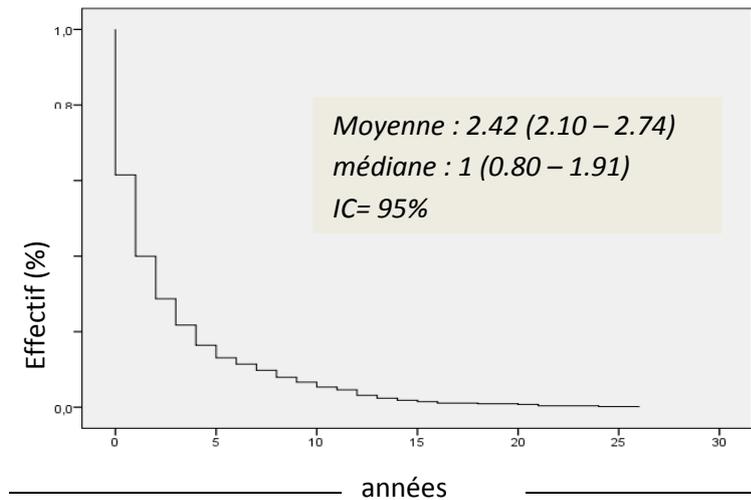


Figure 10. Courbe de Kaplan-Meier (intervalle de temps entre la première et la deuxième poussée (SEP à début rémittent))

5.1.7. Délai de passage à la forme progressive secondaire

Parmi les 741 cas de notre cohorte 209 patients ont une forme progressive secondaire. Le délai de passage des formes de SEP à début rémittent à la phase progressive a été estimé à $7,66 \pm 6.02$ années (moyenne) ; médiane à 6 ; min : 0, max : 33. Grâce à La courbe de survie de Kaplan-Meier, le temps moyen a été estimé à 7.63 années (limite inférieure 6.18, limite supérieure 8.15) et le temps médian a été estimé à 6 ans (limite inférieure 4.91, limite supérieure 7.08). *Voir figure 11*

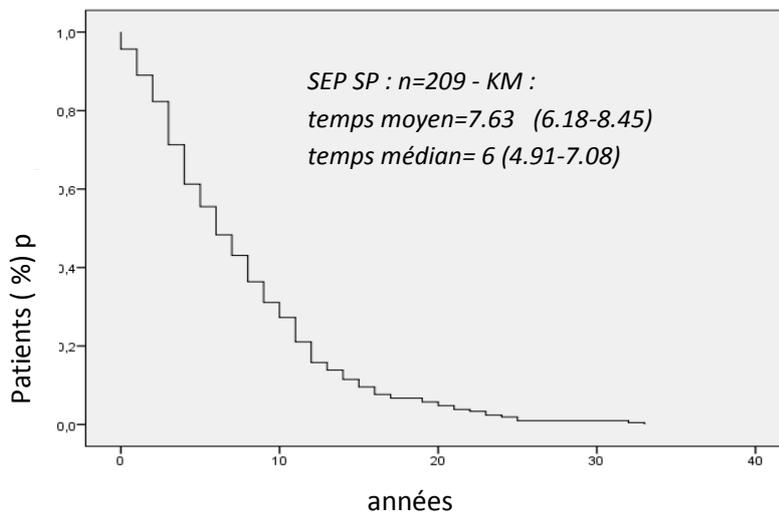


Figure 11 : Kaplan –Meier. Estimation du temps de survie (années) du début de la SEP rémittente – récurrente jusqu’à la phase secondairement progressive chez 566 cas de SEP à début Rémittent

5.1.8- durée d'évolution :

La durée moyenne d'évolution des 741 cas de SEP de notre cohorte a été estimée à 8.25 ± 6.70 années (minimum : 00, maximum 36 ans). Chez 67.9% des patients la durée moyenne d'évolution de la SEP était inférieure ou égale à 10 ans au moment de notre étude, alors que le 1/3 des patients souffrait de la maladie depuis plus de 10 ans. Une durée d'évolution supérieure à 15 ans n'a concerné que 115 patients (15.60%) parmi lesquelles 16 sujets avaient connu une évolution de plus de 25 ans (2.20%). *Voir figure12.*

Nous avons calculé la moyenne du score EDSS lors de la dernière visite des 741 patients . Ce score de handicap sur l'échelle de Kurtzke a été estimé à 3.83 ± 2.51 (0- 10).

L'index de progression (IP) de la maladie (rapport du score EDSS sur la durée d'évolution de la SEP) a été estimé à 0.46. (**IP = 0.46**)

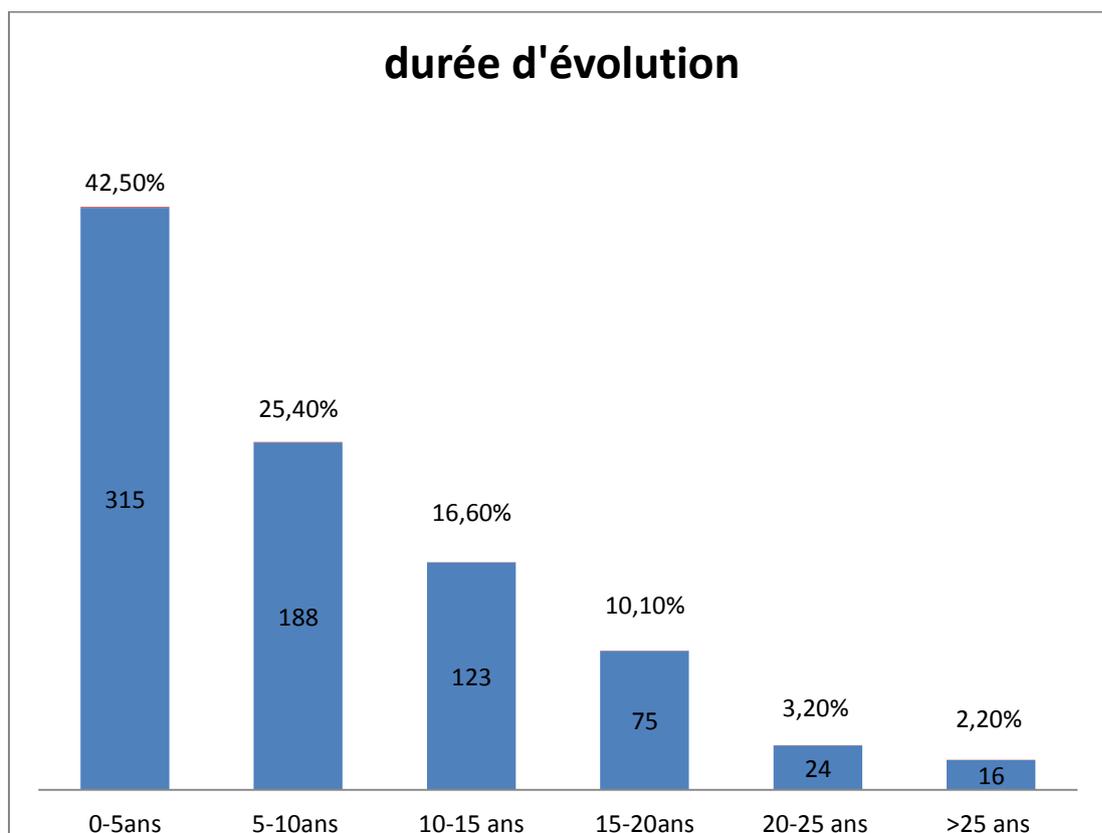


Figure 12. evolution de la SEP (741 cas) : évolution inférieure ou égale à 10 ans (67.90%)
Durée d'évolution supérieure à 10 ans (32.10%)

5.1.9-Courbes de survie de Kaplan-Meier en fonction des différents scores EDSS.

Nous avons estimé la courbe de survie par la technique de Kaplan-Meier, l'intervalle de temps écoulé entre le début de la maladie et les différents niveaux du handicap, celui-ci est calculé grâce à l'échelle du handicap (score EDSS de Kurtzke).

5.1.9.1-EDSS3 :

Nous avons calculé l'intervalle de temps écoulé depuis le début de la maladie jusqu'à un score ne dépassant pas 3 points (EDSS compris entre 0 et 3). Parmi les 741 patients souffrant de SEP, 399 (53.84%) n'ont pas développé de handicap, le score EDSS est resté inférieur à 3 après un intervalle de temps moyen estimé à 5.86 ans et un temps médian à 5 ans (4.35-5.64) calculé par la technique de Kaplan-Meier (IC:95%), *figure 13*. L'âge des patients au moment de l'acquisition de ce score a été calculé par la technique de Kaplan – Meier (estimation moyenne = 34 ans, médiane 33ans (31.77 – 34.22)). Le début de la maladie avant l'âge de 18 ans a été constaté chez 14,30% des patients alors que 75.40 % des cas ont débuté leur maladie entre 18 et 40 ans. Un début tardif après 50 ans était observé chez 5 patients (1.3%) *figure 14*. Pour ce qui est du genre, nous avons noté une nette prédominance féminine (74.9%). Les signes cliniques révélateurs de la maladie en fonction des différentes régions du SNC ont intéressé surtout la région supratentorielle (34,1%), la fosse cérébrale postérieure (19%), la moelle épinière (18.8%) et les voies optiques (17.5%). Tandis que le début multifocal a été retrouvé chez 10.5 % des patients. *Figure 15*

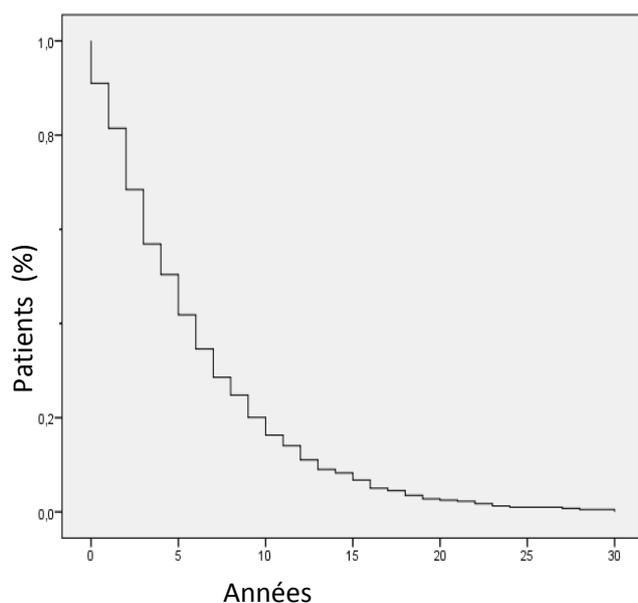


Figure 13 courbe de K.M. délai début de la maladie- Edss 3 (741 cas)

- Moyen : 5.86 ans

- Médiane : 5 ans (4.35-5.64)

- Nous avons classé les 399 patients dont le score EDSS est resté inférieur à 3 en fonction de l'âge de début de la SEP. *Figure 14*.
Trois tranches d'âge ont été prises en considération (âge 1 : début ≤ 18 ans, n= 57) ; âge 2 : début entre 18 et 40 ans, n= 301 ; âge 3 : début après 40 ans, n= 41. Dans le groupe de patients ayant débuté la SEP avant l'âge 18 ans, 70.37% (57/79) des cas avaient toujours un score EDSS ≤ 3 . En revanche dans le groupe de patients dont la SEP a débuté tardivement après l'âge de 40 ans environ plus de 1/3 des patients (41/118 soit 34.74%) avaient maintenu un score EDSS ≤ 3 . (*tableau a EDSS ≤ 3*).

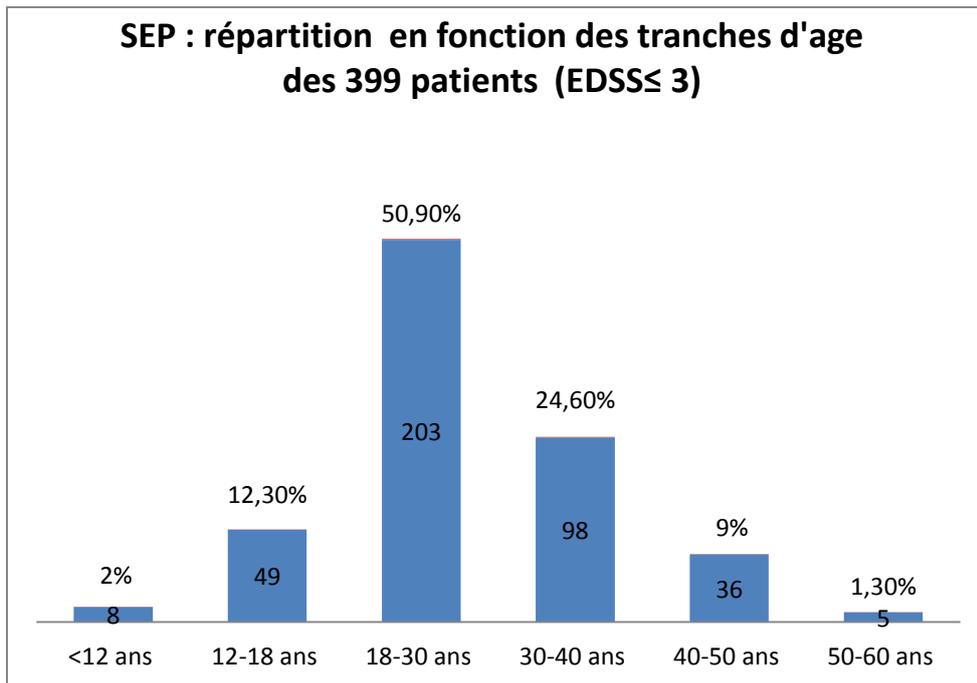


Fig 14: répartition en fonction de la tranche d'âge des 399 patients (EDSS ≤ 3)

Tableau 6 : comparaison du groupe de patients EDSS ≤ 3 (399) avec le nombre total de patients atteints de SEP (741) en fonction de l'âge de début

	Patients SEP EDSS ≤ 3 n = 399	Total patients SEP n=741	Pourcentage
Age 1 ≤ 18 ans	57	79	72.15%
Age 2 : 18-40 ans	301	544	55.33%
Age 3 >40ans	41	118	34.74%

- Nous avons analysé les signes cliniques de début de ce groupe de patients (EDSS ≤ 3), le début par une atteinte supratentorielle a été retrouvé chez

34.10% des patients , la myélite partielle chez 18.80 % , une atteinte du tronc cérébral chez 19% des cas , tandis le début par une névrite optique a été observé chez 17.50% des cas . le début par l'atteinte multifocale n'a concerné que 10.50% des patients et constitue le pourcentage le plus faible des signes de début. *figure 15*

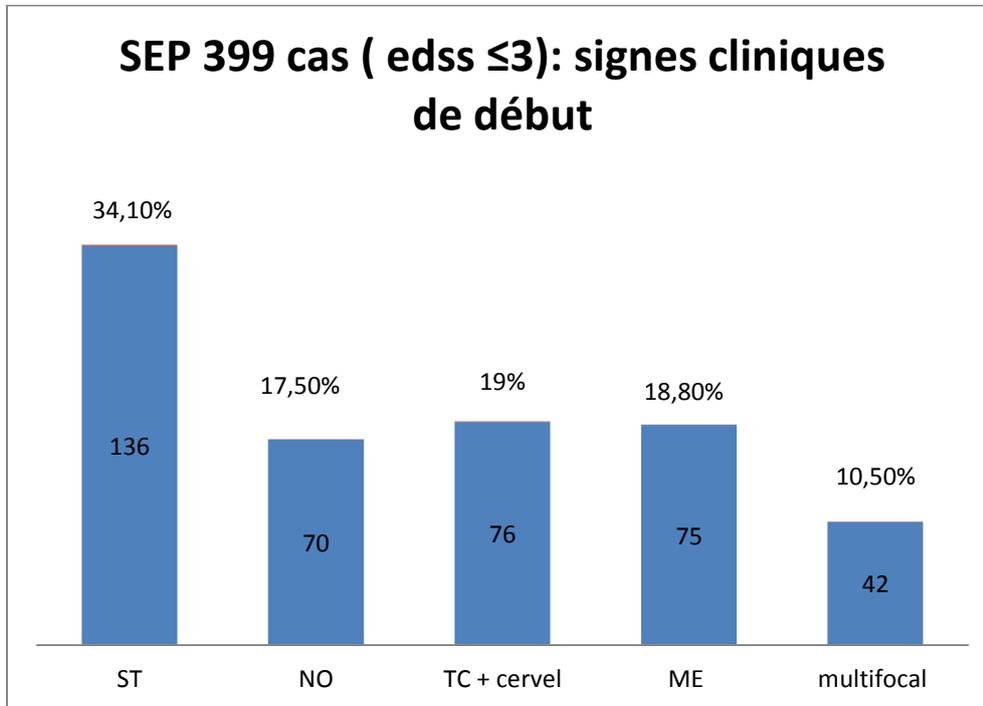


Figure 15: signes cliniques de début chez 399 patients avec un score EDSS ≤ 3 .
ST= supra tentorielle , NO= névrite optique, TC= tronc cérébral, ME= moelle épinière,

▪ 5.1.9.2 : EDSS 4

L'intervalle de temps entre le début de la SEP et l'EDSS 4 a été aussi calculé. Dans notre série de 741 cas, 372 individus (50.20%) dont 65.1% sont de sexe féminin avaient présenté , au cours de cette étude , un handicap irréversible avec un score EDSS compris entre 4 et 6 ($4 \leq \text{EDSS} < 6$) . Le délai moyen pour atteindre ce score était de 6.08 ans, par contre l'intervalle de temps médian calculé par la technique de Kaplan - Meier était estimé à 4 (4.38- 4.61), *figure 16*.

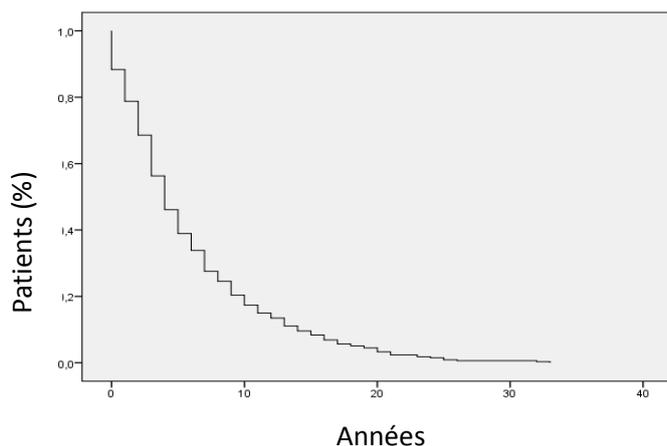


Figure 16: courbe de survie de Kaplan-Meier : début de la SEP – EDSS4. - Moyen : 6.08 ans - Médiane : 4 ans (4.38-4.61)

- L'âge de début de la SEP pour ce groupe de patients a été aussi calculé en fonction des tranches d'âge. Environ 75 % des patients ont débuté la SEP entre 18 et 40 ans tandis que 7.5% avaient développé les premiers signes de la maladie avant l'âge de 18 ans et 17.73% après l'âge de 40 ans. *Figure 17.*

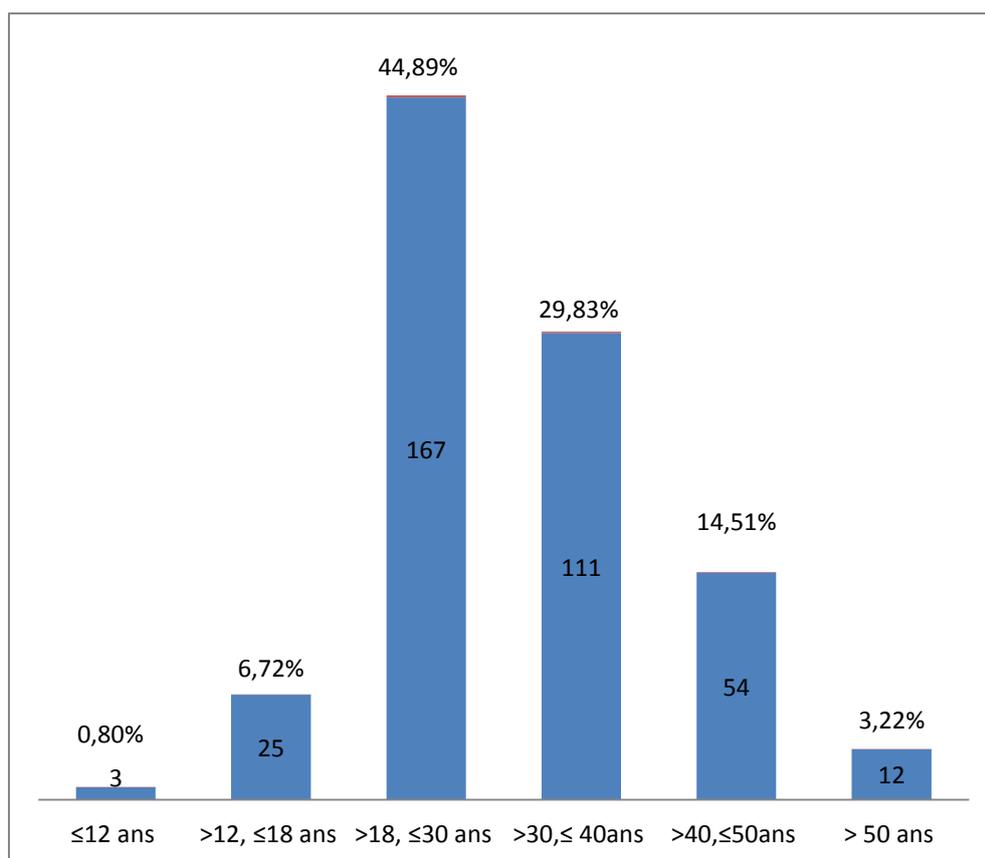


Figure 17 répartition des 372 cas de SEP (4 ≤ EDSS <6) en fonction de l'âge de début.

- Pour ce qui est des signes de début , une atteinte supratentorielle isolée a été constatée chez 143 patients (38.4%) , alors qu'un début par une

névrite optique isolée n' a été retrouvé que chez 7.5% des patients (28) . un début par une myélite isolée est assez fréquent et a concerné 80 sujets (21.5%).une atteinte de la fosse cérébrale postérieure a inauguré la maladie chez 51 individus (13.5%), tandis qu'un début multifocal a été noté chez 18.80% des sujets (70 cas). *figure 18.*

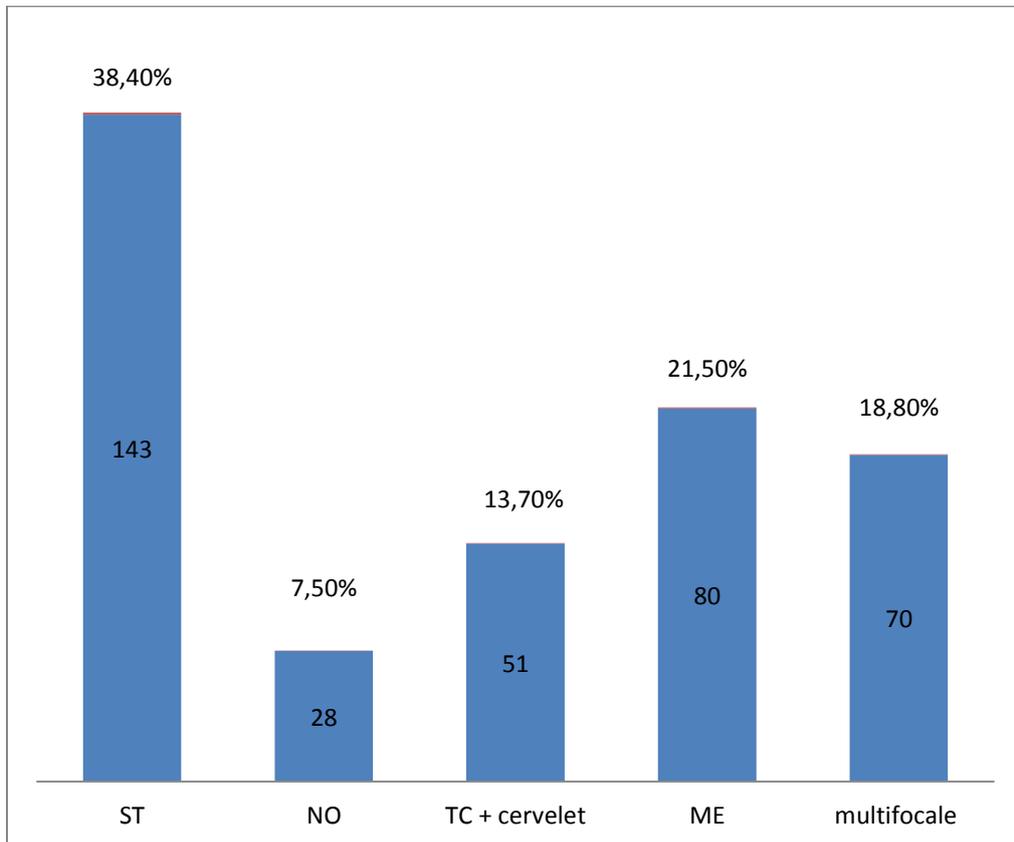


Figure 18 : Signes cliniques de début des 372 patients avec un score EDSS supérieur ou égal à 4 et inférieur à 6.

5.1.9.3 : EDSS 6

279 sujets (173 F : 62% et 106 M :38%) représentant 37.65% du total de notre cohorte (741cas) avaient développé un handicap irréversible chiffré à 6 points sur l'échelle de Kurtzke , après un intervalle de temps moyen entre le début de la maladie et l'EDSS 6 estimé par la technique de Kaplan-Meier à 8 ans et un temps médian de survie de 7 ans (6.14 - 7.85) – IC = 95%.) . *Figure 19.*

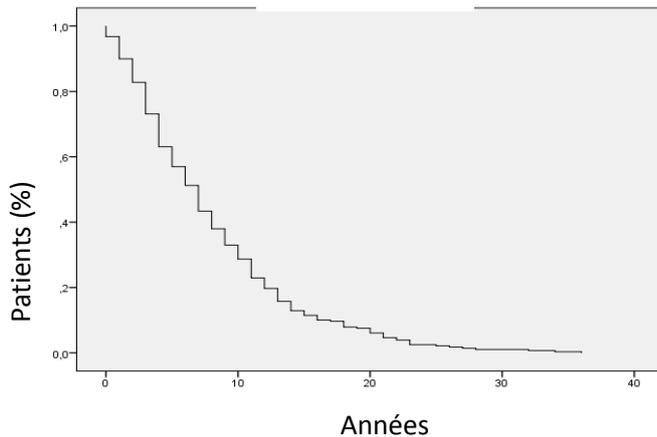


Figure 19: délai entre début de la SEP et EDSS 6 (741 cas). 279 patients avaient atteint un score de handicap à 6 points après une durée d'évolution moyenne de 8 ans-

K. M. Score EDSS 6 : moyenne : 8 ans
médiane : 7 ans (6.14-7.85)

- l'âge de début de la maladie de ce groupe de patients est en forme de cloche : 5.8% des patients ont présenté les premiers symptômes de la maladie avant l'âge de 18 ans tandis que 73.80% des sujets ont débuté la SEP entre 18 et 40 ans ; un nombre non négligeable de patients (57 cas soit 20.4% des patients EDSS 6) ont eu leur premier épisode neurologique démyélinisant après l'âge de 40 ans. *Figure 20.*

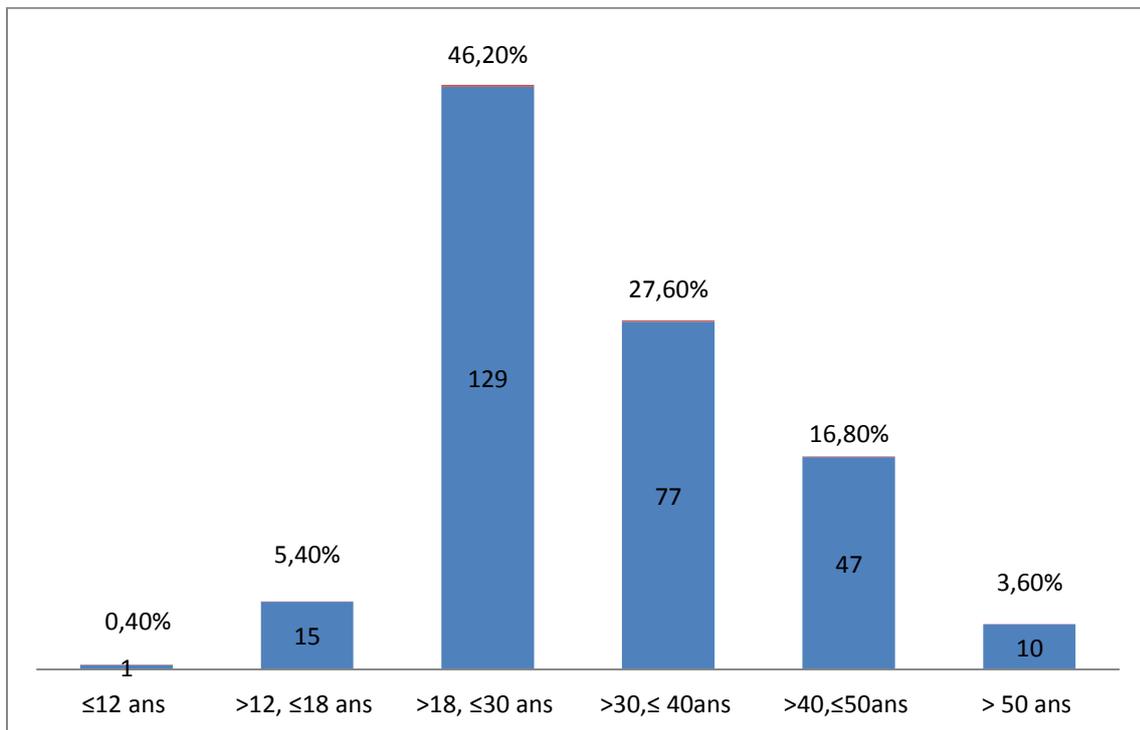


Figure 20. SEP 279 cas EDSS 6. Répartition des cas en fonction de l'âge de début de la SEP.

- Dans le groupe de patients qui avaient atteint un score EDSS 6, le début de la maladie a été multifocal chez 21.10% des patients de ce groupe, un début par une névrite optique isolée était rare (6.5%). L'atteinte supratentorielle, de la fosse cérébrale postérieure et de la moelle épinière était inaugurale chez respectivement 37.6 %, 12.2%, et 26.2% des patients. *figure 21*. **Un début par une atteinte médullaire et par une atteinte multifocale est relativement fréquent dans cette catégorie de patients et pourrait donc constituer un facteur prédictif de mauvais pronostic.**

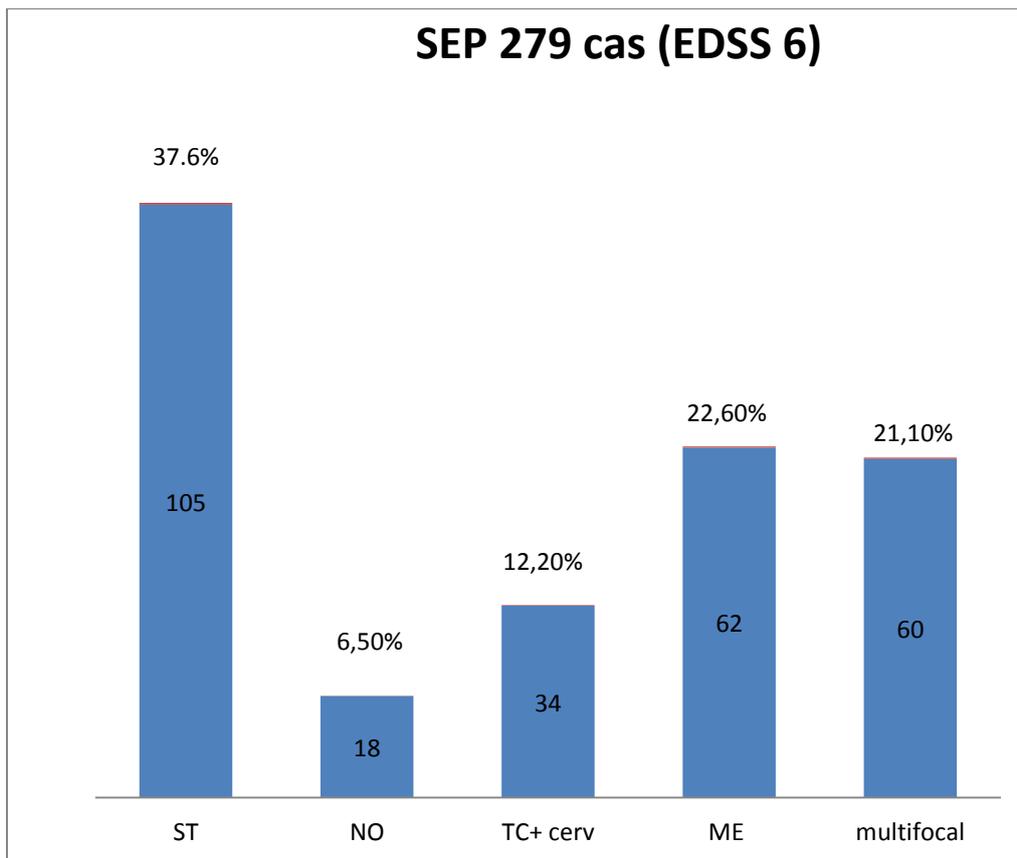


Figure 21. Signes cliniques de début de la SEP des 279 cas avec un EDSS 6

- Parmi les patients dont la maladie a débuté avant l'âge de 18 ans (79 cas, voire figure 7b), 57 cas (72.15%) avaient un EDSS <3 tandis que 16 cas (20.25%) avaient atteint un score EDSS 6; la comparaison entre ces deux sous-groupes est très significative avec une valeur $p = 0.00020$, IC 95 % . (voir figure 20, figure 21, tableau7). Cela signifie que **l'âge de début avant 18 ans pourrait être facteur prédictif de bon pronostic.**
- Parmi les 118 patients ayant développé la SEP après l'âge de 40 ans, 57 (20.43%) ont atteint un EDSS 6 alors que chez 41cas (10.27%) le score EDSS est resté inférieur à 3 points. la comparaison entre les deux sous-

groupes est très significative avec une valeur P= 0. 00010, IC 95%. Nous pouvons déduire que **l'âge de début tardif pourrait être un facteur prédictif d'une évolution rapide et sévère de la SEP**, *tableau 7*.

Age de début	EDSS 3 n= 399	EDSS6 n= 279	P IC = 95%
≤18 ans	57 14.28%	16 5.73%	0.00020
>18, ≤40 ans	302 75.68%	228 81.72%	0.030
>40 ans	41 10.27%	57 20.43%	0.00010

Tableau 7: comparaison des différents niveaux de handicap (EDSS 3 et EDSS 6) en fonction de l'âge de début de la SEP

- La comparaison du genre (sexe) dans les sous-groupes (groupe EDSS inférieur ou égal à 3 et le groupe EDSS6) est très significative, dans le sous-groupe EDSS 6, le pourcentage d'hommes est plus important que dans le sous-groupe EDSS 3 (38% versus 25.1% , p= 0.00015 ; IC = 95%) *tableau 8*. **La différence est très significative, le sexe masculin pourrait constituer un facteur de risque d'une évolution rapide et sévère de la SEP.**

Tableau 8 : comparaison du sex-ratio en fonction des différents niveaux de handicap au moment de l'étude)

	EDSS ≤3 n= 399	EDSS (≥4, <6) n=372	EDSS=6 n= 279	Valeur- p IC = 95%
Sexe Féminin	299 (74.9%)	242 (65.1%)	173 (62.0%)	0.00015*
Sexe masculin	100 (25.1%)	130(34.9%)	106 (38.0%)	
Sexe ratio F/M	2.99	1.86	1.63	

- Nous avons également comparé les sous-groupes en fonction de la symptomatologie initiale révélatrice de la maladie (*tableau 9*). Le début par une atteinte supratentorielle est pratiquement similaire dans les 3 sous-groupes (EDSS 3 , EDSS 4 et EDSS 6). Dans le sous – groupe (EDSS ≤ 3) composé par le plus grand nombre de patients (53.84%), le début par une névrite optique est plus fréquent (70 patients soit 17.5%) par rapport au sous-groupe EDSS 6 ou un début par une névrite optique n'a concerné que 18 patients (6.5%) , p=0.000011, IC= 95%. Le pourcentage de l'atteinte médullaire est sensiblement le même dans les trois sous-groupes : 22.2% dans le sous - groupe EDSS 6 versus 18.8% dans le sous-groupe EDSS 3, p= 0.13; IC= 95%. Cependant la myélite était plus sévère dans le groupe EDSS 6 et la récupération après le premier épisode était incomplète. un début multifocal est également

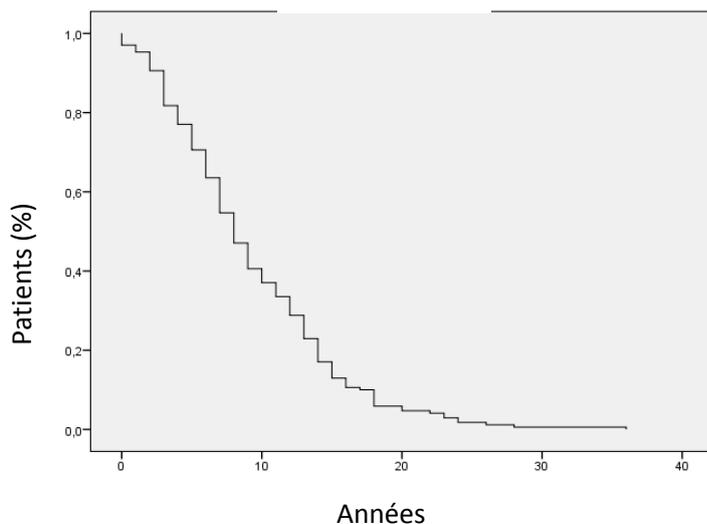
beaucoup plus fréquent dans le sous-groupe EDSS 6 que dans le sous-groupe EDSS 3 (21.5% versus 10.5% des cas, $p= 0.00004$, IC = 95%. L'atteinte de la fosse cérébrale postérieure a été retrouvée chez 76 patients (19%) dans le sous-groupe EDSS3 et chez seulement 34 cas (12.2%) dans le sous-groupe EDSS 6, $p=0.008$, IC= 95%. La différence est donc statistiquement significative, cependant, il faut noter que l'atteinte cérébelleuse faisant partie de l'atteinte de la fosse cérébrale postérieure est moins fréquente et moins sévère dans le sous-groupe EDSS 3 que dans le groupe EDSS 6 où le syndrome cérébelleux statique et cinétique avec le tremblement et la dysarthrie dominait la sémiologie clinique inaugurale. Nous pouvons donc déduire que la symptomatologie initiale pourrait constituer un facteur prédictif d'une évolution sévère et rapide vers le handicap irréversible. **Dans notre cohorte, un début soit par une atteinte médullaire soit par une atteinte cérébelleuse ainsi qu'un début multifocal a été souvent associé à une évolution rapide et sévère de la maladie.** Tandis que la névrite optique et l'atteinte oculomotrice ont été surtout retrouvées dans le sous-groupe EDSS \leq 3.

Tableau 9 : comparaison des signes inauguraux en fonction des différents niveaux de handicap (score EDSS 3 – EDSS 4 et EDSS 6)

Signes cliniques en fonction de la région du SNC touchée	Edss3 n= 399	Edss4 n= 372	Edss6 n=279	Valeur p IC= 95%
Atteinte supratentorielle n (%)	136 (34.1%)	143 (38.4%)	105 (37.6%)	0.17
Atteinte voies optiques n (%)	70 (17.5%)	28 (7.5%)	18 (6.5%)	0.000011
Atteinte tronc cérébral et cervelet n (%)	76 (19%)	51 (13.7%)	34 (12.2%)	0.008
Atteinte médullaire n(%)	75 (18.8%)	80 (21.5%)	62 (22.2%)	0.13
Atteinte multifocale n (%)	42 (10.5%)	70 (18.8%)	60 (21.5%)	0.00004

▪ 5.1.9.4 : EDSS 7

Un sous- groupe de 170 patients (22.9% du total de notre cohorte) composé par 102 cas de sexe féminin (60%) et 68 cas de sexe masculin (40%) ont été confinés au fauteuil roulant (EDSS \geq 7) après un intervalle de temps entre le début de la maladie et le score EDSS \geq 7 relativement court , estimé grâce à la technique de Kaplan – Meier à 9.30 ans (temps moyen) et à 8 ans (7.01 – 8.98) pour le temps médian ; IC = 95%. *figure 22*



Figur22: courbe de survie de Kaplan-Meier (début de la SEP et score EDSS 7 (741 cas). 170 patients ont atteint le score EDSS ≥ 7 après un intervalle de temps moyen d'évolution de 9.30 ans et un temps médian à 8 ans

- La courbe de distribution de la maladie en fonction de l'âge de la maladie est similaire à celle du sous-groupe EDSS6 avec un faible pourcentage de patients (9.4%) ayant débuté leur maladie avant l'âge de 18 ans, tandis que 17.60% des patients avaient eu leur première présentation clinique après l'âge de 40 ans. *figure 23.*

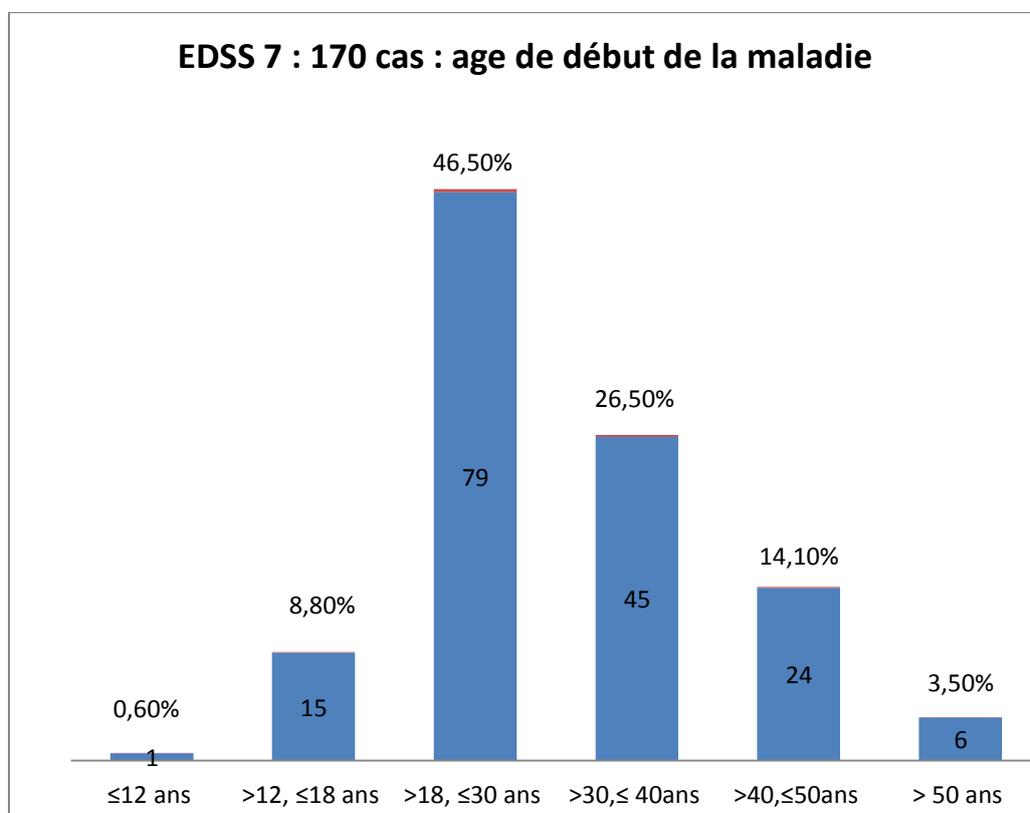


Figure 23. SEP 170 cas avec un EDSS ≥ 7 . Répartition des cas en fonction de l'âge de début de la SEP

- Pour ce qui est des signes cliniques de début, l'atteinte multifocale inaugurale et le début par la myélite sont plus fréquemment observés dans ce sous-groupe avec respectivement 25,9 % et 21,20% des cas. L'atteinte supratentorielle est évidemment toujours présente avec sensiblement le même taux que celui des autres sous-groupes. Par contre l'atteinte des voies optiques n'a été inaugurale que chez 10 patients (5,9%). L'atteinte de la fosse cérébrale postérieure (tronc cérébral et cervelet) a été retrouvée chez 20 patients (11,80%) ; elle est dominée surtout par le syndrome cérébelleux statique et cinétique avec le tremblement et la dysarthrie qui sont à l'origine du handicap majeur. (figure 24)

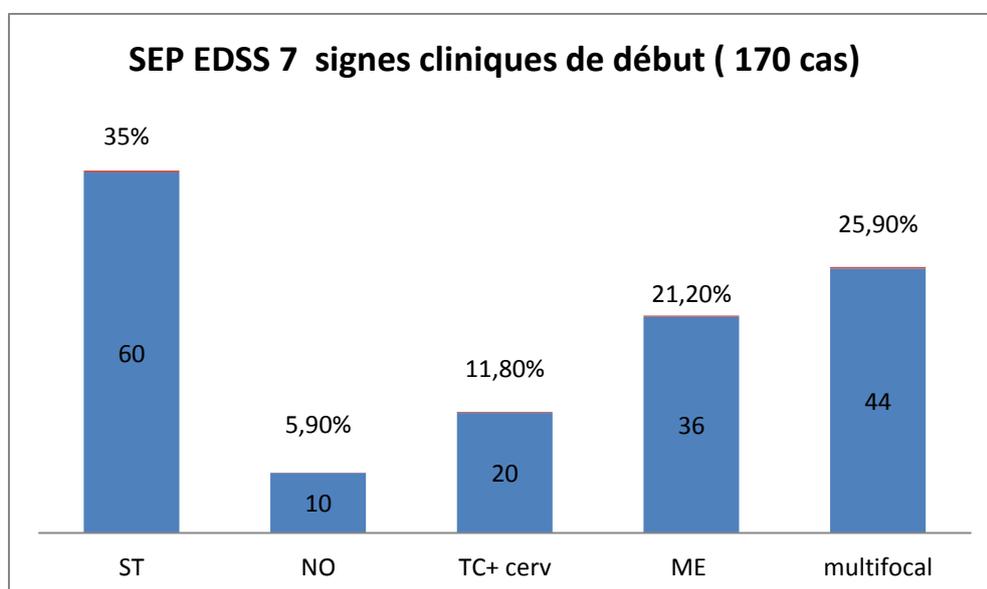


Figure 24. Signes cliniques de début de la SEP des 170 cas avec un EDSS \geq 7

▪ **5.1.9.5 : comparaison entre les différents niveaux de handicap par la technique de Kaplan-Meier – Log Rank :**

Les comparaisons des courbes de survie des différents niveaux de handicap (scores DSS3, DSS4, DSS6 et DSS7) par la technique de Kaplan-Meier (Log Rank) est très significative , p=0.00. *Figure 25*

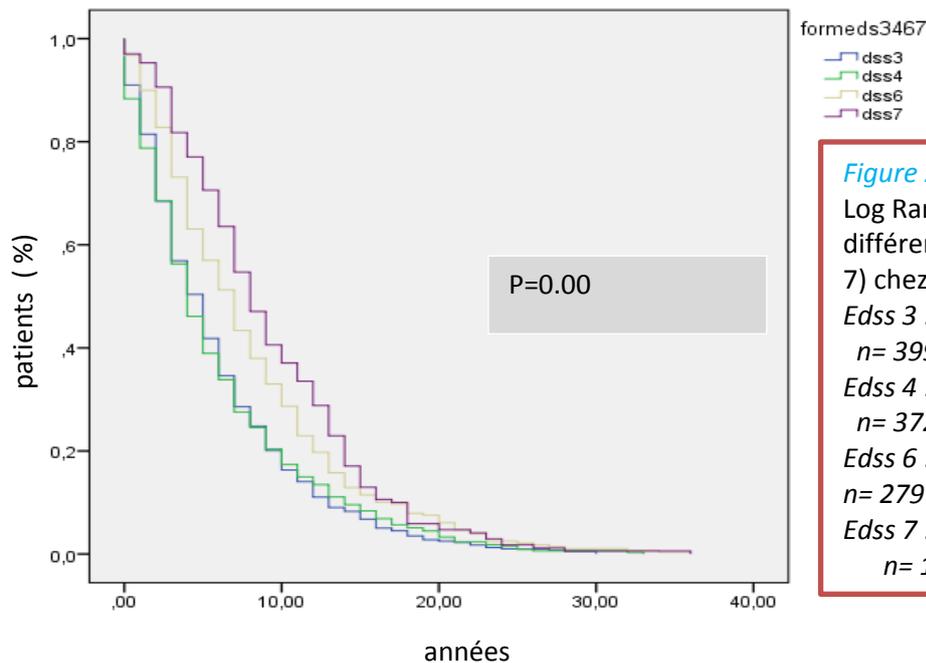


Figure 25. Kaplan-Meier et Log Rank : comparaisons des différents scores EDSS (3, 4, 6, 7) chez 741 cas de SEP.
 Edss 3 : 5 (4.35– 5.64)
 n= 399
 Edss 4 : 4 (3.38 – 4.61)
 n= 372
 Edss 6 : 7 (6.14 – 7.85)
 n= 279
 Edss 7 : 8 (7.01 – 8.98)
 n= 170

▪ **5.1.9.6- Age des patients au moment de l’acquisition des différents scores EDSS**

L’âge des patients au moment où ils ont atteints un certain niveau de handicap irréversible a aussi été évalué par la technique de Kaplan – Meier

5.1.9.6.1 : Age des patients au moment de l’attribution du score EDSS 3 :

L’âge moyen des patients calculé au moment de la dernière visite avec un score EDSS ≤ 3 par la technique de Kaplan- Meier a été estimé à 33 ans (limite inférieure 31.71, limite supérieure 34.22). La courbe de survie de Kaplan-Meier était de 5 ans (médiane). *Figure 26.*

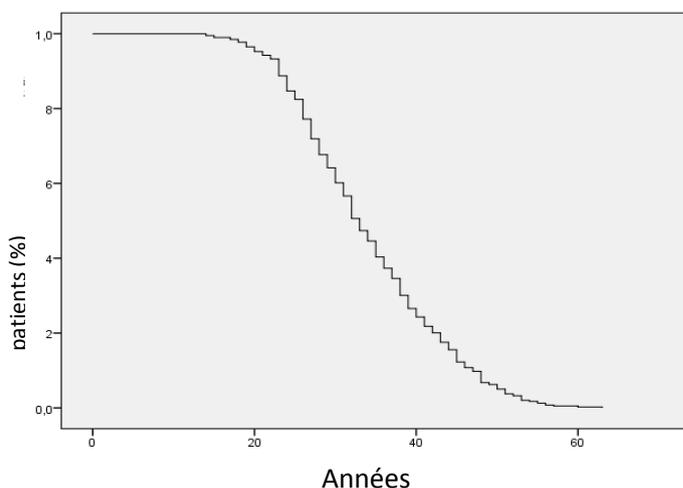


Figure 26. Courbe de survie de Kaplan-Meier : âge des patients au moment du score EDSS 3 : 33 ans (31.71 - 34.22)

5.1.9.6.2 : Age des patients au moment de l'attribution du score EDSS 4 :

Parmi les 741 patients, 372 cas avaient atteint un score EDSS irréversible supérieur ou égal à 4 et inférieur à 6 à un âge moyen estimé à 37.62 ans. (*Figure 27*)

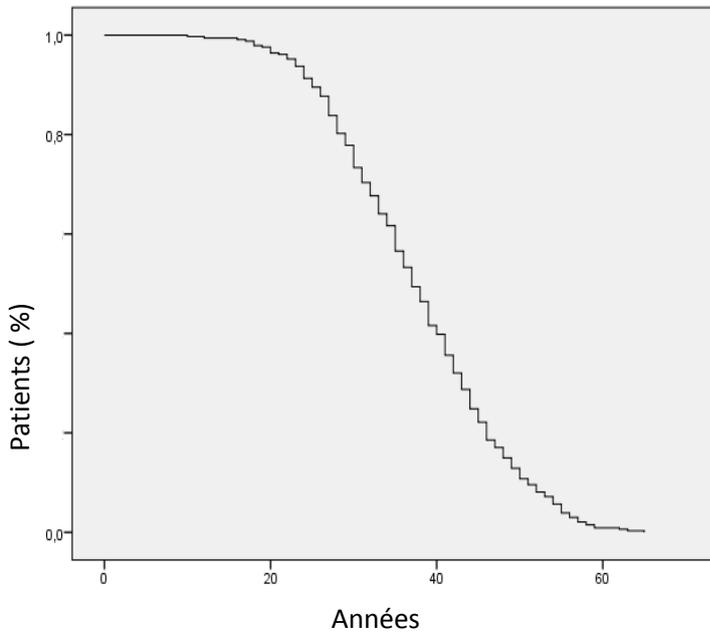


Figure 27 : Age des 372 patients au moment du score EDSS 4 : moyenne = 37.67 (36.62 – 38.75) ; médiane =37 ans (35.56 – 38.43 -

5.1.9.6-3. Age des patients au moment de l'attribution du score EDSS 6 :

L'âge moyen des patients calculé au moment de la dernière visite avec un score EDSS6 par la technique de Kaplan- Meier a été estimé à 40 ans (limite inférieure 31.71, limite supérieure 34.22). La courbe de survie de Kaplan-Meier était de 7 ans (médiane). *figure 28*

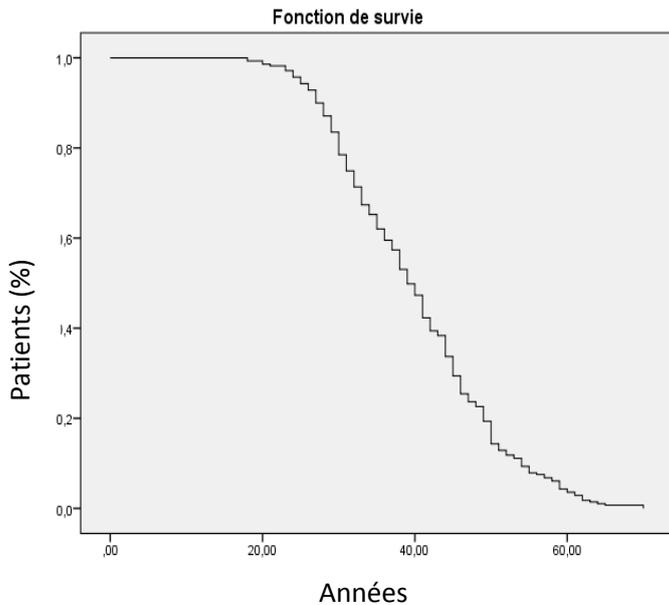


Figure 28. Courbe de Kaplan-Meier : Age des patients au moment du score EDSS 6. Moyenne : 40 ans, médiane 39 ans (37.4 - 40.55). 279 patients atteints de SEP avaient atteint un score de handicap à 6 points sur l'échelle de Kurtzke à un âge moyen de 40 ans.

5.1.9.6.4. Age des patients au moment de l'attribution du score EDSS 7 :

L'âge moyen des patients calculé au moment de la dernière visite avec un score EDSS6 par la technique de Kaplan- Meier a été estimé à 40 ans avec une médiane à 39 (limite inférieure 37.4, limite supérieure 40.55). (figure 29)

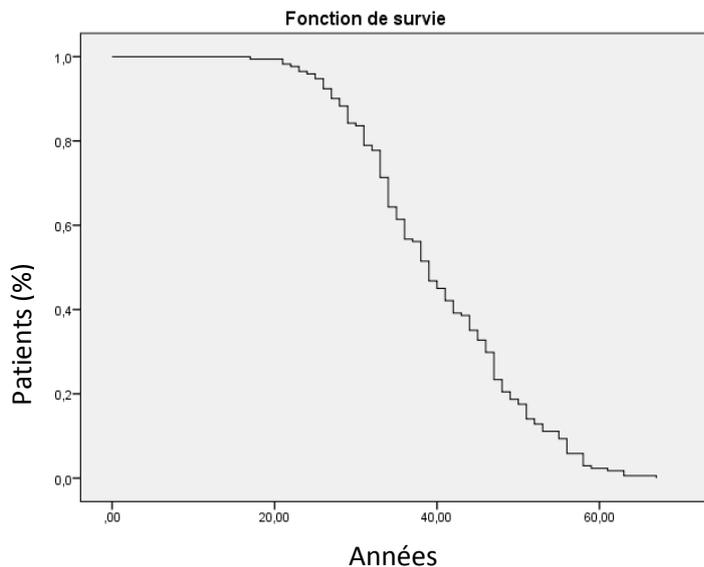


Figure 29. Courbe de Kaplan -Meier : Age des patients au moment de l'attribution du score EDSS7. moyenne : 40 ans, médiane 39 ans (37.4 - 40.55). 170 patients avaient atteint un score de handicap à 7 points sur l'échelle de Kurtzke à un âge moyen de 40 ans

5.1.9.6.5. Comparaisons entre les différents scores de handicap en fonction de l'âge des patients au moment de l'attribution du score EDSS 3, EDSS 4, EDSS 6 et EDSS 7 :

L'évolution de la SEP dans notre série est rapide et sévère, la maladie a débuté aux alentours de 29 ans. le handicap irréversible avec une déambulation avec une aide unilatérale (EDSS 6) a concerné 279 patients (37.65%) vers un âge moyen de 39 ans et 170 patients (22.9%) étaient confinés au fauteuil roulant aux alentours de l'âge de 40 ans. (*Figure 30*)

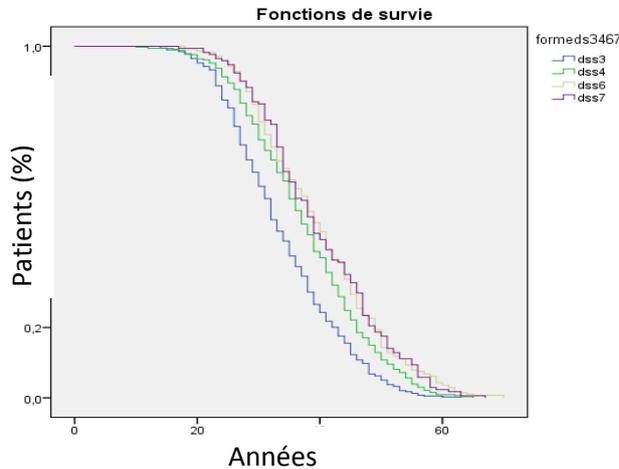


Figure30. courbe de Kaplan-Meier : Age moyen à l'attribution des différents scores EDSS

EDSS 3 : 33 ans (35.56 -38.43), n=399

EDSS 4 : 37 ans (35.56 -38.43), n=372

EDSS 6 : 39 ans (37.4 - 40.55), n=279

EDSS 7 : 40 ans (36.86-41.13),n=170

5.2 – Classification en fonction des formes cliniques

Selon la classification de Lublin et Reingold de 1996, notre cohorte de 741 patients est composée, au moment de cette étude, par 357 cas de SEP RR, 209 cas de SEP SP, 77 cas de SEP PP et 98 cas de SEP PR.

■ **5.2.1. SEP RR = 357 cas**

- L'âge moyen de début est de 27.59 ± 9.25 , les femmes sont plus atteintes que les hommes (F= 272, M= 85, sex-ratio F/H= 3.2). Le début de la maladie a été souvent mono symptomatique (90.5 % des cas) que poly symptomatique (9.5% des cas). Un début isolé par une atteinte motrice supra tentorielle a été le plus fréquemment constaté (30.8% des cas) ; il est suivi par ordre de fréquence par l'atteinte de la fosse cérébrale postérieure (21.3%), et la myélite (19.9%). Une névrite optique isolée a inauguré la maladie dans 18.5% des cas.

-La récupération totale après la première poussée a été relevée chez 63 % des patients alors que le délai de temps moyen entre la première et la deuxième poussée a été estimé à 1.93 ans (1.60 – 2.26), *figure 31*

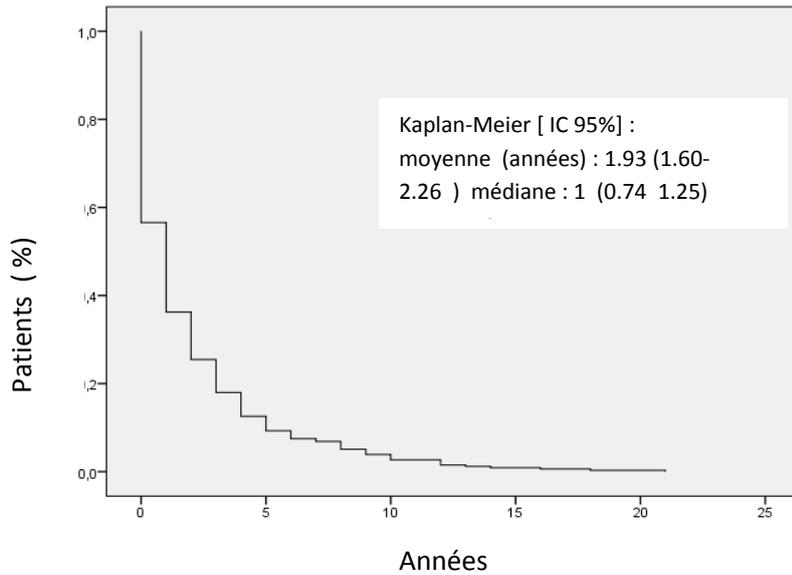


Figure.29 .

Courbe de Kaplan –Meier :
délai (années) entre la
première et la deuxième
poussée – SEP RR (n=357)

-le délai moyen entre le début de la maladie et la confirmation du diagnostic est de 3.05 ± 4.27 ans (minimum : 3 mois, maximum : 26 ans), (fig. 32) .

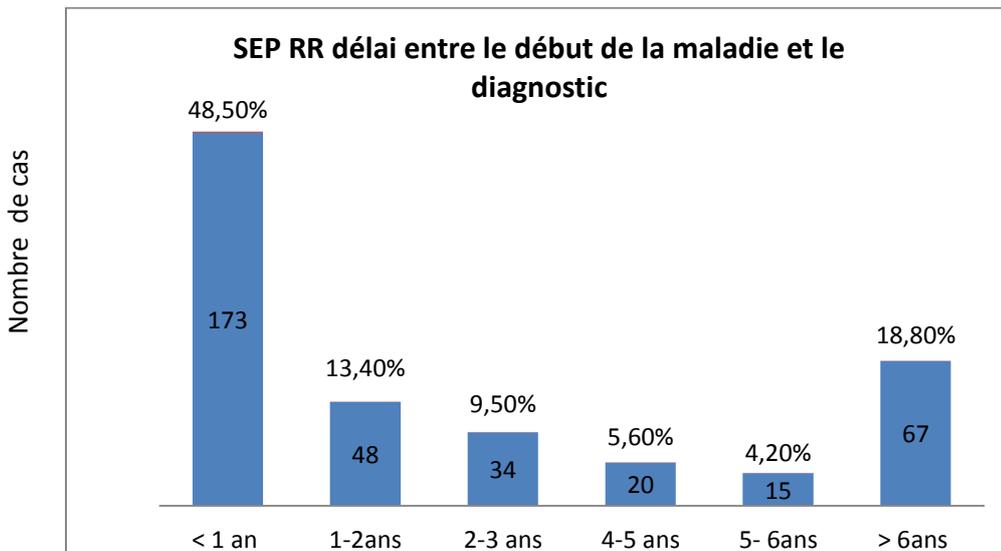


Fig.32 : délai entre le début de la SEP et le diagnostic :- 3.05 ± 4.27 années- médiane=2 (min : 0, maxi :26).

- Le nombre de poussées avant le diagnostic est de 2.55 ± 1.37 .fig.33

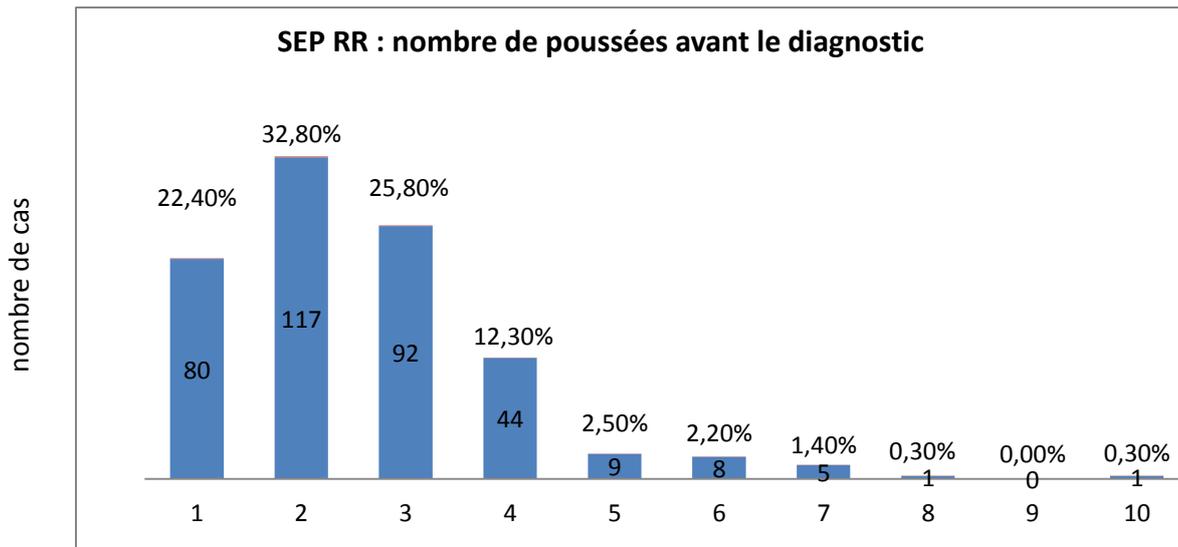


Figure 33 : nombre de poussées avant le diagnostic : dans 55.20% des cas le nombre de poussées avant le diagnostic de la SEP RR est inférieur 2. 1 patient avait présenté 10 poussées avant le diagnostic (diagnostic établi 20 ans après le début ; il s'agissait de poussées surtout sensibles totalement régressives n'ayant pas motivé le patient à consulter)

- Durée d'évolution de la SEP RR

Parmi les 357 patients atteints de SEP RR, 307 individus (86%) avaient un score EDSS compris entre 0 et 3. La courbe de survie de la maladie a été estimée par la technique de Kaplan-Meier à 5.86 ans (5.26- 6.46) pour le temps de survie moyen et à 5 ans (4.32 – 5.67) pour le temps de survie médian. 66 patients (18.48 %) ont atteints un score de handicap chiffré à 4 (EDSS 4), le délai entre le début de la maladie et le score EDSS 4 a été aussi estimé par la même technique : temps moyen à 6.89 ans (5.40 - 8.38), temps médian à 5 ans (3.41- 6.58). La comparaison entre deux scores d'invalidité par le Log Rank n'est pas significative, $p=0.14$. **fig.34**

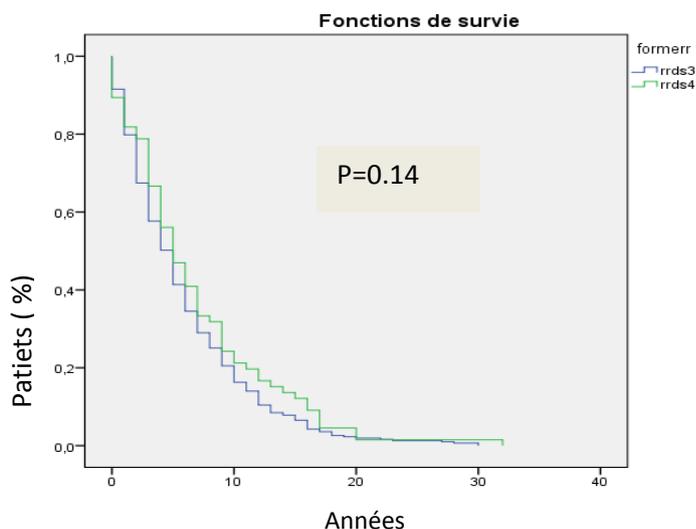


Fig.34:

SEP RR (n=357) : Log Rank - score EDSS 3 et EDSS4

La durée d'évolution de la SEP RR a été aussi estimée par le logiciel d'analyse statistique SPSS 20 dans sa version Windows. la durée moyenne est 6.17 ± 5.40 ans (min : 0, max : 30). Chez la majorité des patients de notre cohorte, la durée d'évolution de la maladie était inférieure à 10 ans (82% des cas) au moment de l'étude ; tandis que chez 18% des patients la durée d'évolution de la SEP était supérieure à 10 ans *fig.35*.

-Le score EDSS à la dernière visite a été estimé à 1.67 ± 1.47 ; l'**index de progression (IP) était de 0.27**.

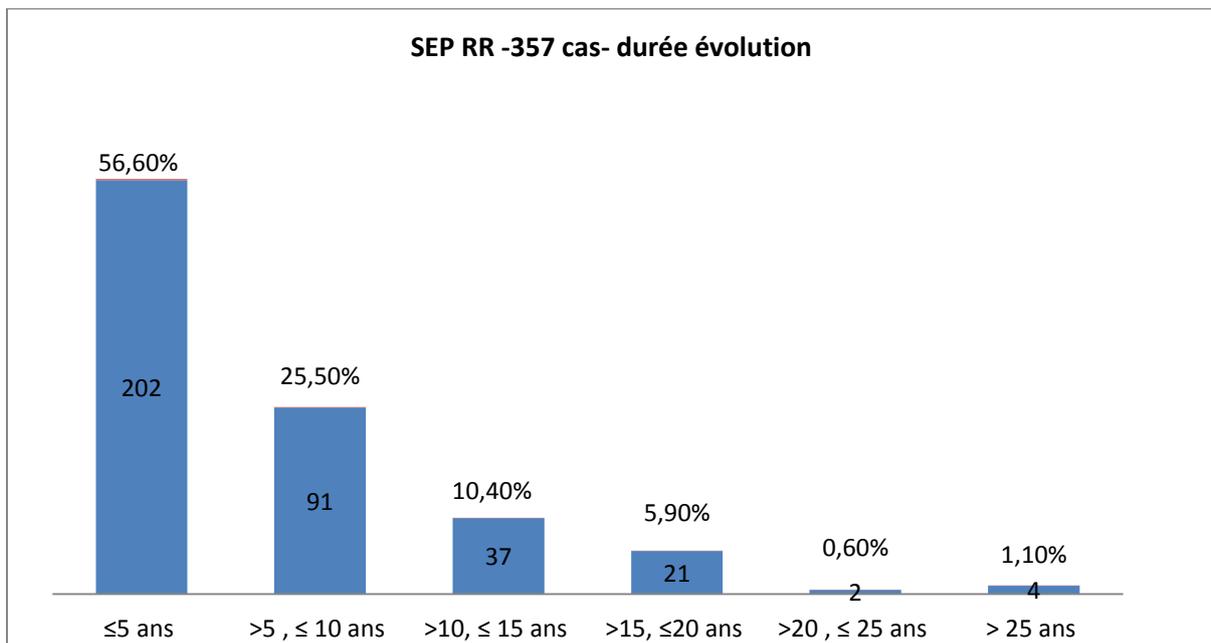


Fig 35 . évolution SEP RR (357 cas) durée moyenne= 6.17 ± 5.40 années ; (min : 0, max : 30 ans) ; Evolution > 10 ans :18% ; évolution ≤10 ans : 82%

▪ 5.2.2. la SEP secondairement progressive (SP)

209 patients ont présenté une SEP secondairement progressive au cours de cette étude. L'âge moyen de début est de 28.91 ± 8.34 (min=12, max=56), le sex-ratio F/H est de 1.98. Le rétablissement complet après la première poussée n'a concerné que 78 patients (37.3%). L'intervalle de temps entre le début de la maladie et le diagnostic est de **4.93 ± 6.04 ans (00 – 33)**, ce délai est supérieur à 5 ans chez 63 patients (30.1%), *figure36*. L'intervalle entre les deux premières poussées a été estimé à 3.20 ans (2.57-3.83) *fig.37*. Le délai entre le début de la maladie et la progression a été estimé à 7.66 ± 6.02 années (min : 0, max : 33), *figure38*. Le nombre de poussées avant la confirmation du diagnostic est 2.83 ± 1.66 (min=1, max=10), 50.30 % des patients avaient présenté au

moins deux poussées avant que le diagnostic de SEP à début rémittent ne soit retenu, tandis que 2.5 % des cas avaient présenté entre 8 et 10 poussées avant la confirmation du diagnostic de SEP, *fig.39*.

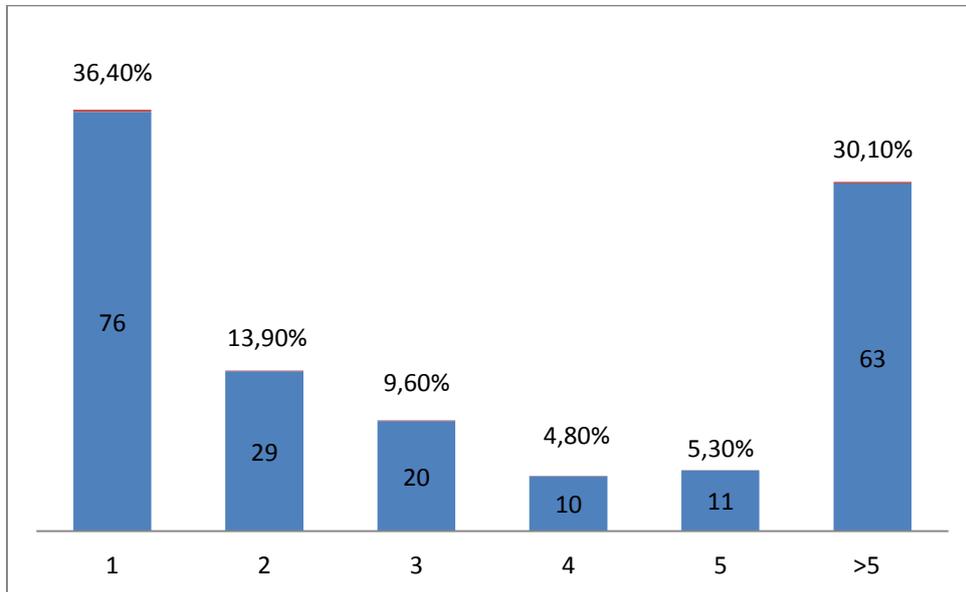


Figure 36 : délai entre le début de la maladie et le diagnostic de SEP .

Délai moyen : 4.93 ± 6.04 années (min :00 ; max : 33). Le délai était supérieur à 5 ans chez 30.10% des patients

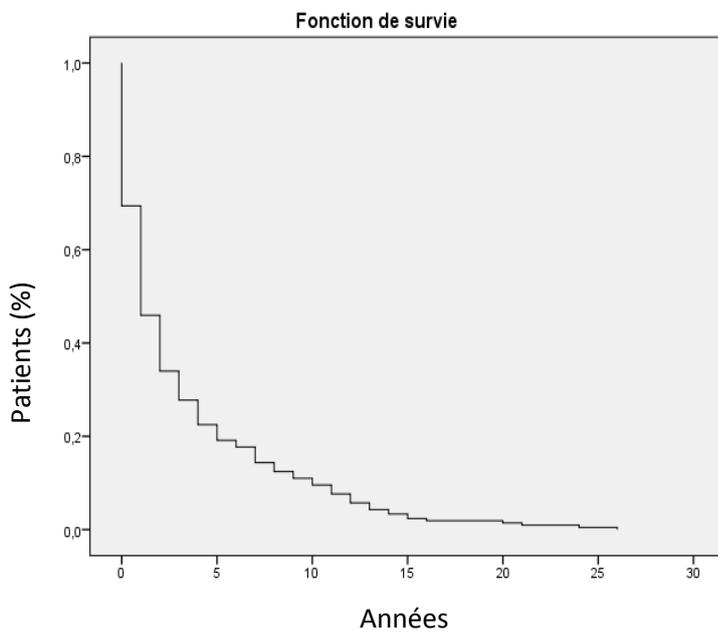


Figure37 : (SEP SP :209 cas)

Kaplan-Meier (années) : intervalle de temps (années) entre les deux premières poussées:

-Moyenne : 3.20 (2.57 – 3.83)

-Médiane : 1 (0.61 – 1.38)

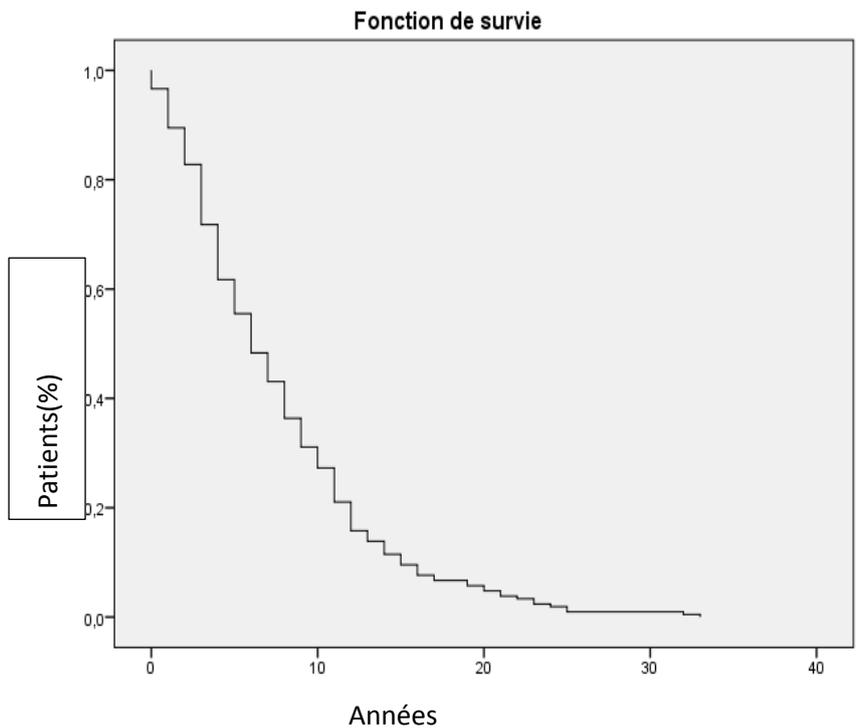


Figure 38 (SEP SP :209 cas).
Kaplan Meier (années) :
début de la SEP - début de la progression
-Moyenne :7.66 (6.84 – 8.47)
-Médiane : 6 (4.91-7.08)

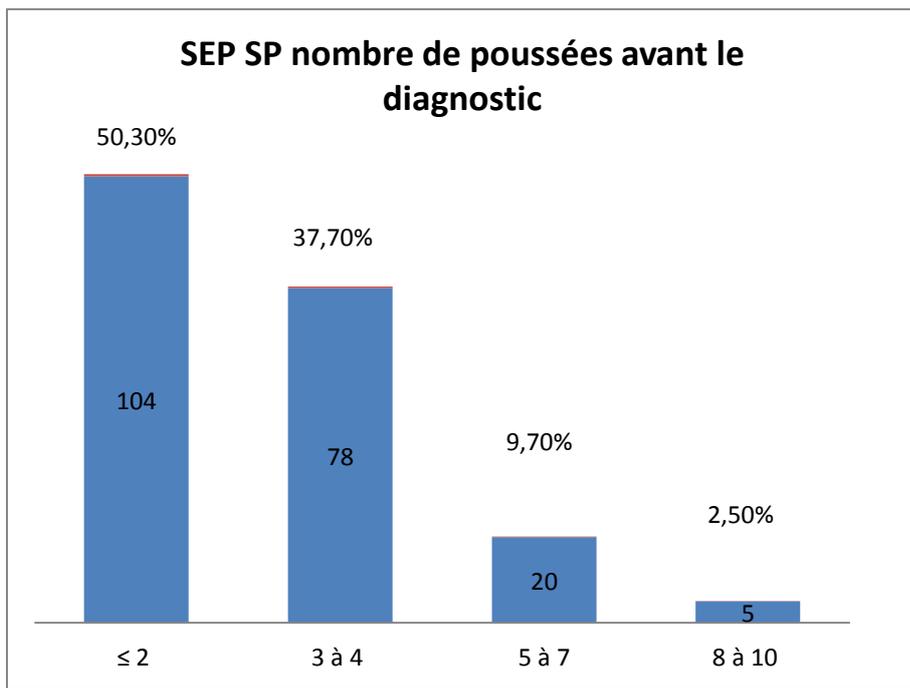


Figure 39. SEP SP (209)
Nombre de poussées avant la confirmation du diagnostic de SEP
-Moyenne 2.83±1.66
- médiane : 2
- min : 1, max
-NB/ chez 2 patients le nombre de poussées avant le diagnostic n'a pas été précisé.

- Comme dans la SEP rémittente-récurrente, un début mono symptomatique a été rapporté par 82.8 % des patients avec par ordre de fréquence, l'atteinte des voies supratentorielles (40.7%), myélite (18.7%), tronc cérébral et cervelet (13.4%) et névrite optique isolée (10%).*fig.40.*

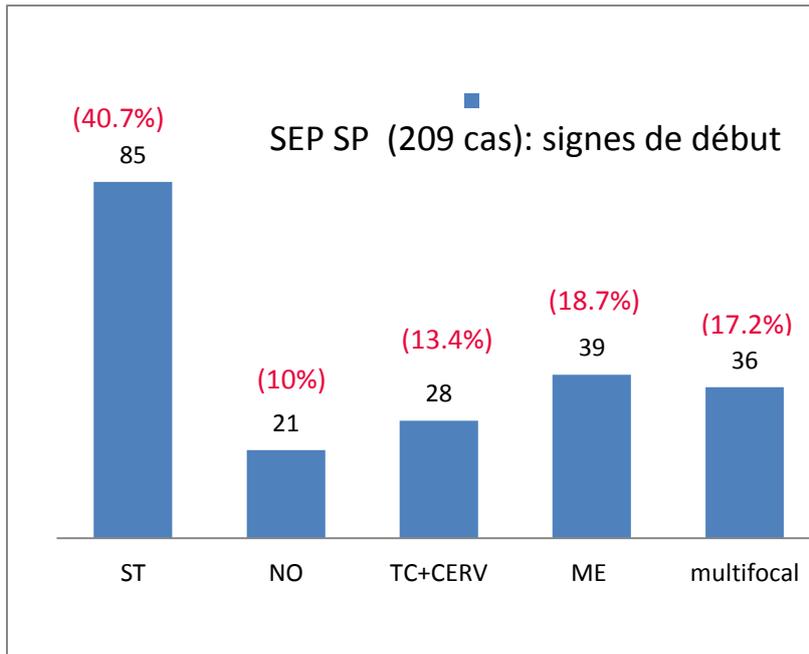


Figure 40. SEP SP (209 cas).

Signes de début : l'atteinte mono focale isolée intéressant la région sustentorielle est la plus fréquente (40.70%) suivie par l'atteinte médullaire (18.70%), l'atteinte de la fosse cérébrale postérieure (13.40%), tandis que l'atteinte isolée du nerf optique n'a concerné que 10% des cas. Un début par une atteinte multifocale a été observé chez 17.2 % des cas .

-Nous avons évalué par la technique de Kaplan-Meier les différents scores de handicap irréversibles grâce à l'échelle de Kurtzke. Parmi les 209 cas de SEP SP, 84 sujets ont eu un score de handicap ne dépassant pas 3 points sur l'échelle de Kurtzke sur un intervalle de temps estimé par la technique de Kaplan-Meier à 6.5 ans (5.28 – 7.12) pour le délai moyen et à 5 ans (3.41- 6.58) pour le délai médian. Le délai pour l'attribution du score EDSS 4 a été estimé à 7.29 ans (6.32 – 8.26) et à 5 ans (4.00 – 5.99) respectivement pour le temps moyen et le temps médian. Tandis que l'intervalle de temps pour l'attribution du DSS 6 et DSS7 est plus long, estimé pour l'EDSS 6 à 9.98 ans (8.86-11.09) pour délai moyen et 8 ans (6.78-9.20) pour le délai médian ; pour l'EDSS 7 à 11.52 années (10.13-12.91) : temps moyen, et à 11 ans (8.68-13.31) : temps médian. Les comparaisons globales entre ces différents niveaux de handicap est très significative : $p=0.000$, IC = 95%, *Fig 41*.

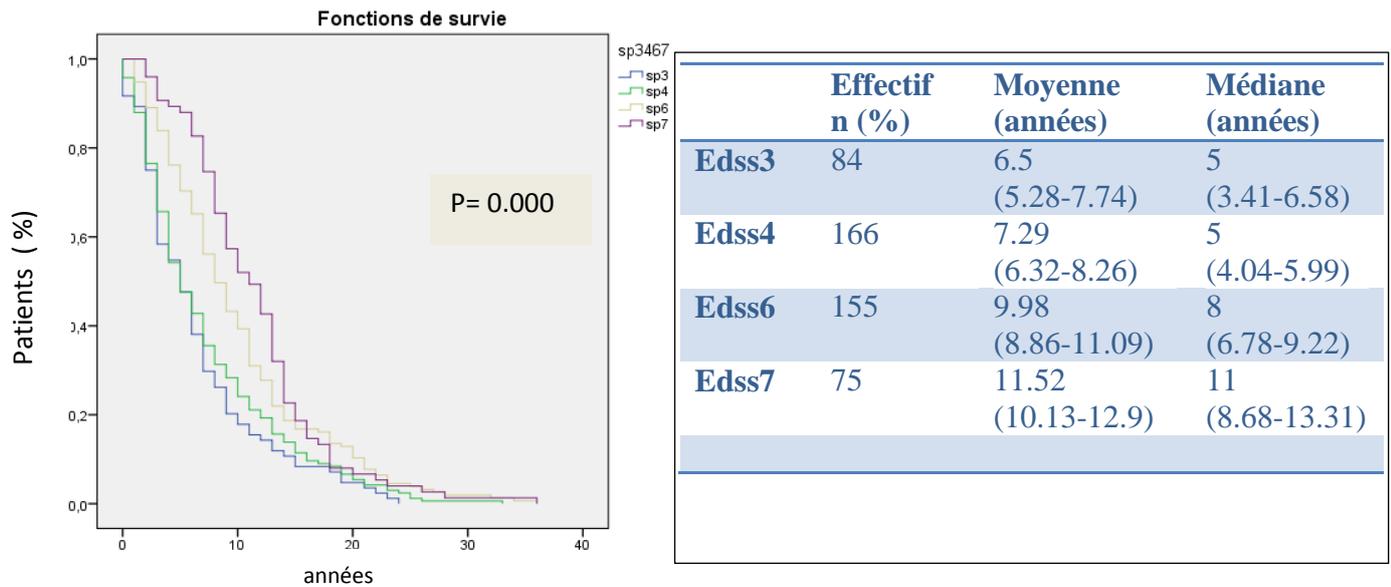


Figure 41. SEP SP (209). Log Rank, début de la maladie- EDSS3, EDSS 4, EDSS6, EDSS7

-L'âge à l'attribution des différents scores de handicap a été aussi été comparé, fig.42. L'âge moyen a été estimé respectivement à 35,44 ans (score EDSS 3), 37,27 ans (score EDSS4), 38,87 (score EDSS 6) et 39,21 ans (score EDSS7) ; $p= 0.021$, IC = 95%. **Une fois que le score EDSS 3 est passé, l'évolution se fait assez rapidement, en moins de 4 ans, vers le handicap (aide bilatérale et fauteuil roulant).**

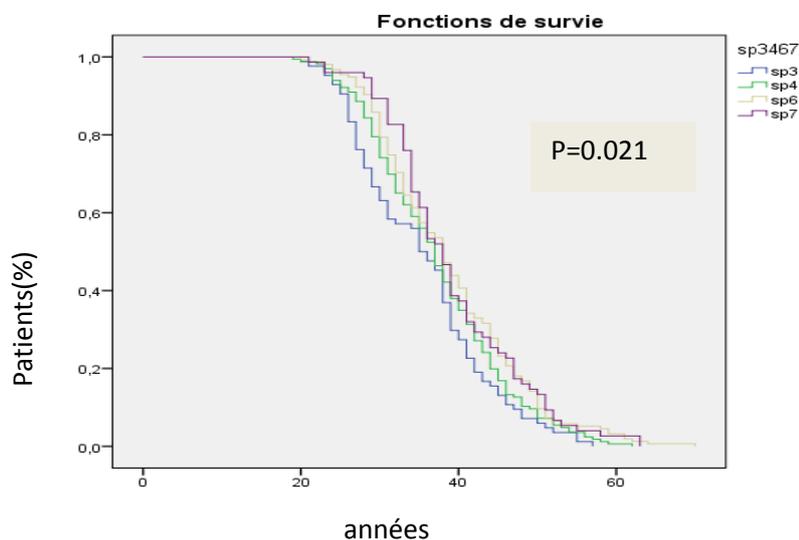


Fig.42. Log Rank (SEP SP) .
Age moyen (années) lors de l'attribution du score EDSS (3-4-6 et 7) :

Sp3= 35,44 (33.59 - 37.28)

Sp4= 37.25 (35.93 – 38.58)

Sp6= 38.87 (37.39 – 40.35)

Sp7= 39.21 (37.23 – 41.19)

-La durée moyenne d'évolution de la SEP SP de notre série a été estimée à 12.08 ± 7.06 années (1-36). **Elle est donc deux fois supérieure à la durée d'évolution de la SEP RR (6.17 ± 5.40), $p= 0.10^{-6}$**

-Le score moyen de l'EDSS à la dernière visite était 6.29 ± 1.27 (4-10). L'index de progression a été estimé à **0.52**, il est le double de celui de la SEP RR (0.27)

▪ **5.2.3 : Sclérose en plaques progressive primaire (SEP PP)**

77 patients avaient présenté une forme de SEP progressive primaire, l'âge moyen de survenue de la maladie est tardif (37.96 ± 10.10 années, min : 14, max : 59) par rapport à la forme à début rémittent , 45 patients avaient eu les premiers symptômes de la maladie après l'âge de 40 ans ; un début avant l'âge de 20 ans est retrouvé chez 4 patients, *figure 43* . La prédominance féminine est moins évidente, Le sex-ratio F/H est de 1.48. Le délai entre le début de la SEP et le diagnostic a été estimé 3.41 ± 4.72 ans (min : 1 an , maximum : 28 ans).

-la myélite constitue le signe révélateur de la maladie le plus fréquemment retrouvé (35%) suivi par l'atteinte de la région sustentorielle (32.5%), tandis que début par une atteinte des voies optiques est rare (1.3%) . un tableau clinique pluri symptomatique inaugural de la maladie est retrouvé dans 26 % de nos cas, *figure 44*. Cette forme est donc dominée surtout par l'atteinte des voies motrices médullaire et encéphaliques.

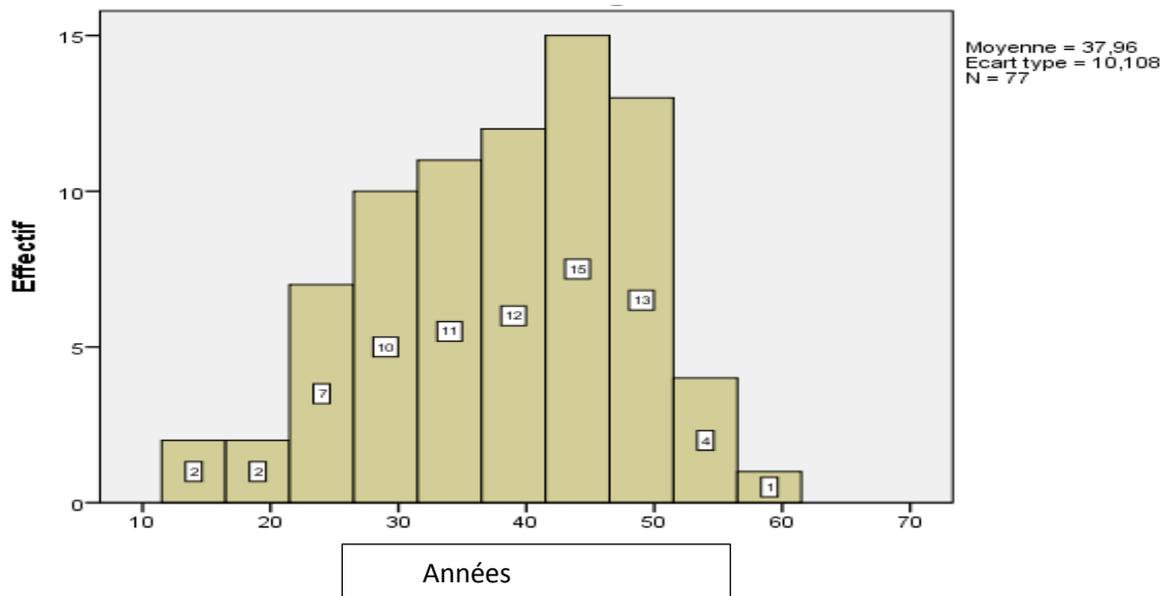


Figure 43. SEP PP âge début ; début après l'âge de 40 ans : 45 cas ; début avant l'âge de 20 ans : 4

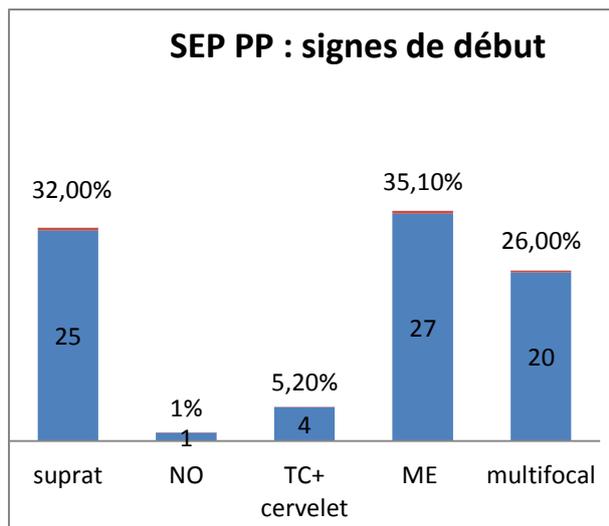


Figure 44. SEP PP signes cliniques de début

-parmi les 77 patients souffrant d'une SEP PP, 3 cas avaient eu un score EDSS à 3 avec une durée de survie estimée à 2 ans (médiane) et à un âge moyen estimé à 43.33 ans, 43 sujets avaient un niveau de handicap à 4 avec une durée de survie estimée également à 2ans (médiane) et à un âge moyen de 42.66 ans, 48 cas étaient âgés de 44.75 ans au moment de l'acquisition du score EDSS 6 (durée de survie à 3ans pour la médiane) et 38 patients étaient âgés de 45.50 ans au moment de l'acquisition du score EDSS \geq 7 avec une durée de survie estimée à 5 ans par la technique de Kaplan-Meier. Les comparaisons par le Log Rank de la durée de survie des différents niveaux de handicap sont très significatives avec une valeur $p = 0.00$ (*tableau 10 et figure 45a et 45b*).

-le score EDSS moyen à la dernière visite est 5.36 ± 1.23 (2 – 9) ; La durée d'évolution de la SEP PP a été estimée à 7.36 ± 5.49 années (1-25), l'index de progression (IP) est de **0.73**.

Tableau 10. SEP PP. Durée de survie : début de la SEP et attribution des différents scores de handicap + estimation de l'âge des patients en fonction des différents niveaux de handicap

	effectif	Courbe de survie (début de la maladie et attribution des différents scores)	Courbe de survie moyenne (âge)	Courbe de survie médiane (âge)
Edss3	3	2 (0.00 - 5.20)	43.33 (31.12-55.53)	48 (20.79 – 75.20)
Edss4	43	2 (0.723 – 3.27)	42.46 (39.28 – 45.60)	44 (41.59 – 46.40)
Edss6	48	3 (2.09 -3.90)	44.75 (41.75 – 47.74)	45 (43.06 - 46.94)
Edss \geq 7	38	5 (2.98 – 7.01)	45.50 (41.94 - 49.05)	47 (45.49 - 48.50)

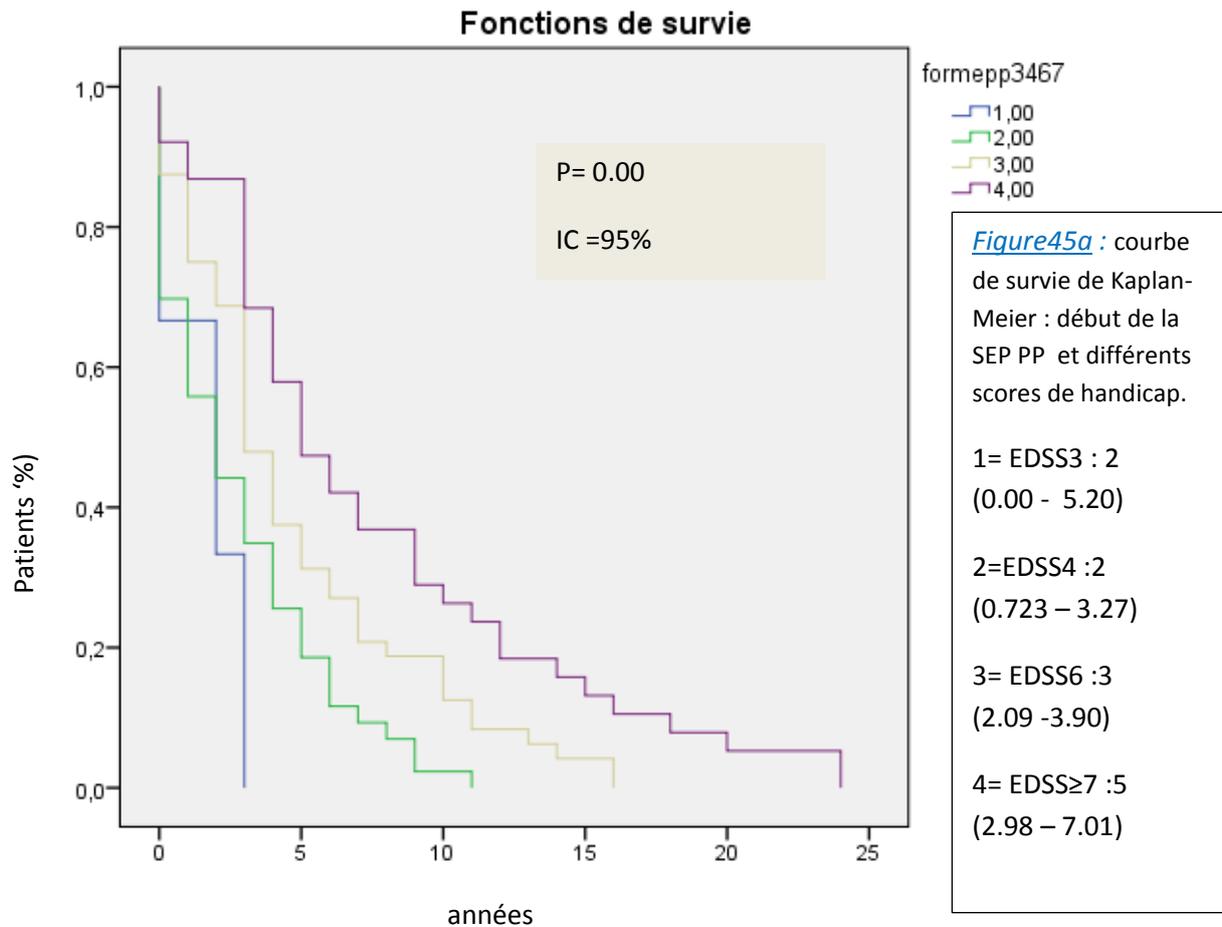


Figure 45a : SEP PP (77 cas) courbe de survie de Kaplan – Meier (début de la SEP PP et moment à l’attribution différents scores de handicap). Cette forme de SEP semble évoluer rapidement chez nos patients, la courbe de survie de Kaplan-Meier pour le score EDSS à 6 points a estimé la médiane à 3 années (limite inférieure à 2.09, limite supérieure à 3.90), tandis que la courbe de survie pour le score EDSS≥7 a calculé le temps médian à 5 années (limite inférieure 2.98 et limite supérieure 7.01)

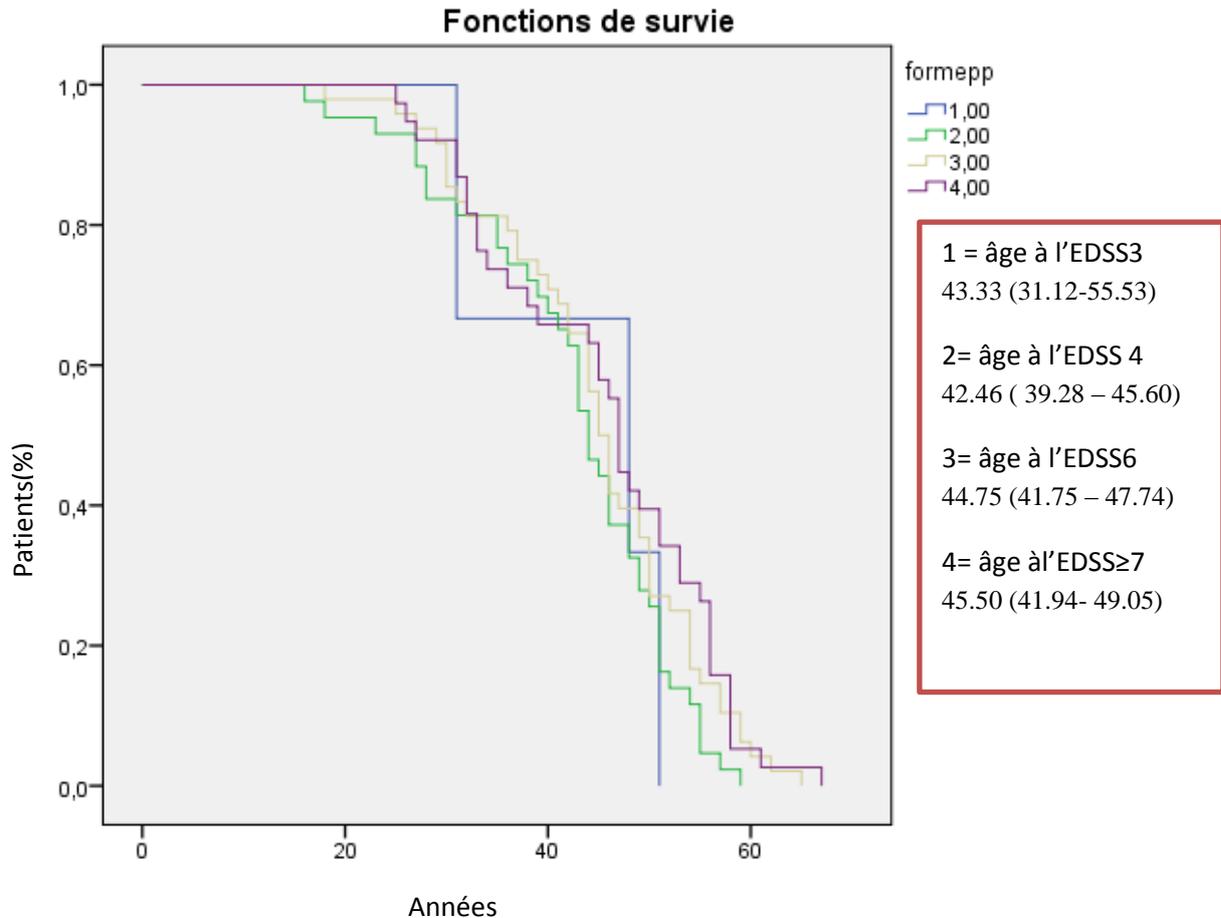


Figure 45b : SEP PP (77cas) courbe de survie de Kaplan – Meier (âge des patients au moment de l’attribution des différents scores de handicap. Le besoin d’une aide unilatérale pour parcourir quelques mètres (score EDSS 6) a concerné 48 patients avec une moyenne d’âge de 44.75 ans, alors que 18 patients étaient confinés au fauteuil roulant à un âge moyen relativement jeune estimé à 45.50 ans

▪ **5.2.4 : la SEP PR (98 cas)**

L’âge de début moyen 32.46 ± 10.58 ans (minimum : 9 ans, maximum : 62 ans). **Figure 46**. Le sex-ratio F/H= **1.39** (F : 57, M : 41). Le temps moyen entre le début de la maladie et le diagnostic est de 3.66 ± 3.82 années (minimum : 1 an, maximum : 14 ans). Les signes cliniques inaugurant la maladie les plus fréquents sont similaires à ceux de la SEP PP, dominés par l’atteinte médullaire (28,6%) et l’atteinte supratentorielle (29,6%). Un début par la NO reste également rare (3.1%). **figure 47**.

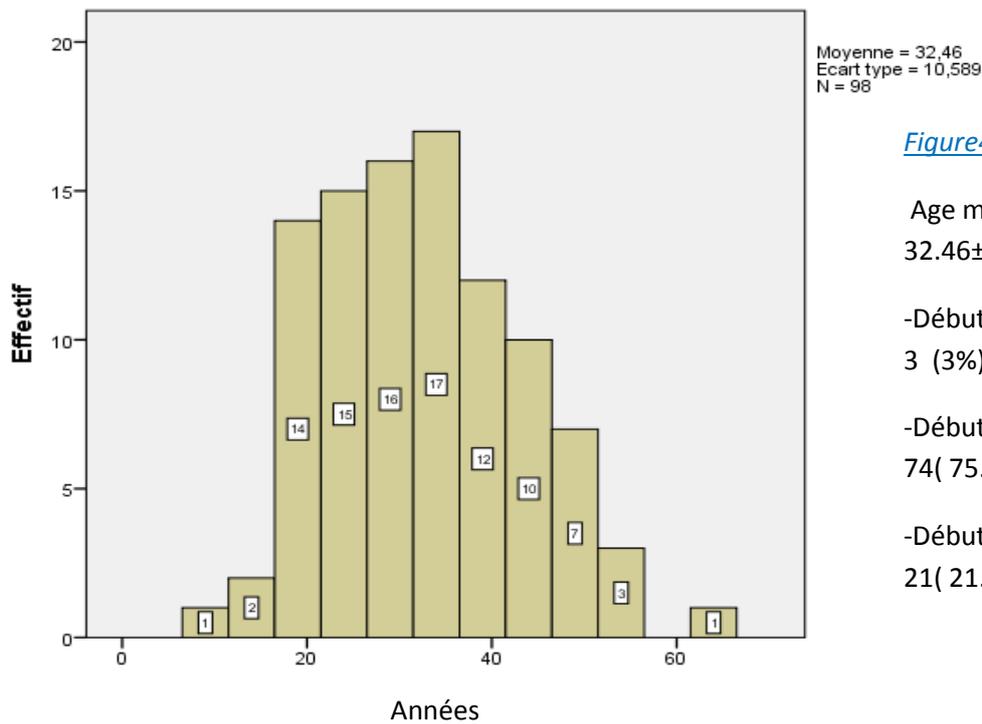


Figure 46. SEP PR (98 cas)

Age moyen de début :
32.46±10.58 années

-Début avant 20 ans :
3 (3%)

-Début 20 - 40 ans :
74 (75.5%)

-Début après 40 ans :
21 (21.5%)

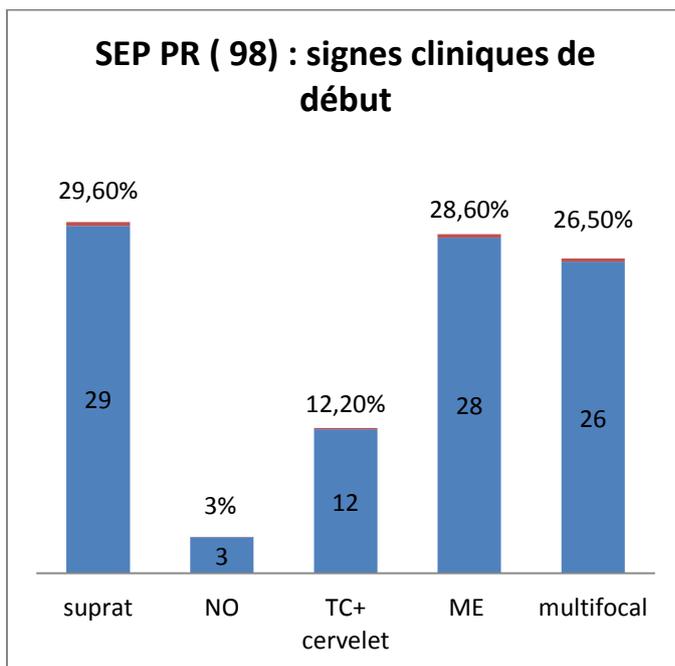


Figure 47. SEP PR(98cas). signes cliniques révélateurs de la maladie.

un début par une atteinte médullaire, supratentoriale ou multifocale a été observé, avec sensiblement, le même pourcentage (28.60%, 29.60%, et 26.50%).la névrite optique aigue inaugurale n'a été retrouvé que chez 3 patients (3%), tandis que l'atteinte de la FCP a été retrouvée chez 12.20% des cas.

-parmi les 98 patients souffrant d'une SEP PR , 5 cas avaient eu un score EDSS à 3 points avec une durée de survie estimée à 2 ans (médiane) et à un âge moyen jeune estimé à 24.40 ans (limite inférieure 19.38 – limite supérieure 29.42) , 59 sujets avaient un niveau de handicap à 4 points sur l'échelle de Kurtzke avec une durée de survie estimée à 3ans (médiane)

et à un âge moyen de 37.28 ans , 76 cas avaient un âge moyen de 39.34 ans au moment de l'acquisition du score EDSS 6 (durée de survie à 5ans pour la médiane) et 57 patients avaient un âge moyen de 37.72 ans au moment de l'acquisition du score EDSS \geq 7 avec une durée de survie estimée à 7 ans par la technique de Kaplan-Meier . A noter qu'un nombre non négligeable de patients relativement jeunes souffraient d'une forme de SEP d'emblée sévère et passaient d'un score EDSS 3 ou EDSS 4 à un score EDSS supérieur ou égal à 7 à la suite d'une poussée catastrophique sans passer par le niveau de handicap du score EDSS 6 . C'est la raison pour laquelle, l'âge moyen des patients du sous-groupe EDSS 7 est inférieur à l'âge moyen du sous-groupe EDSS 6 ; autrement dit les deux sous-groupes (EDSS 6 et EDSS 7) ne sont pas composés par les mêmes patients. Dans ce sous-groupe les patients sont confinés au fauteuil roulant (EDSS \geq 7) à un âge jeune (moyenne 37.72 ans, limite inférieure à 35.16 ans, limite supérieure 40.28 ans) et après une durée d'évolution relativement courte avec une courbe de survie estimée à 7 ans. Les comparaisons par le Log Rank de la durée de survie des différents niveaux de handicap sont très significatives avec une valeur $p = 0.00$ (*tableau 11 et figure 48a et 48 b*).

Tableau 11. SEP PR. Durée de survie : début de la SEP et attribution des différents scores de handicap + estimation de l'âge des patients en fonction des différents niveaux de handicap.

	effectif	Courbe de survie (début de la maladie et attribution des différents scores	Courbe de survie moyenne (âge)	Courbe de survie médiane (âge)
Edss3	5	2 (0.00 - 6.29)	24,40 (19.38- 29.42)	24 (15.41 – 32.58)
Edss4	59	3 (2.25 – 3.74)	37.28 (34.47 – 40.10)	35 (31.65-38.34)
Edss6	76	5 (3.83 -6.16)	39.34 (36.75 – 41.93)	39 (35.12- 42.87)
Edss \geq 7	57	7 (5.88 – 8.11)	37.72 (35.16- 40.28)	32 (32.68-43.31)

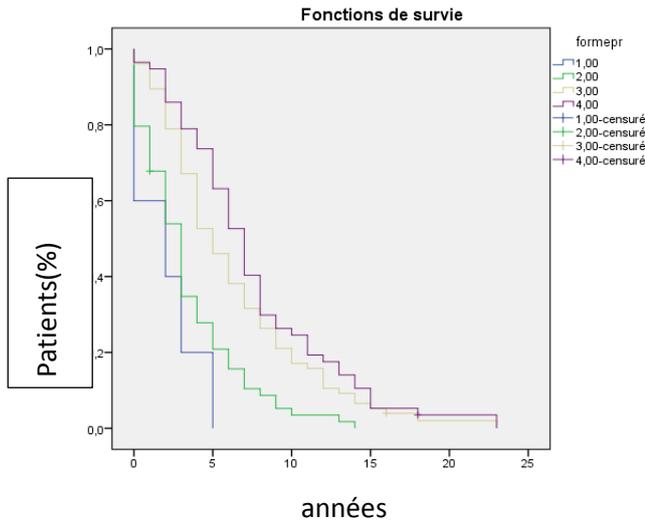


Figure 48a : SEP PR (98 cas).
courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction des différents scores de handicap (EDSS 3 – 4- 6 et 7).

1= EDSS3
2= EDSS4
3=EDSS6
4=EDSS≥7

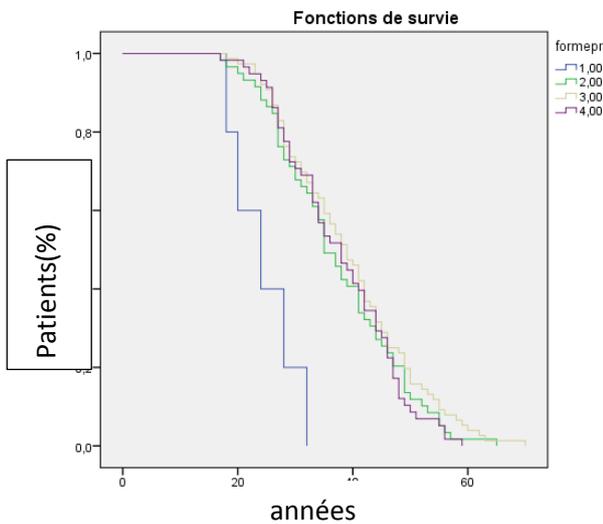


Figure 48 b. (SEP PR 98 cas).

Age moyen au moment de l'attribution des différents scores EDSS.

1= EDSS 3 (24.40 ans)
2= EDSS4 (37.28 ans)
3= EDSS6 (39.34 ans)
4= EDSS7 (37.72 ans)

-le score EDSS moyen à la dernière visite est 5.31 ± 1.16 (2 – 8) ; La durée moyenne d'évolution de la SEP PP a été estimée à 9.18 ± 5.89 années (1-25) .l'index de progression (IP) est de **0.57**, il est similaire à celui de la SEP SP. **tableau12**.

Tableau 12 : index de progression (IP) en fonction de la forme clinique de la SEP

	SEP RR n= 357	SEP SP n= 209	SEP PP n=77	SEP PR n= 98	Total n= 741
IP	0.27	0.52	0.73	0.57	0.46

- Dans notre série, Le phénotype de SEP progressive primaire présente l'index de progression le plus élevé et serait la forme la plus sévère.

5.3- SEP bénigne dans notre série

La SEP est dite bénigne chez les patients dont le score EDSS reste inférieur ou égal à 3 après au moins 10 ans d'évolution de la maladie, depuis les premiers symptômes cliniques. Nous avons colligé 76 dossiers de patients remplissant les critères de SEP bénigne parmi les 566 cas de SEP à début rémittent, soit 13.42% ou 10.25 % de toute notre cohorte (741cas), *Tabl. 13*. Nous n'avons pas trouvé de cas de SEP bénigne dans les formes à début progressif.

Tableau 13: 76 cas (10.25%) parmi les 741 patients avaient un score EDSS ≤3 apres plus de 10 ans d'évolution de la maladie

	SEP à début rémittent (RR-SP) n = 566	SEP à début progressif (PP+PR) n= 175	SEP (tous les cas) n= 741
Evolution ≥ 10 ans Edss ≤3 n (%)	76 (13.42%)	0	76 (10.25%)
<u>Durée évolution</u>	8.33 ± 6.69 8 0 – 36	8.32 ± 5.63 7 0 - 25	8.52 ± 6.70 7 00-36

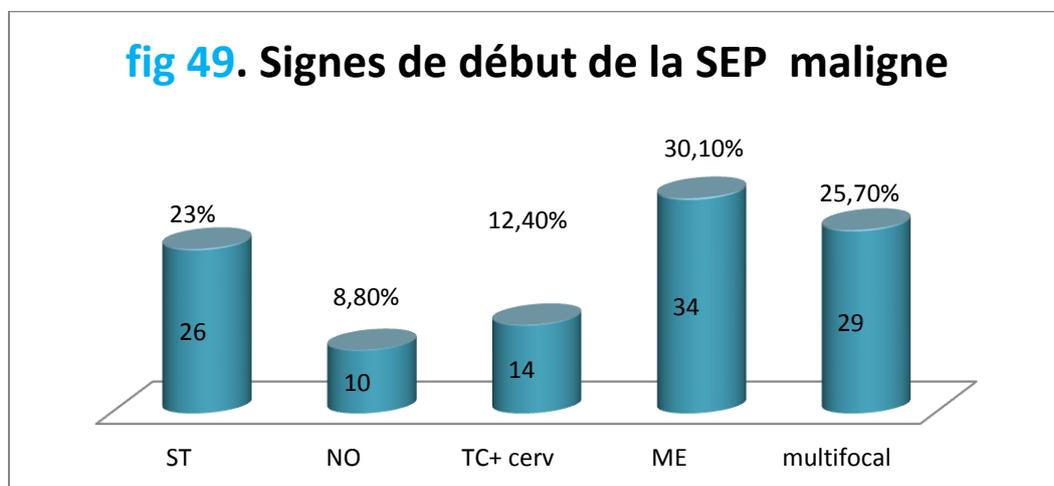
- **5.4- SEP maligne**

La SEP maligne est définie comme une forme clinique rapidement évolutive atteignant un score de handicap irréversible à 6 points sur l'échelle de Kurtzke (aide unilatérale pour déambuler) après une durée d'évolution de moins de 05 ans. Parmi les 741 cas de notre cohorte, 113 individus ont présenté un score de handicap irréversible calculé à 6 points sur le score EDSS de Kurtzke, représentant **15.25%** du total des patients (741) et 29.4 % des patients souffrant d'une forme progressive de SEP, qu'elle soit primaire ou secondaire (SEP : PP – PR – SP) . 42 cas (20.09%) parmi les 209 sujets atteints de SEP SP au moment de l'étude ont atteint un score EDSS à 6 en moins de 5 ans d'évolution de la SEP, représentant 7.4% de la SEP à début rémittent-récurrent (566 cas) et 5.66% de tous les cas de notre cohorte (741). Parmi les patients atteints de SEP à début progressif (n=175) ,71 cas (40.57%) souffraient d'une forme de SEP maligne. Dans le groupe SEP PP le pourcentage de patients était plus élevé (49.35%, n= 38/77), tandis que dans le groupe SEP PR 33/98 (33.67%) avaient développé un handicap irréversible à 6

points sur l'EDSS de Kurtzke en moins de 5 ans d'évolution. Le pourcentage de femmes est plus élevé dans le groupe SEP SP (69 %) que dans le groupe SEP PP (55.4%), valeur p = 0.10 , IC 95% ; et dans le groupe SEP PR (57.6%) , valeur p= 0.15 IC= 95%. (*Tableau 14*). Les signes cliniques de début sont en rapport avec une atteinte médullaire isolée dans 30.10% des cas, suivie par une atteinte supratentorielle dans 23% des cas. La NO isolée inaugurale est rare (8.80%) et était observée surtout dans les formes à début rémittent. Un début par des signes du tronc cérébral et/ou du cervelet a été constaté chez 12.40% des patients, tandis qu'un début par une symptomatologie multifocale a concerné 25.70 % des patients atteints de forme maligne de SEP. Bien que la fréquence de l'atteinte cérébelleuse semble moindre par rapport aux autres localisations, elle est responsable de gros troubles de l'équilibre qui sont très invalidant, *Voir figure 49*.

Tableau 14. SEP maligne (EDSS 6 en moins de 5 ans d'évolution) en fonction des différentes formes cliniques .

	SEP SP n=209	SEP PP n= 77	SEP PR n= 98	SEP (n=741)
SEP maligne n (%)	42/209 (20.09%)	38/77 (49.35%)	33/98 (33.67%)	113/741 (15.25%)
Sexe				
F : n (%)	29 (69%)	21(55.7%)	19 (57.6%)	69(61.1%)
M : n (%)	13(31%)	17(44.3%)	14 (42.4%)	44 (38.9%)



6- étude comparative des différentes formes cliniques

6.1- La SEP à début rémittent- récurrent (566 cas)

- Dans notre cohorte de patients, 566 cas (76.38%) ont présenté une forme à début rémittent- récurrent parmi lesquels 209 (soit 36.92 % des SEP à début rémittent – récurrent et 28.20% du total des patients) sont passés à la phase secondairement progressive. l'intervalle de temps entre le début de la maladie et la phase progressive est de **7.66 ± 6.02** années, allant de quelques mois à 33 ans. L'âge au début de la progression de la maladie (SEP SP) est de 37.05 ± 8.66 (mini : 20 ans, maxi : 62 ans).
- Le délai entre le début de la maladie et le diagnostic de SEP RR (357 cas, 48.18 %) est 3.02 ± 4.26 ans \pm (mini : quelques mois, maxi : 26 ans) alors qu'il est plus long dans la SEP SP ou il est estimé à 4.93 ± 6.04 (min : quelques mois, max : 33 ans). Ce délai est plus court dans la SEP RR que dans la SEP SP, la comparaison effectuée par le test t est significative ($p=0.00001$).
- Quand on compare les patients atteints d'une SEP RR et les patients atteints d'une SEP SP, la différence est significative avec une proportion de femmes plus importante dans la SEP RR que dans la SEP SP (76.2% versus 66.5%), $p= 0.012$), [tableau 15a](#). En revanche l'âge de début est sensiblement le même pour les deux formes (27.6 ans pour la SEP RR et 28.91 ans pour la SEP SP) [figure 50](#). L'intervalle de temps moyen entre le début de la maladie et le diagnostic est plus court dans la SEP rémittente-récurrente : 3.06 ans (2.62-3.50) versus 4.92 ans (4.10- 5.04) , $p = 0.000$, IC= 95%,[fig.51](#). Pour ce qui est des signes de début, l'atteinte mono symptomatique est plus fréquente dans les deux formes cliniques de la maladie (89.5% dans la SEP RR et 82.8% dans la SEP SP) avec une prédominance de l'atteinte supratentorielle ($p=0.017$) et de la fosse cérébrale postérieure (tronc cérébral et cervelet, $p= 0.019$) dans la forme SP. Par contre la névrite optique est nettement plus fréquente dans la SEP RR ($p=0.0072$). le taux de l'atteinte médullaire était similaire dans les deux formes de la maladie ($p=0.72$). Malgré que le début de la maladie est souvent mono symptomatique, une combinaison de signes neurologiques révélateurs de la maladie a été observée plus fréquemment dans la SEP SP que dans la SEP RR ($p=0.0072$), [tableau 15a](#).

- la rémission totale après le premier épisode neurologique a été observée plus fréquemment dans la SEP RR que dans la SEP SP (63% versus 37%, $p= 0.10^{-6}$).
- Le délai entre le premier et le deuxième événement neurologique est plus long dans la SEP SP que dans la SEP RR (3.20 versus 1.93 ans, $p= 0.00$). En revanche, la durée d'évolution est nettement différente dans les deux formes, elle est deux fois supérieure dans le groupe SEP SP que dans le groupe SEP RR (12.08 versus 6.17 ans, $p=0.10^{-6}$).

Tableau 15a. Comparaison des caractéristiques démographiques des formes à début rémittent de SEP (rémittente - récurrente et secondairement progressive) : 566 cas

	Rémittente récurrente n= 357	Secondairement Progressive N = 209	P Value
Sexe . no. (%)			
Male	85 (23.8)	70 (33.5)	0.012*
Femelle	272 (76.2)	139 (66.5)	
Age debut			
Moyenne \pm SD	27,59 \pm 9.25	28.91 \pm 8.34	0.19***
Median	27	28	
Intervalle	4 - 54	12 - 56	
Signes de début	Vo=66 (18.5)	Vo=21 (10)	0.0072*
supratent	110 (30.8)	85 (40.7)	0.017*
TC + cervelet	76 (21.3)	28 (13.4)	0.019*
ME	71 (19.9)	39 (18.7)	0.72*
Combinaisons de symptômes	34 (9.5)	36 (17.2)	0.0072*
Rétablissement			
Complet	225 (63)	78 (37)	<0.0000001*
Incomplet	132 (37)	131 (62.7)	
Kaplan Meier du début de la sep au 2 ^{eme} episode			
moyen	1.93 (1.60-2.26)	3.20 (0.32-2.57)	
Median	1 (0.74 -1.25)	1 (0.618-1.38)	0.00**
IC : 95%			
Durée évolution			
Moyenne \pm SD	6.17 \pm 5.40	12.08 \pm 7.06	<0.0000001***
Median	5	11	
intervalle	0 - 52	1 - 36	

*= chisquared test
 **=Log rank test
 ***=student test

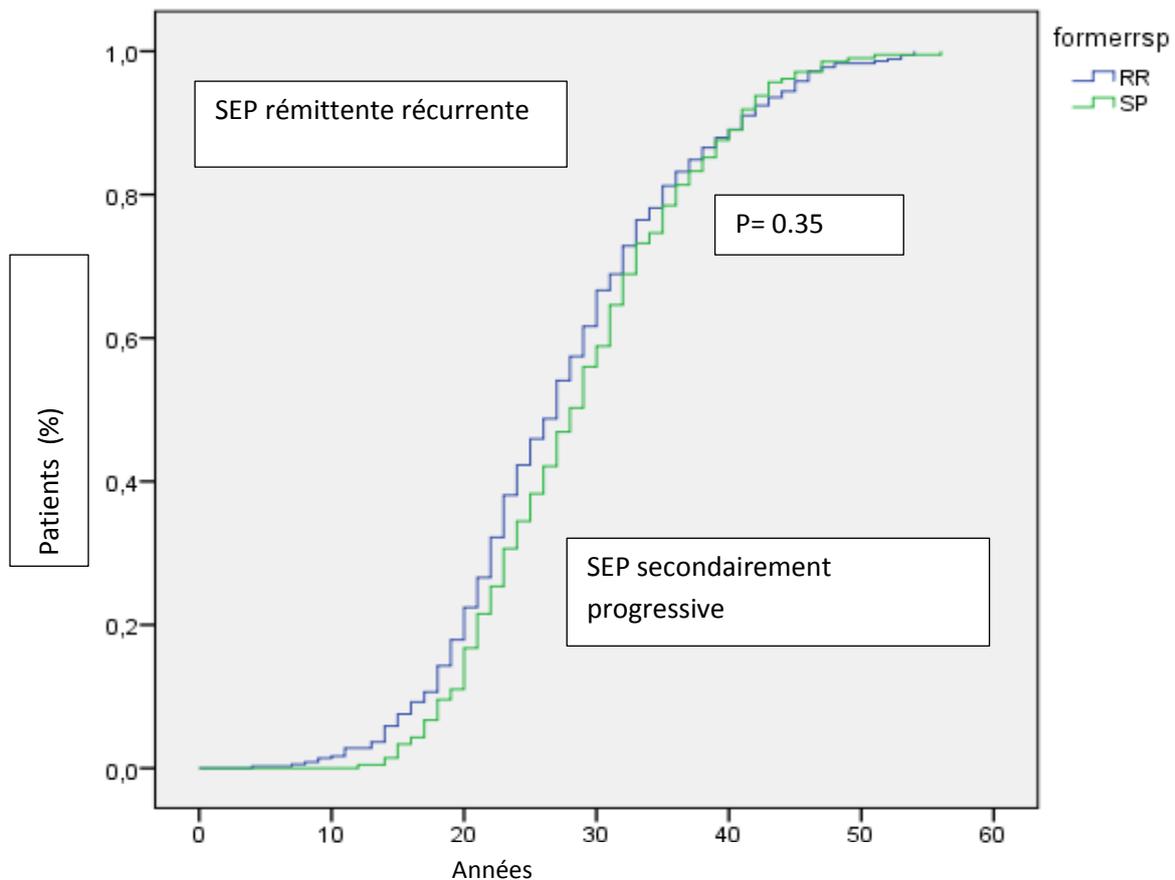


Figure 50 : courbe de Kaplan- Meier comparant l'âge de début de la SEP RR et la SEP_SP

SEP RR	357	6	74	158	80	33	6
SEP SP	209		35	88	63	21	2

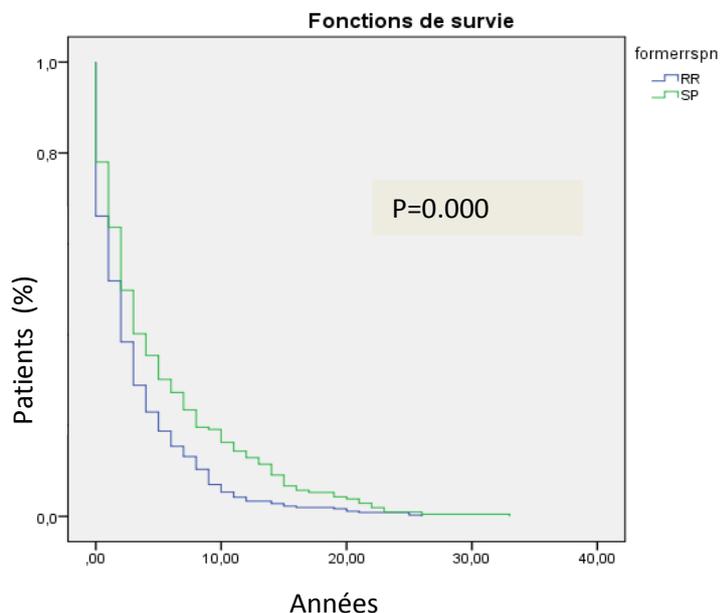


Fig. 51. Log Rank : comparaison de l'intervalle de temps entre le début de la maladie et le diagnostic de la SEP RR (357 cas) et SEP SP(209 cas). l'intervalle de temps est plus court dans la SEP RR (3.06 années versus 4.92 années); La différence est significative avec une valeur p = 0.00, IC = 95%

RR = 3.06 ans (2.62-3.50)
 SEP SP= 4.92 ans(4.10-5.04)

6.2- La sclérose en plaques progressive primaire versus progressive récurrente (SEP PP vs SEP PR)

- la forme progressive récurrente a débuté à un âge plus jeune par rapport à la SEP progressive primaire (32.46 ± 10.58 versus 37.96 ± 10.10 , $p= 0.0006$). Nous avons calculé par la technique de Kaplan-Meier les différentes courbes de survie au moment de l'attribution des différents scores de handicap (EDSS 4, EDSS6, EDSS7) , la comparaison entre les différents scores a été faite par le Log Rank . Le score EDSS ≥ 7 est atteint plus rapidement chez les patients SEP PP que chez les patients SEP PR (temps médian 5 ans versus 7 ans, valeur $p= 0.00$). l'âge médian au temps de désignation du score EDSS 4, EDSS6 et EDSS7 était inférieur dans la SEP progressive récurrente par rapport à la forme progressive (pour EDSS4 : 35 ans versus 41 ans, $p= 0.098$; pour EDSS6 : 39 ans versus 42 ans, $p= 0.046$; pour EDSS7 : 38 ans versus 41 ans , $p=0.00$; IC 95%). C'est les seules différences significatives observées en comparant ces deux formes selon les caractéristiques cliniques et démographiques tels que le sexe, l'âge d'apparition de la maladie, les signes cliniques initiaux, l'âge au moment de la désignation du score EDSS 6 ou EDSS 7 et la durée d'évolution de la maladie. Cependant les taux d'incapacité irréversible calculés par l'échelle de Kurtzke, du début de la maladie ou de la désignation d'un score donné, étaient sensiblement pareils, ([tableau 15b](#)).

Tableau 15b : comparaison des caractéristiques démographiques de la SEP progressive récurrente (SEP PR : 98 cas) et de la SEP progressive primaire (SEP PP : 77 cas)

	SEP PR n=98	SEP PP n=77	P Value
Sexe			
Males	41 (41.8)	31 (59.7)	0.83*
Femelle	57 (58.2)	46 (40.3)	
Age début			
Moyenne ± SD	32.46±10.58	37.96± 10.10	0.00069***
Median	32	39	0.68***
Intervalle	9 - 62	14 – 59	
Signe de début	29 (29.5)	25 (32.5)	0.68*
NO	3 (3.1)	1 (1.3)	0.43*
TC + cervelet	12 (12.2)	4 (5.2)	0.10*
ME	28 (28.6)	27 (35.1)	0.35*
Combinaisons de signes	26 (26.5)	20 (26)	0.93*
KM			
Depuis début			
DSS4	3 (2.19 - 3.80)	2 (0.72 - 3.27)	0.258**
DSS6	5 (3.83 - 6.16)	3 (2.09 - 3.90)	0.823**
DSS7	7 (5.88 - 8.11)	5 (2.98 - 7.01)	0.00**
Depuis DSS4 à			
dss6	1 (0.031 - 1.96)	2 (1.29 - 2.70)	0.59**
dss7	4 (2.19 - 5.81)	4 (2.97 - 5.02)	0.69**
Depuis DSS6 à			
DSS7	2 (1.44 - 2.55)	2 (1.34 - 2.65)	0.60**
KM age			
DSS4	35 (31.65 - 38.34)	41 (37.70 - 44.29)	0.098**
DSS6	39 (37.12 - 42.87)	42 (39.57 - 44.42)	0.046**
DSS7	38 (32.68 - 43.31)	41 (36.19 - 48.50)	0.00**
Durée evolution			
Moyenne ±SD	9.07± 5.64	7.36±5.49	0.850***
Median	8.50	6	
intervalle	0 - 24	1 - 25	

*=CHI squared test

***=student test (variance égale p1 = 0.00069 ,égalité de variance p1=0.68

**=log rank test

6.3- la SEP secondairement progressive (209 cas) et la SEP à début initialement progressif ou SEP P (175 cas)

- les patients atteints de SEP progressive primaire (77 cas) et ceux souffrant d'une forme progressive à rechutes (98 cas) étaient réunis dans un groupe de 175 patients ayant donc une étape progressive initiale, comparés avec un groupe de 209 patients atteints d'une SEP secondairement progressive. L'âge de début de la maladie était significativement différent entre les deux groupes (28.91 ± 8.34 dans la SEP SP versus 34.88 ± 10.70 dans la SEP à début progressif, $p < 0.0001$). les deux populations étaient similaires en ce qui concerne la répartition en fonction du sexe ($p = 0.12$). Pour ce qui est des signes cliniques inaugurant la maladie, l'atteinte supratentorielle et l'atteinte des voies optiques sont plus fréquentes chez les sujets atteints de SEP SP que chez les patients atteints de SEP à début progressif (atteinte supratentorielle : 40.7% pour la SEP SP versus 30.85% pour la SEP P, valeur $p = 0.04$, IC : 95%); atteinte des voies optiques : 10 % dans la SEP SP versus 2.28% dans la SEP P, valeur $p = 0.002$, IC = 95%) . En revanche, le début par une myélite est nettement plus fréquent dans la SEP à début progressif que dans la SEP SP avec, respectivement 31.42% d'atteinte médullaire dans la SEP P versus 18.7% des cas dans la SEP SP, $p = 0.0037$, IC= 95%. Le début multifocale était aussi plus fréquent chez les patients SEP à début progressif que chez les patients SEP SP (26.28% versus 17.2%, $p = 0.03$, IC=95%). Le délai du début clinique de la SEP à la désignation des scores du handicap irréversible était plus long dans la SEP SP que dans la SEP à début progressif (test de Log Rank : $p < 0.0001$ pour toutes les comparaisons). Cependant l'intervalle de temps de l'accumulation du handicap (comme le délai de passage d'un score EDSS4 à EDSS 6, EDSS4 à EDSS7, EDSS6 à EDSS7) était sensiblement le même dans les deux groupes de patients (délai de passage de EDSS4 à EDSS6 était à 2 ans dans la SEP SP et à 1.5 ans dans la SEP à début progressif, $p = 0.24$. L'intervalle de temps entre le score EDSS 4 et EDSS7 est de 4ans dans les deux groupes, $p = 0.97$). Une autre différence concerne l'âge des patients au moment de l'attribution des différents score de handicap : l'âge médian pour arriver à un EDSS 4 était respectivement 37 et 41 années ($p = 0.001$), et pour arriver à un EDSS 6, il était respectivement à 38 et 42 ($p = 0.008$). Quant à la durée d'évolution de la maladie, elle était significativement plus longue dans la SEP SP (12.08 ± 7.06) que dans la SEP à début progressif (8.19 ± 5.58 , $p = 0.001$). [tableau 15c](#)

- **Tableau 15c** : comparaison des caractéristiques démographiques de la SEP rémittente secondairement progressive (n= 209)et de la SEP a début progressif (n=175 « PP:77 , PR : 98 »)

	SEP SP n=209	SEP à début progressif (PP + PR) n= 175	P Value
Sexe			
Males	70	72 (41.14)	0.12*
Femelles	139	103 (58.86)	
Age au début de la phase progressive			
Moyenne ± SD	37.05 ± 8.66	34.88 ±10.70	0.028
Median	6	34	
Range	20 - 62	9 – 62	
Signes de début supratent	85 (40.7)	54 (30.85)	0.046
NO	21 (10)	4 (2.28)	0.002*
TC + cervelet	28 (13.4)	16 (9.14)	0.19*
ME	39 (18.7)	55 (31.42)	0.0037*
Combinaisons de signes	36 (17.2)	46 (26.28)	0.03*
KM			
Depuis début à			
EDSS4	5 (4.00 – 5.99)	2 (1.26 – 2.73)	<0.0001**
EDSS6	8 (6.78 – 9.22)	4 (3.09 – 4.90)	<0.0001**
EDSS7	11 (8.68 – 13.31)	6 (4.47 – 7.51)	<0.0001**
Depuis DSS4 à			
- EDSS6	2 (1.51 -2.48)	1.5 (1.14 2.36)	0.24**
- EDSS7	4 (3.51 – 4.48)	4 (4.87 – 7.12)	0.97**
Depuis EDSS6 à			
E DSS7	2 (1.47 – 2.52)	2 (1.41 – 2.60)	0.65**
KM age			
EDSS4	37 (35.37-38.63)	41 (37.70 – 44.29)	0.01**
EDSS6	38 (35.68 - 40.32)	42 (39.57 – 44.42)	0.008**
EDSS7	38 (36.00 – 39.99)	41 (36.19 – 45.80)	0.001**
Durée d'évolution			
Moyenne ±SD	12.08±7.06	8.19 ± (5.58)	0.0013***
Median	11	7	
Range	1 - 36	0 - 25	

*= chisquared test

**=log rank test

***=student test

6.4-la SEP à début rémittent (566 cas) et la SEP à début progressif (175 cas)

Les 566 patients présentant une SEP à début rémittent récurrent sont comparés avec les 175 patients ayant une SEP à début progressif. Les deux groupes diffèrent dans plusieurs caractéristiques : le premier groupe est caractérisé par une prépondérance féminine (sexe ratio F/H : 2.65 , versus sexe ratio 1.43 - $p=0.0005$, IC = 95%), un âge de début de la maladie plus précoce (28.26 ± 8.78 versus 34.88 ± 10.70 , $p<0.00001$, IC=95%). Un début mono symptomatique est observé surtout dans les formes à début rémittent (87.34% des cas versus 73.72%) . La névrite optique et le dysfonctionnement du tronc cérébral et du cervelet sont plus fréquemment observés dans les formes à début rémittent (NO : 87 cas versus 4 cas , $p<0.00001$)- TC et cervelet : 104 cas versus 16 cas, $p = 0.003$). En revanche, l'atteinte spinale est plus fréquente dans les formes à début progressif(31.42% versus 19.43%, $p< 0.001$), ainsi que le début poly symptomatique (26.28% versus 12.36% , $P <0.001$). Le délai du début de la SEP à la désignation des scores du handicap irréversible était plus long dans la SEP à début rémittent que dans la SEP à début progressif (test de Log Rank : $p <0.0001$ pour toutes les comparaisons). Cependant l'intervalle de temps de l'accumulation du handicap (comme le délai de passage d'un score DSS4 à DSS 6 , DSS4 à DSS7, DSS6 à DSS7) était sensiblement le même dans les deux groupes de patients (délai de passage de EDSS4 à EDSS6 était à 2 ans dans la SEP SP et à 1.5 ans dans la SEP à début progressif, $p= 0.27$. Le délai entre EDSS 4 et EDSS7 est de 4ans dans les deux groupes, $p= 0.97$). l'âge médian pour arriver à un EDSS 4 était respectivement 36 et 41 années ($p=0.01$), et pour arriver à un EDSS6 , il était respectivement à 38 et 42 ($p= 0.008$). Quant à la durée d'évolution de la maladie, elle était significativement plus longue dans la SEP à début rémittent (12.08 ± 6.23) que dans la SEP à début progressif (8.32 ± 5.63 , $p< 0.001$) . [Tableau 15d](#)

Tableau 15d : comparaison des caractéristiques démographiques de la SEP à début rémittent (RR+SP) et de la SEP à début progressif (PP+PR)

	SEP à début rémittent (RR + SP) n=566	SEP à début progressif (PR+PP), n=175	P Value
Sexe			
Males	155 (27.38)	72 (41.14)	0.0005*
Femelle	411(72..62)	103 (58.86)	
Age début			
Moyenne ± SD	28.26 ± 8.78	34.88 ± 10.70	<0.00001***
Médian	27.50	34	
(min- max)	4 - 56	9 - 62	
Signe de début	St= 195 (34.45)	54 (30.85)	0.37*
NO	87(15.37)	4 (2.28)	0.000004*
TC + cervelet	104 (18.37)	16 (9.14)	0.003*
ME	110 (19.43)	55 (31.42)	0.008*
Combinaisons de signes	70 (12.36)	46 (26.28)	0.000009*
KM			
Depuis début			
EDSS4	5 (4.18 – 5.81)	2 (1.26 – 2.73)	<0.001**
EDSS6	8 (6.78 – 9.22)	4 (3.09 – 4.90)	<0.001**
EDSS7	11 (8.68 - 11.31)	6 (4.47 – 7.51)	<0.001**
Depuis DSS4 à			
- EDSS6	2 (1.51 – 2.48)	1.5 (1.14 2.36)	0.27**
- EDSS7	4 (3.52 – 4.78)	4 (4.87 – 7.12)	0.97**
Depuis EDSS6 à			
EDSS7	2 (1.53- 2.46)	2 (1.41 – 2.60)	0.65**
KM age			
EDSS4	36 (34.39 – 37.60)	41 (37.70 – 44.29)	0.018**
EDSS6	38 (35.86 – 40.13)	42 (39.57 – 44.42)	0.008**
EDSS7	38 (35.70 – 40.29)	41 (36.19 – 45.80)	0.001**
Durée d'évolution			
Moyenne ±SD	12.12 ± 6.23	8.32 ± 5.63	<0.0001***
Median	8	7	
Range	0 - 52	0 - 25	

*= chisquared test

**=log rank test

***=student test

III- DISCUSSIONS

1- Épidémiologie de la SEP (prévalence et incidence)

Les études sur l'incidence et la prévalence de la sclérose en plaques (SEP) proviennent en grande partie d'Europe et d'Amérique du Nord, et ont fourni des informations importantes sur l'épidémiologie de la SEP incluant un risque accru de SEP avec une latitude croissante [409]. Des études récentes montrent que la prévalence de la SEP augmente dans plusieurs régions du monde [409].

Les études épidémiologiques ont permis une meilleure compréhension de l'interaction des facteurs liés à l'environnement et à la génétique dans la pathogénie de la SEP [432]. Les études épidémiologiques temporelles ont montré une augmentation de l'incidence et de la prévalence de la SEP de manière disproportionnelle chez les femmes [217]. La compréhension de cette dynamique temporelle de l'épidémiologie de la SEP est importante.

On estime que plus de deux millions et demi de personnes vivent avec cette maladie dans le monde entier [299], bien que l'incidence et la prévalence varient géographiquement [116 ; 265]. En outre, les rapports d'augmentations récentes dans l'incidence et la prévalence, et dans le rapport entre les femmes et les Hommes atteints de SEP, ont été incohérents dans les régions [447]. Le besoin d'une estimation fiable de l'incidence et de la prévalence de la SEP est devenu une priorité de la santé et de la recherche pour soutenir la planification et la priorisation des soins essentiels et de réduire le fardeau global des maladies chroniques [299 ; 357; 430]. Des méthodes valides et fiables sont nécessaires lors de l'estimation de l'incidence et de la prévalence afin que les estimations régionales puissent être comparées.

C'est dans les pays au climat tempéré et de niveau socio-économique élevé que la prévalence y est la plus grande. Maladie du sujet caucasien, elle n'épargne cependant pas les autres ethnies raciales, même si sa prévalence y est moindre [227]. La répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme, sa prévalence décroît schématiquement en fonction d'un gradient nord-sud dans l'hémisphère nord. Kurtzke, dans sa publication en 1975, a classé les régions du monde selon la prévalence de la sclérose en plaques (SEP) dans les zones de faible prévalence

(inférieure à 5 cas), prévalence moyenne (5-30 cas) et forte prévalence (de plus de 30 cas), pour 100 000 habitants. Il a ainsi démontré que la SEP présente une prévalence hétérogène, et un gradient latitudinal a été mis en évidence [227]. La prévalence est plus élevée en Europe du Nord, dans le Sud de l'Australie et dans la partie centrale de l'Amérique du Nord. La prévalence la plus faible a été observée en Asie et en Afrique. Les raisons de la variation de la prévalence et de l'incidence dans le monde ne sont pas encore bien comprises [95]. Il existe des explications environnementales et génétiques décrites, et les deux facteurs peuvent jouer un rôle dans ces changements [77]. D'autres facteurs sont, par exemple, les différentes méthodes utilisées dans les études, une meilleure connaissance de la maladie par le grand public au fil du temps et l'amélioration des outils utilisés pour le diagnostic.

L'épidémiologie de la SEP a été largement étudiée dans les pays développés, en particulier dans les zones connues pour leur forte prévalence. Ces zones sont situées dans les latitudes, Nord et Sud de l'Equateur, avec une prévalence allant de de 80 à 300/100 000 habitants. Cependant, il y a un manque d'informations épidémiologiques dans une grande partie du monde, en particulier en Amérique du Sud, en Asie de l'Est et en Afrique.

Contrairement aux données épidémiologiques anciennes, il existe des preuves épidémiologiques indiquant une augmentation de la prévalence de la SEP dans les zones précédemment considérés comme à faible risque ou à risque moyen comme l'Amérique latine et l'Afrique du Nord, justifiant par conséquent, la recherche de connaissances sur les données de prévalence et d'incidence dans ces régions, précédemment considérées comme de faible prévalence ou de prévalence moyenne, Comme c'est le cas pour l'Algérie.

Au cours des deux dernières décennies, il y a eu des améliorations significatives dans la qualité de la recherche en Afrique du Nord. Cependant, l'estimation des taux de prévalence dans les pays du Maghreb est encore considérée comme une tâche difficile. En effet, il existe encore beaucoup de limites méthodologiques, telles que l'absence d'uniformité dans les conceptions d'études, une population mal définie et hétérogène, des critères de diagnostic variables d'une étude à l'autre, une faible participation des neurologues spécialisés dans

l'étude et la prise en charge la SEP et souvent la non disponibilité de l'IRM, ce qui peut causer d'importantes distorsions dans les résultats.

L'Algérie présente une large extension territoriale, qui se diversifie en aspects géographiques, démographiques et historiques des régions et de la population algérienne. L'environnement géographique est donc variable avec une latitude allant de 19° 50' sud à 36°45' nord, une population d'origines ethniques différentes très largement liées à son histoire. Ainsi, l'étude de la prévalence et de l'incidence de la SEP pourrait nous fournir des indices importants dans la compréhension de la distribution géographique incriminant les facteurs de risques environnementaux et aussi génétiques. L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence et l'incidence de la SEP dans la commune de Blida.

Selon les données de la littérature, l'estimation de la prévalence de la SEP en Afrique du nord a été très peu étudiée. En Tunisie : Benhamida et al. en 1977 [41], avaient estimé le taux de prévalence à 12 pour 100 000 habitants, alors qu'une étude plus récente [156] a estimé le taux de prévalence à 20.1 pour 100 000 habitants. En Algérie, la première étude épidémiologique sur la SEP remonte à 1984 [52] : la prévalence a été estimée dans le "Grand Alger" à 10 pour 100 000 habitants. D'autres études ont été réalisées en Algérie, il s'agit d'études hospitalières ayant estimé la prévalence dans la commune de Blida [104 ; 105], le taux de prévalence est passé de 12.5 pour 100 000 habitants en 2003 à 23,7 pour 100 000 habitants en 2009. Une autre étude a été réalisée à Tlemcen dans l'ouest Algérien [28] et a estimé le taux de prévalence dans la commune de Tlemcen à 26.3 pour 100 000 habitants. Dans une revue de la littérature nous n'avons pas trouvé d'études épidémiologiques relatives à la prévalence et à l'incidence de la SEP au Maroc. En Lybie, le taux de prévalence de la SEP était de 4 pour 100 000 [358]. Dans les pays arabes, le taux de prévalence varie de 4 (Lybie) à 85 (Koweït) pour 100 000 habitants (tableau A). Les facteurs contribuant à cette variation du taux de la prévalence semblent être liés à la méthodologie des études et à la critériologie diagnostique de la SEP ainsi qu'à l'accès aux soins de la population. Cependant le taux de prévalence dans les pays arabes est en hausse au cours du temps.

- **La prévalence dans la wilaya de Blida** a été estimée à **18** pour 100.000 habitants en 2016. Fait important, les patients habitants les

localités situées à l'est de la wilaya , surtout ceux des communes de Larbaa et de Meftah, Chebli, Bougara, et Oued Slama, consultent habituellement, du fait de leur proximité géographique, au niveau des services de neurologie d'Alger, expliquant ainsi le faible nombre de cas de SEP dans notre série issus de cette région géographique dont le nombre d'habitants est assez important (258951 habitants en 2008 , environ 25% du total de la population de la wilaya de Blida). La prévalence est par conséquent probablement sous-estimée. En revanche, les patients résidents dans l'agglomération de la ville de Blida et ceux du nord et l'ouest de la wilaya sont pris en charge par le CHU de cette même ville.

- **Le taux de prévalence dans la commune de Blida**, a été estimé au cours de cette étude à **39,7 pour 100 000** habitants. Ce taux témoigne d'une nette augmentation de la prévalence de la SEP dans la ville de Blida qui est passée d'une zone à moyenne prévalence dans les années 2000 vers une zone à forte prévalence, en 2016, selon la classification de Kurtzke en trois zones. Cependant, cette classification originale de Kurtzke en trois zones : zones de haute prévalence (30-80 pour 100 000), zones de moyenne prévalence (5-29 pour 100 000) et zones de faible prévalence (<5 pour 100 000) peut ne pas être suffisamment représentative pour des études montrant des taux de prévalence de SEP de plus de 80 pour 100 000, comme c'est le cas pour beaucoup de pays d'Europe et d'Amérique du nord où le taux de prévalence est plus de 300 pour 100 000 habitants (Canada).

Brett J.Wade [56], à la suite d'une analyse spatiale sur la répartition mondiale de la SEP, a recommandé d'étendre l'échelle mondiale de prévalence de 03 zones proposée par Kurtzke dans une échelle à cinq zones. Les échelles de prévalence générées par le logiciel ArcGIS a divisé les cinq zones de prévalence en : zone de très faible prévalence (10- 13) ; zone de faible prévalence (13-38); zone de moyenne prévalence (38-70); zone de prévalence élevée (70-170); et zone de prévalence très élevée 170 à 350 pour 100 000. Cette classification en cinq zones est plus représentative de la répartition géo épidémiologique de la SEP et permettra d'éviter de regrouper des pays dont les taux de prévalence sont incomparables, car dans une classification à trois zones, les pays Comme l'Angleterre, l'Allemagne et la Suisse qui ont des taux de prévalence entre 80 et 150 pour 100 000 seraient probablement classés «élevé» et dans la même catégorie que les pays comme le

Canada, la Norvège, la Suède, l'Écosse et l'Irlande qui ont des taux de prévalence variant entre 150 et 350 pour 100 000. Un autre argument similaire est avancé pour ajouter une catégorie «très faible» de sclérose en plaques pour des pays tels que la Malaisie, la Thaïlande et la plupart des pays africains dont la prévalence est nulle à très faible avec des pays comme l'Argentine, l'Uruguay, le Brésil, le Nord de la Nouvelle-Zélande, et d'autres pays qui ont des taux de prévalence entre 13 et 38 pour 100 000. Selon les recommandations de Wade B J de 2014, le taux de prévalence à Blida s'est déplacé d'une zone à faible prévalence vers une zone à moyenne prévalence.

Cette augmentation de la prévalence dans notre étude peut être attribuée à la création d'un noyau spécialisé de soins des patients atteints de SEP, composés de spécialistes en neurologie, à la disponibilité de plusieurs centres d'imagerie par résonance magnétique, à la disponibilité en milieu hospitalier de médicaments modificateurs de la maladie, et aussi grâce à l'information médicale transmise par les médias audiovisuels et écrits, sans oublier la sensibilisation de nos confrères médecins généralistes ou spécialistes aux problèmes que pose cette affection neurologique chronique à des individus à la fleur de l'âge. L'augmentation du taux de prévalence de la SEP a été rapportée par plusieurs études en Europe, dans les Amériques, dans les pays du Moyen Orient et dans d'autres régions du monde, (tableau 16).

- **L'incidence brute moyenne annuelle (IBMA)** a été estimée à **3**. Cela signifie que la population de Blida a un risque de 3 cas pour 100 000 et par an de développer la SEP. L'évolution annuelle des cas incidents au cours de la période d'étude (allant de 2002 à 2016) a montré une tendance significativement à la hausse ($r^2 = 0.67$; $p < 0.05$). D'une année à une autre, le nombre augmente en moyenne de 1 cas pour 100 000 habitants comme cela est attesté par l'équation de la droite de régression. Il s'agit de la première étude de l'incidence de la SEP réalisée dans une ville d'Algérie. Des études faites dans d'autres régions du monde ont montré une augmentation du taux d'IBMA. En Pologne l'IBMA est passée de 2.92 pour 100 000 habitants par an en 2010 à 6.2 pour 100 000 habitants par an en 2016 [58]. En Irlande, une étude prospective a estimé le taux d'incidence brute annuelle à 6 pour 100 000 habitants et par an [311]. Dans les Pays de Galles et en Grande Bretagne, le taux d'incidence annuelle est aussi très élevé (9.1 pour Balbuena et al. 2016 [27] ; 9.64 pour 100 000 / an pour Mackenzie et al., 2014 [260]).

Dans les pays du Moyen Orient, le taux d'incidence est très élevé dans certains pays, il a été estimé à 9 pour 100000/ an à Isfahan en Iran [114], à 7 pour 100000 habitants / an au Koweït [9] et aux Emirats Arabes Unies [193], alors qu'en Jordanie [109] l'incidence a été estimée à 1.14 . En Lybie [358]. L'incidence a été à 0.8 pour 100 000 et par an. En Tunisie, dans une étude de dossiers médicaux à l'institut de neurologie de Tunis, le taux d'incidence de la SEP a été estimé à 1.3 pour 100 000 habitants par an [14].

Tableau 16. Analyse comparative de la SEP dans différents pays

Etude	période	Source de données	Critères de Diagnostic	Nombre de cas	SR F/H	Age moyen	Préval.	inci
Algérie <i>Barka 2012</i>	2008-2012	Hôpital	Mc Donald	202	1.84	29.23 (±7.55)	26.3	-
<i>Drai et al. 2005</i>	2002-2005	Hôpital	Mc Donald	140	1.8	24	12.5	-
Notre étude (2016)	2002-2016	Hôpital	Mc Donald	741	2.26	29.70 (±9.81)	39.7	3
Maroc Araqi-Houssaini	1998-2010	Hôpital multicentr	Mc Donald	467	2.1	30.2 (±10.3)	-	-
Tunisie Sidhom et al.	2010-2012	Hôpital multicentr.	Mc Donald	437	3.4	30.3	-	-
Lybie Radhakrishnan (1985)	1982-1984	hôpital multicentr	Schumacher et Mc Alpine	21	1.6	26.5	4	0.8
Egypte Hashem et al	-	multicentr	Mc Donald	1718	1.6	33	-	-
Liban Yamout et al.	2005-2007	hôpital	Mc Donald	202	1.8	30.2 ±10.2	-	-
Jordanie El-Salem et al	2004-2005	Hôpital-multicentr.	Mc Donald	224	2.7	29.3 (±9.6)	39	1.14
Koweït Alroughani	2010-2013	Hôpital multicentr	Mc Donald (2010)	1176	1.8	-	85.05	7
Qatar Deleu et al.	2010	hôpital	Mc Donald 2005	154	133	27 ±8.6	64.57	-
A.saoudite Al-deeb et al	1997-2007	hôpital		150	2	30	-	-
Turquie Recep et al.	2008-2009	Région de Turquie	Mc Donald		4	27.3	68.97	-
Iran Etemadifar et al.	2003-2010	Registre national	Mc Donald	3522	3.37	28.2 (±9)	73	9
France Fromont et al.	2000-2007	Données CNAMTS	-	Population française	-	-	94.7	6.8
RU								
Suède Bostrom et al., 2009		Région de Varmland.					170	
Canada Kingwel E et al. (2015)	1996-2008 1991-2008	Colombie britannique	-	4222 8546	2.84 2.82	- -	- 179.9	7.9 -

Tableau 16 (suite). Analyse comparative de la SEP dans différents

Etude	période	Source de données	Critères de Diagnostic	Nombre de cas	SR F/H	Age moyen	Préval.	inci
USA Mayr W et al., (2003)	1989-2007	Olmstead County, Minnesota	-	-	-	-	191.3	7.2
Brésil Calmon A B et al.	2012	Volta Redonda	Poser Mc Donald	40	2.33	-	30.7	
Argentine Melcon M. et al.(2008)	2002	Patagonia					17.2	1.4
Japon Houzem et al.(2008)	2006	Province de Tokachi	Poser				13.1	0.78
Australie Simpson et al.(2011)	2009	Tasmanie	Mc Donald				99.6	3.7
Af du sud Bhigjee Al et al.(2007)		KwaZulu-Natal province	Mc Donald				7.15 * 25.63** 0.23***	-
Rosman et al.,	1984-1985	Pretoria et Wonderboom	Poser					1.6

- ✓ Les études sur l'épidémiologie de la SEP dans le monde se sont multipliées au cours du temps. La comparaison des données d'incidence et de prévalence sont difficiles pour diverses raisons. Une des premières limites à ces comparaisons s'explique par des recensements hétérogènes de cas d'une étude à l'autre. Les cas peuvent être recensés à partir de données aussi différentes que celles des hôpitaux, des cliniques, des médecins généralistes, des neurologues libéraux ou de tout autre professionnel de santé prenant en charge les patients atteints de SEP (kinésithérapeutes, médecins physiques, ophtalmologistes, urologues...). Certaines sources de données peuvent créer des biais de sélection. Ainsi l'utilisation de données hospitalières peut laisser présager des cas de SEP plus graves avec un handicap plus important qu'en ville. Pour éviter ce type de biais, les études doivent multiplier les sources et être les plus exhaustives possibles ce qui est peu souvent le cas. De plus, le recensement des cas dépend de plusieurs facteurs tels que l'accessibilité aux soins, à l'IRM, du nombre de neurologues... Or ces facteurs ne sont pas identiques dans tous les pays et peuvent fausser les estimations des cas de SEP.

Par ailleurs, les données d'incidence et de prévalence portent sur des populations très différentes en taille et structure d'âge. La plupart des

études sont des études ponctuelles menées à l'échelon d'une ville ou d'une région et sont rarement faites à l'échelon d'un pays. De plus, les populations étudiées ont des risques de SEP différents. Ce risque peut être plus important du fait de populations très homogènes ayant des caractéristiques génétiques particulières comme en Sardaigne [71]. Ces « clusters » ne sont alors pas le reflet de l'épidémiologie des pays voisins. La comparaison de l'incidence et de la prévalence est alors délicate. Enfin le brassage ethnique de certaines populations peut faire varier les taux d'incidence et de prévalence au sein d'un pays. Ainsi aux Etats-Unis il y a moins de SEP parmi la population noire que parmi la population d'origine caucasienne. A côté de ces problèmes de recensement des cas de SEP, la comparaison entre les études se heurte au problème des modifications des critères diagnostiques de SEP au fil du temps. L'arrivée des critères de McDonald en 2001 [277] puis de leurs révisions [342 ; 343] a permis de poser un diagnostic plus rapide et plus précoce de la SEP dès les premiers symptômes grâce à l'utilisation de l'IRM comme outil pour affirmer la dissémination temporelle. Ces changements de critères s'accompagnent d'une augmentation de leur sensibilité sans pénaliser leur spécificité. La comparaison d'études ayant recours à des critères diagnostiques différents n'est donc pas souhaitable. Les méthodes statistiques utilisées constituent un autre facteur limitant la comparaison entre les études. En effet, beaucoup d'études d'épidémiologie reposent sur des calculs bruts d'incidence ou de prévalence or l'âge, le sexe sont liés au risque de la maladie. Si leur répartition est différente entre les populations, la comparaison de la fréquence de la maladie s'en trouvera affectée. Afin que les mesures soient comparables, il est indispensable de standardiser les taux d'incidence et de prévalence. Concernant les incidences et prévalences standardisées, elles ne le sont pas toujours sur la même population « type » dont les structures d'âge sont bien connues. Ainsi la population « type » Européenne est plus âgée que la population « type » Mondiale ce qui dans le cas de la SEP conduit à une surestimation avec la première. Un autre écueil pour la comparaison des études réside dans le choix de la date de début de la SEP. En effet, la date de début de la SEP c'est-à-dire celle des premiers symptômes est souvent difficile à établir et la date du diagnostic lui est souvent préférée comme plus sûre. Le délai entre les deux dates est variable mais avec les progrès diagnostiques et l'augmentation de l'offre de soin, il tend à diminuer. Certains ont proposé d'ajuster rétrospectivement la date de diagnostic sur la date de début. Cet ajustement, séduisant au premier abord, n'apporte pas beaucoup d'exactitude et remplace une date imprécise par une autre. De plus dans une étude si parfaite soit elle, il y a toujours des diagnostics erronés et des patients omis. En 2007, *Poser et Brinar* [349] ont noté que les taux de prévalence publiés de la sclérose en plaques (SEP) pourraient être

trompeurs. Cela est dû à une mauvaise analyse des données cliniques et de l'interprétation de l'IRM cérébrale conduisant à un tiers de diagnostics incorrects de SEP. *Poser et Brinar* [349] ont constaté que les erreurs courantes dans les études de la prévalence mondiale sont en rapport avec une mauvaise distinction entre les caractéristiques cliniques et IRM de la SEP avec celles des encéphalomyélite (EMAD) à la fois dans leurs formes aiguë et chronique ; dans les pays d'extrême orient, les taux de prévalence sont gonflés par les cas de la variante neuromyélite optique (NMO) considérée comme une forme orientale de SEP. Certains cas de NMO sont aussi considérés comme une EMAD.

- ✓ *Evans* et ses collègues en 2013 [116] ont examiné l'incidence et la prévalence de la SEP dans les Amériques, notant une grande hétérogénéité parmi toutes les études, de comparaisons difficiles, même stratifiées par pays, et notant des variations dans la qualité des études. Parmi les 9 études épidémiologiques estimant la prévalence et l'incidence de la SEP aux États-Unis entre 1989 et 2007 [178 ; 308], la prévalence était la plus élevée dans le comté d'Olmstead, Minnesota [272], avec un taux normalisé selon l'âge (TNA) de 191,2 pour 100 000 et le plus bas à Lubbock, au Texas et dans les 19 comtés environnants, avec un TNA de 39,9 pour 100 000 habitants. L'incidence de la SEP a été signalée dans le comté d'Olmstead [272], avec un TNA de 7,3 pour 100 000.

Parmi les 12 études épidémiologiques évaluant la prévalence et l'incidence au Canada de 1986 à 2010 [356 ; 270]. Une étude nationale a utilisé des données d'auto-déclaration d'une enquête nationale de santé de population menée en 2000-2001 à partir d'un échantillon stratifié aléatoire qui a estimé que la prévalence brute de la SEP était de 240 pour 100 000. La prévalence brute dans certaines régions du Canada variait de 56,4 pour 100 000 Terre-Neuve en 1985 [356] à 298 pour 100 000 à Saskatoon en 2005 [164]. Le taux le plus élevé de l'incidence de la SEP était en Alberta, avec un TNA de 20.6 pour 100 000 en 2002, 23.9 pour 100 000 pour 2004 [452]. Toutefois, cette dernière était fondée sur des revendications de santé.

6 études en provenance de 4 pays d'Amérique centrale et du Sud ont examiné la prévalence et l'incidence de la SEP de 1992 à 2009 [64 ; 159], mais seulement une a donné une estimation pour l'ensemble du pays, notant une prévalence brute de 5,24 pour 100 000 et l'incidence annuelle de 1990 à 2005 de 0,15/100 000 [159]. La prévalence et l'incidence étaient les plus élevées dans la région de la Patagonie argentine avec une prévalence brute de 17,2 pour 100 000 et une incidence annuelle de 1,4 pour 100 000 [282].

Une méta-analyse évaluant les estimations de la prévalence de 59 pays a trouvé un gradient latitudinal significatif pour la prévalence même après normalisation de l'âge et pour l'année de prévalence [408] alors qu'un examen antérieur de la prévalence au Canada n'a trouvé aucun gradient latitudinal ou longitudinal, une autre étude [345] n'a pas trouvé également un gradient sud-nord de prévalence dans la Patagonie de l'Argentine.

Les estimations de la prévalence de la SEP étaient beaucoup plus faibles en Amérique du sud par rapport à l'Amérique du Nord, selon Evans et collègues [116] malgré que les régions étudiées sont situées à des distances similaires à partir de l'équateur. Cela est probablement dû à des variations des méthodologies utilisées, à la qualité des soins médicaux et les différentes susceptibilités de la population. Ces observations contradictoires laissent penser que la géographie seule peut ne pas prévoir la prévalence ou le risque de SEP. Bien qu'il ait été suggéré que la prévalence de la sclérose en plaques a augmenté ces dernières années [316], ce qui s'explique en partie par une augmentation de l'espérance de vie, ainsi que par les progrès dans l'identification des cas affectés en conséquence de l'accès accru aux neurologues et des méthodes améliorées de diagnostic de SEP. Bien que la plupart des études examinent la prévalence, l'incidence peut être une meilleure mesure du risque accru de maladie [367].

- ✓ En 2013, Kingwell et ses collègues [222] ont effectué une recherche documentaire complète sur la prévalence et l'incidence de la SP dans les populations européennes de 1985 et 2011, notant que les estimations de l'étude étaient très hétérogènes aussi au sein des régions ou des pays. Avec la péninsule italienne, les îles britanniques ont été les plus étudiées. Les estimations de prévalence dans les îles britanniques variaient de 96 pour 100 000 en Guernesey [402] à plus de 200 pour 100 000, les estimations les plus élevées étant de l'Écosse et de l'Irlande du Nord [377 ; 161]. Ces deux pays affichaient le plus grand taux d'incidence, allant de 7,2 à 12,2 pour 100000. À de rares exceptions près, la prévalence et les estimations de l'incidence étaient plus élevées chez les femmes dont le ratio était de 3 pour 1. Les données épidémiologiques au niveau national étaient peu fréquentes et il existait des disparités dans les données disponibles, avec de vastes régions d'Europe non représentées et d'autres régions bien représenté dans la littérature. Dans la péninsule italienne, la Sardaigne avait une incidence et une prévalence plus élevées de la SEP par rapport au reste de l'Italie [417]. Sur 6 études de la population sarde [68] 5 ont trouvé une prévalence supérieure à 100 pour 100 000. L'estimation la plus basse était de 69 pour 100 000 en 1985 [374]. les

estimations de l'incidence de la SEP en Sardaigne variaient de 3,4 à 6,8 pour 100 000 et n'étaient pas différentes de celles vues à travers toute la péninsule italienne. Bien que les estimations de la prévalence et de l'incidence aient tendance à être plus élevées dans les régions des îles britanniques et dans les pays nordiques, impliquant le rôle de la latitude, ce schéma n'est pas uniforme, des estimations plus élevées ont été notées au sud de la Grèce. Là, le taux brut de prévalence des cas définis de SEP a augmenté entre 1984 et 2006 de 10,1 pour 100 000 enregistrés dans le nord-est de la Grèce à 119,61/100 000; et les taux d'incidence annuels moyens qui ont augmenté entre 1984 et 1989 de 2,71 pour 100 000 à 10,73 pour 100 000 [320]

- ✓ En 2014, Makhani et ses collègues [265] ont examiné des études publiées entre 1985 et 2011 sur l'incidence et la prévalence de la SEP du Koweït, d'Israël, de la Turquie, de la Jordanie, de l'Iran, de l'Inde, de la Chine, du Japon et de Taïwan [5 ; 470] notant des taux d'incidence et de prévalence de la SEP les plus faibles en Afrique et les plus élevés en Australie. La prévalence de la SEP a augmenté dans le temps dans de nombreux pays, allant de 0,67 pour 100 000 par an à Taïwan à 3,67 pour 100 000 par an en Australie; avec un taux de prévalence le plus faible chez les noirs d'Afrique du Sud de 0,22 pour 100000 et élevé chez les sujets nés en Australie de 125 pour 100,000.
- ✓ **Le gradient de latitude remis en cause ?**. Le concept de gradient a été revisité [217 ; 218]. Des études récentes ont révélé une augmentation du taux de l'incidence et de la prévalence dans tous les pays d'Europe du Sud, contribuant ainsi, à l'atténuation du gradient [121]. Ce phénomène pourrait être expliqué par une meilleure détermination des cas grâce à l'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les nouveaux critères de diagnostic et l'arrivée de nouveaux traitements. Concernant l'augmentation de la prévalence, cela peut être dû à l'augmentation de la l'espérance de vie [61]. Outre les problèmes de la détermination des cas, la méthodologie statistique pourrait également contribuer à l'apparition d'un gradient. Au cours des dernières années, les taux normalisés sont devenus plus fréquents. Une méta-analyse incluant toutes les études sur l'incidence et la prévalence de la SEP entre 1980 et 1998 dans les pays situés entre les latitudes 40 et 60 degrés nord a montré que l'effet de la latitude sur la prévalence standardisée a diminué. En fait, l'effet disparaît lorsque l'incidence a été normalisée [477]. En conséquence, le gradient pourrait être seulement un artefact méthodologique. La migration des populations peut aussi avoir contribué à brouiller le concept du gradient. La migration peut atténuer l'incidence accrue de la

SEP en Europe du Nord, comme les migrants sont venus presque exclusivement des zones à faible risque de sclérose en plaques. Les considérations environnementales peuvent également affecter la présence d'un gradient de latitude. Plusieurs études ont révélé une corrélation négative entre le risque de SEP et le soleil [42]. Une étude norvégienne a montré que les activités en plein air au cours de l'enfance a réduit le risque de SEP, et ce, même au nord du cercle polaire arctique [205]. Toutefois, les tendances à l'exposition au soleil entre Les Européens du Nord, qui ont peu de soleil, et les Européens du Sud, qui se protègent du soleil, ont tendance à niveler les éventuels effets du rayonnement solaire. En outre, plusieurs exceptions au gradient peuvent être trouvées dans les deux hémisphères nord et sud en raison de la génétique. En Finlande, la prévalence de la SEP est plus élevée dans le sud que dans le nord, où le peuple Sami vit. Les Sami auraient des gènes qui les protègent contre la SEP. En Sardaigne, la prévalence de la SEP est anormalement élevée en dépit de sa latitude tandis que, dans l'hémisphère sud, la prévalence de la SEP en Nouvelle-Zélande est faible, en dépit de sa situation géographique. Ce pourrait être expliqué par sa population Maoris. Pour Koch-Henriksen et Sorensen [218], le gradient de prévalence dans l'hémisphère nord est à la limite de la signification, et il n'y a pas de gradient d'incidence. Dans l'hémisphère sud, le gradient de prévalence a également disparu et persiste seulement un gradient d'incidence marquée, d'après quelques études bien documentées qui impliquent l'Australie et la Nouvelle-Zélande. Dans une étude en Nouvelle-Zélande [119] ont montré une incidence accrue du nord au sud sur les 13 degrés de latitude couverts par le pays. La persistance de ce gradient dans l'hémisphère sud est difficile à expliquer. En Australie et en Nouvelle-Zélande, la population est très homogène, l'indigène Maori et les populations aborigènes ont un très faible risque de sclérose en plaques. Bien que la plupart des Néo-Zélandais aient des ancêtres britanniques, leur risque de SEP est la moitié de celui des Britanniques vivants en Grande-Bretagne.

- ✓ Cette préservation du gradient de la latitude dans l'hémisphère sud est un argument important en faveur d'une forte influence de l'environnement sur le risque de sclérose en plaques. En outre, une étude récente [409] a rouvert le débat sur l'existence ou non du gradient de prévalence de la SEP. C'était une méta-analyse qui a impliqué 321 études de 59 pays menée entre 1923 et 2009, et a conclu qu'il y a un gradient de latitude pour la prévalence qui persiste même après normalisation pour l'âge. Les auteurs ont expliqué que les

différences entre leurs résultats et ceux de Koch-Henriksen [218] étaient dues à une meilleure collecte de données, grâce à l'utilisation de plusieurs sources, l'inclusion des travaux non publiés en anglais et de meilleures analyses. Dans cette méta-analyse [408], des études ont été pondérées par l'inverse de la variance. Ceci a permis aux auteurs de pondérer les études dans lesquelles le nombre de cas de SEP était faible et avec une variance large. Dans cette méta-analyse, et contrairement à l'œuvre de [218], des études comprenant moins de 20 cas de SEP ont été incluses, évitant ainsi le biais. Aussi, dans l'étude de [409], les données de prévalence ont été normalisées selon l'âge pour tenir compte des différences dans les tranches d'âge entre les zones. La prévalence a également été ajustée pour la période de temps (années), qui a renforcé l'ampleur et l'importance de l'association entre la latitude et la prévalence. Pourtant, malgré ces avantages méthodologiques, l'étude avait aussi des faiblesses. Tout d'abord, les études qui ont été incluses ont été menées dans les différents centres, qui ont conduit à la détermination des cas hétérogènes. De plus, l'étude a souffert du biais de sélection en raison de l'inclusion de la prévalence de séries estimée à partir de la même région et de l'exclusion d'études non examinées par des pairs. Il y avait aussi les biais de mesure parce que la recherche n'a pas systématiquement utilisé les mêmes critères de diagnostic de la SEP. Finalement, pour l'hémisphère nord, Simpson et al. et Koch-Henriksen et Sorensen ont tous convenu que le gradient de prévalence était encore présent, bien que très fort dans la première étude [408] et de signification limite dans la deuxième [218]. Toutefois, dans la première étude, les changements de prévalence pour 100.000 habitants par degré de latitude (pente) varie d'un continent ou d'un pays à l'autre. Bien que ces variations étaient grandes pour l'Amérique du nord (pente = 15,35), l'Australie et la Nouvelle Zélande (pente = 8,38), elles ont été moins marquées pour l'Europe centrale et la côte atlantique (pente = 2,82). Le gradient était petit pour l'Europe. Ainsi, il est possible que des techniques de lissage Bayésien l'a fait disparaître en faveur des zones à faible et à haute prévalence, que les études incluses dans la méta-analyse de Simpson et al. n'ont pas pris en compte ni l'hétérogénéité spatiale ou les autocorrélations [243]. La présence ou non de la pente dépend donc de la méthodologie utilisée. En bref, le concept de zones à faible et haute prévalences / incidences semble être plus acceptable et plus important que les gradients. Il serait utile d'identifier les étiologies de la SEP. L'environnement, plutôt que la génétique, pourrait expliquer en grande partie ces variations géographiques [390; 190 ; 426], en

particulier dans des pays, où la population est relativement homogène génétiquement.

2- Le sex-ratio dans la SEP

- Les caractéristiques démographiques liées au début de la maladie sont actuellement bien délimitées grâce aux nombreuses séries d'études consacrées à cette question. La prédominance féminine est apparente dans toutes les études. Dans des études épidémiologiques Européennes et Américaines, la prévalence de la SEP est toujours élevée chez la femme avec des « sexe ratio » allant de 1.1 à plus de 3.5 femmes pour 1 homme. Les différentes études épidémiologiques réalisées dans le monde ont démontré que la SEP est plus fréquente chez la femme que chez l'homme [167; 457, 99]. Toutefois, on a pu observer, un changement important du « sexe-ratio » au cours du 20ème siècle. Une méta-analyse a mis l'accent sur le changement de la géo épidémiologie de cette affection avec une prédominance chez la femme. Alors qu'au début du siècle dernier, la maladie touchait autant les hommes que les femmes selon certaines études. Durant ces trois dernières décennies, le sexe ratio s'est nettement modifié avec une nette prédominance féminine à cause de l'augmentation de l'incidence de la SEP chez les femmes. Ainsi sur la base de données de SEP EDMUS de Lyon, le sexe ratio ajusté sur l'année de début de la SEP est passé de 1.68 à 2.45, entre 1960 et 2005 ($p=0.017$). Cette augmentation du sexe ratio F/H (67.4% de femmes parmi 4495 patients) a été cependant observée uniquement dans les formes rémittentes ($p= 0.009$) et non dans les formes à début progressif ($p=0.53$) [100].

Au Canada, le sexe ratio F/H n'a cessé aussi d'augmenter au fil du temps. Ainsi le sexe ratio par année de naissance est passé de 1.9 entre 1936 et 1940 à 3.2 entre 1976 et 1980 [316]. Au Danemark, selon le registre national Danois, depuis 1970, l'incidence de la SEP a doublé chez les femmes, alors qu'elle est restée stable chez les hommes. D'autres études, notamment en Norvège, en Australie [30] et en Lorraine [98 ; 99] ont confirmé ces données.

- Dans notre cohorte la prédominance féminine est de 69.36% avec un sexe ratio F/H estimé à 2.26. La prédominance féminine ne cesse, aussi, d'augmenter dans notre pays. En effet, le sexe ratio Femmes/hommes était aux alentours de 1, selon certaines études faites au Maghreb dans les années quatre-vingt : au Maroc [9], en Tunisie [41] et en Algérie [52]. Par contre, les études faites au Maghreb ces dernières années ont

montré une nette augmentation du sex-ratio F/H : En Algérie, [105 ; 28 ; 174]; au Maroc [1 ; 39; 18] ainsi qu'en Tunisie [156 ; 405 et 404]. Dans les pays du Moyen Orient, cette prédominance féminine a été aussi rapportée par plusieurs études : au Liban [469]; en Jordanie [26]: en Arabie saoudite [4]; en Egypte [170]; au Koweït [6], ; en Iran [113], voir [tableau 17a](#). Cette augmentation du sex-ratio en faveur des femmes pourrait s'expliquer par l'amélioration de l'accès aux soins pour les femmes. La disponibilité de l'IRM dans toutes les grandes villes du pays, l'application en pratique clinique des nouveaux critères diagnostic de la SEP et surtout l'évolution de la société permettant aux femmes de consulter pour des signes neurologiques, mêmes mineurs, pourraient expliquer, pour certains auteurs, cette prédominance féminine . Cependant, d'après l'étude Canadienne, le délai entre le début du diagnostic et la SEP est identique selon le sexe [316]. Dans notre cohorte, la comparaison entre les deux sexes, de l'intervalle de temps compris entre le début de la maladie et le diagnostic de la SEP n'a pas montré de différence significative dans toutes les formes cliniques de la SEP. [tab 17b](#).

Tableau 17a : Comparaison du sexe ratio en fonction des différentes études

	Auteurs (période)	Effectif	Sexe ratio F/H
Algérie	-Barka et al. (2008-2012)	202	1.84
	-Hecham et al. (2010) (2000-2009)	307	1.7
	-notre étude (2002-2016)	741	2.26
Tunisie	Sidhom et al. (2010-2012)	437	3.4
Maroc	Araqi-Houssaini et al. (2014) (1998-2010)	460	2.1
Egypte	Hashem et al.	648	1.6
Liban	Yamout et al. (2005-2007)	202	1.8
Qatar	Deleu et al. (2010)	154	1.33
Koweït	Alroughani et al. (2010)	257	1.95
Iran	Etermadifar et al. (2003-2013)	4536	3.41
Arabie -Saoudite	Al – Deeb (1997-2007)	150	2

Tableau 17b: délai entre le début de la maladie et le diagnostic en fonction du sexe (années) et des formes cliniques de la SEP.

	Femmes	Hommes	Valeur-p (test t)
SEP RR	3.08± 4.18 (n= 272)	2.96±4.55 (n=85)	0.82
SEP SP	4.71±6.11 (n=139)	5.37±5.92 (n=70)	0.45
SEP PP	3.14±3.83 (n= 44)	3.88±6.03 (n= 25)	0.53
SEP PR	3.84±3.97 n= 51	3.41±3.65 (n= 37)	0.59
SEP (n=741)	3.62±4.78 (n= 506)	3.92±5.16 (n=217)	0.44

- Ainsi, l'augmentation de l'incidence de la SEP chez la femme, est due probablement à des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux. La prédominance féminine semble être influencée par l'âge d'apparition de la maladie. Elle est moins évidente quand la maladie débute avant la puberté et après l'âge de 40 ans. Dans notre série 6 individus (F:3 et M :3, ratio=1) ont présenté les premiers symptômes de la maladie avant l'âge de 10 ans. 13 sujets ont débuté la SEP avant l'âge de 12 ans (F : 9 ; M : 4 , sexe ratio = 2.25), tandis que 19 cas (F: 11, M : 8 , sex-ratio F/H=1.37) ont présenté les premiers symptômes de la maladie après l'âge de 50 ans. [Tableau 17c.](#)

[Tableau 17c.](#) cohorte de Blida. SEP (n=741) sexe ratio en fonction des tranches d'âge

	Femmes (effectif)	Hommes (effectif)	Total	Sex-ratio
< 12 ans (<10ans)	9 (3)	4 (3)	13 (6)	2.25 (1)
12- 18 ans	50	16	66	3.12
18- 30 ans	248	100	348	2.48
30 – 40 ans	136	60	196	2.26
40 – 50 ans	60	39	99	1.53
>50 ans	11	8	19	1.37
SEP (tous les cas)	514	227	741	2.26

- Nous avons aussi analysé le sex-ratio en fonction de la forme clinique et nous avons constaté que la prédominance féminine est nettement supérieure dans la SEP RR (3.2 :1) et dans la SEP SP (1.99 :1) que dans la

SEP PP (1.48 :1) et la SEP PR (1.39 :1). [Tableau17c](#) . Cette prédominance féminine de la SEP RR est rapportée dans la majorité des études.

[Tableau 17c.](#) sex- ratio en fonction des formes cliniques

	Femmes n (%)	Hommes n (%)	Sexe ratio
SEP RR	272 (76.2)	85 (23.8)	3.2
SEP SP	139 (66.5)	70 (33.5)	1.99
SEP PP	46 (59.7)	31 (40.3)	1.48
SEP PR	57 (58.2)	41 (41.8)	1.39
SEP (n=741)	514 (69.36)	227 (30.24)	2.26

3. Mois de naissance et SEP

- De nombreuses études ont montré que les personnes nées au printemps risquent davantage de développer une sclérose en plaques (SEP). Cela peut être associé à des niveaux inférieurs d'exposition au soleil et, en conséquence, à des niveaux inférieurs de vitamine D3 pendant la grossesse. Cependant, ces relations n'ont pas encore été vérifiées dans tous les pays.
- L'effet du mois de naissance a été rapporté dans les études au Canada et en Europe du Nord [429; 462; 386]. Ainsi, en incluant des patients du Canada, du Danemark, de la Suède, il a été constaté de manière significative, qu'il y a plus de patients atteints de SEP nés au cours du mois de Mai et moins de patients nés en Novembre par rapport aux autres mois de l'année [462]. Une autre étude a aussi montré qu'il y a plus de patients nés en Mai qu'en Novembre [386]. Enfin, chez 67 patients canadiens, nés dans l'hémisphère sud, ce mois-de-naissance effet semblait inversé [462]. Cette possibilité a été récemment confirmée sur une population étudiée en Australie, où le pic de risque de SEP était pour les naissances au cours de Novembre / Décembre et le nadir était pour les bébés nés en Mai / Juin [419]. Cet effet du mois de naissance fournit des preuves sans équivoque pour un événement environnemental de début, impliqué dans la pathogenèse de la SEP, qui est le temps-verrouillé à la naissance. Ainsi, comme l'intervalle entre l'événement de l'environnement et la naissance augmente, le couplage entre la naissance et l'événement est de plus en plus moins précis, de ce fait, le signal observé de la naissance deviendra de moins en moins distinct. Par conséquent, le fait que ce signal est si clair [462] indique que

l'évènement environnemental responsable de cet effet doit se produire très près de la naissance elle-même. En outre, cet évènement de l'environnement est périodique et semble être couplé au cycle solaire [462]. Peut-être surtout, les mères et leurs bébés passent beaucoup de leur grossesse au cours des mois d'hiver (avec moins d'exposition au soleil), comparativement aux mères de bébés de novembre qui sont enceintes en été (et vice versa dans l'hémisphère sud). Une explication possible de la susceptibilité périodique circannuelle pourrait avoir des variations dans le taux des niveaux de vitamine D en raison des différences dans l'exposition maternelle au soleil quand l'enfant est in utero [462; 154]. D'autres évènements tels que les infections saisonnières pourraient aussi bien expliquer cette périodicité, car un enfant n'est généralement pas directement infecté in utero.

- L'analyse des données des 741 patients diagnostiqués avec une SEP (514 femmes, 227 hommes) vivant en Algérie pendant une période prolongée en fonction de leur mois de naissance a montré que le taux de naissance le plus élevé est au mois de Janvier (17.9%) et au mois d'Avril (9.6%), tandis que le taux de naissance le plus bas est au mois d'Aout (6.3%) et au mois de Décembre (6.6%). La comparaison entre les deux groupes (naissance en janvier versus naissance en Aout) par le test du chi carré est statistiquement significative ($p= 0.10^{-6}$). Différentes études ont montré un impact du mois de naissance sur la SEP ; Nous avons comparé nos résultats avec les résultats d'autres études (tableau 18a) et surtout avec ceux de la région de Tlemcen (latitude à 34.88 ° N) où le taux le plus élevé de la SEP est constaté chez les patients nés au mois de Avril (17.6%)[28], et avec les résultats d'une étude faite en Tunisie [406] où le pic de fréquence de SEP le plus élevé est observé chez les patients tunisiens nés entre le mois de Mai et le mois d'octobre. Dans ces trois régions du Maghreb la latitude est sensiblement la même avec un degré d'ensoleillement identique, la population est donc exposée aux mêmes risques environnementaux. Plusieurs études ont souligné l'impact du rayonnement UV et de la vitamine D dans l'augmentation de la fréquence de la SEP liée aux mois de naissance dans certaines régions du monde, surtout au niveau de l'hémisphère nord. Si tel est le cas, l'influence de ces facteurs sur le déclenchement de la SEP dans les pays du Maghreb nous semble hypothétique et sans arguments solides. Des travaux ultérieurs plus poussés sont nécessaires pour avoir une idée plus précise sur l'impact du mois de naissance sur la fréquence de la SEP en Algérie et dans les autres pays du Maghreb.

Tableau 18a : différentes études montrant un impact du mois de naissance sur la SEP

Auteurs	année	Pays	Latitude	n	Résultats	P
<i>Templer et al.</i>	1992	Danemark	55.7°N	6276	↗risque Mars-Juin	0.001
<i>Willer et al.</i>	2005	Canada Ecosse	53.1°N 56.8 °N	17874 11502	.↗risque-mai .risq.faible- nov	0.001 0.009 <0.001
<i>Staples et al.</i>	2010	Australie	27.5-42.9°S	1524	*↗risq.nov-dec *risq.faible mai-juin	<0.01
<i>Salemi et al.</i>	2000	Sicile	37°N	850	↗risque (naissance entre juin et nov)	0.004
<i>Ramagopalan et al.</i>	2011	Canada suède Norvège	53.1°N 62°N 62°N	4834	↗risq – avril. Faible risque ; nov	0.02 0.004
<i>Nikserecht et al.</i>	2014	Iran	32°N	1558	↗risque :avril – mai et oct	<0.005
<i>Sidhom et al.</i>	2015	Tunisie	34°N	1912	↗risque entre mai et oct	0.03
<i>Rocio N et al</i>	2016	Espagne	40.4°N	1335	*↗risque juillet - sept *risque faible : Jan-mars	0.013
<i>Barka et al..</i>	2012	Tlemcen	34.53°N	202	↗risque avril- mai	-
<i>Notre étude (Drai R. Arezki M).</i>	2016	Blida	36,50 °N	741	↗risque : janv et avril Risque faible : aout	<0.001

Tableau 18b différentes études n’ayant pas montré l’impact du mois de naissance sur la SEP

Sadovnik et al.	1994	Canada- C B	53°N	2239		>0.05
Fragazo et al.	2012	Brésil	23°S	2030		
Givon et al.	2012	Israël	32.3°N	2264		
Akhtar et al.	2014	Koweït	29°N	237		

Tableau 19 : histoire naturelle de la SEP comparaison des données démographiques et cliniques

	France ¹	Italie ²	USA ³	Canada ⁴⁻⁵	Suède ⁶	GB ⁷	Maroc ⁸	Tunisie ⁹	Algérie ¹⁰
nombre	1844	1463	201	2837	255	806	460	437	741
% F	64.4%	62.7 %	69.7 %	70.4%	60%	68.8	68.04	70%	69.36%
Age début (années)	31 (±9.7)	28.3 (9.0)	31.2	30.6 (10)	-	28.5 (0.31)	30.2 (±10.3)	30.3 (±9.5)	29.7% (±9.81)
<15	-	3.8%	-	-	-		-	11% (<19ans)	10.7% (<18ans)
<20	11.7%	18.7 %	-	9.6	-		-		73.5% (18-40 ans)
> 40	20.6%	11.6 %	-	13.8	-		-	17%	15.90%
>50	5.9%	1.9%	-	4.7	-		-	3%	2.50%
Début rémittent	84.7% (5-62)		94.5 % (12-58)	87.6%	85.9%		61.9%	-	76.38%
Age début RR (ans)	29.5				-		-	-	28.68
Age début progression		2							
SP	39.5			49		40.2	-	-	37.05
PP	39.3			41					34.88
Délai début edss3						10		-	5
Délai EDSS4	8		26			-	-	12	4
Début R	11		28						5
Début P (médián)	0		7						2
Délai EDSS6	14		28		18	18	18	16	7
Début R	23				23				8
Début P (médián)	7				6				4
KM. début sep-progression						15			7.63

¹ confavreux et al.2003, confavreux et Vukusic.2006 ; ² Ligorì et al.2000 ; ³ pittock et al.2004 ; ⁴⁻⁵ Tremlett et al.2006, Tremlett et al.2008 ; ⁶ Runmarker et Anderson.1993 ; ⁷ Scalfari et al.2010.../ ⁸ ; Araqi-Houssaini et al. 2014 ; ⁹ sidhom et al.2015 ; ¹⁰ Draï et Arezki 2016 (Blida)

Tableau 20 . Caractéristiques démographiques et cliniques de notre cohorte de 741 cas de SEP

Caractéristiques	Effectif, n= 741
Sexe , n (%) Femme Homme	514 (69.36) 227 (30.64)
Age de début de la SEP (années) Moyen ± DS médian min.- max.	29.67±9.81 29 4-62
Distribution en fonction des tranches d'âge 0-18 19-30 31-40 41- 50 > 50	81 (10.7%) 348 (47%) 196 (26.5%) 99 (13.4%) 19 (2.50%)
Signes de début Mono symptomatique : Atteinte supratentorielle Névrite optique Tronc cérébral et cervelet Myélite Atteinte multifocale	625 (84.34%) 249 (33.60) 91 (12.28) 120 (16.19) 165 (22.26) 116 (15.66)
Forme clinique de début Rémittente-récurrente Progressive PP PR	566 (76.38%) 175 (23.61%) : - 77 (10.39%) - 98 (13.22%)
Délai entre le début de la SEP et le diagnostic. Moyen Min.- maxi.	3.70 ±4.90 (années) 00- 33
Degré de rétablissement après la première poussée Complet incomplet	53.5% 46.5%
Délai entre les 2 premières poussées (Kaplan-Meier en années, IC 95%) moyen médian	2.51±3.75 1
Délai entre début SEP et EDSS 3 (Kaplan-Meier en années, IC 95%) moyen médian censurés n (%)	5,91 (5.38-6.45) 5 (4.35-5.64) 342 (46.15%)
Délai entre début SEP et EDSS 4 (Kaplan-Meier en années, IC 95%) moyen médian censurés n (%)	5.96 (5.33-6.59) 4 (3.38-4.61) 407 (54.92%)
Délai entre début SEP et EDSS 6 (Kaplan-Meier en années, IC 95%) moyen médian censurés n (%)	8.06 (7.30-8.82) 7 (6.14-7.85) 462 (62.34%)
Délai entre début SEP et EDSS 7 (Kaplan-Meier en années, IC 95%) moyen médian censurés n (%)	9.30 (8.38-10.04) 8 (7.01-8.98) 571 (77.05%)

4. Âge au début de la sclérose en plaques

- L'âge de début de la SEP correspond à la date de survenue des premiers symptômes rapportés par les patients tout en sachant que le début réel de la SEP est impossible à déterminer car il existe une phase pré symptomatique qui peut durer de très nombreuses années. Il est aussi difficile de donner une date précise dans les formes de SEP à début progressif. Il existe un consensus international indiquant que l'âge moyen d'apparition clinique de la maladie se situe aux alentours de 30 ans. Dans la plupart des séries représentatives, la répartition des patients selon l'âge au début de la maladie est essentiellement en forme de cloche, avec un début avant l'âge de 20 ans dans environ 10% des cas, entre de 20 ans à 40 ans dans 70% des cas et après l'âge de 40 ans dans 20% des cas. Un début après 55 ans est rare et devrait remettre en question le diagnostic de la SEP. Les femmes semblent souvent être atteintes à un âge plus jeune que les hommes. En outre, Le ratio femme / homme diminue habituellement quand l'âge augmente.
- Dans notre cohorte de 741 patients, l'âge moyen de début de la SEP est de 29.7 ± 9.81 années. IL est similaire à celui retrouvé dans les autres pays de l'Afrique du Nord : en Algérie [173 ; 28; 105 ; 52], en Tunisie [405 ; 404], et au maroc [1]. Dans la majorité études faites dans le monde (tableau B6), l'âge moyen de début de la SEP est aux alentours de 30 ans.

5- Délai entre le début clinique de la SEP et le diagnostic de SEP

Des études faites au Maghreb ont retrouvé un délai relativement long : de 4.5 ans pour Benhamida et al. [41], de 1 à 5 ans pour Aniba et al. en 2004 [16]. Depuis quelques années, l'intervalle de temps entre le début de la SEP et le diagnostic semble se raccourcir, il est de 3.4 ± 4.9 années [405] il est de 3.2 ans [28] et de 3.70 ± 4.90 années dans notre étude.

L'avènement de l'IRM, la nouvelle critériologie diagnostique de la SEP, la vulgarisation médicale à travers les médias, aideront probablement à écourter encore d'avantage le délai entre le début de la SEP et son diagnostic. Ainsi, un traitement spécifique pourrait être envisagé le plus tôt possible afin de ralentir la progression de la maladie.

6-Symptômes initiaux

Pour la grande majorité des patients, l'évaluation de la symptomatologie initiale ne peut se faire que rétrospectivement, souvent après un intervalle de mois ou années entre l'apparition clinique de la maladie et la première évaluation clinique. Dans de telles circonstances, il est difficile, sinon erroné, d'essayer d'entrer dans les petits détails pour la description et la classification des symptômes et des signes initiaux. En outre, de nombreux termes, parfois mal définis, sont utilisés pour qualifier les signes inauguraux. C'est le cas, par exemple, de ces terminologies comme «symptômes moteurs», «cerebellar», «pyramidal», "monosymptomatic", "polysymptomatic" «Mono focal» et «poly focal ». Il est sage de classer les symptômes initiaux de façon conservatrice en large catégories [81]. Cela dit, il y a un certain consensus utilisé par les auteurs dans de différentes séries de la littérature concernant la distribution des symptômes initiaux chez la SEP [82, 442]. Une incidence d'environ 15% pour la névrite optique isolée, 10% pour la dysfonction isolée du tronc cérébral, 50% le dysfonctionnement isolé des voies longues et 25% pour la combinaison de plusieurs symptômes a été estimée selon différentes études.

Dans notre série le début de la maladie a été le plus souvent monosymptomatique (84.3%). Un début par des signes pyramidaux a été retrouvé chez 55,9% patients, en rapport, soit avec une atteinte motrice supratentorielle (33.6%) soit médullaire (22.3%). L'atteinte des voies motrices est fréquente dans notre série et semble être un facteur de mauvais pronostic.

L'influence du sexe sur la symptomatologie initiale de la SEP a généralement été trouvée soit nulle ou marginale. En revanche, une influence évidente de l'âge au début de la maladie a toujours été [457 ; 240] trouvée, avec un pourcentage plus élevé de névrite optique et de diplopie chez les sujets jeunes, alors que les troubles moteurs sont plus fréquents chez les sujets ayant débuté leur maladie tardivement. Dans notre cohorte, un début par une névrite optique était beaucoup plus fréquent dans la SEP RR, alors qu'un début par une atteinte médullaire était l'apanage surtout des formes progressives débutant tardivement.

7-Cours initial

Il est devenu courant d'appeler «Syndrome cliniquement isolé» " tout épisode neurologique initial suggérant une SEP, à condition que son apparition soit aiguë ou subaiguë. Sa symptomatologie peut être attribuée à un dysfonctionnement des nerfs optiques, du tronc cérébral ou de la moelle épinière et, à des examens para clinique appropriés. Les recherches étiologiques doivent être effectuées pour éliminer tout autre diagnostic différentiel de SEP [435]. Il est clair, cependant, que cette dénomination est utilisée de différentes façons selon différents auteurs, à partir de présentations purement mono symptomatiques attribuables à une seule lésion du SNC, à tout épisode initial de SEP RR. Pour certains auteurs les termes classiques semblent encore préférables, comme «premier épisode neurologique» ou "épisode démyélinisant inaugural".

Certaines différences apparaissent parmi la littérature quant aux proportions relatives réelles entre les deux types de cours initiaux de la maladie. Effectivement, une différence entre la fréquence des cas avec progression depuis le début et la fréquence de cas avec un début rémittent a été trouvée entre 5% [286] et 37% [288]. Ces chiffres extrêmes sont susceptibles d'être liés aux différences de recrutement. Ils peuvent également résulter de la partialité de la classification, comme cela a été montré dans la cohorte canadienne de London, Ontario [457]. Lorsque les auteurs canadiens ont mis à jour les données sur leur cohorte totale de 1099 patients en 1996, ils devaient réaffecter un nombre de patients par rapport à la clinique globale de la maladie, parce que ces patients ont pu rappeler une première poussée à distance seulement après plusieurs visites précédentes. D'après les données actuelles disponibles dans la littérature , le cours initial de la SEP peut être raisonnablement estimé à 85% de cas de SEP rémittente-récurrente et 15% de SEP progressive [80; 382 ; 89 ; 223; 443]. Dans notre série, la SEP à début progressif représente 23.62%, ce chiffre est élevé par rapport aux données de la littérature et explique, en partie, la sévérité de la SEP dans notre cohorte.

Depuis le travail de Müller [297 ; 296] il a été constaté à plusieurs reprises que les hommes sont plus exposés que les femmes à un début progressif de la sclérose en plaques et les symptômes en rapport avec un dysfonctionnement des voies longues sont relativement plus fréquents, alors que l'atteinte du nerf optique et du tronc cérébral est relativement moins fréquente dans la SEP PP, contrairement à la SEP RR [274 ; 364 ;

446]. Nous avons également constaté dans notre série que le début par une atteinte des voies optiques est beaucoup plus fréquent chez les patients atteints de SEP rémittente-récurrente que ceux atteints d'une SEP progressive primaire. La corrélation la plus forte entre le cours initial de la maladie et les variables cliniques évaluables au début de la SEP est liée à l'âge: la proportion de cas de SEP d'apparition progressive augmente régulièrement avec l'âge [274; 457 ; 328].

8-Le cours global de la SEP

La plupart des patients atteints de SEP présente des événements neurologiques distincts: poussées- rémissions pour la majorité des cas, et progression depuis le début pour un certain nombre de cas. L'accent est mis sur le calendrier des événements pendant Le cours de la maladie [241 ; 244]. Le principal facteur prédictif de la rémission est la durée de l'épisode neurologique en cours avant l'admission à l'hôpital: plus cette durée est longue plus la probabilité d'amélioration est faible.

Les estimations concernant la proportion de cas correspondant à la définition de la récupération incomplète suite à un premier épisode aigu qui suggère une SEP varie de 16% à 30% [80 ; 112 ; 445].

Dans notre série le pourcentage de patients avec une récupération incomplète après la première poussée est élevé (46.5%) et constitue un argument supplémentaire suggérant la gravité de la SEP dans notre région.

8.1- Le développement de la deuxième poussée :

Avec l'avènement des traitements de fond, la survenue de la deuxième poussée a récemment reçu une attention renouvelée. En effet, le développement d'un deuxième épisode neurologique permet de qualifier un cas de SEP possible vers une conversion en SEP cliniquement définie, étant donné que le deuxième épisode implique un nouveau site dans le SNC [346]. À la suite d'une telle conversion, Il existe des raisons supplémentaires de proposer un traitement de fond. Le problème est que le délai de survenue du deuxième épisode neurologique pendant la maladie est variable. Mc Alpine et Compston [274] ont indiqué que la plus grande chance de développer un deuxième épisode neurologique vient immédiatement après l'épisode initial et qu'il diminue progressivement après. Une distribution remarquablement similaire a été observée dans la série de Lyon avec une médiane à 1,9 ans [80 ; 82] en accord avec d'autres séries [112 ; 82 ; 302 ; 393].

Dans notre série l'intervalle de temps entre la première et la deuxième poussée a été estimé par la technique de la courbe de survie de Kaplan-Meier à 1 an pour la médiane (limite inférieure 0.80, limite supérieure 1.19. *Figure 52*. Comparé aux données de la littérature (*tableau 21*), Ce délai est relativement court et constitue probablement un facteur prédictif d'une évolution rapide de la maladie chez nos patients.

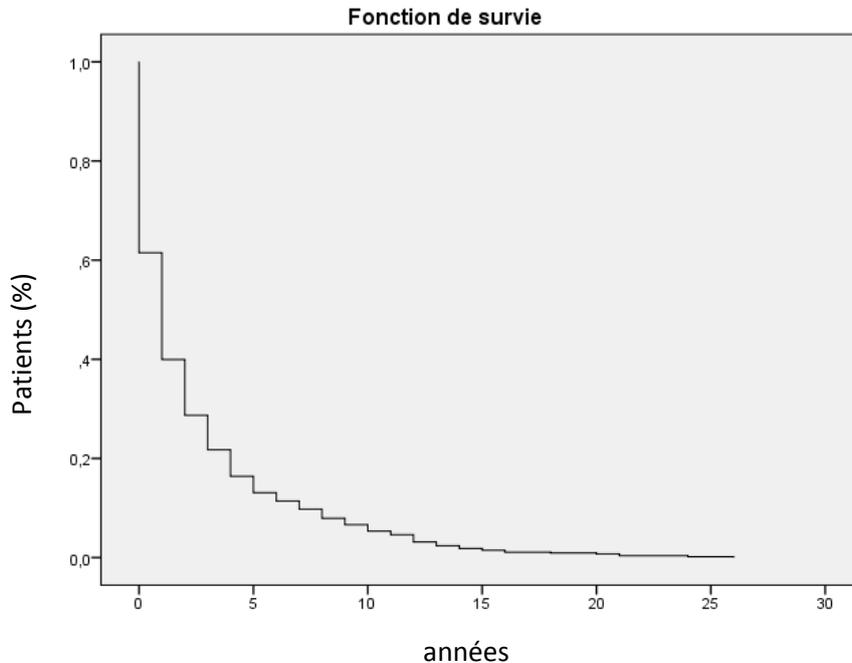


Fig 52 : 741 cas. Kaplan-Meier . intervalle de temps (années) entre la première poussée et la deuxième .moyenne : 2.42 ± 3.80 ; Médiane= 1 an (0.80-1.19)

Tableau 21 : comparaison de l'intervalle de temps entre la première et la deuxième poussée de la SEP à début rémittent-récurrent en fonction des études

	Confavreux et al. 2003) n= 1562	Scalfari et al., 2010 n= 806	Notre étude n=741	Sidhom et al.,2014 n=437	Hecham et al.,2014 n=1270
KM.(P1-P2) (années)					
* moyen		3.80 ±0.18	2.42 ±3.80	2.2 ±2.8	1.82 ±2.63
*médian	1.9	2	1 (0.80-1.19)	1	-

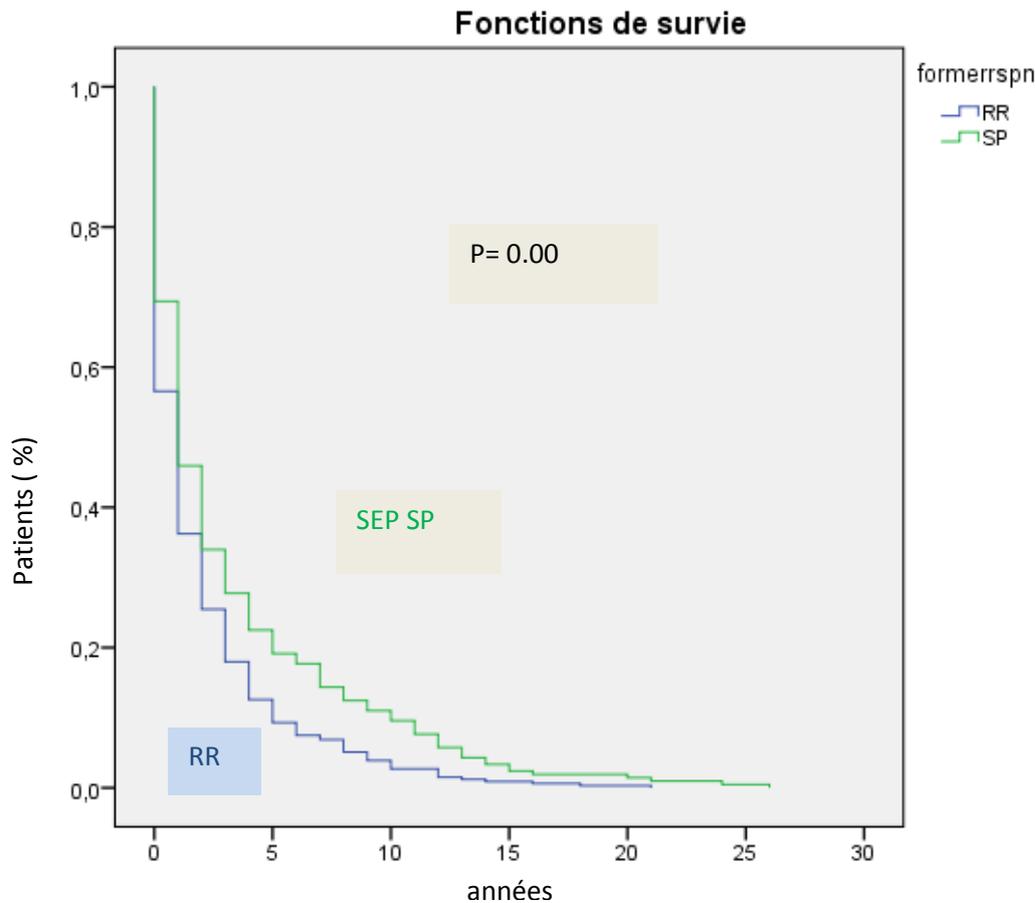


Fig53 : Log Rank – intervalle de temps entre 1ere et 2eme poussée (SEP RR- SEP SP) :(1.93 – 3.20 années)

- Une autre source d'information vient des essais randomisés contrôlés et des groupes placebo ayant inclus des patients avec un premier épisode neurologique suggérant une SEP. L'Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) [34 ; 35] a inclus uniquement des patients souffrant d'une névrite optique aiguë, quels que soient les résultats de l'IRM cérébrale. L'étude CHAMPS [196 ; 33] a inclus des Patients atteints d'un épisode mono focal et de deux lésions T2 au moins sur l'IRM cérébrale de base. L'épisode impliquait le nerf optique dans 50% des cas, la moelle épinière dans 28%, ou le cerveau dans 22%. Dans l'étude ETOMS, 91 patients ont été inscrits suite à un épisode mono focal (61% des cas) ou un épisode multi focal (39%) avec au moins quatre lésions T2 à l'IRM. Enfin, dans l'étude BENEFIT, 92 patients ont présenté un épisode mono focal (53% des cas) ou une atteinte multi focale (47%), et au moins deux lésions T2 à l'IRM. La probabilité cumulative, selon la technique de Kaplan-Meier, pour l'estimation du développement d'un deuxième épisode neurologique à 02 ans a été de 18% dans ONTT, 38% dans CHAMPS, 45% dans ETOMS, et 45% dans BENEFIT. À l'exception de l'étude ONTT, le

temps médian du deuxième épisode neurologique était proche de 2 ans, en accord avec ce qui a été observé à long terme dans les séries d'histoire naturelle de la SEP. Les différences dans les critères de recrutement expliquent une plus faible probabilité de développer un deuxième épisode neurologique dans les 2 ans de suivi dans l'étude ONTT. En effet, l'inscription était limitée à un premier épisode de la névrite optique uniquement pour cet essai. Une proportion importante de personnes ne développe jamais la SEP après une NO isolée, notamment dans les cas où l'IRM cérébrale est normale [182]. Par exemple, dans une cohorte suédoise de 86 patients une névrite optique aiguë unilatérale isolée suivie prospectivement pour un maximum de 31 ans, la probabilité de développer un deuxième épisode neurologique était de 40% à 15 ans d'évolution de la maladie et cette proportion n'a augmenté que légèrement au cours des années subséquentes de suivi [307]. La même conclusion peut être tirée de l'étude prospective de Barcelone concernant 320 patients souffrant d'un syndrome cliniquement isolé [433] en comparant les différents SCI en fonction de leur localisation (tronc cérébral, moelle épinière et autres localisations), la névrite optique était deux fois plus susceptible de présenter une IRM de base normale et moins susceptible de souffrir d'un deuxième épisode neurologique au cours du suivi. On peut déduire qu'un début par une névrite optique est suggestif d'une SEP plus « bénigne » qu'un début par d'autres localisations en cas de premier épisode neurologique évocateur de SEP et que la névrite optique avec une IRM de base normale n'est peut-être pas une SEP.

Une vaste étude multicentrique collaborative de 532 patients avec un premier épisode neurologique suggestif de SEP et un suivi moyen de 3,6 ans [221] a fourni une estimation, grâce à la technique de Kaplan-Meier, de 7.1 ans pour le temps médian de conversion à une SEP cliniquement définie. Cette estimation n'est pas en accord avec les premières données analysées précédemment et l'expérience clinique du neurologue familier avec la SEP. Il faut toutefois noter que dans cette étude, il ne s'agissait pas d'un second épisode neurologique mais d'une conversion à une SEP cliniquement définie qui, selon les critères acceptés [346] requiert que le nouvel épisode clinique affecte d'autres parties du SNC par rapport au premier épisode clinique. De plus, cette cohorte était surreprésentée avec des cas de névrite optique (52%) et a inclus une grande proportion (30%) des cas sans lésions asymptomatiques (principalement des patients sans lésions du tout) sur l'imagerie cérébrale par résonance magnétique. Comme discuté, une proportion

importante de tels patients ne se transforme jamais en SEP. Le temps médian pour le deuxième épisode neurologique peut être raisonnablement estimé à 2 ans (c.-à-d. La proportion de patients souffrant d'un second épisode neurologique est d'environ 50% à 2 ans de suivi).

Les facteurs cliniques qui peuvent influencer le taux de survenue du deuxième épisode neurologique de la SEP ont été aussi étudiés. Selon les études de long terme portant sur l'histoire naturelle, il n'existe pas de facteur clinique prédictif, qu'il s'agisse du sexe, de l'âge au début de la maladie, du mode début mono focal ou multi focal, du degré de récupération à partir de l'épisode initial, et du cours général RR ou SP de la maladie [112]. Selon l'étude CHAMPS, la probabilité cumulée de 02 ans pour développer un second épisode était similaire pour la névrite optique, la moelle épinière, et syndromes du tronc cérébral et du cervelet [33].

L'autre problème concerne les facteurs para cliniques qui peuvent influencer la transition vers un second épisode neurologique. Les résultats montrent clairement un effet fort des anomalies de l'IRM cérébrale qui peuvent être observées sur l'IRM initiale. Les quatre essais randomisés contrôlés axés sur un premier épisode neurologique ont constamment montré que plus le nombre de lésions T2 sur l'IRM cérébrale de base est important, plus la probabilité de développer un second épisode est importante [76 ; 208 ; 35 ; 33].

La présence de lésions rehaussées par le gadolinium sur l'IRM de base semble constituer le facteur prédictif le plus fort pour le développement d'une deuxième poussée (étude CHAMPS, étude BENEFIT). Les études observationnelles prospectives consacrées aux patients présentant un premier épisode neurologique suggérant une SEP ont également montré que la présence ou le nombre des anomalies multifocales sur l'IRM cérébrale augmente nettement la probabilité de la survenue d'un deuxième épisode neurologique de 1 à 3 ans, [29 ; 287 ; 435 ; 57] mais aussi 5 ans [294] 10 ans [315] et 14 ans de suivi [57]. Récemment, Tintore et al. [434] ont étudié la contribution de la lésion symptomatique à l'établissement du diagnostic de SEP. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective portant sur un syndrome cliniquement isolé (SCI) chez 1 107 patients recrutés à partir de 1995 jusqu'en 2014 avec un suivi clinique et IRM. Les patients éligibles (n=954) ont été divisés en 4 groupes selon l'IRM de base: Patients présentant une IRM normale (n=290); Patients atteints d'une seule lésion

asymptomatique (n=18); Patients atteints d'une seule lésion symptomatique du cordon / tronc cérébral (n = 35); et les patients ayant plus de 1 lésion (n =611). Pour chaque groupe, Tintore et ses collègues ont étudié le risque de deuxième poussée, avec les critères McDonald 2005 et le score EDSS 3.0, en utilisant des modèles de régression uni variable et multi variable ajustés selon l'âge, le sexe, les bandes oligoclonales et les traitements de fond. Ils ont aussi analysé les critères de dissémination dans l'espace (au moins 1 lésion asymptomatique dans au moins 2 des 4 régions caractéristiques de SEP) pour tous les patients et pour le sous-groupe de patients avec une topographie du tronc cérébral ou de la moelle épinière. Ces auteurs ont noté que les patients atteints d'une lésion symptomatique unique du cordon médullaire / tronc cérébral ont un risque plus élevé de développer une deuxième poussée et une accumulation du handicap que les patients atteints sans lésions à l'IRM, mais ont un risque similaire comparé au groupe de patients atteints d'une lésion asymptomatique. Les propriétés de diagnostic sont raisonnablement maintenues lorsque la lésion symptomatique est qualifiée pour la dissémination spatiale (DS). Ils ont fini par conclure que les lésions IRM symptomatiques devraient être prises en compte dans la dissémination spatiale lors du syndrome cliniquement isolé (SCI), malgré les recommandations des critères McDonald 2010 qui ne tiennent pas compte des lésions symptomatiques.

8.2-Fréquence des poussées

Des variations considérables ont été signalées, à partir de 0,1 à plus d'une poussée par an. Une telle variabilité n'est pas surprenante à cause des difficultés fréquentes rencontrées par les cliniciens pour définir une poussée et le rejet d'une pseudo-poussée. En outre, des différences claires dans les estimations de la fréquence de rechutes émergent lors de la comparaison des évaluations rétrospectives et prospectives, la dernière technique conduisant à des chiffres plus élevés que l'ancienne [130 ; 321]. La fréquence des évaluations est également importante; plus elles sont élevées, plus la détection des rechutes est sensible [130]. Cela dit, dans les études transversales rétrospectives subséquentes avec évaluation des rechutes, le taux annuel de rechutes est généralement inférieur à 0,5 [274 ; 302; 319]. En revanche, dans les études d'évaluations prospectives longitudinales, le taux annuel de rechute a été habituellement supérieur à 0,5 [130 ; 321 ; 155]. Les résultats de ces études prospectives sont assez cohérents avec le chiffre de 2 ans trouvé pour la durée médiane de l'apparition du deuxième épisode de la SEP et

pour les rechutes ultérieures pendant la phase RR de la maladie. Pour Confavreux [81] le taux annuel des poussées pourrait être estimé à 0,5 ou un peu plus dans une population standard représentative de patients atteints de SEP. De nombreux auteurs considèrent que le taux de rechute diminue à mesure que la durée de la maladie augmente [321 ; 274 ; 59 ; 241 ; 302 ; 319]. Cela a été contesté par une étude nord-américaine dans laquelle le suivi de 3 ans n'a pas été influencé par la durée globale de la maladie [155]. Certains auteurs privilégient cette dernière conclusion, au moins pour la phase RR de la maladie. De plus, lorsque la maladie entre progressivement dans les stades chroniques, la détection des poussées est probablement moins priorisée et plus facilement négligée, entraînant une sous-estimation.

Dans notre série nous avons calculé le taux annuel des poussées (TAP) dans les différentes formes cliniques de la SEP. Dans la SEP RR (357 cas), un TAP <1 a été noté chez 36.5% des cas, alors que 63.5 % des cas avaient présenté plus d'une poussée par an parmi lesquelles 11% avaient présenté entre 3 et 5 poussées par an. Cela signifie que plus de 10% des patients souffrant d'une SEP RR avaient une forme très active de la maladie posant l'indication d'un traitement de deuxième ligne. Dans la forme SP de SEP de notre série (209 cas), un TAP<1 a été noté chez 53.1% des patients alors 4.3% des patients avaient présenté 3 à 5 poussées par an. C'est plutôt la sévérité des poussées avec son impact sur le score fonctionnel qui pourrait jouer un rôle plus important dans le pronostic de la maladie plutôt que le nombre de poussées.

8.3- Début de la progression

Malgré les difficultés méthodologiques déjà discutées, la fiabilité inter examinateur dans l'évaluation du début de la progression est bonne, [10 ; 288]. Les études de séries d'histoire naturelle à long terme actuellement disponibles y ont beaucoup contribué. La connaissance du début de la progression dans la SEP peut être considérée comme fondée sur des données probantes. Pour une cohorte globale de patients atteints de SEP, y compris les cas avec un début progressif, les estimations du délai entre le début de la maladie et le début de la progression sont tout à fait cohérentes. Avec des calculs basés sur seulement des données observées, Kremenchutzky [296 ; 297] a trouvé une médiane du temps de progression à 10 ans. L'utilisation des techniques de calcul de la courbe de survie, a révélé un temps médian de progression de 11 ans dans la série Lyon [82] et 9 années dans la série suédoise de Göteborg [382 ; 112]. Dans la série canadienne de London,

Ontario, le chiffre correspondant était seulement 5,8 ans [456], mais il faut se rappeler ici que la proportion des cas classés comme progressifs depuis le début de l'événement était exceptionnellement élevée dans cette cohorte. Dans toutes ces études, un âge plus élevé au début de la SEP a été associé à un temps de progression plus court. L'autre façon d'aborder la question du début de la progression est d'envisager spécifiquement une population de cas de SEP RR. Ce qui conduit à évaluer le risque de progression secondaire. Mc Alpine et Compston [274] sont les premiers à démontrer clairement « qu'il existe un taux de SEP progressive, et qu'il y a une augmentation progressive du pourcentage total de la progression lorsque la maladie avance ». Une distribution similaire aux données observées a été trouvée par Broman et al.[59] avec des analyses restreintes et aussi avec des analyses de la courbe de survie dans la série de Lyon [82; 451]. Le temps médian de progression secondaire s'est avéré être à 19,1 ans parmi les 1562 patients avec un début de RR dans la série de Lyon [451]. 19 ans chez les 220 patients de la Série de Göteborg [112], et 18,9 ans parmi les 2484 patients de la base de données de la SEP de la Colombie-Britannique [442], 15 ans dans la cohorte de 806 cas de Scalfari [393]. Ces résultats sont conformes aux autres en provenance de séries plus petites [302 ; 11 ; 12]. Il a été conclu que 19 ans est une estimation raisonnable pour la période médiane de progression secondaire suite à un début de RR de SEP et que chaque année, 2% à 3% des patients avec une forme de début rémittent développe une progression secondaire [451]. L'âge au début de la SEP est, de loin, le prédicteur le plus fort de la conversion à la progression secondaire: Plus l'âge est élevé, plus le temps du début de la progression est court [82; 382 ; 112 ; 364 ; 446 ; 451]. L'influence d'autres variables cliniques sur le temps de la progression secondaire est plus faible que celle de l'âge de début de la maladie, voire néant [82]. En général, un temps plus court pour la progression secondaire a été trouvé généralement être associé au sexe masculin, à l'atteinte de la moelle épinière par rapport au nerf optique et à l'atteinte sensitive et, parfois, lié à une atteinte du tronc cérébral, à une récupération incomplète de la première poussée, à un temps plus court depuis l'apparition de la SEP jusqu'au deuxième épisode neurologique, à un nombre plus élevé des rechutes au cours des 2 ou 5 premières années de la maladie; et à un score d'invalidité plus élevé ou à un plus grand nombre de systèmes fonctionnels affectés durant les 5 premières années après le début de la SEP [274; 82 ; 79 ; 382; 112 ; 364 ; 446 ; 12].

Dans notre série, parmi les 566 cas de SEP à début rémittent, 209 patients avaient développé une progression secondaire dans un intervalle de temps entre le début de la maladie et la progression estimé à 7.63 ans et à 6ans, respectivement pour le temps moyen et le temps médian. Comparé aux autres données de la littérature, ce délai est très court. La SEP semble progresser rapidement dans notre série. Les raisons ou hypothèses pour lesquelles cette évolution est rapide sont probablement liées à plusieurs facteurs : premièrement l'intervalle de temps entre le début de la maladie et le diagnostic a été plus long dans la forme rémittente secondairement progressive que dans la forme rémittente récurrente de SEP (4.92 ans versus 3.06 ans, $p= 0.00$, IC 95%); deuxièmement, le degré de rétablissement après la première poussée a été incomplet avec des déficits neurologiques résiduels surtout dans la SEP SP que dans la SEP RR (62.7 % versus 37 % , $p= 0.000001$, IC 95%), troisièmement la symptomatologie initiale est beaucoup plus multifocale dans la SEP SP que dans la SEP RR (17.2% versus 9.5%, $p= 0.0072$, IC 95%). Un début par une atteinte supratentorielle a été également plus fréquent dans la SEP SP que dans la SEP RR (40.7% versus 30.8%, $p= 0.017$, IC= 95%). L'évolution rapide et sévère chez les patients de notre cohorte semble être en relation avec plusieurs variables cliniques parmi lesquelles on peut retenir, d'une manière générale, la gravité de la première poussée au cours de laquelle l'atteinte du système fonctionnel moteur a été le plus souvent observée en plus de l'atteinte médullaire avec son cortège de signes moteurs sensitifs et sphinctériens et de l'atteinte du cervelet ou les troubles de l'équilibre et le tremblement constituaient une gêne fonctionnelle considérable avec très peu, voir même, l'absence de rétablissement après l'épisode neurologique. Nous avons constaté que les patients, dont le score EDSS s'est aggravé assez rapidement avaient présenté, au cours de l'évolution, des poussées sévères, parfois avec une rémission partielle légère mais souvent sans aucune rémission. Ainsi, nous avons constaté, à maintes reprises, des situations où un pourcentage non négligeable de patients a eu une aggravation clinique rapide et sont passés d'un score EDSS < 3 à un score EDSS à 6 ou à 7 et ceci à la suite d'une nouvelle poussée. Cette dernière donnée constitue notre principal souci et nous nous sommes posé la question pourquoi nos patients présenteraient-il un phénotype de SEP particulièrement sévère. Il pourrait s'agir d'une prédisposition génétique associée ou non à des facteurs environnementaux comme les infections virales, la carence en vitamine D,.. En ce qui concerne ce dernier facteur (carence en vitamine

D), une étude est actuellement en cours dans notre service, et selon les résultats préliminaires, la presque totalité des patients chez les quels la vitamine D a été dosée, le taux est effondré.

Certaines données de la littérature rapportent aussi des formes d'évolution rapide avec un phénotype particulièrement sévère, notamment chez les Afro-Américains [94 ; 304; 216; 460; 214 ; 212], les Hispano-Américains et Afro-Américains [449] comparés aux patients américains d'origine caucasienne. Il en est de même pour les Nord-Africains vivant en France qui présentent un phénotype sévère de SEP par rapport aux français d'origine caucasienne [99 ; 198 ; 236 ; 404]. Au Maghreb, une étude multicentrique marocaine récente groupant trois grands centres hospitaliers (Casablanca, Marrakech et Fez) a signalé un pourcentage important de formes malignes de SEP (20 % parmi 460 patients) . Dans cette étude la forme maligne de SEP était définie comme une SEP d'évolution rapide vers le handicap avec un index de progression (IP> 1.4) [18].

9- Le pronostic de la sclérose en plaques

Le temps global entre le début de la maladie et le handicap est bien documenté. Les résultats obtenus au niveau d'une population de patients atteints de SEP conduisent à la description d'une image homogène de la maladie. Il y a un contraste dramatique dans l'hétérogénéité générale qui peut être observée d'un patient à l'autre. Une autre caractéristique et à priori surprenante dans la SEP est le taux d'accumulation stable des troubles neurologiques.

9.1. Accumulation globale d'invalidité irréversible

Les estimations par la technique de Kaplan-Meier pour le temps de survie médian du début de la SEP à l'attribution du score E DSS 3 a été estimé à 7,7 ans dans la série canadienne de London, Ontario [457] ; et à 11 ans dans la série Turque [207] ; à 10 ans dans l'étude rapporté par Scalfari A en 2010 [393], à 7.4 ans dans la série française de 2054 cas [244] ; à 8 ans dans la série Tunisienne de 467 cas [405].(voir tableau ci-dessous)

	<i>(Weinshenker BG et al. 1989 n= 1099</i>	<i>Kantarci al.1998 n=1259</i>	<i>Scalfari 2010 n=806</i>	<i>Leray E et al. 2010 n=2054</i>	<i>Sidhom Y. 2014. n= 437</i>	<i>Notre étude n= 741</i>
EDSS 3	7,7	11	10	7,4	8	5

En ce qui concerne le score EDSS 4, il a été estimé à 8,4 ans dans la série de Lyon [80 ; 81] et 12,7 ans [12], à 10,7 ans [405], à 10 ans dans une étude algérienne multicentrique [173] (voir tableau ci-dessous).

	<i>(Confaveux et al, 2003 n= 1844</i>	<i>Amato MP et al.2000 n=224</i>	<i>Scalfari 2010 n=806</i>	<i>Hecham et al. 2014)</i>	<i>Sidhom Y. et al. 2014. n= 437</i>	<i>Notre étude n= 741</i>
EDSS 4	7,7	11	10	10	10,7	4

Pour ce qui est du score EDSS 6, il existe une grande quantité de données avec des résultats assez cohérents mais dans notre étude le délai est tres court.

	<i>(Weinshenker BG et al.,1989 n= 1099</i>	<i>Kantarci al.1998 n= 1259</i>	<i>Scalfari A et al 2010 n= 806</i>	<i>Leray E et al. 2010 n= 2054</i>	<i>Sidhom Y. et al. 2014. n= 437</i>	<i>Notre étude n= 741</i>
EDSS 6	15	18	18	18	15	7

Le délai médian pour EDSS 6 a été estimé à 15 ans dans la série canadienne de London, Ontario [456], 15 ans dans la série de l'étude multicentrique algérienne [173] et dans la série de l'étude multicentrique tunisienne [405], à 18 ans dans la série de Gothenburg [382] ainsi que dans la série marocaine [18] et dans la série turque [206], à 20,1 ans dans la série de Lyon [80 ; 81], à 14,1 ans dans la série Florence [12] et à 20 ans dans la série norvégienne [302]. Ce délai a été estimé à 27,9 ans dans la cohorte de 2319 patients de la Colombie-Britannique [441]. Mais il existe plusieurs particularités dans cette série qui peuvent concourir à surestimer l'intervalle de temps d'atteindre les résultats d'invalidité [83]. Pour le score EDSS 7, le temps médian a été estimé à 29,9 ans à Lyon [81 ; 82].

Dans notre cohorte de 741 patients, le délai moyen entre le début de la maladie et le score EDSS 3, EDSS 4, EDSS 6 et EDSS 7 est respectivement à 5.86, 6.8, 8 et 9.30 années. Comparé aux autres études de la littérature (tableau 19), ce délai est très court et témoigne de la sévérité de la SEP chez un grand nombre de nos patients.

9.2. Facteurs affectant la pronostic

Le pronostic varie considérablement d'un patient à un autre, il est de la plus haute importance pour le clinicien et le patient d'obtenir des indices pour faire les prédictions, notamment dans les premières années de la maladie, lorsque les décisions doivent être prises vis à vis de la vie personnelle et professionnelle, mais aussi du traitement à envisager. En ce qui concerne les variables démographiques et cliniques, les résultats des études longitudinales à long terme [81 ; 59 ; 456] et des études transversales [240 ; 328 ; 443 ; 206] fournissent des indices robustes et cohérents. Un temps plus court pour atteindre les repères d'invalidité a généralement été trouvé associé aux facteurs énumérés dans "*l'encadré 1*". Cette liste de facteurs cliniques avec une valeur prédictive du résultat dans la SEP semble être longue. Beaucoup de ces facteurs sont interdépendants dans leur effet pronostique et partagent leur influence prédictive, au moins en partie. C'est notamment le cas pour la grappe regroupant le sexe, l'âge au début de la SEP, les symptômes initiaux et le début de la maladie. Un âge plus élevé au début, un dysfonctionnement des voies longues dans la symptomatologie initiale, un cours initial progressif, et le sexe masculin constituent un facteur de mauvais pronostic. Alors que la combinaison d'un âge plus jeune au début, une névrite optique comme symptôme initial, une SEP RR et le sexe féminin sont associés à un meilleur pronostic. Le cours initial de la SEP est le facteur le plus influent sur le pronostic. L'âge au début de la SEP occupe la deuxième place. Les symptômes initiaux et le sexe ont un effet marginal ou même nul lorsque le cours initial et l'âge au début sont déjà pris en compte. Bien que, ce niveau statistique est très élevé, l'effet pronostique de ces variables est modéré, mais plus important si elles (variables) sont combinées. Bien que son intérêt soit indéniable pour une population générale de patients atteints de SEP, ce n'est pas le cas au niveau individuel.

Il y a eu une recherche intense des facteurs para cliniques prédictifs du pronostic de la SEP. Les anomalies sur l'IRM cérébrale de base ont une valeur prédictive. Dans une étude impliquant 84 patients avec un premier épisode mono focale suggérant une SEP, la charge lésionnelle sur les séquences T2 à l'IRM de base était fortement corrélée au niveau d'invalidité 5 ans plus tard [122]. Des résultats similaires ont été obtenus à Barcelone pour 156 patients ayant un SCI avec une médiane de suivi à 7 ans. Le score EDSS à 5 ans est en corrélation avec le nombre de lésions et les critères de Barkhof au départ [436]. L'étude observationnelle prospective Queen Square a inclus 71 patients présentant des épisodes cliniquement

mono focaux et suivis pendant 14 ans [57] a démontré que l'EDSS évalué à la fin du suivi a été significativement corrélé avec le volume de lésion T2 à la ligne de base et l'augmentation du volume de lésion T2 à tous les moments (Ligne de base et 5, 10 et 14 ans de suivi). La corrélation était la plus élevée, bien que modérée, pour l'imagerie par IRM à 5 ans ($r = 0,60$) et l'augmentation au cours des 5 premières années de la maladie ($r = 0,61$). Le même groupe [128] a pu réévaluer 107 patients après une moyenne de 20,2 ans parmi Le groupe initial de 140 patients admis pour un premier épisode neurologique suggérant une SEP. Cela a mené à la confirmation des résultats de l'étude précédente: Les résultats de l'IRM cérébrale de base sont prédictifs pour le développement d'une SEP cliniquement définie et les changements du volume des lésions T2 à des moments antérieurs sont prédictifs d'un handicap ultérieur. Cette étude s'est intéressée également aux patients ayant une SEP à début RR, le taux du volume d'augmentation de la lésion T2 était trois fois plus élevé chez ceux qui se sont converti à une SEP SP que chez ceux qui sont restés dans l'étape RR pendant le suivi. Fait intéressant, Cette étude montre clairement une corrélation linéaire entre le nombre de lésions T2 sur l'IRM de base et la probabilité d'atteindre un score EDSS 6 au cours du suivi: il variait de 6% pour les patients sans lésions à 45% pour les patients avec au moins 10 lésions sur l'IRM de base. Il est toutefois remarquable chez les patients ayant au moins 10 lésions sur l'IRM de base, encore 35% avaient un score EDSS ne dépassant pas 3 et 18% n'avait pas converti en SEP cliniquement définie. La recherche d'autres facteurs para cliniques qui pourraient être prédictifs du pronostic n'a pas été concluante jusqu'à maintenant [82]. C'est le cas pour la présence des bandes oligoclonales dans le liquide céphalo-rachidien et pour des latences prolongées sur les PEV au début de la SEP.

La présence de l'allèle HLA-DR15 n'a pas d'influence significative sur le cours et la gravité de la maladie [383; 180]. L'influence des allèles d'apolipoprotéine E est encore une question de controverse. Selon plusieurs grandes séries de patients atteints de SEP, l'allèle epsilon 4 est associé à une accumulation rapide du handicap [115; 117] et une évolution accélérée des anomalies IRM du cerveau [118; 110]. Pour d'autres, cet allèle n'est pas influent [207].

À l'heure actuelle, seule l'imagerie par résonance magnétique peut être utile et considérée comme un adjuvant à l'évaluation clinique pour améliorer les prédictions des résultats dans la SEP. Malheureusement, comme les prédicteurs cliniques et l'imagerie magnétique peuvent être

précis et fiables au niveau d'une population de patients, Ils sont encore trop imprécis et peu fiables pour les prédictions individuelles.

Encadré 1.Les prédicteurs cliniques d'un mauvais pronostic

1. Sexe masculin, mais cette influence, lorsqu'elle est présente, est faible.
2. L'âge tardif au début de la SEP. Cet effet a été considéré comme fort par la plupart des auteurs.
3. Un mode de début de la maladie par une myélite ou une atteinte des voies longues pyramidale ou cérébelleuse par rapport à la névrite optique et, dans certaines séries, le syndrome du tronc cérébral. Cet effet a été trouvé généralement léger à modéré.
4. Un cours initial progressif, comparé avec des cas avec un cours initial rémittent-récurrent. Il est considéré comme le prédicteur clinique le plus fort de la durée du handicap.
5. Une récupération incomplète du 1^{er} épisode neurologique.
6. Un temps plus court entre la première et la deuxième poussée. Ce critère a reçu beaucoup d'attention et le retardement du temps pour la survenue du second épisode neurologique est devenu un outil pour l'approbation du traitement de fond lorsque celui-ci est administré après un premier épisode neurologique suggérant la sclérose en plaques. Ce paramètre dépendant du temps a été considéré comme non influent, cependant, lorsque les estimations de survie ont été calculées à partir de la date d'apparition du deuxième épisode comme point de départ dans la série de Gothenburg [382; 112].
7. Une fréquence plus élevée de poussées pendant les 2 à 5 premières années de la SEP. Cet effet, semble être assez faible ou nul selon certaines séries [130 ; 321 ; 12]. Il n'y a pas eu d'effet dans l'étude de Göteborg, lorsque la dépendance temporelle de la variable a été comptabilisé et l'estimation de l'analyse du temps de survie de l'EDSS 6 a été calculée avec comme point de départ 5 ans après l'apparition des premiers symptômes de la SEP.
8. Un score EDSS plus important, ou la présence de signes pyramidaux ou de signes cérébelleux, ou un plus grand nombre de systèmes fonctionnels affectés, durant les 2 ou 5 premières années de la maladie. Kurtzke et ses collègues doivent être crédités comme étant les premiers à démontrer cette association. De plus, l'étude de Göteborg a démontré que l'effet était encore présent lorsque le moment du handicap (EDSS 6 de cette série) a été estimé par l'analyse de survie en utilisant comme point de départ 5 ans après le début de la SEP.
9. Un temps plus court pour atteindre EDSS 3 [456 ; 459] et/ ou EDSS 4 [79] Dans la série de Lyon, cependant, cet effet était présent pour atteindre EDSS 6 et EDSS 7 lorsque le début de la SEP a été choisi comme point de départ. Il n'était plus présent lorsque la date d'attribution du score EDSS 4 a été sélectionnée [79]
10. Un temps plus court pour une progression secondaire

- Dans notre série de 741 patients, les facteurs de mauvais pronostic de la SEP que nous venons de citer sont présents chez la majorité de nos patients. En effet la prédominance féminine est beaucoup moins nette dans la SEP à début progressif, la différence est significative avec une valeur $p = 0.0005$. La différence est encore plus franche quand on compare le sex-ratio entre le groupe EDSS 3 et le groupe EDSS 6 ($p=0.00015$; IC= 95%), *tableau 8*. L'âge de début de la SEP est aussi tardif dans le groupe de patients où l'évolution vers le handicap a été rapide et sévère (groupe EDSS 6) par rapport au groupe EDSS 3, la différence est significative (début avant l'âge de 18 ans : $p= 0.00020$; début après l'âge de 40 ans : $p= 0.00010$; IC 95%)) voir *tableau 7*

Age de début	EDSS 3 n= 399	EDSS6 n= 279	P IC = 95%
≤18 ans	57 14.28%	16 5.73%	0.00020
>18, ≤40 ans	302 75.68%	228 81.72%	0.030
>40 ans	41 10.27%	57 20.43%	0.00010

Il en est de même pour les signes cliniques révélateurs de la maladie, en effet la névrite optique a été retrouvée beaucoup plus dans le groupe EDSS 3 (17.5%) que dans le groupe EDSS 6 (6.5%) , la différence est hautement significative ($p=0.000011$; IC= 95%). L'atteinte médullaire et surtout l'atteinte multifocale est habituellement un facteur prédictif d'une évolution rapide vers le handicap irréversible. La différence entre les deux groupes de patients (EDSS 3 et EDSS 6) est statistiquement significative avec respectivement une valeur p à 0.13 et à 0.00004. Nous n'avons pas trouvé de différence significative de l'atteinte supratentorielle entre les deux groupes de patients (groupe EDSS 3 et groupe EDSS 6), $p= 0.17$. En revanche l'atteinte de la fosse cérébrale postérieure est plus fréquente dans le groupe EDSS 3, $p= 0.008$; avec cependant une petite remarque : l'atteinte cérébelleuse est l'apanage du groupe de patients EDSS6. Comme il a été déjà signalée, la forme clinique de début est un bon élément prédictif du cours évolutif de la SEP, les formes à début progressif sont de mauvais pronostic, c'est le cas dans notre série de patients parmi lesquels nous avons trouvé un pourcentage élevé de cas à début progressif (23.62%). Le degré de rétablissement après la première poussée a été incomplet chez 46.5 % du total des patients souffrant d'une SEP à début rémittent. Ceci

constitue aussi un facteur prédictif de mauvais pronostic et explique en partie la sévérité de la SEP dans notre cohorte. D'autres facteurs ont certainement contribué à la sévérité de la maladie dans notre série : le délai entre la première et la deuxième poussée est court, il a été estimé par la technique de Kaplan-Meier à 1 an (médiane) et à 2.42 ans (moyenne). Nous avons aussi calculé le nombre de poussées avant le diagnostic de SEP qui était de 2.55 ± 1.37 dans la SEP RR et de 2.83 ± 1.66 dans la SEP SP, la comparaison entre ces deux formes par le test t est significative, ($p=0.03$, IC = 95%). Les autres facteurs cliniques témoignant de l'évolution rapide et sévère de la SEP chez un nombre non négligeable de patients de notre cohorte sont les délais très court (temps médian) à l'attribution des différents niveaux de handicap (EDSS 3 : 5 ans, EDSS 6 : 7ans, EDSS 7 : 8 ans). L'IRM initiale encéphalique et /ou médullaire de nos patients a montré le plus souvent une charge lésionnelle importante remplissant les critères de Barkhof de 1977 ; Une étude détaillée est en cours de réalisation.

9.3- La SEP chez les patients nord africains :

Une étude niçoise [198] s'est intéressée aux caractéristiques phénotypiques et évolutives de la SEP chez des patients originaires du Maghreb et suivis au CHU de Nice. La cohorte était composée de 76 cas répartis en trois sous- groupes, soumis à des facteurs environnementaux différents, tels que le lieu de naissance ou l'âge de la migration. Il ressort de cette étude que les patients d'origine Maghrébine nés en France ont un âge de début précoce, un délai diagnostique et un intervalle libre entre les deux premières poussées longs, présentant rapidement un syndrome cérébelleux et une forme secondairement progressive. Les patients ayant migré avant l'âge de 15 ans ont un premier évènement mono symptomatique, souvent visuel et avec séquelles et présentaient rapidement un syndrome cérébelleux. Alors que les patients ayant migré après l'âge de 15 ans ont un début tardif , un délai diagnostique et un intervalle entre les deux premières poussées courts , un premier évènement mono symptomatique souvent moteur, médullaire ou du tronc cérébral, un syndrome cérébelleux et une forme secondairement progressive plus fréquente . C'est le groupe où l'évolution a été la plus rapide. Cette étude a souligné la sévérité de la SEP chez les patients Maghrébins.

Dans une autre étude française, Debouverie et al. [98] ont comparé la progression clinique de la SEP chez les patients nord africains (NA) de France (211 cas) versus patients français Européens (2945 cas),

souffrant tous d'une SEP définie selon les critères de McDonald. Parmi Les patients NA atteints de SEP, 66,4% étaient des femmes contre 72,9% des patients Européens ($p= 0,04$), 15,6% avaient une forme primaire progressive de la SEP contre 11,7% des patients E ($p= 0,08$), et l'âge moyen au début était de $29,9 \pm 9,8$ ans chez les patients NA versus $32,9 \pm 10,6$ ans dans les patients Européens ($p < 0,0001$). La récupération après la première poussée était incomplète beaucoup plus chez les patients NA que chez les Européens avec une différence significative ($p < 0,0001$), un temps plus court entre les deux premières poussées ($p= 0,02$), un nombre plus élevé de poussées dans les 5 premières années ($p= 0.03$) et un temps plus court pour atteindre un score EDSS à 4.0 points ($p < 0,001$) ou 6.0 points ($p < 0,0001$). La seule différence statistique de ces facteurs entre les patients NA nés en France et ceux nés en Afrique du Nord était l'âge moyen au début des symptômes: il était plus tôt chez les patients NA nés en France ($p < 0,0001$). Cette étude a démontré que **la sclérose en plaques est plus agressive chez les patients originaires d'Afrique du Nord que chez les patients Européens.**

Une étude récente [404], faite par une équipe tunisienne et une équipe parisienne de la Salpêtrière est venue confirmer les mêmes conclusions que les études précédentes. Cette étude a inclus 462 patients répartis en trois groupes : 171 français d'origine caucasienne, 151 patients tunisiens (suivis à Tunis) et 140 français d'origine nord-africaine dont 50 sont de la première génération et 86 de la seconde génération. Cette étude a démontré la sévérité de la maladie chez les nord africains vivant en France et en particulier, ceux de la deuxième génération.

Dans notre cohorte, l'évolution de la SEP est rapide et sévère ([tableau 20](#)). 37,65% des patients avaient atteint un score EDSS à 6 points avec une courbe de survie de Kaplan-Meier estimée à 8 années (moyenne) et à 7 années (médiane), et à un âge jeune (âge moyen de 39 ans). 22.9 % des patients avaient un score EDSS ≥ 7 et étaient confinés au fauteuil roulant avec une durée de survie très courte (Kaplan-Meier : moyenne à 9.30 ans, médiane à 8 ans, IC / 95%) et à un âge moyen assez jeune estimé à 40 ans.

Pour mieux évaluer les profils évolutifs de la SEP dans notre série de 741 cas, nous nous sommes intéressés aux aspects cliniques de la SEP dite bénigne et de la SEP agressive, sévère ou encore appelée maligne.

9.4. Sclérose en plaques bénigne

Comme pour beaucoup de caractéristiques clinico pathologiques distinctives de la SEP actuellement reconnues, JM Charcot était le premier à imaginer que la maladie pourrait être bénigne. Six décennies plus tard, Brain a approuvé le même avis. Mais c'est le travail séminal de Mc Alpine [275 ; 276] qui a rendu populaire le concept de SEP bénigne (SEP B). En étudiant essentiellement une cohorte hospitalière de 241 patients atteints de SEP observés dans les 3 ans suivant le début et un suivi jusqu'à 15 ans ou plus, Mc Alpine a pu démontrer que 62 patients (26%) étaient encore sans restriction, C'est «sans restriction d'activité pour un emploi normal et les travaux domestiques mais pas nécessairement sans symptômes », après une durée moyenne de la maladie de 18,2 ans. Tous ces patients étaient capables de marcher pour plus de 500 m sans repos ni soutien avec une canne. Cela les qualifierait aujourd'hui pour un score EDSS au plus à 4 points. Le chiffre de 26% est remarquablement compatible avec les résultats obtenus avec des techniques d'analyse de survie dans des études longitudinales de suivi à long terme des cohortes d'histoire naturelle de la SEP. Par exemple, à Lyon, une cohorte de 1844 patients atteints de SEP, ayant inclus ceux atteints d'une SEP à début progressif , 35%, 26% et 13% des patients n'avaient pas atteint le score de handicap irréversible EDSS 4 sur l'échelle de Kurtzke respectivement à 15, 20 et 30 ans de durée d'évolution de la maladie. La réévaluation de la cohorte de Göteborg après une période de 37 à 50 ans de Suivi a estimé, par l'analyse de Kaplan-Meier, que les proportions de cas bénins à 30 et 40 ans de durée de la maladie étaient de 26% et 21%, respectivement [412]. Pour être classés comme bénin dans cette étude, les patients devaient être libres d'une SEP SP avec un score EDSS pas plus de 4 pendant le suivi. Actuellement, tous les neurologues sont d'accord sur l'existence de la SEP bénigne. La réalité du concept est renforcée par les découvertes accidentelles bien connues de SEP à l'autopsie [284] ou aux examens de neuro imagerie [278 ; 237]. Il existe également un fort consensus sur le phénotype clinique typique de SEP bénigne, qui se voit principalement chez les jeunes femmes et habituellement suit un cours initial rémittent-récurrent [78 ; 281 ; 372]. Cependant, plusieurs points concernant la SEP bénigne restent toujours débattus. Le premier point soulève les critères de qualification pour la SEP bénigne. Selon les résultats de l'enquête internationale entreprise aux États-Unis par la "National Multiple Sclerosis Society" [252] le consensus de la définition est la maladie dans laquelle le patient reste

entièrement fonctionnel dans tous les systèmes neurologiques 15 ans après l'apparition de la maladie. Il existe encore une certaine imprécision dans cette définition de " entièrement fonctionnel ". En outre, des définitions quelque peu différentes sont utilisées par différents auteurs en fonction de la limite supérieure autorisée pour le score d'invalidité (généralement EDSS 3 ou EDSS 4) et sur la durée minimale de la maladie requise (variant de 10 à 20 ans, habituellement). Chez environ la moitié des patients avec une soi-disant SEP bénigne, les symptômes inapparents, comme la fatigue, la douleur, la dépression, et le dysfonctionnement cognitif, peuvent être identifiés et interférer avec les activités de la vie quotidienne des patients encore ambulatoires [19; 149]. Il est difficile de comparer les résultats entre les études. Une autre difficulté vient du fait que les patients SEP Bénigne échappent souvent à une attention neurologique [347]. Les auteurs ont analysé le groupe de tous les patients (221) soupçonnés de SEP dans la région du sud de la Basse-Saxe (en Allemagne). Ils ont comparé ce groupe avec les 1837 cas recueillis dans toute l'Allemagne principalement dans les hôpitaux participant à un programme épidémiologique national consacré à la SEP. Dans cette série de cas basée sur une région géographique, plusieurs cas n'avaient jamais consulté dans un hôpital ou dans un département externe. Bien que la durée moyenne de la maladie était plus longue dans la cohorte de Saxe (12,1 ans) que dans la cohorte hospitalière (10,5 ans), le pourcentage des patients sans restriction ou à une restriction minimale au moment de l'enquête était de 52% dans la cohorte de Saxe comparativement à 26% dans la cohorte de l'hôpital national. Un autre point mérite un commentaire. C'est toujours difficile, sinon risqué, de classer un individu dans la catégorie SEP bénigne, on ne sait pas si la SEP va rester bénigne des années après. Ceci est illustré par les courbes de survie, qui montrent une diminution régulière de la proportion des individus qui restent encore sans déficit physique au fur et à mesure que la durée de la maladie augmente. Ceci est également illustré par des analyses comparatives à long terme de séries d'une population donnée de patients atteints de SEP [276 ; 172 ; 392].

Les études d'histoire naturelle ont identifié une sous-population de patients atteints de sclérose en plaques (SEP) présentant un cours évolutif favorable de la maladie, défini comme " SEP bénigne " [275 ; 252]. La prévalence déclarée de cet sous-ensemble particulier de patients est largement variable à travers la littérature (6-64%) [361]. Cette variabilité peut être expliquée au moins partiellement en considérant les différences en termes de définitions de «bénignes» et de

la conception de la population d'étude. Tout d'abord, la définition la plus commune de «bénigne» est un score EDSS ≤ 3 à 10 ans après l'apparition de la maladie [362 ; 150]. Mais certains auteurs ont proposé de réduire le seuil d'EDSS à un score ≤ 2 , diminuant ainsi le pourcentage de patients bénins inclus. Dans bon nombre d'études, les patients bénins ont été inscrits 10 ou 20 ans après l'apparition de la maladie [150 ; 340 ; 183]; Sans qu'ils soient réellement vus ou suivis dès le début. L'inscription rétrospective des patients empêche la détermination exacte de la durée de la maladie et peut conduire à une large gamme de patients «bénins» (19-54,3%). Adopter un statut final de «au moins» 10 et 20 ans après l'apparition de la maladie pourrait offrir une meilleure valeur prédictive du pronostic à plus long terme. En outre, Les cohortes hospitalières peuvent être biaisées vers plus de formes de maladies graves par rapport aux cohortes basées sur la population [183], mais les études sur une maladie bénigne ne confirment pas cette observation [362 ; 150 ; 340]. Environ la moitié des patients classés comme SEP «bénigne» à un moment donné de la maladie ne sont plus dans cette catégorie lors de la réévaluation 10 ans plus tard. Dans l'ensemble, la majorité des auteurs considèrent que le chiffre de 30% est une estimation raisonnable de la proportion des formes bénignes dans la SEP. Compte tenu de l'importance d'un traitement précoce chez les patients atteints de SEP, Y compris de SCI [196 ; 137], il est particulièrement important d'identifier les patients qui n'auraient vraisemblablement pas d'effets favorables du cours évolutif de la maladie en l'absence de thérapie.

Comparée aux données de la littérature, la SEP dite " bénigne" est relativement beaucoup moins fréquente dans notre série, toutefois la durée moyenne de l'évolution reste relativement courte, de l'ordre de $8,52 \pm 6.70$ ans, et beaucoup de patients (399 soit 53.84% du total de notre cohorte) ont encore un score EDSS compris entre 0 et 3 mais avec une durée d'évolution de la maladie depuis le début des symptômes n'atteignant pas encore 10 ans. Il est fort possible qu'un grand nombre de ces patients ne s'aggraveront pas et n'auront pas un score de handicap dépassant 3 points sur l'échelle de Kurtzke après plus d'une dizaine ou une quinzaine d'années, d'autant plus que les thérapies immuno actives de deuxième et de troisième ligne sont actuellement disponibles dans notre pays.

Nous avons comparé le pourcentage de SEP bénigne en fonction des différentes données de la littérature en tenant compte de la définition de la SEP bénigne et du nombre de patients inclus dans l'étude. Le taux de SEP bénigne est très variable et varie de 6 à 64% selon une revue de la littérature [361]. Dans un bon nombre d'études le taux de SEP bénigne est moins de 15% : 7.2% en Ecosse [403], 15% en Hongrie [298], 6% en Italie [327]; 14% en Iran [204]. Au Maghreb, très peu d'études ont été faites sur la SEP, en **Tunisie** le taux de SEP bénigne a été estimé à **31.5%** d'après une étude multicentrique portant sur 437 cas [405], alors qu'au **Maroc**, la SEP bénigne n'a concerné que **16 %** des patients dans l'étude multicentrique incluant 460 patients [18], *tableau 22*. Si la SEP bénigne semble être peu fréquente (**~10%**) dans notre cohorte (741 cas); on peut donc supposer que nos patients souffrent d'une forme rapidement évolutive avec un phénotype sévère. Nous nous sommes donc intéressés aux formes malignes de SEP qui seraient plus fréquentes dans notre série.

Tableau 22 . Tableau comparatif de la SEP bénigne en fonction de différentes données de la littérature

Auteurs	Effectif (n)	Etude	Pays	Définition SEP B	SEP B (%)
McAlpine D et al.(1961)	241	Prospective (histoire naturelle)	UK	1	32
Leibowitch et M (1970)	266	Histoire naturelle	Israël	1	20.7
Riser et al.	203	Histoire naturelle	France	1	15.3
Boudouresques et al.(1979)	228	HN	France	3	35.6
Kurtzke et al. (1977)	234	HN	USA	2	20.1
Sheperd et al. (1979)	557	HN	Ecosse	1	7.2
Poser S. et al. (1982)	2057	Multicentrique	Allemagne	4	21.9
Laeur et Firnhaber (1987)	363	Rétrospective	Allemagne	2	19
McDonnel, Hawkins (1998)	280	HN	Irlande	6	20
Amato et al. (1999)	62	Population	Martinique	7	19.4
Krisztina et al. (2001)	248		Hongrie	8	15
Perini et al. (2001)	500	Génétique	Italie	9	6
Benedikz et al. (2002)	372	HN	Island	10	64
Kalanie et al. (2003)	265	HN	Iran	11	14
Barka et al. (2012)	202	Hospitalière	Algérie		-
Araqi-Houssaini et al. (2014)	460	Multicentrique	Maroc	IP<0.2	16
Sidhom et al. (2014)	437	Multicentrique	Tunisie	5	31.5
Notre étude (2016)	741	Hospitalière	Algérie	5	10.25

SEP Bénigne. Données de la littérature et définition de la SEP bénigne en fonction des études. n= nombre de cas ; 1= pas de restriction de l'activité professionnelle ou domestique mais pas nécessairement libre de symptômes après 10 ans d'évolution de la maladie ; 2= EDSS 0-2 après au moins 10 ans d'évolution ; 3= peu invalidante après plus de 10 ans d'évolution ; 4= index de progression $IP \leq 2$ sur une période de 5 ans d'évolution ; 5= EDSS ≤ 3 après au moins 10 ans d'évolution ; 6= EDSS < 3 au moins 10 ans après le début ; 7 = EDSS < 3 Après au moins 10 ans d'évolution ; 8= EDSS 0- 3 ; 9=EDSS ≤ 3 avec examen neuropsychologique normal après 15 ans d'évolution ; ;10= EDSS < 4 après 15 ans d'évolution ; 11= EDSS ≤ 3 après 10 ans d'évolution ou EDSS ≤ 2 après 5 ans d'évolution.

9.5. SEP agressives ou malignes

Les définitions de la SEP agressive ont été vagues ou ambiguës, en raison de l'utilisation de différents paramètres d'évaluation des critères de l'incapacité. Le terme commun à toutes les définitions est l'acquisition d'invalidité anticipée, inattendue suivie de rechutes fréquentes (souvent

avec une résolution incomplète) et une maladie hautement active observée sur l'IRM. De façon pragmatique, une SEP agressive a été définie comme n'importe quel type de SEP qui est associé à des poussées graves répétées avec une accumulation rapide du handicap (ou plus simplement, 'SEP rapidement progressive'). Parfois, le terme de SEP «maligne» a été utilisé pour décrire les phénotypes agressifs de la SEP, mais c'est un autre terme ambigu qui, malgré une large utilisation, peut avoir une signification différente selon les auteurs. De plus, 'malin' peut signifier une activité de maladie imparable, alors que le terme «agressif» souligne que cette forme de SEP peut être toujours traitable. De nombreux auteurs réservent le terme de SEP maligne pour les formes fulminantes de la maladie qui se détériorent rapidement dès le début, pour être presque monophasique, et entraîner la mort en quelques mois à quelques années. Un tel exemple, est la variante de SEP de Marburg, qui est classiquement caractérisée par des lésions extensives et /ou nécrosantes avec un effet de masse. En effet, la variante de Marburg est peut-être la maladie la plus grave dans le spectre SEP agressive.

D'autres groupes ont utilisé les termes « malins » ou « agressifs » indifféremment. En 1996, la National Multiple Sclerosis Société (NMSS) des états unis d'Amérique, en définissant les sous-types cliniques de la sclérose en plaques en forme rémittente-récurrente, rémittente secondairement progressive, progressive primaire et progressive récurrente [252], une définition de la maladie maligne a également été incluse, à savoir: «maladie avec une évolution rapidement progressive, entraînant un handicap important dans de multiples systèmes neurologiques ou la mort dans un peu de temps après l'apparition de la maladie " [252]. Fait intéressant, malgré l'accent récent (et croissant) sur le dépistage précoce des patients atteints de SEP agressive, la définition originale de la SEP maligne n'a pas été modifiée par le NMSS Advisory Comité dans sa dernière publication en 2014 [254].

Un groupe d'auteurs [146] a décrit la SEP maligne comme une accumulation du handicap avec un score EDSS à 6 dans les 5 ans suivant l'apparition de la maladie. Ces auteurs ont également différencié les sous-types de SEP maligne chez 487 patients, seulement 10% avaient une SEP maligne, et ces patients pourraient être davantage divisés en malins transitoires ou malins soutenus sur la base de savoir si les rechutes ou la progression soutenue ont représenté la principale contribution au statut d'invalidité. Les patients plus âgés et les fumeurs étaient plus

susceptibles d'atteindre le statut d'une maladie maligne soutenue ; à l'inverse, les patients plus jeunes atteints de poussées du tronc cérébral étaient plus susceptibles d'être considérées comme atteints d'une SEP maligne transitoire. Cette étude, par conséquent, a identifié les caractéristiques cliniques spécifiques des patients chez qui l'opportunité d'une intervention thérapeutique pourrait faire la différence.

Une étude plus récente a élargi la définition de la SEP agressive pour inclure trois sous-groupes (A1-A2-A3) basés sur le score EDSS et le temps de développer une SEP progressive secondaire [283]. Les patients atteints de SEP A1 ont atteint 6 points sur le score EDSS de Kurtzke dans les 5 ans suivant l'apparition de la SEP, les patients avec SEP A2 ont atteint 6 points à l'âge de 40 ans et les patients avec SEP A3 ont développé une SEP SP dans les 3 ans après un début rémittent. Une étude canadienne [384] portant sur une base de données de 5 891 patients a trouvé que 5,5% ont rempli les critères de SEP A1, 14% de SEP A2 et 4% de SEP A3. Ces auteurs étaient étonnés de constater que 74,5% des patients atteints de SEP A1 et 92,8% des patients atteints de SEP A2 avaient une maladie à début récurrent. Ces auteurs ont conclu que les SEP agressives pourraient être identifiées dans 4 à 14% des patients, selon la définition utilisée, et que la majorité de ces patients avaient une SEP à début récurrent et étaient donc toujours susceptibles de bénéficier d'un traitement spécifique utilisant des immunomodulateurs, immunosuppresseurs ou des thérapies immuno-ablatives.

Une autre définition de la SEP agressive a été utilisée pour identifier les candidats admissibles pour un traitement immuno-ablatif suivi d'une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques (TaCSH). Considérés comme atteints d'une SEP «très active», ces patients présentent un risque accru de mauvais pronostic. Cette définition englobe l'échec du traitement conventionnel pour lutter contre la maladie, des poussées fréquentes et sévères (invalidantes) et une activité à l'IRM (nouvelles lésions T2 ou lésions rehaussées par le gadolinium [385] . Le groupe de patients considéré pour ce type de traitement est souvent également limité par l'âge, le niveau de handicap (C'est-à-dire le score EDSS), et le temps écoulé depuis l'initiation de leur premier traitement.

Certains auteurs [384] pensent que bon nombre des définitions précédentes sont trop restrictives et manquent de sensibilité. Trop souvent, ces critères ne permettent pas d'identifier les patients à risque qui devraient bénéficier d'un traitement potentiellement utile, mais

agressif avant qu'une incapacité permanente et importante ne soit engagée. Il n'existe pas de consensus sur la vitesse de progression ou du degré suffisant de handicap pour une SEP agressive, mais on peut supposer que l'obtention d'un score EDSS de 6 points représente probablement une limite supérieure au-delà de laquelle le rapport bénéfice / risque Pour un traitement agressif est défavorable. La plupart de ces patients seraient bien dans la phase progressive secondaire de leur maladie. Certains ont fait valoir qu'un score EDSS de 4 points chez les patients atteints de SEP récurrente (SEP RR) est déjà un indicateur fort de la progression de la maladie, et même en empêchant la survenue de nouvelles poussées le cours évolutif de la progression ne change probablement pas [80].

Les mêmes auteurs [384] suggèrent que les SEP agressives peuvent être définies comme SEP RR avec une ou plusieurs des caractéristiques suivantes:

- Score EDSS de 4 après 5 ans d'évolution depuis le début.
- Des poussées multiples (deux ou plus) avec une résolution incomplète au cours de la dernière année.
- Plus de deux examens IRM montrant des nouvelles lésions T2 ou des lésions rehaussées par le gadolinium malgré le traitement
- Aucune réponse à la thérapie avec un ou plusieurs traitement de fond pour une durée de traitement d'au moins 1 an.

Identification de la SEP agressive ?

Les données tirées des études d'histoire naturelle fournissent des informations précieuses sur les facteurs de mauvais pronostic présents lors de l'apparition de la maladie ou pendant le suivi qui pourraient aider à identifier les patients présentant un risque de maladie agressive (**encadré 2**). Ces facteurs comprennent le sexe masculin, l'apparition de la maladie à un âge plus avancé que la moyenne, une déficience cognitive et des poussées multifocales impliquant des systèmes moteurs, cérébelleux et / ou sphinctérien. Les caractéristiques des poussées peuvent fournir des informations pronostiques supplémentaires lorsque la gravité et le degré de récupération sont évalués. L'IRM fournit également des marqueurs importants pour le pronostic à la fois lors du début et du suivi de l'activité de la maladie. Bien que utiles, les mesures actuelles de l'IRM n'ont pas encore été déterminantes pour distinguer un modèle agressif de la maladie en l'absence d'information clinique simultanée, soit au début ou au cours de l'évolution de la maladie (**encadré 2**). Une étude récente sur les

patients atteints de sclérose en plaques maligne "SEP M" (score EDSS 6 en cinq ans d'évolution) a été réalisée au Brésil [168]. Le profil clinique et la progression de la maladie ont été analysés dans une cohorte de 293 patients. Vingt-cinq des patients (8,53%) avaient une SEP M et étaient comparés aux 268 restants (91,47%). Un âge plus élevé à l'apparition de la maladie, des intervalles plus courts entre les premières poussées et un nombre élevé des poussées au cours des deux premières années de la maladie étaient communs dans la SEP maligne. Ces résultats pourraient servir de facteurs pronostiques lors de la prise de décisions thérapeutique, selon ces auteurs.

- Nous avons comparé nos résultats (113 cas de SEP maligne soit 15.25% des cas) avec certaines données de la littérature (*voir tableau (23) comparatif SEP M*). Dans la série américaine de 487 cas [146] le pourcentage de SEP maligne est aux alentours de 10 % (8.62% de cas de SEP maligne soutenue c'est-à-dire sans rémission et 12.11 % de SEP maligne transitoire avec rémission). Une étude brésilienne récente publiée en 2017 [168] a trouvé 8.53% des cas de SEP maligne parmi une cohorte de 293 patients atteints de SEP. En revanche en Afrique du nord et plus particulièrement au Maroc le taux de SEP maligne a été estimé à 20% d'après une étude multicentrique comprenant 460 patients atteints de SEP [18] et aussi dans notre cohorte de 741 cas de SEP dont 15.25% remplissaient les critères de la définition de la SEP maligne. Ce phénotype sévère de SEP est probablement en rapport avec des facteurs génétiques propres à notre population ; des facteurs liés à l'environnement pourraient également jouer un rôle de facteur déclenchant de la maladie. Un autre facteur, non négligeable, et d'un grand intérêt, de notre point de vue, est le traitement de fond (surtout les médicaments immuno actifs de deuxième ligne qui n'étaient pas disponibles dans notre pays ; certains d'entre eux n'ont été introduits que récemment). Notre souhait est de disposer des médicaments extrêmement actifs sur les formes sévères de la SEP afin que nous puissions contrôler la phase inflammatoire de la maladie et empêcher ou retarder la survenue du handicap fonctionnel sévère chez les patients atteints de SEP. Nous avons constaté qu'un pourcentage non négligeable de jeunes patients a été confiné au fauteuil roulant.

Encadré 2 : Les facteurs qui pourraient suggérer une SEP agressive

1. Caractéristiques cliniques

1.1 .Données démographiques

- Sexe masculin (Kantarcy et al. 1998 ; Tremlett, et al. 2006)
- Âge de début tardif (> 40 ans), (Confaveux et al. 1980, Held, U. et al.2005)
- Afro-Américain (Cree et al. 2004 ; Jeannin, et al. 2011)
- Afro-latino –Américain (Correale, J. et al. 2014)
- Nord africains (Kurtzke et al 1998 ; Debouverie et al. 2007, Jeannin et al. 2007 ; Lebrun et al 2008 ;Araqi- houssaini et al. 2014 ; Sidhom et al. 2017)

1.2. Gravité de rechute

- changement du score EDSS de ≥ 1 point , de ≥ 2 points sur n'importe quel système fonctionnel individuel, ou \geq changement de 1 point sur deux systèmes fonctionnels
- avoir recours aux corticoïdes
- Hospitalisation

1.3. Type de la poussée

- Multifocale (Amato, M. P. et al. 1999 ; Bergamaschi, R. et al. 2001)
- Récupération partielle ou incomplète (Scott, T. F.2010 ; Trojano, M. et al. 1995)
- La poussée affecte le système moteur, (Weinshenker, B. G. et al. 1989 ; Atkins, H. L. et al. 2013 ; Correale, J. et al . 2014) le système cérébelleux, (Amato, M. P. et al. 1999 ; Weinshenker, B. G. et al. 1996 ; Phadke, J. G. 1990) le système sphinctérien (Amato, M.P. et al. 1999 ; Citterio, A., et al. 1989 ; Langer-Gould, A. et al. 2006) ou les fonctions cognitives (Zarei, M., et al. 2003)

1.4. Fréquence des poussées

- Poussées fréquentes dans les 2 à 5 premières années (Weinshenker, B. G. et al. 1989 ; Ebers, G. C. 2005 ; scalfari et al. 2010)
- intervalle inter poussée court (Trojano, M. et al. 1995 ; Weinshenker, B. G. et al. 1991)

1.5. Cours de maladie

- Accumulation rapide d'invalidité, p. Score EDSS de 3,0 en 5 ans, avec des rechutes superposées (Weinshenker, B. G. et al. 1989)

2. Caractéristiques de l'IRM

2.1 Au début

- Taux élevé de lésions T2 (Rudick, R. A. et al 2006 ; O'Riordan, J. I. et al 1998)
- Plus de deux lésions rehaussées par le gadolinium (Rudick, R. A. et al 2006 ; Kappos, L. et al 1999)
- Présence de lésions T1 ('trous noirs') (Tomassini, V. et al 2006)
- Atrophie discernable précoce (Kornek, B. et al. 2003 ; Lukas, C. et al 2010)
- Lésions infratentorielles (Sailer, M. et al. 1999)

2.2. Au cours de l'évolution

- Présence de nouvelles lésions T2 (Prosperini, L., et al. 2009 ; Rio, J. et al.2008)
- Une ou plusieurs nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium (Prosperini, L., et al. 2009 ; Rio, J. et al.2008)

Tableau 23 .comparaison des formes malignes de SEP avec les données de la littérature

Auteurs	Pays	Effectif	Pourcentage
	Tunisie		
Araqi-Houssaini et al. (2014)	Maroc	460	20%
Notre étude	Algérie	741	15.25%
Hampshire-Araújo (2017)	Brésil	293	8.53%
Roxburgh et al. (2005)	Europe	-	12%
Gholipour et al. (2011)	USA	487	10% (8.62% : SEP maligne soutenue, 12.11% : SEP maligne transitoire)

10. Analyse comparative entre les différentes formes cliniques

Les raisons pour lesquelles la progression peut commencer « de novo » ou après une période d'épisodes neurologiques restent largement inexpliquées. Cela a conduit beaucoup de neurologues à considérer la SEP progressive comme une entité distincte des autres formes de la maladie. Cependant, l'étude des données disponibles dans la littérature, comme celles de l'histoire naturelle de la SEP dans la cohorte de Lyon, et les données d'autres études, permettent de donner une preuve clinique pour reconsidérer cette hypothèse. Confavreux et Compston [78] ont mis en avant une hypothèse, qui suggère que l'émergence de la phase progressive de la SEP (soit SP ou PP) est juste un effet de l'âge chronologique et que les différents stades de handicap sont atteints sur un calendrier prédéfini, pas influencé par des rechutes, à savoir que SEP PP est seulement une SEP RR dans laquelle la phase récurrente est passée inaperçue. Essentiellement, les auteurs développent cette hypothèse sur la base de l'observation que, dans leur base de données, l'âge moyen des débuts de la SEP SP et SEP PP était approximativement le même. La même relation est également plus ou moins vraie pour la série Canadienne de London, Ontario [224]. Il y a, cependant, deux raisons pour se poser la question sur cette sérieuse hypothèse. Tout d'abord, dans la série Française [78 ; 80], le plus puissant prédicteur de l'âge pour atteindre les différents jalons d'invalidité pour les patients atteints de SEP rémittente était l'âge d'apparition clinique. Par conséquent, au moins dans la SEP-RR, il est très clair que l'âge chronologique est sans conséquence et il n'y a pas de calendrier prédéfini. L'invalidité dépend du début des rechutes au fil du temps. Aussi, la même observation n'a pas été absolument vraie pour la très large série de Vancouver, en Colombie Britannique [441 ; 444], dans laquelle l'apparition de la SEP SP suivait le début de SEP PP de 8 ans, et ce, malgré qu'elle ait débuté une décennie plus tôt. Par conséquent, de ces deux considérations, la coïncidence de l'âge d'apparition dans la série française pour les SEP PP et SEP SP semble susceptible d'être juste que - une coïncidence. Il est possible que le mauvais pronostic à long terme pour les SEP non traitées (qui est souvent supposé) puisse être surestimé.

Puisque les symptômes initiaux de la SEP rémittente se résolvent habituellement sans séquelles résiduelles et de nombreux patients finissent par développer progressivement un déclin progressif, la pertinence à long terme des rechutes cliniques a été mise en doute

[253]. La possibilité de modifier l'évolution de la maladie, par la réduction des rechutes, suggère que les rechutes peuvent être importantes dans le cadre général de la SEP. Beaucoup d'épidémiologistes se penchent vers l'hypothèse nulle, à savoir que les rechutes sont d'une pertinence limitée dans la compréhension de la progression de la SEP [244 ; 189]. Même si les données recueillies avec soin ont montré la prédiction du phénotype des rechutes (gravité, fréquence, etc.), ces données doivent être conciliées avec d'autres études montrant soit un impact minimal ou aucune valeur prédictive des rechutes. Les différences dans la conception de l'étude sont une explication probable pour des conclusions disparates. La controverse se concentre sur la phase progressive secondaire (SEP SP) soit ou non Inflammatoire [393]. L'invalidité peut résulter en grande partie des rechutes clairement définissables (qui sont des événements inflammatoires) qui soit produisent des lésions invalidantes ou mettent en scène le processus de dégénérescence secondaire. Cependant, la prévention des rechutes peut avoir un minimum de bénéfice à long terme si la plupart des incapacités n'est pas pathologiquement liée à ces événements cliniques.

Il y a consensus sur le fait que les lésions provoquant des symptômes classiques aigus sont inflammatoires et sont souvent corrélés avec une évolution de la lésion IRM. Le nombre de lésions aiguës à l'IRM est fortement associé à des événements cliniques et avec des résultats à long terme [415 ; 128]. Les lésions de la substance blanche sur l'IRM sont en corrélation avec la démyélinisation. Les transections axonales et les cicatrices gliales trouvées pendant les multiples phases de la formation de la lésion, suggérant que les processus inflammatoires plutôt que dégénératifs peuvent être le facteur le plus important du handicap dans la SEP.

L'invalidité qui s'est accrue progressivement dans le contexte de rechutes aiguës ne semble pas être triviale. Une étude de patients atteints de SEP a montré que durant les 5 premières années de la maladie, 8% des patients étaient gravement handicapés. Ces patients ont présenté une détérioration des fonctions neurologiques par étapes récurrentes [146]. Les poussées avec une récupération incomplète dans la première décennie de la maladie sont plus susceptibles d'être suivies par des poussées également invalidantes et une accumulation rapide du handicap [295; 398; 309]. Même avec les nouveaux traitements de la SEP, 10 à 15 ans après l'apparition de la maladie, environ un tiers des

patients sont handicapés et ceux qui ont la maladie la plus agressive tendent toujours à avoir des poussées [395]. Même si la mauvaise récupération des poussées marque simplement une transition vers une forme plus progressive de la maladie, l'évènement inflammatoire de la poussée elle-même semble important [251].

Une étude récente d'autopsie a montré que la moyenne de la présumée pathologie de la substance blanche corrélative à cette transition survient plusieurs années, en passant d'une prédominance de l'inflammation aiguë des plaques aux plaques inactives ou "plaques de combustion" [138]. Un autre type de transition vers la SEP SP semble se produire dans le cortex (SG), en tant qu'inflammation sous-piale [263].

10.1- Etude comparative entre la SEP RR et la SEP SP

Dans notre étude, nous avons comparé la SEP rémittente récurrente et la SEP secondairement progressive. Nous avons trouvé des similitudes dans la distribution des symptômes initiaux durant la phase poussée – rémission, le degré de récupération après la première poussée et le délai entre les deux premières poussées sont peu différents dans les deux populations. L'âge de début de la maladie est strictement le même dans les formes à début rémittent- récurrent (tableau 1 fig 1A). Cela est en parfait agrément avec les résultats performée de la cohorte de Lyon [78] et avec d'autres séries [130 ; 240 ; 348 ; 288 ; 89 ; 223]. Par contre les deux populations de la SEP secondairement progressive et rémittente - récurrente , dans notre cohorte, différent clairement dans la durée de la maladie, qui est deux fois plus longue dans la SEP progressive secondaire que dans le groupe SEP rémittente récurrente (tableau 15a). Ceci a été déjà démontré par d'autres auteurs [82; 348 ; 445] qui sont arrivés aux mêmes conclusions. En se basant sur cela, il a bien été démontré que les patients présentant une SEP rémittente - récurrente vont développer une phase progressive suivant une courbe essentiellement linéaire [274 ; 82]. Le taux de conversion à la phase progressive est de 2 à 3% par année [451] et l'âge médian à la progression secondaire peut être estimé par la technique de Kaplan - Meier à environ 19 ans [12 ; 302 ; 112; 451]. Autrement dit, quand la durée d'évolution de la maladie est plus longue au moment de l'enquête, la proportion de cas classés SEP secondairement progressive est plus importante comparés à ceux classés SEP rémittente récurrente. Malgré que les phases rémittente – récurrente et secondairement progressive représentent clairement deux stades cliniques de la même maladie. Cet argument est en faveur de l'hypothèse que la SEP

secondairement progressive est une SEP rémittente récurrente qui a eu « le temps de vieillir » [82].

Il a été récemment démontré que l'accumulation par étapes du handicap lié aux rechutes cliniques contribue au profil phénotypique de la plupart des patients devenus invalides au cours des 15 premières années de SEP RR, avec environ 35% des patients atteignant EDSS 3.0 ou plus et 20-25% atteignant EDSS 4.0 ou plus [395]. Le développement progressif de la SEP peut être considéré comme un processus transitoire de plusieurs années plutôt que le phénomène «tout ou rien» se produisant dans des phases distinctes.

10.2-Etude comparative entre SEP PP et SEP PR

Nous avons aussi comparé les deux formes de SEP initialement progressive. Par définition la SEP progressive à rechutes et la SEP progressive sont des formes distinctes de la maladie : elles partagent un début progressif mais diffèrent dans les poussées superposées qui se voient dans la forme progressive récurrente mais pas dans la SEP progressive primaire [252]. Parmi les 175 patients avec une SEP initialement progressive de notre cohorte 98 (56%) ont présenté des rechutes distinctes au cours de la progression, parfois plusieurs années après le déclenchement de la maladie, classés ainsi dans la catégorie des formes progressives à rechutes [252]. Parmi les 282 patients des séries de London, Ontario (Canada) avec une étape initiale progressive [90 ; 223], 28% pourraient être qualifiées comme SEP progressive récurrente, 50% des poussées surviennent les 10 premières années, et à des intervalles allant jusqu'à 20 ans ou plus depuis le début, pour l'autre moitié. Les poussées n'étaient pas fréquentes et la majorité des patients n'ont eu qu'un seul épisode. Le retentissement fonctionnel était généralement léger avec un bon rétablissement.

Dans notre cohorte, l'âge médian au début de la maladie est apparu plus tôt dans la SEP progressive récurrente que dans les cas de SEP progressive primaire (32.46 versus 37.96 ans, $p = 0.00069$). Malgré que cela est la seule différence observée en comparant les deux formes de SEP selon les caractéristiques cliniques démographiques, tels que le sexe et les symptômes initiaux de la maladie, une tendance similaire pour l'âge de début était trouvée dans les séries de London, Ontario [223] et dans la série de Lyon [82]. Dans nos séries, les taux dans lesquels le handicap irréversible a progressé, calculés du début de la SEP ou à partir

d'un score EDSS donné, étaient essentiellement similaires dans les deux formes de SEP initialement progressive. Dans les deux cas, le temps de survie médian du début de la SEP pour atteindre un EDSS4, EDSS6, et un EDSS ≥ 7 était respectivement 3, 5 et 7 ans pour la forme progressive à rechutes ; dans la forme progressive primaire il était à 2, 3 et 5 ans ([tableau 15 b](#)). En prenant l'EDSS 4 comme ligne de base, les temps médian pour atteindre un EDSS6 et un EDSS7 étaient respectivement de 1 et 4 ans pour la forme progressive récurrente, et 2 et 4 ans pour la forme progressive primaire. De l'EDSS 6, le temps médian pour atteindre l'EDSS 7 était de 2 ans dans les deux formes. En comparant notre cohorte avec celle de Lyon [\[82\]](#), l'âge de début de la SEP progressive récurrente et progressive primaire survient plus tôt dans notre série : 32.46 et 37.96 ans versus 37 et 41 ans (série de Lyon). La comparaison de la courbe de survie avec celle de la cohorte de Lyon ou le temps de survie médian du début de la SEP pour atteindre un EDSS 4 , EDSS6 et un EDSS7 était respectivement de 0, 7 et 13 nous amène à déduire que l'évolution vers le handicap irréversible s'est faite beaucoup plus rapidement dans notre cohorte par rapport à celle de Lyon , constituant ainsi un argument supplémentaire plaidant en faveur de la sévérité de la maladie dans notre cohorte . Dans la série de London, Ontario, le temps de survie médian du début de la SEP pour atteindre un EDSS3, EDSS6, EDSS8 et EDSS10 était de 3, 8, 18 et 35 ans, les deux formes de SEP étaient progressive primaire et progressive à rechutes [\[90 ; 223\]](#). Il n'y avait pas de différence discernable entre ces deux formes quand les calculs étaient faits de la cession EDSS3 pour atteindre un EDSS6, EDSS8 et la mort [\[223\]](#). Tous ces résultats indiquent que la SEP PP et PR sont, d'un point de vue clinique, essentiellement les mêmes, il est donc plus approprié de réunir ces deux formes dans une seule catégorie avec une étape initiale progressive avec comme seule différence les poussées superposées. La confusion occasionnelle entre les deux formes est le début de la maladie qui est légèrement plus tôt dans la SEP progressive avec poussées que dans la forme progressive.

10.3-SEP SP et SEP à début progressif (PP et PR):

Les variations dans le modèle clinique entre la SEP progressive secondaire et les cas avec une étape initiale progressive ont été souvent comparées. Plusieurs études ont documenté une accumulation plus rapide du handicap [\[82 ; 90 ; 444\]](#) à partir du début de la phase progressive de la maladie (ou étape d'invalidité) chez les patients atteints de SEP SP par rapport aux patients atteints d'une SEP initialement

progressive. D'autres études n'ont trouvé aucune différence, mais, fait important, aucune n'a conclu que l'invalidité est plus rapide dans la SEP à début Progressif [224 ; 393 ; 81]. La Variabilité entre ces études est probablement méthodologique et non intrinsèque à la population étudiée, car la même histoire naturelle des cohortes rapporte différentes conclusions à différents moments. Une partie de cette variabilité peut également refléter l'utilisation d'autres paramètres d'invalidité antérieurs qui sont influencés par d'autres systèmes fonctionnels et non principalement par le système pyramidal. Pour Paz Soldan *et al.* [322], La présence de la phase de rechutes cliniques avant l'apparition de la progression de la SEP accélère l'accumulation d'incapacité post progression et l'accélération plus rapide du handicap chez les patients atteints d'une SEP SP reflète probablement des mécanismes à la fois clinique liés aux poussées et des mécanismes indépendants des rechutes. Ces auteurs rapportent deux facteurs de pré progression supplémentaires qui affectent négativement le rythme de l'accumulation de l'incapacité post progression: un effet modeste de l'âge au moment de la progression et le sexe féminin. Le niveau de handicap EDSS 6 est aussi fortement influencé par les comorbidités médicales liées à l'âge des patients et par l'augmentation de la neuro dégénérescence. L'observation selon laquelle le sexe féminin a un effet délétère sur le rythme de progression apparemment contredit les longues opinions sur le pronostic dans la SEP ; à savoir, le sexe masculin serait un facteur de mauvais pronostic. Cette hypothèse repose sur une documentation importante dans la littérature qui indique que le risque de développement de la phase progressive de la maladie est plus élevé chez les hommes [206 ; 456 ; 451]. Une autre étude a également été documentée et a montré une inversion de l'effet du sexe au rythme de la progression: Les femmes ont atteint EDSS 6 à un intervalle de temps plus long que les hommes après l'apparition de la SEP mais à un intervalle plus court après le début de progression de la SEP [288]. Plusieurs études n'ont montré aucune influence des poussées surajoutées [223 ; 81 ; 451 ; 393] dans la SEP SP ou dans la SEP P.

Il est généralement admis que le phénotype des poussées initiales dans les termes des systèmes afférents versus efférents et le degré de récupération des poussées ont un effet modeste pour prédire les résultats à long terme [398]. Les poussées avec un mauvais rétablissement continuent de se produire chez de nombreux patients pendant la phase de rechute [251]. Le rôle des rechutes ultérieures dans les résultats à long terme est interrogé, car leur valeur prédictive peut

être perdue après Les deux ou cinq premières années. La différence entre ces résultats et celles des travaux les plus récents peut être dû au fait que le mode et la gravité des poussées n'étaient pas expliquée dans les études antérieures. Comme les études récentes caractérisent les rechutes plus précisément, il a été démontré que les poussées affectant le système moteur et les poussées avec rémission partielle à plusieurs moments sont associées à une progression plus rapide et dramatique [395; 322; 413]. Les méthodes d'évaluation du taux de rechutes peuvent également varier et produire des résultats différents [246]. Bien que l'importance des rechutes semble diminuer avec le temps, le nombre de patients qui développent un handicap de façon graduelle ou avec une image mixte de la perte progressive de la fonction, n'est pas trivial [395; 444].

La transition d'une forme bénigne, l'absence de progression d'une année à l'autre ou de rechutes avec séquelles, vers un cours avec une progression rapide peut se produire à tout moment dans les 15 premières années, et se fait de manière apparemment non uniforme dans environ un quart des patients [397]. Le consensus général est qu'ils sont très différents. La prépondérance féminine attendue dans une population générale de patients atteints de SEP est beaucoup réduite chez les patients souffrant de SEP à début progressif, comparés à ceux atteints de SEP rémittente – récurrente secondairement progressive (280 ; 279 ; 431 ; 90; 223). Dans la série, de Lyon [82] il y avait une tendance dans ce sens mais sans atteindre une signification statistique ($p= 0.32$).

Dans notre cohorte, cette prédominance féminine dans les formes à début progressif est également réduite ($p= 0.12$). L'âge de début de la maladie est plus tardif dans les formes à début progressif comparées à la forme progressive secondaire (34.88 versus 28.91 années ; $p= 10^{-6}$) ; l'âge des patients au moment de la progression dans la SEP SP est supérieur à celui des patients atteints de SEP à début progressif (37.05 ± 8.66 années versus 34.88 ± 10.70 ; la différence est significative avec une valeur $p= 0.028$, IC= 95%) , voir figure 54. Un début mono symptomatique est plus fréquemment observé dans la forme progressive secondaire avec une prédominance de l'atteinte supratentorielle et de l'atteinte des voies optiques. En revanche, dans les formes initialement progressive (progressive récurrente et progressive primaire), un début poly symptomatique a été observé chez 26.28% des patients versus 17.2% ($p=0.03$) ; l'atteinte médullaire est presque deux fois plus fréquente chez les patients souffrant de SEP à début progressif que chez les sujets

atteints de SEP SP ($p= 0.0037$), [voir tableau 15c](#). Le délai entre le début de la maladie et le score du handicap irréversible est plus court dans les formes à début progressif que dans la forme progressive secondaire. En tenant compte de toutes ces considérations, la majorité des cliniciens considèrent la SEP progressive primaire comme une entité distincte de la SEP secondairement progressive. Cependant, les distinctions ne sont pas forcément claires. En effet, la comparaison des cas à partir du moment où la progression est devenue évidente (au début ou après la période de rechutes) révèle beaucoup de similitudes. Dans notre série ([tableau 15c](#)), l'âge des 209 patients (SEP SP) au moment du début de la phase progressive est pratiquement similaire à l'âge de début des 77 patients atteints de SEP progressive primaire (37.05 versus 37.96 années, $p= 0.45$). Une atteinte mono symptomatique initiale est la plus fréquemment observée dans les deux formes, secondaire et à début progressif, dans respectivement 82.8% et 73.72% des cas mais le début par une atteinte multifocale a été plus fréquent dans la SEP à début progressif que dans la SEP SP (26.28% versus 17.2%, $p= 0.03$, IC= 95%). Un début mono symptomatique par une névrite optique est beaucoup plus fréquent dans la forme rémittente secondairement progressive que dans la forme à début progressif (10 % versus 2.8 % des cas, $p=0.002$). En revanche un début par une atteinte médullaire est plus souvent constaté dans les formes initialement progressives. En outre, la période de temps d'accumulation du handicap, une fois que la phase progressive de la maladie a commencé, est sensiblement la même dans la SEP SP et dans la SEP à début progressif. Le temps de survie médian calculé par la technique de Kaplan – Meier à partir d'un score EDSS4 à un EDSS 6, d'un EDSS4 à un EDSS7 ou d'un EDSS6 à un EDSS 7 est pratiquement similaire et sans aucune différence significative dans notre série de patients (SEP SP= 209 cas, SEP à début progressif = 175 cas). Le délai de passage d'un EDSS 4 à un EDSS 6, d'un EDSS 4 à un EDSS 7 est respectivement de 2 et 4 ans avec une P-value à 0.24 et 0.97. **Cela conduit à la conclusion, qu'une fois que la progression clinique a commencé, le taux avec lequel le handicap s'accumule est le même quelque- soit la forme clinique de la SEP (progressive secondaire ou progressive primaire).** Ce délai est très court dans les deux formes de la maladie de notre série et témoigne de l'évolution rapide vers le handicap majeur. Dans la cohorte de Lyon [82] le délai de passage de l'EDSS 4 à l'EDSS 6 a été de 4 ans dans la SEP progressive secondaire et 5.4 ans dans la SEP à début progressif ($p<0.001$), ceci témoigne de l'accumulation plus vite du handicap dans la forme secondaire par

rapport à la forme à début progressif et dans les séries de cas de London Ontario [90; 223], le délai de passage entre l'EDSS 4 et l'EDSS 6 est respectivement de 5.5 ans chez les 538 patients avec une SEP SP et de 9.5 ans chez les 218 cas de SEP à début progressif. Dans la cohorte de Göteborg, en Suède [382], le temps de survie médian depuis le début de la progression jusqu'à l'EDSS 6 a été de 5.2 ans pour les 162 cas de SEP SP et de 6 ans pour les 36 cas avec progression depuis le début, il n'y avait donc pas de différence statistiquement significative. Le raffinement de la théorie des processus pathologiques de la SEP en deux phases n'est pas en contradiction avec le concept « unifiant » du déclin lié à l'âge signalé dans plusieurs études. Le fait que les patients atteints de SEP SP et de SEP PP évoluent de manière similaire à partir d'un certain niveau de handicap suggère qu'un processus dégénératif sous-jacent est une composante forte de la pathologie dans les deux phénotypes de la SEP [82]. Cependant ce concept n'explique pas l'hétérogénéité dans la vaste catégorie de la SEP SP comprenant des différences dans plusieurs variables comme le taux du déclin neurologique, l'impact de l'absence ou de la présence de poussées avec ou sans séquelles, et les longues périodes de rémission.

10-4. Comparaison entre SEP à début rémittent et SEP à début progressif ou modèle à deux phases ?.

Nous avons également comparé les cas avec une SEP à début rémittent (RR = 357, SP= 209) avec les cas de SEP à début progressif (PP= 77 , PR=98), avec pour objectif la confirmation des différences démographiques et cliniques entre ces deux entités regroupant tous les patients atteints de SEP. 566 patients avaient une SEP à début rémittent récurrent et 175 cas souffraient d'une SEP à début progressif (SEP progressive primaire : PP et SEP progressive récurrente : PR) . Dans cette cohorte les délais de passage de l'EDSS 4 à l'EDSS 6 et à l'EDSS 7 et depuis l'EDSS 6 à l'EDSS 7, sont similaires. En revanche, l'âge au moment de l'acquisition du score du handicap irréversible semble être influencé substantiellement par la période initiale, l'attribution des scores EDSS de handicap irréversible survient plus tôt chez les patients atteints de SEP à début rémittent que chez les patients avec une SEP à début progressif, la différence est statistiquement significative avec une valeur $p < 0.05$ pour toutes les comparaisons (*tableau 15d*). Cependant, l'accumulation plus rapide du handicap chez les patients atteints de SEP à début progressif observée dans notre série (*tableau 15c*) est en contradiction avec les données d'autres séries [82 ; 90 ; 444]; tandis que d'autres études n'ont

trouvé aucune différence, mais, fait important, aucune n'a conclu que l'invalidité est plus rapide dans la SEP progressive primaire, [224 ; 393 ; 81]. l'âge trop tôt aux bornes du handicap observé dans notre série dans la SEP SP, comparé à celui des sujets atteints de SEP progressive (tableau 15c), reflète plus ou moins une différence significative dans le temps de survie ($p= 0.01$ pour EDSS4 , $P= 0.008$ pour EDSS6 , $p= 0.001$ pour EDSS6). En effet, comme il a été souligné, la proportion des cas à début rémittent – récurrent convertissant en progression secondaire suit une courbe linéaire durant la période de la maladie. Plus la durée de la maladie (SEP à début rémittent) est réduite et moins il y a de cas de SEP SP. Le sous-groupe des individus avec un début rémittent récurrent convertis en SEP SP, au moment de n'importe quelle inspection, est inclus dans le groupe le plus sévère de la cohorte de tous les cas à début rémittent – récurrent. La durée de la maladie a un effet sur les courbes de survie, plus la maladie dure dans le temps et plus le temps de survie est court et se rapproche de celui observé dans les cas de SEP à début progressif. Dans notre cohorte, les 209 cas de SEP SP (37% des cas de SEP à début rémittent récurrent), avec une durée d'évolution (> 12 ans), avaient un taux d'accumulation du handicap similaire avec celui des individus atteints d'une SEP à début progressif. Cette constatation a aussi été faite dans la cohorte de Göteborg en Suède, où l'accumulation du handicap était similaire dans la SEP SP progressive et la SEP à début progressif, par contre La proportion de patients avec une SEP SP (77% de tous les cas à début rémittent – récurrent) et la durée d'évolution de la maladie (>25 ans) étaient toutes les deux élevées [382]. Cependant, d'un point de vue clinique, la progression primaire et secondaire a beaucoup de points communs. Ces données observationnelles rejoignent celles relevées par Confavreux en 2006 [82] et suggèrent, que le phénotype clinique et le profil évolutif de la SEP sont âge – dépendant. La SEP rémittente – récurrente peut être considérée comme une SEP qui n'a pas eu suffisamment de temps pour se convertir en SEP SP et que la SEP SP est une SEP RR qui a « vieilli », et que les formes progressives de SEP ont été amputées de leur phase initiale rémittente- récurrente. Au niveau de la population SEP, le délai pour atteindre les bornes du handicap et les âges où ces repères sont atteints, suivent un programme prédéfini, pas évidemment influencé par les rechutes, se produisant à n'importe quel moment ou dès le début de la phase initiale, quelque-soit le phénotype. L'émergence de la phase progressive de la SEP peut être un seul effet d'âge, plutôt qu'un changement dans la pathogénie de la maladie, cela conduit à un concept

unifiant de la maladie ou la progression primaire et la progression secondaire peuvent être considérées comme semblables. Ce concept est soutenu par des observations de cas familiaux de SEP. La diversité des phénotypes cliniques dans les familles avec une SEP et la prévalence des formes familiales sont essentiellement similaires pour les cas index avec une SEP RR et les cas avec une SEP à début progressif [458 ; 369 ; 90]. D'un point de vue clinique et statistique, il existe des arguments qui favorisent les considérations de la SEP comme une seule maladie avec des phénotypes cliniques différents plutôt qu'une entité comprenant plusieurs maladies distinctes, chacune ayant une étiologie et un mécanisme différent. Cette hypothèse unitaire est assez provocatrice quand la période clinique est clairement en deux stades, une phase de poussées-rémissions qui est suivie par une progression chez la majorité des patients. De plus, l'analyse de la cohorte de Lyon a déjà montré que l'influence des variables cliniques observées en référence, ou plutôt après, dans l'accumulation du handicap irréversible, est limitée au délai depuis le déclenchement de la SEP jusqu'à l'EDSS 4 [80]. Les mêmes variables cliniques n'influencent pas l'évolution de la maladie à partir de niveau du handicap et dans les niveaux supérieurs du score EDSS. Cependant l'histoire naturelle clinique de la SEP est caractérisée par une phase initiale de durée variable, influencée par ces variables cliniques, qui procèdent indépendamment, cela suggère que quand un seuil détectable de handicap irréversible a été atteint, la maladie entre dans une phase commune ou l'accumulation du handicap qui va suivre devient un processus perpétuel, amnésique de l'histoire clinique précédente de la maladie. Fait intéressant, le phénomène amnésique est observé quand le seuil détectable du handicap irréversible est posé [80 ; 91] et que la phase des rechutes est passée ou pas [130 ; 321] et l'évidence du laboratoire pour que la neuro dégénérescence soit en place [380 ; 131 ; 123 ; 124 ; 221]. Cependant on peut déduire, qu'au début de la maladie la neuro dégénérescence est cliniquement invisible mais détectable par des techniques de laboratoire qui sont plus sensibles, plus tard la neuro dégénérescence diffuse domine et cela est exprimé par le handicap progressif et irréversible. Cela suggère que la SEP, au lieu d'être en deux phases est une phase d'un seul trouble, avec une inflammation focale récurrente et une neuro dégénérescence chronique progressive diffuse depuis le début de la maladie.

Trois études récentes [395; 322; 246] utilisant deux modèles pronostiques différents indiquent que la présence des poussées dans le cadre de la progression lente (ou SEP SP) est un facteur prédictif pire que

pour la progression lente sans poussées. Elles fournissent un raffinement des finalités au schéma global d'un processus en deux phases. Bien que nous soyons limités dans notre capacité à prévoir l'avenir individuel pour les patients, les statistiques collectives ont prouvé que le développement d'un handicap grave n'est pas un processus aléatoire, car à plusieurs moments au cours de l'évolution de la maladie, nous sommes en mesure de générer le pouvoir prédictif d'examiner le cours clinique [295; 309; 395; 397; 413]. Le modèle à deux phases a l'avantage de générer une grande image, capturant la tendance générale d'invalidité croissante avec l'âge. Il correspond bien à la tendance générale du processus immunitaire inflammatoire pour passer d'un état d'une maladie hautement inflammatoire qui est le plus souvent observé au début de la maladie, à un état moins inflammatoire vu plus tard. En avançant vers le raffinement des deux phases nous apprécions la variabilité marquée de la maladie, au moins au cours des deux premières décennies après le début, et une compréhension croissante des sous-groupes, tels que les patients ayant relativement une forme agressive de la maladie.

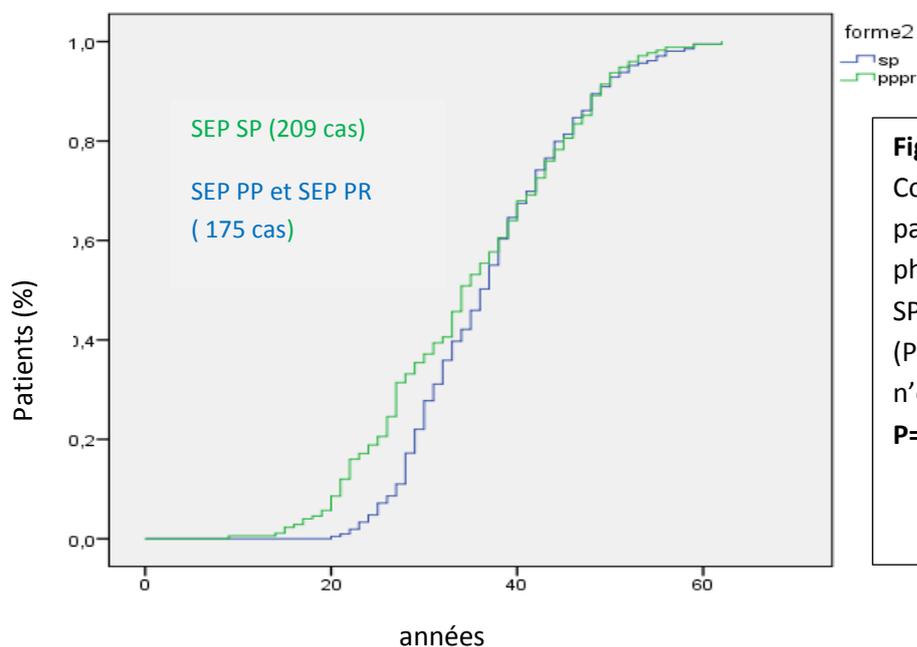


Figure 54. Log Rank .
 Comparaison entre âge des patients au début de la phase progressive de la SEP SP et de la SEP progressive (PP et PR). La différence n'est pas significative.
P=0.38, IC= 95%

IV- Conclusions et perspectives

Les données épidémiologiques concernant les patients atteints de SEP au Maghreb sont rares [28 ; 405 ; 18 ; 173]. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude mono centrique observationnelle de longue durée analysant le profil évolutif de la SEP dans les pays du Maghreb.

Dans notre travail, nous avons cherché à estimer le taux de prévalence de la SEP en 2016 et le taux d'incidence brute moyenne annuelle dans la commune de Blida sur une période de 15 ans (2002-2016). Nous avons également analysé le profil évolutif de la SEP chez 806 patients au cours de cette même période.

Plusieurs critères ont attiré notre attention et nous ont permis de considérer la SEP comme un véritable problème de santé en Algérie.

Premièrement, la SEP est probablement la première cause de handicap non traumatique chez le jeune adulte et d'âge moyen.

Deuxièmement, la prévalence de cette maladie est en nette augmentation dans notre pays. Les résultats de cette étude épidémiologique situent la commune de Blida dans une zone à haut risque.

Troisièmement, étant donné l'âge de début de la maladie, son impact est très important sur la vie familiale, sociale et professionnelle des patients. Sa prise en charge par la société reste délicate et nécessite un niveau socioéconomique incroyablement élevé avec des médicaments constituant une grande part de ses coûts.

Un autre constat est à rapporter est celui du profil évolutif qui est particulièrement sévère dans notre cohorte. Il est probablement en rapport avec des facteurs génétiques et aussi environnementaux tels que la carence en vitamine D, les infections virales (EBV), le régime alimentaire et son effet sur le micro biome, la sédentarité et probablement aussi d'autres facteurs qui restent encore méconnus.

Peu de données comparatives des différents groupes d'ethnies concernant la gravité de la SEP sont disponibles dans la littérature. Des formes particulièrement sévères de SEP ont été observées chez les Afro-Américains et les Hispano-Américains par rapport aux sujets caucasiens [449; 216 ; 304 ; 94 ; 212]. Des études sur les émigrés nord africains vivant en France ont signalé un cours plus agressif de la SEP par rapport aux sujets caucasiens [198 ; 98 ; 236 ; 404]. Au Japon la SEP semble avoir un profil évolutif moins sévère qu'en Europe [329].

Il peut aussi exister des différences dans la physiopathologie de la SEP parmi les différents groupes ethniques avec des implications sur le traitement et la prise en charge des patients.

La progression du handicap dans cette maladie se fait en deux phases indépendantes, avec une première phase qui subit l'influence de facteurs tels que l'âge, le sexe, la fréquence des poussées initiales, l'existence d'un handicap résiduel dès les premières poussées et une seconde phase qui ne semble être influencée par aucun facteur clinique. Cette démonstration a fait l'objet d'une publication originale dans la revue BRAIN [244].

En ce qui concerne ces deux phases, les résultats de notre étude sont en parfait accord avec les données de la littérature et rejoignent les conclusions de plusieurs auteurs [82 ; 244 ; 393 ; 396]

Dans la sclérose en plaques (SEP), plusieurs travaux ont montré que le niveau de handicap (moteur, cognitif, sphinctérien) est corrélé à l'atteinte axonale, liée au degré d'inflammation au sein du système nerveux central. Cependant les relations entre l'inflammation focale (qui est responsable des poussées), l'inflammation diffuse et l'atteinte axonale focale et diffuse, ainsi que leurs contributions respectives aux déficits cliniques sont ambiguës dans leur articulation.

Une hypothèse envisagée serait que l'inflammation focale survenant tôt dans l'histoire de la maladie serait un élément déterminant de l'apparition initiale du handicap mais qu'au-delà d'un seuil, la progression du handicap ne dépendrait plus de l'inflammation focale mais seulement d'un processus inflammatoire et dégénératif diffus (encore aujourd'hui sans espoir thérapeutique).

Une étude épidémiologique observationnelle en Bretagne [244] a démontré la dissociation temporelle des déterminants de la progression du handicap entre la période précoce dite phase 1 (temps entre la première poussée et un premier niveau de handicap irréversible, EDSS <3) et une période plus tardive dite phase 2 (temps entre un niveau de handicap EDSS 3 et EDSS6. Les résultats de cette étude ont montré que la phase 1 est d'une durée très variable, de quelques mois à plusieurs dizaines d'années, influencée par plusieurs facteurs tels que le sexe, l'âge au début de la maladie, la présence de séquelles après le premier événement et surtout la fréquence des poussées pendant les 2 premières années de la maladie. Pour la phase 2, sa durée était indépendante de la durée de la phase 1 et n'est influencée par aucun facteur tel le sexe, l'âge au début de la maladie, la présence de séquelles après le premier événement et surtout la fréquence des poussées pendant les deux

premières années de la maladie et même la survenue de poussées pendant la phase 2.

L'évolution du handicap dans la SEP est duale avec une première période précoce dépendante de l'inflammation focale et une seconde période probablement indépendante de l'inflammation focale. Ce concept a des implications directes sur le plan thérapeutique : instaurer des traitements efficaces agissant sur l'inflammation focale tôt dans l'histoire de la maladie, avant même l'apparition d'un handicap tout en évaluant le rapport risque/bénéfice des décisions thérapeutiques.

L'augmentation des taux de prévalence et d'incidence de la SEP classe la commune de Blida dans une zone à moyen risque ou à risque intermédiaire entre moyen et haut risque. Le phénotype de la SEP semble être particulièrement sévère dans la région de Blida. Une compréhension de l'épidémiologie de la SEP est essentielle pour émettre des hypothèses liées aux facteurs de risque génétiques et environnementaux sous-jacents. D'autres études épidémiologiques sont obligatoires. L'utilisation de méthodes cohérentes de vérification des cas, de méthodes normalisées de collecte de résultats contribueraient tous à une meilleure comparabilité des études et amélioreraient notre compréhension de l'épidémiologie de la SEP. De futures études épidémiologiques de la prévalence et de l'incidence doivent être effectuées dans plusieurs villes à travers le pays et couvrant toutes les régions d'Algérie, en tenant compte des différences ethniques, nous permettront une meilleure compréhension de la prévalence et de l'incidence de la SEP et une meilleure clarification du profil évolutif de maladie.

La sclérose en plaques a aussi connu d'énormes progrès au cours des dernières décennies en ce qui concerne l'épidémiologie, le diagnostic, la classification, et le traitement. Les critères de McDonald révisés en 2010 ont simplifié le diagnostic de la sclérose en plaques tout en augmentant la sensibilité diagnostique. Actuellement, il est possible de diagnostiquer la SEP au moment de la première présentation clinique avec l'aide d'une seule IRM cérébrale. Cela permet un traitement plus précoce des patients et retarder l'apparition du handicap. La classification de la SEP a également pour but de simplifier le diagnostic et améliorer la communication entre les médecins et les chercheurs, elle est devenue un outil incontournable dans les essais cliniques pour développer des thérapies indispensables, en particulier pour une maladie qui évolue vers la progression du handicap. Enfin, l'analyse de données à long terme des patients atteints de SEP a conduit à un changement dans les objectifs du traitement. L'objectif est désormais de faire taire l'activité de la maladie au lieu de réduire simplement le taux de rechute. Cette approche,

nous l'espérons, réduira encore davantage l'accumulation du handicap chez les patients atteints de sclérose en plaques et leur permettra une meilleure qualité de vie.

Etant donné que nous avons trouvé un profil évolutif particulièrement sévère dans notre cohorte, nous espérons que des médicaments immunoactifs de deuxième ligne ou de troisième ligne soient disponibles dans notre pays afin que nous puissions mieux contrôler l'activité de la maladie et empêcher ou ralentir l'apparition du handicap. Aussi, il est souhaitable de faire des études génétiques chez la majorité des patients atteints de SEP dans l'espoir de découvrir des gènes propres à la population algérienne tout en espérant que ces gènes soient impliqués dans les mécanismes immunitaires ayant un impact sur le traitement spécifique de la SEP.

Un registre national de sclérose en plaques nous permettra d'avoir une meilleure approche épidémiologique de cette maladie.

Annexes

Annexe 1: Score “expanded disability status scale” (EDSS) d’après Kurtzke, J.F (Kurtzke,1983).

- 0. Examen neurologique normal (degré 0 pour tous les paramètres fonctionnels (PF) ; pour les fonctions cérébrales, le degré 1 est acceptable).
- 1. Absence de handicap, signes minimes dans un PF (c'est-à-dire degré 1, à l'exclusion du degré 1 pour les fonctions cérébrales).
- 1.5. Absence de handicap, signes minimes dans plus d'un PF (plus d'un degré 1 à l'exclusion du degré 1 pour les fonctions cérébrales).
- 2. Handicap minime dans un PF (degré 2 pour un PF, les autres étant à 0 ou à 1)
- 2.5. Handicap minime dans deux PF (degré 2 pour deux PF, les autres étant à 0 ou à 1)
- 3. Handicap modéré dans un PF (degré 3 pour un PF, les autres étant à 0 ou à 1), ou handicap léger dans 3 ou 4 PF (degré 2 pour 3 ou 4 PF, les autres étant à 0 ou à 1), mais patient encore parfaitement ambulateur.
- 3.5. Patient parfaitement ambulateur, mais avec handicap modéré dans un PF (degré 3 pour un PF) et degré 2 pour 1 ou 2 PF ou degré 3 pour 2 PF, ou degré 2 pour 5 PF (les autres étant à 0 ou à 1).
- 4. Patient parfaitement ambulateur sans aide, autonome, actif environ 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un degré 4 pour un PF (les autres étant à 0 ou à 1) ou en des associations de PF de degré moindre mais dépassant les limites des étapes précédentes. Patient apte à parcourir environ 500 mètres sans aide ni repos.
- 4.5. Patient parfaitement ambulateur sans aide, actif la majeure partie de la journée, apte à travailler toute la journée ou dont l'activité complète se heurte à certaines limitations ou requérant une assistance minime, avec un handicap relativement sévère consistant généralement en un degré 4 pour un PF (les autres étant à 0 ou à 1) ou en des associations de PF de degré moindre mais dépassant les limites des étapes précédentes. Patient apte à parcourir environ 300 mètres sans aide ou sans se reposer.
- 5. Patient apte à parcourir environ 200 mètres sans aide ou sans se reposer ; handicap suffisamment sévère pour gêner les activités quotidiennes à temps plein (par exemple, inaptitude à travailler toute la journée sans précaution particulière). (Les équivalents usuels pour les PF sont de un seul degré 5, les autres étant à 0 ou à 1, ou des associations de PF de degré moindre mais dépassant généralement les limites de l'étape 4).
- 5.5. Patient apte à parcourir environ 100 mètres sans aide ou sans se reposer ; handicap suffisamment sévère pour exclure toute activité complète au cours de la journée. (les équivalents usuels pour les PF sont de un seul degré 5, les autres étant de 0 ou 1, ou des associations de PF de degré moindre mais dépassant généralement les limites de l'étape 4).

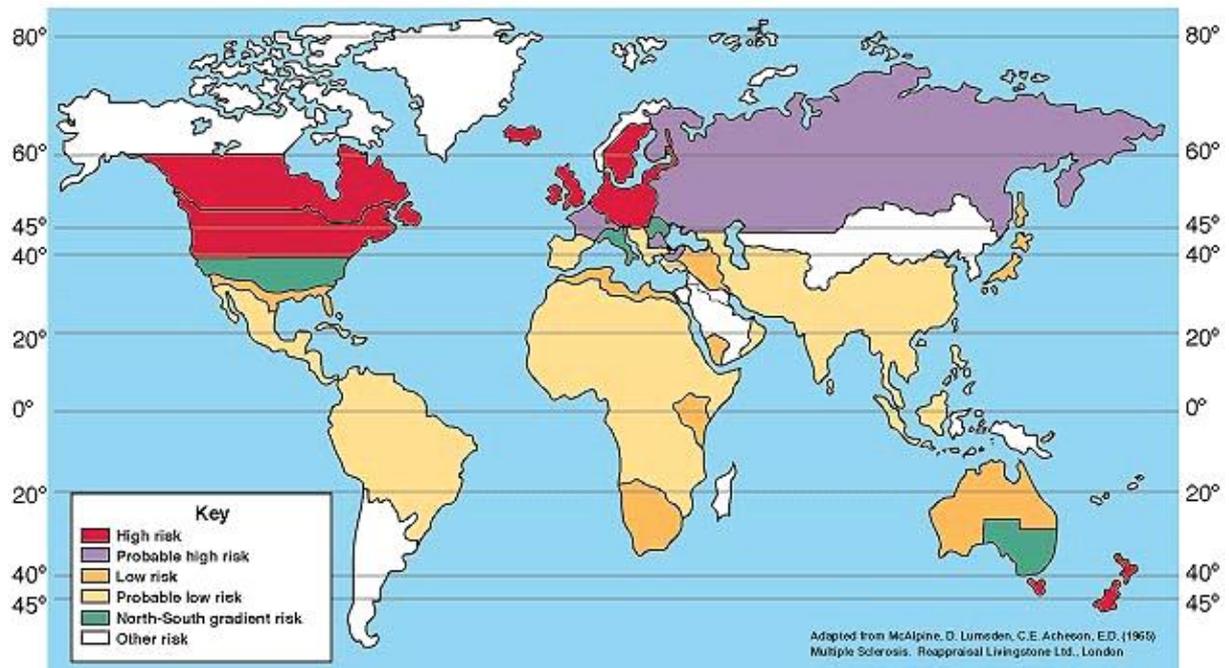
- 6. Pour pouvoir parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos, le patient a besoin d'une assistance intermittente ou constante, mais unilatérale (cane, béquille ou appareil orthopédique). (les équivalents usuels pour les PF sont des associations de PF de degré 3 ou plus pour plus de PF).
- 6.5. Pour pouvoir parcourir environ 20 mètres sans repos, le patient a besoin d'une assistance constante et bilatérale (cannes, béquilles ou appareils orthopédiques). (Les équivalents usuels pour les PF sont des associations de PF de degré 3 ou plus pour plus de 2 PF).
- 7. Même avec de l'aide, le patient est incapable de parcourir plus d'environ 5 mètres ; il est pratiquement confiné au fauteuil roulant. Il peut faire fonctionner lui-même un fauteuil standard et assurer lui-même le transfert. Dans le fauteuil, il est actif pendant environ 12 heures par jour. (Les équivalents usuels pour les PF sont des associations de PF de degré 4 ou plus pour plus d'un PF ; très rarement, PF de degré 5, uniquement pour le système pyramidal).
- 7.5. Le patient ne peut pas faire plus de quelques pas. Il est confiné à son fauteuil roulant et peut avoir besoin d'aide pour les transferts. Il peut faire fonctionner lui-même le fauteuil mais ne peut pas rester une journée entière dans un fauteuil roulant standard ; il peut avoir besoin d'un fauteuil motorisé. (Les équivalents usuels pour les PF sont des associations de PF de degré 4 ou plus pour plus d'un PF).
- 8. Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil ou promené en fauteuil roulant, mais apte à rester hors du lit une bonne partie de la journée ; encore en mesure de s'occuper de lui-même avec de l'aide. (Les équivalents usuels pour les PF sont des associations généralement de PF de degré 4 ou plus pour plusieurs PF).
- 8.5. Essentiellement confiné au lit la majeure partie de la journée ; peut encore quelque peu utiliser ses bras ; encore en mesure de s'occuper de lui-même avec de l'aide. (Les équivalents usuels pour les PF sont généralement des associations de PF de degré 4 ou plus pour plusieurs PF).
- 9. Patient confiné au lit, dépendant mais encore apte à communiquer et à manger. (Les équivalents usuels pour les PF sont des associations le plus souvent de PF de degré 4 ou plus).
- 9.5. Patient confiné au lit, totalement dépendant, inapte à communiquer correctement ou à manger/déglutir. (Les équivalents usuels pour les PF sont des associations de PF de degré 4 ou plus pour presque tous les PF).
- 10. Décès dû à la SEP.

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

<p>0 1 2 3 4 5 6 V</p>	<p><u>FONCTION PYRAMIDALE</u> Normale Perturbée sans handicap Handicap minimal Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée : monoparésie sévère Paraparésie ou hémiparésie marquée : Quadriparésie marquée : quadriparésie modérée ou monoplégie Paraplégie, hémiparésie ou quadriparésie marquée Quadriplégie inconnue</p>	<p><u>TRANSIT INTESTINAL ET URINAIRE</u> 0 Normal 1 Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses 2 Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence rare, constipation ou épisodes diarrhéiques 3 Incontinence urinaire fréquente 4 Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante 5 Incontinence urinaire 6 Incontinence urinaire et fécale V inconnue</p>
<p>0 1 2 3 4 V</p>	<p><u>FONCTION CEREBELLEUSE</u> Normale Perturbée sans handicap Ataxie débutante Ataxie du tronc ou d'un membre modérée Ataxie sévère touchant tous les membres L'ataxie ne permet pas la réalisation de mouvements coordonnés Inconnue</p>	<p><u>FONCTION MENTALE</u> 0 Normale 1 Altération isolée (n'interfère pas avec le score EDSS) 2 Diminution légère de l'idéation 3 Diminution modérée de l'idéation 4 Diminution marquée de l'idéation 5 Démence V Inconnue</p>
<p>0 1 2 3 4 5 6 V</p>	<p><u>FONCTION SENSITIVE</u> Normale Perception des vibrations ou reconnaissance des figures dessinées sur la peau seulement diminuée Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou diminution modérée de la perception des vibrations dans un ou deux membres ou diminution isolée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de position et/ou perte de la perception des vibrations dans un ou deux membres, ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps au dessous de la tête. Perte de la sensibilité au dessous de la tête Inconnue</p>	<p><u>FONCTION VISUELLE</u> 0 Normale 1 Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0,7 2 Œil atteint avec large scotome, acuité visuelle comprise entre 0,4 et 0,7 3 Œil atteint avec large scotome ou diminution modérée du champ, mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0,2 ou 0,3 4 Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité maximale (avec correction) de 0,1 ou 0,2 ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0,3 au moins 5 Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (avec correction) inférieure à 0,1 ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0,3 au moins 6 Niveau 5 plus acuité visuelle du meilleur œil de 0,3 au moins V Inconnue</p>
<p>0 1 2 3 4 5 V</p>	<p><u>FONCTION DU TRONC CEREBRAL</u> Normale Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle Nystagmus modéré ou autre handicap modéré Nystagmus sévère, faiblesse extra oculaire marquée ou handicap modéré au niveau d'autres nerfs crâniens Dysarthrie ou autre handicap marqué Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler Inconnue</p>	<p><u>AUTRE</u> 0 Pas d'altération 1 Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier) V Inconnue</p>

Annexes 2 : carte de la distribution mondiale de la SEP

World Distribution of Multiple Sclerosis



Annexe 3 : ONS –recensement de la population de la wilaya de Blida en 2008.

السكان المقيمين من الأسر العادية والجماعية حسب بلدية الإقامة والجنس ومعدل النمو السنوي (1998-2008)

Population résidente des ménages ordinaires et collectifs (MOC)
selon la commune de résidence et le sexe et le taux d'accroissement

Communes	التكوير	الإناث	المجموع	نسبة النمو	البلدية
	Masculin	Féminin	Total	Taux d'accroissement	
Blida	81523	82063	163586	1,3	البلدية
Chebli	15109	14551	29660	3,3	الشبلي
Bouinan	15998	15072	31070	2,3	بوعينان
Oued Alleug	20697	20012	40710	1,9	وادي العاتيق
Oued Yaich	44030	43101	87131	4,7	اولاد يعيش
Chrea	398	385	783	5,7	الشريعة
El Affroun	21531	20934	42465	1,2	الظفرون
Chiffa	17548	16721	34268	2,6	الشفا
Hammam Melouane	3072	3004	6076	3,0	حمام ملوان
Berkhell	15173	14231	29404	2,8	بني خليل
Soumaa	19361	18101	37461	1,8	صومعة
Mouzala	26975	25581	52555	1,6	موزالية
Souhane	131	129	260	10,1	صوحان
Meftah	33547	31431	64978	2,2	مفتاح
Oued Slama	15027	14264	29291	6,4	أولاد سائمة
Boufarik	36074	35372	71446	1,8	بوفاريك
Larbaa	42654	41165	83819	3,4	الاربعاء
Oued Djer	3320	3222	6543	2,0	وادي جر
Beril Tamou	18600	17629	36228	4,8	بني تامو
Bouarfa	18210	17700	35910	1,8	بوعرفة
Beril Mered	17608	17252	34860	5,1	بني مراد
Bougara	26069	25134	51203	1,9	بوقارة
Guerroubou	8823	8473	17297	3,8	قروبو
Ain Romana	6358	6171	12529	2,7	عين الرمانة
Djebabra	1765	1638	3403	3,4	جبابرة
Total	509602	493335	1002937	2,5	المجموع

تقدير عدد السكان لولاية البليدة من 2009 إلى 2016

ESTIMATION DE LA POPULATION DE LA WILAYA DE BLIDA DE 2009 A 2016

Communes	2 009	2 010	2 011	2 012	2 013	2 014	2 015	2 016	البلديات
Blida	165 713	167 867	170 049	172 260	174 499	176 767	179 065	181 393	البليدة
Bouarfa	36 556	37 214	37 884	38 566	39 260	39 967	40 686	41 418	بو عرفة
Total Daira	202 269	205 081	207 933	210 826	213 759	216 734	219 751	222 811	مجموع الدائرة
Bouinan	31 785	32 516	33 264	34 029	34 811	35 612	36 431	37 269	بوينان
Chebli	30 639	31 650	32 694	33 773	34 887	36 038	37 227	38 445	الشبلي
Total Daira	62 424	64 166	65 958	67 802	69 698	71 650	73 658	75 714	مجموع الدائرة
O.El Alleug	41 482	42 270	43 073	43 891	44 725	45 575	46 441	47 323	وادي العلايق
Benkhellil	30 227	31 073	31 943	32 837	33 797	34 743	35 716	36 716	بن خليل
Béni Tamou	37 968	41 677	43 677	45 773	47 970	50 272	52 685	55 214	بني تامو
Total Daira	109 677	115 020	118 693	122 501	126 492	130 590	134 842	139 253	مجموع الدائرة
Ouled Yaich	91 224	95 511	100 000	104 700	109 621	114 773	120 167	125 815	اولاد يعيش
Chr�a	828	875	925	978	1 034	1 093	1 155	1 221	الشريعة
B�ni M�red	36 638	38 506	40 470	42 534	44 703	46 983	49 379	51 897	بني مراد
Total Daira	128 690	134 892	141 395	148 212	155 358	162 849	170 701	178 933	مجموع الدائرة
El Affroun	42 975	43 491	44 013	44 541	45 075	45 616	46 163	46 717	العفرون
Oued Djer	6 673	6 806	6 942	7 081	7 223	7 367	7 514	7 664	وادي جر
Total Daira	49 648	50 297	50 955	51 622	52 298	52 983	53 677	54 381	مجموع الدائرة
Mouzaia	53 397	54 251	55 119	56 001	56 897	57 807	58 732	59 672	موزاية
Chiffa	35 160	36 074	37 012	37 974	38 961	39 974	41 013	42 079	شفاة
Ain Romana	12 867	13 214	13 571	13 937	14 313	14 699	15 096	15 503	عين الرمانة
Total Daira	101 424	103 539	105 702	107 912	110 071	112 480	114 841	117 254	مجموع الدائرة
Bougara	52 176	53 167	54 177	55 206	56 255	57 324	58 413	59 523	بوقرة
H.Melouane	6 258	6 446	6 639	6 838	7 043	7 254	7 472	7 696	حمام ملوان
O. Slama	31 166	33 160	35 282	37 540	39 942	42 498	45 218	48 112	اولاد سلامة
Total Daira	89 600	92 773	96 098	99 584	103 240	107 076	111 103	115 331	مجموع الدائرة
Boufarik	72 732	74 041	75 374	76 731	78 112	79 518	80 949	82 406	بوفاريك
Soumaa	38 136	38 822	39 521	40 232	40 956	41 693	42 443	43 207	الصومعة
Guerrouaou	17 953	18 635	19 343	20 078	20 841	21 633	22 455	23 308	قرواو
Total Daira	128 821	131 498	134 238	137 041	139 909	142 744	145 847	148 921	مجموع الدائرة
Larbaa	86 667	89 614	92 661	95 811	99 068	102 436	105 919	109 520	الاربعاء
Sohane	286	315	347	382	421	463	510	561	صوحان
Total Daira	86 953	89 929	93 008	96 193	99 489	102 899	106 429	110 081	مجموع الدائرة
Meftah	66 407	67 868	69 361	70 887	72 446	74 040	75 667	77 331	مفتاح
Djebabra	3 519	3 639	3 763	3 891	4 023	4 160	4 301	4 447	حبابرة
Total Daira	69 926	71 507	73 124	74 778	76 469	78 200	79 968	81 778	مجموع الدائرة
Total Wilaya	1029432	1058702	1087104	1116471	1146783	1178205	1210817	1244457	مجموع الولاية

Taux d'accroissement moyen 1.3%

VI- Références bibliographiques

1. Ait Benhadadou E., Alhyan M., Belahcene MF., et al. *demographic and clinical manifestation and course of multiple sclerosis . a retrospective study : WCN 2011 p963*
2. Akhtar S, Alroughani R, Al-Shammari A, Al- Abkal J, Ayad Y: *Non-parametric analysis of seasonality in birth and multiple sclerosis risk in second generation of migrants in Kuwait. BMC Neurol 2014; 14: 170.*
3. Alcalde-Cabero et al. *Incidence of multiple sclerosis among European Economic Area populations, 1985-2009: the framework for monitoring BMC Neurology 2013, 13:58*
<http://www.biomedcentral.com/1471-2377/13/58>
4. Al-deeb S: *Epidemiology of MS in Saudi Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Dusseldorf, Germany ,2009.*
5. Al-Din AS, Khogali M, Poser CM, et al. *Epidemiology of multiple sclerosis in Arabs in Kuwait: a comparative study between Kuwaitis and Palestinians. J Neurol Sci 1990; 100:137–41.*
6. Alroughani R, Ashkanani A, Lamdhade S: *Clinical characteristics of multiple sclerosis in Kuwait: data from the new MS registry of Amiri Hospital .int j. neurosci.2012:122:82-87.*
7. Alroughani R, et al: *Increasing prevalence and incidence rates of multiple sclerosis in Kuwait. Multiple sclerosis 2014; 20 : 543-547.*
8. Alvarez JI, Saint-Laurent O, Godschalk A, Terouz S, Briels C, Larouche S, et al. *Focal disturbances in the blood-brain barrier are associated with formation of neuroinflammatory lesions. Neurobiology of disease 2015 Feb;74:14-24.*
9. Al Zemmouri K , Yahiaoui M, El Alaoui M , Chkili T, Medjel A (1980).
La sclérose en plaques au Maroc, 11(4) : 419-426
10. Amato MP, Grimaud J, Achiti I, et al. *European validation of a standardized clinical description of multiple sclerosis. J Neurol 2004;251:1472–80*
11. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, et al. *A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the conduct and interpretation of clinical trials. J Neurol Sci 1999;168: 96–106.*
12. Amato MP, Ponziani G. *A prospective study on the prognosis of multiple sclerosis. Neurol Sci 2000; 21(Suppl):831–8.*
13. Amato MP, Zipoli V, Goretti B, et al. *Benign multiple sclerosis: cognitive, psychological and social aspects in a clinical cohort. J Neurol 2006;253:1054–9.*
14. Ammar N, Gouider-Khouja N, Hentati F [A comparative study of clinical and paramedical aspects of multiple sclerosis in Tunisia]. *Rev Neurol (Paris). 2006 Jun; 162(6 7):729-33.*

15. Angelini DF, Serafini B, Piras E, Severa M, Coccia EM, Rosicarelli B, et al. Increased CD8+ T cell response to Epstein-Barr virus lytic antigens in the active phase of multiple sclerosis. *PLoS pathogens* 2013;9(4):e1003220.
16. Aniba K., Louhab N., Hamdi J., Kissani N. Profile of Multiple sclerosis in south of Morocco . *Eur Neurol.*2004, 11(suppl.2); 183:331, EFNS, P2316
17. Annibali V, Ristori G, Angelini DF, Serafini B, Mechelli R, Cannoni S, et al. CD161 (high)CD8+T cells bear pathogenetic potential in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 2011 Feb;134(Pt 2):542-54.
18. Araqi-Houssaini A, Lahlou I, Benkadir Y, et al. Multiple sclerosis severity score in a cohort of Moroccan patients. *Mult Scler* 2014; 20: 764–765.
19. Ascherio A , Munger K, *Epidemiology of Multiple Sclerosis: From Risk Factors to Prevention—An Update. Semin Neurol* 2016;36:103–114.
20. Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA neurology* 2014 Mar;71(3):306-14.
21. Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *The Journal of experimental medicine* 2015 Jun 29;212(7):991-9.
22. Atkins, H. L. & Freedman, M. S. Hematopoietic stem cell therapy for multiple sclerosis: top 10 lessons learned. *Neurotherapeutics* 10, 68–
23. Aung LL, Mouradian MM, Dhib-Jalbut S, Balashov KE. MMP-9 expression is increased in B lymphocytes during multiple sclerosis exacerbation and is regulated by micro RNA-320a. *Journal of neuroimmunology* 2015 Jan 15;278:185-9.
24. Babbe, H. et al. Clonal expansion of CD8+ T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J. Exp. Med.* 192, 393–404 (2000).
25. Bagnato, F. et al. Tracking iron in multiple sclerosis: a combined imaging and histopathological study at 7 Tesla. *Brain* 134, 3602–3615 (2011).
26. Bahou YG. Multiple sclerosis at Jordan University Hospital. *Neurosciences (Riyadh)*. 2002 Apr;7(2):105-8
27. Balbuena, L.D., et al., 2016. Sunshine, sea, and season of birth: MS incidence in Wales. *PLoS One* 11 (5), (e0155181).
28. Barka Z. Prévalence , formes cliniques, évolution de la sclérose en plaques dans la région de Tlemcen (thèse 2012) université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen
29. 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.

30. Barnett, M.H., Williams, D.B., Day, S., Macaskill, P., and McLeod, J.G. (2003). Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J Neurol Sci* 213, 1-6.
31. Barnett, M. H. & Prineas, J. W. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. *Ann. Neurol.* 55, 458–468 (2004).
32. Barnett MH, Parratt JD, Pollard JD, Prineas JW. MS: is it one disease? *International MS journal / MS Forum* 2009 Jun;16(2):57-65.
33. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, et al. Interferon β -1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol* 2002;51:481–90
34. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, et al. A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992;326:581–8.
35. Beck RW. The Optic Neuritis Treatment Trial: three year follow-up results. *Arch Ophthalmol* 1995;113:136–7.
36. Bedard, K & Krause, K. H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.* 87, 245–313 (2007)
37. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, Cotsapas C, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nature genetics* 2013 Nov;45(11):1353-60.
38. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014 Mar 27;157(1):121-41.
39. Belkhibchia MR., Dany F., Araqui-Houssaini et al. Clinical and evoluiting profile of multiple sclerosis . about series of 261 patients: WCN 2011 p 967
40. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006 May 11;441(7090):235-8.
41. Benhamida M. (1977). La sclérose en plaques en Tunisie. Etude clinique de 100 observations. *Revue neurol*, 133(2) :109-117
42. Beretich B, Beretich T. Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis. *Int MS J* 2009;15(8):891–8
43. Bermel, R.A., You, X., Foulds, P., Hyde, R., Simon, J.H., Fisher, E., Rudick, R.A., 2013. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Ann. Neurol.* 73 (1), 95–103.
44. Bhise Vikram & Dhib-Jalbut Suhayl (2016): Further Understanding of the Immunopathology of Multiple Sclerosis: Impact on Future Treatments, Expert Review of Clinical Immunology, DOI: 10.1080/1744666X.2016.1191351
45. Binzer S, Imrell K, Binzer M et al. Multiple sclerosis in a family on the Faroe Islands. *Acta Neurol Scand* 2010 ;121 :16-9

46. Bjartmar, C., Wujek, J. R. & Trapp, B. D. Axonal loss in the pathology of MS: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J. Neurol. Sci.* 206, 165–171 (2003).
47. Black, J. A., Liu, S., Hains, B. C., Saab, C. Y. & Waxman, S. G. Long-term protection of central axons with phenytoin in monophasic and chronic-relapsing EAE *Brain* 129, 3147–3149 (2006)
48. Bo, L. , Vedeler, C. A. , Nyland, H. , Trapp, B. D. & Mork, S. J. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. *Mult. Scler.* 9, 323–331 (2003).
49. Bogie JF, Jorissen W, Mailleux J, Nijland PG, Zelcer N, Vanmierlo T, et al. Myelin alters the inflammatory phenotype of macrophages by activating PPARs. *Acta neuropathologica communications* 2013;1:43.
50. Bolanos, J. P. et al. Nitric oxide mediated mitochondrial damage in the brain: mechanisms and implication for neurodegenerative diseases. *J. Neurochem.* 68, 2227–2240 (1997)
51. Bostrom I, Callander M, Kurtzke JF, Landtblom AM: High prevalence of multiple sclerosis in the Swedish county of Varmland. *Multiple sclerosis* 2009, 15(11):1253–1262.
52. Boukhelif Chaouch M. profil épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques dans la wilaya d'Alger, thèse soutenue à l'université d'Alger en 1984
53. Bradl M, Lassmann H. Progressive multiple sclerosis. *Seminars in immunopathology* 2009 Nov;31(4):455-65.
54. Bramow S, Frischer JM, Lassmann H, Koch-Henriksen N, Lucchinetti CF, Sorensen PS, et al. Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 2010 Oct;133(10):2983-98.
55. Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale.* 2010;39(3):341-348.
56. Brett J.Wade .Spatial Analysis of Global Prevalence of Multiple Sclerosis Suggests Need for an Updated Prevalence Scale. *Hindawi Publishing Corporation Multiple Sclerosis International Volume 2014, Article ID 124578,7 pages* <http://dx.doi.org/10.1155/2014/124578>
57. Brex PA, Ciccarelli O, O’Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158–64.
58. Broła W, et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in Poland. *Neurol Neurochir Pol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pjnns.2016.11.005>
59. Broman T, Andersen O, Bergmann L. Clinical studies on multiple sclerosis. Presentation of an incidence material from Gothenburg. *Acta Neurol Scand* 1981;63:6–33.
60. Bronnum-Hansen, H. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J neurol neurosurg, psy.* 2005, 76(10), 1457–1459.
61. Bronnum-Hansen H, Koch-Henriksen N, Stenager E. Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 844–50.
62. Browne P, et al: Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with Widespread inequity. *Neurology* 2014;83:1022–1024.

63. Calabresi, PA et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE)): a randomised, phase 3, double-blind study. *The Lancet*. 2014; 13: 657-665.
64. Callegaro D, Goldbaum M, Morais L, et al: The prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil. *Acta Neurol Scand* 2001;104:208–213.
65. Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H. Sclérose en plaques. *Abrégés Neurologie*. Elsevier 2012. p 268-286.
66. Campbell GR, Ziabreva I, Reeve AK, Krishnan KJ, Reynolds R, Howell O, et al. Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 2011 Mar;69(3):481-92.
67. Carra-Dallière C, Ayrignac X, Labauge P. SEP primaire progressive, forme particulière de sclérose en plaques. Brochure de la Fondation ARSEP. Disponible sur le site <https://www.arsep.org/library/media/other/Publications/Brochures/SEP-Progressive-mars-2015.pdf>
68. Casetta I, Granieri E, Marchi D, et al. An epidemiological study of multiple sclerosis in central Sardinia, Italy. *Acta Neurol Scand* 1998;98:391–4.
69. Cifelli, A. et al. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 52, 650–653 (2002)
70. Citterio, A., Azan, G., Bergamaschi, R., Erbetta, A., Cosi, V. Multiple sclerosis: disability and mortality in a cohort of clinically diagnosed patients. *Neuroepidemiology* 8, 249–253 (1989).
71. Cocco E, Sardu C, Massa R, Mamusa E, Musu L, Ferrigno P, Melis M, Montomoli C, Ferretti V, Coghe G, Fenu G, Frau J, Lorefice L, Carboni N, Contu P, Marrosu MG. Epidemiology of multiple sclerosis in south-western Sardinia. *Mult Scler.* 2011 Nov;17(11):1282-9. doi: 10.1177/1352458511408754. Epub 2011 Jun 7
72. Codarri L, Gyulveszi G, Tosevski V, Hesske L, Fontana A, Magnenat L, et al. RORgammat drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nature immunology* 2011 Jun;12(6):560-7.
73. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al.; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362: 402-15.
74. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : A randomized controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380: 1819-28.
75. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al.; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomise controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829-39
76. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357: 1576–82.
77. Compston A., Coles, A., 2008. Multiple sclerosis. *Lancet* 372 (9648), 1502–1517.

78. Confavreux C, Compston A. *The natural history of multiple sclerosis*. In: Compston A, editor. *McAlpine's multiple sclerosis*. 4th edition. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2006. p. 183–272.
79. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al ; TOWER Trial Group. *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial*. *Lancet Neurol* 2014 ; 13 : 247-56.
80. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. *Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process*. *Brain* 2003;126:770–82.
81. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. *Relapses and progression of disability in multiple sclerosis*. *N Engl J Med* 2000;343:1430–8.
82. Confavreux C, Vukusic S. *Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept*. *Brain* 2006; 129: 606–16.
83. Confavreux C, Vukusic S. *the clinical course of multiple sclerosis* . *Handb Clin Neurol* 2014;122:243-69
84. Correale J, Farez M. *Association between parasite infection and immune responses in multiple sclerosis*. *Annals of neurology* 2007 Feb;61(2):97-108.
85. Correale J, Gaitan MI. *Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection*. *Acta Neurol Scand* 2015;132:46–55.
86. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. *Vitamin D-mediated immune regulation in multiple sclerosis*. *Journal of the neurological sciences* 2011 Dec 15;311(1-2):23-31
87. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. *Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis*. *Brain : a journal of neurology* 2009 May;132(Pt 5):1146-60.
88. Correale J, Farez MF. *Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: two different pathways are involved*. *Journal of neuroimmunology* 2015 Apr 15;281:23-34.
89. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GPA, et al. *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 6. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis*. *Brain* 1999;122:641–7.
90. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GPA, et al. *The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis*. *Brain* 1999;122:625–39.
91. Coustans M, Leray E, Le Page E, Chaperon J, Edan G. *Both relapsing remitting and primary progressive multiple sclerosis are a two-stage disease, suggesting two consecutive mechanisms underlying the progression of disability in multiple sclerosis*. *Mult Scler* 2004; 10 (Suppl): S111.
92. Craelius, W., Migdal, M. W., Luessenhop, P., Sugar, A. & Mihalakis, I. *Iron deposits surrounding multiple sclerosis plaques*. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 106, 397–399 (1982).
93. Cree B, Waubant E. *Does race matter for multiple sclerosis?* *Neurology* 2010;74:532–533.

94. Cree BA, Khan O, Bourdette D, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:2039–2045.
95. Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI: A systematic review of the epidemiology of multiple sclerosis in South America. *Eur J Neurol* 2008;15: 1273–1278.
96. Cunnusamy K, Baughman EJ, Franco J, Ortega SB, Sinha S, Chaudhary P, et al. Disease exacerbation of multiple sclerosis is characterized by loss of terminally differentiated autoregulatory CD8+ T cells. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2014 May-Jun;152(1-2):115-26.
97. Czeh, M., Gressens, P. & Kaindl, A. M. The yin and yang of microglia. *Dev. Neurosci.* 33, 199–201 (2011).
98. Debouverie C, Lebrun C, Jeannin S, et al. More severe disability of North Africans vs Europeans with MS in France. *Neurology* 2007; 68: 29–32.
99. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler* 2007;13:962–7.
100. Debouverie, M., Vukusic, S., Ritleng, C., Laforest, L., Van Ganse, E., and Confavreux, C. (2008). Change of demographic data over time in Multiple Sclerosis. *The Lyon Multiple Sclerosis Cohort experience: Part I: sex ratio. Mult Scler* 14, P116.
101. Deleu D, et al: Prevalence, demographics and clinical characteristics of multiple sclerosis in Qatar . *Multiple sclerosis* 2013; 19:816-819.
102. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology* 2012 Mar 13;78 (11):823- 32.
103. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2013 Apr;84(4):427-32.
104. Draï R, Kessaci F, Kesraoui S, Arezki M. Prévalence de la SEP dans la ville de Blida. 1^{er} congrès maghrébin de Neurologie, Tunis 5 et 6 dec 2003.
105. Draï R. Arezki M. (2005) estimation de la sclérose en plaques dans la ville de Blida – Algérie. *Revue neurol.* 161(4) : F9
106. Dutta R, Chomyk AM, Chang A, Ribaldo MV, Deckard SA, Doud MK, et al. Hippocampal demyelination and memory dysfunction are associated with increased levels of the neuronal microRNA miR-124 and reduced AMPA receptors. *Annals of neurology* 2013 May;73(5):637-45.
107. Ebers, G. C. Prognostic factors for multiple sclerosis: the importance of natural history studies. *J. Neurol.* 252, 15–20 (2005).
108. Ellis JA, Kemp AS, Ponsonby AL. Gene-environment interaction in autoimmune disease *Expert reviews in molecular medicine* 2014;16:e4.

109. *El-Salem K, et al: Multiple sclerosis in Jordan: a clinical and epidemiological study. J Neurol 2006; 253: 1210–1216.*
110. *Enzinger C, Ropele S, Smith S, et al., Accelerated evolution of brain atrophy and black holes in MS patients with APOE-epsilon 4. Arch Neurol 2004a;55:563–9.*
111. *Enzinger C, Ropele S, Strasser-Fuchs S, et al. Lower levels of N-acetylaspartate in multiple sclerosis patients with the apolipoprotein E epsilon 4- allele. Arch Neurol 2004b; 61:296.*
112. *Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow-up of patients with clinically Isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2003;9: 260–74.*
113. *Etemadifar M, et al: Multiple sclerosis in Isfahan , Iran . an update. Mult scler 2013; 20: 1145-1147.*
114. *Etemadifar M, Maghzi AH: Sharp increase in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Isfahan, Iran. Mult Scler 2011; 17: 1022–1027.*
115. *Evangelou N, Jackson M, Beeson D, et al. Association of the APOE epsilon4 allele with disease activity in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1999;67:203–5*
116. *Evans C, Beland SG, Kulaga S, Wolfson C, Kingwell E, Marriott J et al (2013) Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the Americas: a systematic review. Neuroepidemiology 40(3):195–210.*
117. *Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Kollegger H, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with rapid progression of multiple sclerosis. Neurology 2001; 57:853–7.*
118. *Fazekas F, Strasser-Fuchs S, Schmidt H, et al. Apolipoprotein E genotype related differences in brain lesions of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2000;69:25–8.*
119. *Fawcett J, Skegg DC. Geographic distribution of MS in New Zealand: evidence from hospital admissions and deaths. Neurology 1988;38 (3):416–8.*
120. *Ferguson, B. , Matyszak, M. K. , Esiri, M. M. & Perry, V. H. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. Brain 120, 393–399 (1997).*
121. *Fernandez O, Fernandez V, Guerrero M, Leon A, Lopez Madrona J, Alonso A, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture recapture method. Mult Scler 2011;18:372–6*
122. *Filippi M, Horsfield MA, Morrissey SP, et al. Quantitative brain MRI lesion load predicts the course of clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Neurology 1994;44:635–41.*
123. *Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, Gonen O, Kesavadas C, Ghezzi A, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. Brain 2003; 126: 433–7.*

124. *Filippi M, Rovaris M, Inglese M, Barkhof F, De Stefano N, Smith S, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004; 364: 1489–96.*
125. *Fischer MT, Wimmer I, Hoftberger R, Gerlach S, Haider L, Zrzavy T, et al. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. Brain : a journal of neurology 2013 Jun;136(Pt 6):1799-815.*
126. *Fischer, J. S., Rudick, R. A., Cutter, G. R., Reingold, S. C. for the National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. The multiple sclerosis functional composite measure (MSFC): An integrated approach to MS clinical outcome assessment. Multiple Sclerosis 5:244-250, 1999.*
127. *Fischer MT, Sharma R, Lim JL, Haider L, Frischer JM, Drexhage J, et al. NADPH oxidase expression in active multiple sclerosis lesions in relation to oxidative tissue damage and mitochondrial injury. Brain : a journal of neurology 2012 Mar;135(Pt 3):886-99.*
128. *Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. Brain 2008; 31:808–17.*
129. *Franklin, R. J. & Ffrench-Constant, C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. Nat. Rev. Neurosci. 9, 839–855 (2008).*
130. *Fog T, Linnemann F. The course of multiple sclerosis: in 73 cases with computer designed curves. Acta Neurol Scand 1970;46(Suppl):1–175.*
131. *Fox NC, Jenkins R, Lary SM, Stevenson VL, Losseff NA, Crum WR, et al. Progressive cerebral atrophy in MS: a serial study using registered, volumetric MRI. Neurology 2000; 54: 807–12.*
132. *Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al. ; CONFIRM Study Investigators. Place- bo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 ; 367 : 1087-97.*
133. *Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. Nature reviews Neurology 2014 Apr;10(4):225-38.*
134. *Fragoso YD, Adoni T, Almeida SMG de, Alves-Leon SV, Arruda WO, Barbagelata- Aguero F, et al: Multiple sclerosis in South America: month of birth in different latitudes does not seem to interfere with the prevalence or progression of the disease. Arq Neuropsiquiatr 2013; 71: 573–579.*
135. *Fragoso YD, Shearer KD, Adoni T, Alves-Leon SV, Bidin Brooks JB, Comini-Frota ER, et al: Month of birth does not seem to interfere with the development of multiple sclerosis later in life in Brazilian patients. Neuroepidemiology 2012; 39: 70–71.*

136. Franklin RJ, Ffrench-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nature reviews Neuroscience* 2008 Nov;9(11):839-55.
137. Freedman MS, Comi G, De Stefano N et al (2014) Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord* 3:147–155
138. Frischer, J.M., Weigand, S.D., Guo, Y., Kale, N., Parisi, J.E., Pirko, I., Mandrekar, J., Bramow, S., Metz, I., Brück, W., Lassmann, H., Lucchinetti, C.F., 2015. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of white matter multiple sclerosis plaque. *Ann. Neurol.* 78 (5), 710–721.
139. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain : a journal of neurology* 2009 May;132(Pt 5):1175-89.
140. Fromont A. *Epidémiologie de la sclérose en plaques en France. Thèse Med. Université de Bourgogne : 2012 ;490.*
141. Fromont A., Moreau T. *Sclérose en plaques : l'actualité épidémiologique et diagnostique. Neurologies: 2012 ;15(144) :11-16.*
142. Fromont A, Binquet C, Rollot F, Despalins R, Weill A, Clerc L, Bonithon-Kopp C, Moreau T. Comorbidities at multiple sclerosis diagnosis. *J Neurol.* 2013 Oct; 260(10):2629-37
143. Gaitan, M. I. et al. Evolution of the blood brain barrier in newly forming multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.* 70, 22–29 (2011).
144. Gao Z, Nissen JC, Ji K, Tsirka SE. The experimental autoimmune encephalomyelitis disease course is modulated by nicotine and other cigarette smoke components. *PloS one* 2014;9(9):e107979.
145. Gautier HO, Evans KA, Volbracht K, James R, Sitnikov S, Lundgaard I, et al. Neuronal activity regulates remyelination via glutamate signalling to oligodendrocyte progenitors. *Nature communications* 2015;6:8518.
146. Gholipour T, Healy B, Baruch NF, et al. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76:1996–2001.
147. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Tato CM, McGeachy MJ, Konkel JE, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signalling. *Nature* 2010 Oct 21;467(7318):967-71.
148. Givon U, Zeilig G, Dolev M, Achiron A: The month of birth and the incidence of multiple sclerosis in the Israeli population. *Neuroepidemiology* 2012; 38: 64–68.
149. Glad S, Nyland H, Myhr KM. Benign multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2006; 183(Suppl): 55–7.

150. Glad SB, Nyland HI, Aarseth JH et al (2009) Long-term followup of benign multiple in Hordaland County, Western Norway. *Mult Scler* 15:942–950
151. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al. ; DEFINE Study Investigators. Placebo- controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 1098-107.
152. Gomes-Leal W. Microglial physiopathology: how to explain the dual role of microglia after acute neural disorders? *Brain and behavior* 2012 May;2(3):345-56.
153. Gonsette RE. Self-tolerance in multiple sclerosis. *Acta neurologica Belgica* 2012 Jun;112(2):133-40.
154. Goodin DS (2009). The causal cascade to multiple sclerosis: a model for MS pathogenesis. *PLoS One* 4: e4565.
155. Goodkin DE, Hertsgaard D, Rudick RA. Exacerbation rates and adherence to disease type in a prospective followed-up population with multiple sclerosis: implications for clinical trials. *Arch Neurol* 1989;46:1107–12.
156. Gouider R, Belahouene I, Gargouri A, Sidhom Y . Epidemiologie de la sclérose en plaques dans les pays maghrébins- *JNLF Paris* 2011
157. Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, Baranzini SE. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunological reviews* 2012 Jul;248(1):87-103.
158. Gout O., Gueguen A. Sclérose en plaques : Un gain d'efficacité mais des effets indésirables parfois graves. *La revue du Praticien* 2016 ;66 :44-50
159. Gracia F, Castillo L, Benzadon A, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Panama (2000-2005). *Neuroepidemiology* 2009;32:287–93.
160. Gray E, Thomas TL, Betmouni S, Scolding N, Love S. Elevated myeloperoxidase activity in white matter in multiple sclerosis. *Neuroscience letters* 2008 Oct 24; 444(2):195-8.
161. Gray OM, McDonnell GV, Hawkins SA. Factors in the rising prevalence of multiple sclerosis in the north-east of Ireland. *Mult Scler* 2008;14:880–6.
162. Grossman, R. I. et al. Multiple sclerosis: serial study of gadolinium enhanced MR imaging. *Radiology* 169, 117–122 (1988).
163. Haas J, Fritzsching B, Trubswetter P, Korporal M, Milkova L, Fritz B, et al. Prevalence of newly generated naive regulatory T cells (Treg) is critical for Treg suppressive function and determines Treg dysfunction in multiple sclerosis. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2007 Jul 15;179(2):1322-30.
164. Hader W, Yee I. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Neurology* 2007;69: 1224–9.

165. *Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. The New England journal of medicine 2007 Aug 30;357(9):851-62.*
166. *Hallgren, B. & Sourander, P. The effect of age on the non-haemin iron in the human brain. J. Neurochem. 3, 41–51 (1958).*
167. *Hammond SR, McLeod JG, Millingen KS, Stewart-Wynne EG, English D, et al. . The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. Brain 1988.*
168. *Hampshire-Araújo F et al. (2017) Malignant multiple sclerosis: clinical and demographic prognostic factors <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170010>*
169. *Hartung, H-P, Gonsette, R, Konig, N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet. 2002; 360: 2018– 2025*
170. *Hashem S, El-Tamawy M, Hamdy S, Elmasry T: Epidemiology of multiple sclerosis in Egypt . Egypt J psychiatry Neurol 2010; 47:625-632.*
171. *Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in MS: a retrospective analysis of the natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting MS (AFFIRM) study. Lancet Neurol 2009 ; 8 : 254-60.*
172. *Hawkins SA, McDonnell GV. Benign multiple sclerosis? Clinical course, long term follow up, and assessment of prognostic factors. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1999;67:148–52.*
173. *Hecham N, Nouioua S, Sifi Y, et al. Multiple sclerosis: progression rate and severity in a multicenter cohort from Algeria. Mult Scler 2014;20:1923–1924.*
174. *Hecham N: Descriptive epidemiology of MS patients followed in an Algerian University Committee for Treatment and Research in MS, Gothenburg, Sweden, 2010.*
175. *Hedstrom AK, Bomfim IL, Barcellos LF, Briggs F, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between passive smoking and two HLA genes with regard to multiple sclerosis risk. International journal of epidemiology 2014 Dec;43(6):1791-8.*
176. *Hedstrom AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. European journal of epidemiology 2013 Nov;28(11):867-74.*
177. *Heinzlef O. Psychiatric Comorbidity. Neuropsychiatric symptoms of inflammatory demyelinating. Springer 2015. p 75-86.*
178. *Helmick C, Wrigley J, Zack M, et al. Multiple sclerosis in Key West, Florida. Am J Epidemiol 1989; 130:935–49.*
179. *Henderson, A. P. , Barnett, M. H. , Parratt, J. D. & Prineas, J. W. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. Ann. Neurol. 66, 739–753 (2009).*

180. Hensiek AE, Sawcer SJ, Feakes R, et al. HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2002;72:184–7.
181. Heydarpour P et al. Multiple Sclerosis Epidemiology in Middle East and North Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2015;44:232–244
DOI: 10.1159/000431042
182. Hickman SJ, Dalton CM, Miller DH, et al. Management of acute optic neuritis. *Lancet* 2002;360: 1953–62.
183. Hirst C, Ingram G, Swingler R et al (2008) Change in disability inpatients with multiple sclerosis: a 20-year prospective population based analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:1137–1143
184. Hochmeister, S. et al. Dysferlin is a new marker for leaky brain blood vessels in multiple sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 65, 855–865 (2006).
185. Hohlfeld R, Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004 Oct 5;101 Suppl 2:14599-606.
186. Houzen H, Niino M, Hata D, Nakano F, Kikuchi S, Fukazawa T, et al. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan. *Multiple Sclerosis* 2008; 14:887–92.
187. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 2011 Sep;134(Pt 9):2755-71.
188. Hulet, S. W., Powers, S. & Connor, J. R. Distribution of transferrin and ferritin binding in normal and multiple sclerotic human brain. *J. Neurol. Sci.* 165, 48–55 (1999).
189. Hutchinson M. Multiple sclerosis relapse phenotype is a important, neglected determinant of disease-outcome: Commentary. *Multiple Sclerosis Journal* 2015, Vol. 21(11) 1374–1375 DOI: 10.1177/ 1352458515605668
190. Hutchinson M. The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetics has a minor role – commentary. *Mult Scler* 2011;17(10):1176.
191. Huynh JL, Casaccia P. Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis: implications for pathogenesis and treatment. *The Lancet Neurology* 2013 Feb;12(2):195-206.
192. Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH and Thompson AJ. Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical andMRstudy. *Brain* 2003; 126: 2528–36.a
193. Inshasi J, Thakre M: Prevalence of multiple sclerosis in Dubai, United Arab Emirates. *Int J Neurosci* 2011; 121: 393–398.

194. Ioannou M, Alissafi T, Lazaridis I, Deraos G, Matsoukas J, Gravanis A, et al. Crucial role of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in the regulation of central nervous system autoimmune disease. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)* 2012 Feb 1;188 (3):1136-46.
195. Irizar H, Munoz-Culla M, Sepulveda L, Saenz-Cuesta M, Prada A, Castillo-Trivino T, et al. Transcriptomic profile reveals gender-specific molecular mechanisms driving multiple sclerosis progression. *PloS one* 2014;9(2):e90482.
196. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al (2000) Intramuscularinterferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinatingevent in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl JMed* 343:898–904
197. Jaquiere E, Jilek S, Schlupe M, Meylan P, Lysandropoulos A, Pantaleo G, et al. Intrathecal immune responses to EBV in early MS. *European journal of immunology* 2010 Mar; 40(3):878-87.
198. Jeannin S, Bourg V, Berthier F and Lebrun C. Phenotypical aspects and course of multiple sclerosis in 76 patients with a North African ethnic background followed at the Nice University Hospital. *Rev Neurol* 2007; 163: 440–447.
199. Jilek S, Schlupe M, Rossetti AO, Guignard L, Le Goff G, Pantaleo G, et al. CSF enrichment of highly differentiated CD8+ T cells in early multiple sclerosis. *Clinical immunology (Orlando, Fla)* 2007 Apr;123(1):105-13.
200. John GR, Shankar SL, Shafit-Zagardo B, Massimi A, Lee SC, Raine CS, et al. Multiple sclerosis: re-expression of a developmental pathway that restricts oligodendrocyte maturation. *Nature medicine* 2002 Oct;8(10):1115-21.
201. Jomova, K. & Valko, M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 283, 65–87 (2011).
202. Jones KH, Ford DV, Jones PA, John A, Middleton RM, Lockhart-Jones H, et al. A large-scale study of anxiety and depression in people with Multiple Sclerosis: a survey via the web portal of the UK MS Register. *PLoS One*. 2012; 7(7):e41910.
203. Kabat EA, Moore DH, Landow H. An electrophoretic study of the protein components in cerebrospinal fluid and their relationship to the serum proteins. *J Clin Investigation*. 1942;21(5):571
204. Kalanie H, Ghaagozli K, Kalanie AR. Multiple sclerosis:report on 200 cases from Iran. *Mult Scler* 2003;9:36–8.
205. Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol* 2007;254(4):471–7.
206. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, et al. Survival and predictors of disability in Turkish MS patients.*Neurology* 1998;51: 765–72.
207. Kantarci OH, Hebrink DD, Achenbach SJ, et al. Association of APOE polymorphisms with disease severity in MS is limited to women. *Neurology* 2004; 62: 811–4.

208. *Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated synd. Neurology 2006;67: 1242–9.*
209. *Kappos l, Radue EW, O'connor P et al. : FREEDOMS study group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010 ; 362 : 387-401.*
210. *Kappos, L. et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. Gadolinium MRI Meta-analysis Group. Lancet 353, 964–969 (1999).*
211. *Karampampa, K., et al., 2012. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. Mult. Scler. 18 (2 Suppl), 7–15.*
212. *Kaufman MD, Johnson SK, Moyer D, Bivens J, Norton HJ: Multiple sclerosis: Severity and progression rate in African Americans compared with whites. Am J Phys Med Rehabil 2003;82:582–590.*
213. *Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, Bernard M, Poirier J, Arbour N, et al. Preferential recruitment of interferon-gamma-expressing TH17 cells in multiple sclerosis. Annals of neurology 2009 Sep;66(3):390-402.*
214. *Kimbrough DJ, Sotirchos ES, Wilson JA, et al. Retinal damage and vision loss in African American multiple sclerosis patients. Ann Neurol. 2015;77(2):228-236.*
215. *Kinnunen T, Chamberlain N, Morbach H, Cantaert T, Lynch M, Preston-Hurlburt P, et al. Specific peripheral B cell tolerance defects in patients with multiple sclerosis. The Journal of clinical investigation 2013 Jun;123(6):2737-41.*
216. *Kister I, Chamot E, Bacon JH, et al. Rapid disease course in African Americans with multiple sclerosis. Neurology 2010; 75:217–223.*
217. *Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol 2010;9(5):520–32.*
218. *Koch-Henriksen N, Sorensen PS. Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the northern hemisphere? J Neurol Sci 2011;311(1–2):58–63*
219. *Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated. The American journal of pathology 2000 Jul;157(1):267-76.*
220. *Kornek, B. et al. Distribution of calcium channel subunit in dystrophic axons in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. Brain 124, 1114–1124 (2001).*
221. *Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag B, et al. MRI criteria for dissemination in space in patients with clinically isolated syndromes: a multicentre follow-up study. Lancet Neurol 2006; 5:221–7.*

222. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA et al (2013) Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 13(1):128
223. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing- progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;122:1941–9.
224. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 9: Observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129:584–94.
225. Krisztina B, Rajda C, Fu'vesi J et al. The prevalence of MS distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongra'd County, Hungary. *Eur Neurol* 2001 ; 46:206–9.
226. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444–1452.
227. Kurtzke JF: A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Neurol Scand* 1975; 51: 110–136.
228. 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.
229. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128:2705–12.
230. Kvistad S, Myhr KM, Holmoy T, Bakke S, Beiske AG, Bjerve KS, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus and MRI disease activity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2014 Dec;20(14):1833-40.
231. Kwon, E. E. & Prineas, J. W. Blood–brain barrier abnormalities in longstanding multiple sclerosis lesions. An immunohistochemical study. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 53, 625–636 (1994).
232. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2013 Oct 15;333(1-2):1-4.
233. Lassmann, H. , Brüeck, W. & Lucchinetti, C. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 17, 210–218 (2007).
234. Lassmann, H. et al. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis *Nat. Rev. Neurol.* 8, 647–656 (2012); published online 25 September 2012;; doi:10.1038/nrneurol.2012.168
235. Lassmann, H. The architecture of inflammatory demyelinating lesions: implications for studies on pathogenesis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 37, 698–710 (2011).
236. Lebrun C, Debouverie M, Jeannin S, et al. Impact of disease modifying treatments in North African migrants with multiple sclerosis in France .*Mult. Scler*2008; 14: 933–939.

237. Lebrun C. The radiological isolated syndrome <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.05.001> 0035-3787/# 2015 Elsevier Masson
238. Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *Journal of dental research* 2012 Feb;91(2):142-9.
239. Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011 Mar 15;108 Suppl 1:4615-22.
240. Leibowitz U, Alter M. *Multiple sclerosis: clues to its cause*. Amsterdam and London: North-Holland Publishing Company; 1973.1–373.
241. Leibowitz U, Halpern L, Alter M. Clinical studies of multiple sclerosis in Israel. I. A clinical analysis based on a country-wide survey. *Arch Neurol* 1964b;10:502–12.
242. Le page E. et al. Étude observationnelle de la mitoxantrone dans les formes rémittentes actives de sclérose en plaques : suivie à long terme d'une cohorte de 100 patients consécutifs. *Rev Neurol (Paris)* 2006 ;162 :185-94
243. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan;172(1):3-13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006. Epub 2015 Dec 21
244. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, and Edan G. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010: 133; 1900–1913 | 1900 doi:10.1093/brain/awq076
245. Linington, C. , Bradl, M. , Lassmann, H. , Brunner, C. & Vass, K. Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *Am. J. Pathol.* 130, 443–454 (1988).
246. Lizak, N., Lugaresi, A., Alroughani, R., Lechner-Scott, J., Slee, M., Havrdova, E., Horakova, D., Trojano, M., Izquierdo, G., Duquette, P., Girard, M., Prat, A., Grammond, P., Hupperts, R., Grand'Maison, F., Sola, P., Pucci, E., Bergamaschi, R., Oreja-Guevara, C., Van Pesch, V., Ramo, C., Spitaleri, D., Iuliano, G., Boz, C., Granella, F., Olascoaga, J., Verheul, F., Rozsa, C., Cristiano, E., Flechter, S., Hodgkinson, S., Amato, M.P., Deri, N., Jokubaitis, V., Spelman, T., Butzkueven, H., Kalincik, T., MSBase Study Group, 2016. Highly active immunomodulatory therapy ameliorates accumulation of disability in moderately advanced and advanced multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* (Sep 28. pii: jnnp-2016-313976. doi: 10.1136/jnnp-2016-313976. Epub ahead of print).
247. Lisak RP, Benjamins JA, Nedelkoska L, Barger JL, Ragheb S, Fan B, et al. Secretory products of multiple sclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia in vitro. *Journal of neuroimmunology* 2012 May 15;246(1-2):85-95.

248. Lolli F, Martini H, Citro A, Franceschini D, Portaccio E, Amato MP, et al. Increased CD8+ T cell responses to apoptotic T cell-associated antigens in multiple sclerosis. *Journal of neuroinflammation* 2013; 10:94.
249. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015 Jul 16;523(7560):337-41.
250. Love, S. Oxidative stress in brain ischemia. *Brain Pathol.* 9, 119–131 (1999).
251. Lublin FD, Baier M, Cutter G. Effect of relapses on development of residual deficit in multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61:1528–32.
252. 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;46:907–911
253. Lublin FD. Relapses do not matter in relation to longterm disability: no (they do). *Mult Scler J* 2011; 17: 1415–1416.
254. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83: 278–86.
255. Lublin F, David Miller, MBChB, MD, FRCP; Mark Freedman, MD, FAAN; Bruce Cree, MD, PhD, MCR; Jerry Wolinsky M, FAAN; Howard Weiner, MD; Catherine Lubetzki; Hans Hartung, MD, FAAN; Xavier Montalban, MD; Bernard Uitdehaag M, PhD; Martin Bernhard Merschhemke; Bingbing Li; Norman Putzki, MD; Dieter Haering, PhD; Ludwig Kappos M. Oral fingolimod versus placebo in patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS): results of the INFORMS phase III trial. *AAN* 2015; 2015 APRIL 17, 2015; 2015.
256. Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011 Feb 8;76(6):540-8.
257. Lucchinetti C F, Bogdan F.G. Popescu., Reem F. Bunyan, Moll M, Shanu F. Roemer., Lassmann H, Wolfgang Brück, Joseph E. Paris., Bernd W. Scheithauer., Caterina Giannini, Stephen D. Weigand., Jay Mandrekar. , and Richard M. Ransohoff. *Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis. n engl j med* 365;23 nejm.2188 org december 8, 2011
258. Lucchinetti, C. et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann. Neurol.* 47, 707–717 (2000).
259. Lukas, C. et al. Early central atrophy rate predicts 5 year clinical outcome in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 1351–1356 (2010).
260. Mackenzie, I.S., et al., 2014. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK1990–2010: a descriptive study in the General Practice Research Database. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85 (1), 76–84.

261. Mahad, D. J., Lassmann, H. & Turnbull, D. M. Review: mitochondria and disease progression in multiple sclerosis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 34, 577–589 (2008).
262. Mahad, D. J. et al. Mitochondrial changes within in multiple sclerosis. *Brain* 132, 1161–1174 (2009).
263. Magliozzi, R., Howell, O.W., Reeves, C., Roncaroli, F., Nicholas, R., Serafini, B., Aloisi, F., Reynolds, R., 2010. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 68 (4), 477–493.
264. Magliozzi R, Serafini B, Rosicarelli B, Chiappetta G, Veroni C, Reynolds R, et al. B-cell enrichment and Epstein-Barr virus infection in inflammatory cortical lesions in secondary progressive multiple sclerosis. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2013 Jan;72(1):29-41.
265. Makhani N, Morrow SA, Fisk JD, Evans C, Beland SG, Kulaga S et al (2014) MS incidence and prevalence in Africa, Asia, Australia and New Zealand: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 3:48–60
266. Makhani N, Banwell B, Tellier R, Yea C, McGovern S, O'Mahony J, et al. Viral exposures and MS outcome in a prospective cohort of children with acquired demyelination. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2015 Jul 21.
267. Mancao C, Hammerschmidt W. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A is a B-cell receptor mimic and essential for B-cell survival. *Blood* 2007 Nov 15;110(10):3715-21.
268. Manzel A, Muller DN, Hafler DA, Erdman SE, Linker RA, Kleinewietfeld M. Role of "Western diet" in inflammatory autoimmune diseases. *Current allergy and asthma reports* 2014 Jan;14(1):404.
269. Marik, C. , Felts, P. , Bauer, J. , Lassmann, H. & Smith, K. J. Lesion genesis in a subset of patients with multiple sclerosis: a role for innate immunity? *Brain* 130, 2800–2815 (2007).
270. Marrie R, Yu N, Blanchard J, et al. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology* 2010; 74:465–71.
271. Mathey, E. K. et al. Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J. Exp. Med.* 204, 2363–2372 (2007).
272. Mayr W, Pittock S, McClelland R, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmstead County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 2003;61: 1373–7.
273. Mc Alpine D, Compston ND, Lumsden CE. *Multiple sclerosis*. Edinburgh: Livingstone; 1955.
274. Mc Alpine D, Compston ND. Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis: incidence, course and prognosis; factors affecting onset and course. *Q J Med* 1952;21:135–67.
275. Mc Alpine D. The benign form of multiple sclerosis. A study based on 241 cases seen within three years of onset and followed up until the tenth year or more of the disease. *Brain* 1961;84:186–203
276. Mc Alpine D. The benign form of multiple sclerosis: results of a long-term follow up. *Br Med J* 1964; 2: 1029–32.

277. 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: 121–7.
278. McDonnell GV, Cabrera-Gomez J, Calne DB, et al. Clinical presentation of primary progressive multiple sclerosis 10 years after the incidental finding of typical magnetic resonance imaging brain lesions: the subclinical stage of primary progressive multiple sclerosis may last 10 years. *Mult Scler* 2003;9:210–2.
279. McDonnell GV, Hawkins SA. An epidemiologic study of multiple sclerosis in Northern Ireland. *Neurology* 1998;50:423–8.
280. McDonnell GV, Hawkins SA. Primary progressive multiple sclerosis: a distinct syndrome? *Mult Scler* 1996 2 :137–41.
281. McKay RP, Hirano A. Forms of benign multiple sclerosis: report of two clinically silent cases discovered at autopsy. *Arch Neurol* 1967;17:588–600.8. Gilbert JJ, Sadler M. Unsuspected multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1983;40:533–6.
282. Melcon M, Gold L, Carra A, et al. Argentine Patagonia: prevalence and clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:656–62.
283. Menon S, Shirani A, Zhao Y, Oger J, Traboulsee A, Freedman MS et al. Characterising aggressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1192-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-304951>
284. Mews I, Bergmann M, Bunkowski S, et al. Oligodendrocyte and axon pathology in clinically silent multiple sclerosis lesions. *Mult Scler* 1998;4:55–62
285. Miljkovic D, Spasojevic I. Multiple sclerosis: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling* 2013 Dec 20;19(18):2286-334.
286. Miller DH, Hornabrook RW, Purdie G. The natural history of multiple sclerosis: a regional study with some longitudinal data. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55:341–6.
287. Miller DH, Ormerod IEC, McDonald WI, et al. The early risk of multiple sclerosis after optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988;51:1569–71.
288. Minderhoud JM, Van der Hoeven JH, Prange AJA. Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis: results of an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1988;78:10–5.
289. Mindur JE, Ito N, Dhib-Jalbut S, Ito K. Early treatment with anti-VLA-4 mAb can prevent the infiltration and/or development of pathogenic CD11b+CD4+ T cells in the CNS during progressive EAE. *PloS one* 2014;9(6):e99068.
290. Mohr DC, Hart SL, Fonareva I and E S Tasch . Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Mult Scler* 2006 12: 204

291. Molnarfi N, Schulze-Topphoff U, Weber MS, Patarroyo JC, Prod'homme T, Varrin-Doyer M, et al. MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies. *The Journal of experimental medicine* 2013 Dec 16;210(13):2921-37.
292. Moreau T, Fromont A, Rumbach L, Defer G, Legros H. La SEP est-elle une maladie issue de l'environnement ? *La sclérose en plaques. ARSEP et Edimark santé* ; 2012 : p 61-72
293. Moreau T. et al. Vaccination et maladie inflammatoires du système nerveux central ? *La Lettre du Neurologue* 2015 ; 19(7) :205-210.
294. Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain* 1993;116:135–46.
295. Mowry, E.M., Pesic, M., Grimes, B., Deen, S., Bacchetti, P., Waubant, E., 2009. Demyelinating events in early multiple sclerosis have inherent severity and recovery. *Neurology* 72, 602–608.
296. Muller R. Course and prognosis of disseminated sclerosis in relation to age at onset. *Arch Neurol Psychiatry* 1951; 66:561–70.
297. Muller R. Studies on disseminated sclerosis: with special reference to symptomatology, course and prognosis. *Acta Med Scand* 1949;133(Suppl 222): 1–214.
298. Müller-Myhsok B., Fontaine B., Clerget-Darpoux F. La SEP est-elle une maladie génétique ? *La sclérose en plaques. Edimark santé* ; 2012 : p 47-5
299. Multiple Sclerosis International Federation (2013) Atlas of MS. <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>. Accessed 8 December 2014
300. Murphy, M. P. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem. J.* 417, 1–13 (2009).
301. Murray TJ. Robert Carswell: the first illustrator of MS. *Int MS J.* 2009 Sep; 16(3):98-101.
302. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al. Disability an prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension. *Mult Scler* 2001;7:59–65.
303. Na, S. Y. et al. Naive CD8 T-cells initiate spontaneous autoimmunity to a sequestered model antigen of the central nervous system. *Brain* 131, 2353–2365 (2008).
304. Naismith RT, Trinkaus K, and Cross AH. Phenotype and prognosis in African-Americans with multiple sclerosis: a retrospective chart review *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 775_781
305. Nikseresht A, Sharifian M, Jahromi AH: Month of birth and the incidence of multiple sclerosis in southern Iran. *Iranian J Med Sci* 2014; 39: 232–233.
306. Nielsen AS, Kinkel RP, Madigan N, Tinelli E, Benner T, Mainero C. Contribution of cortical lesion subtypes at 7T MRI to physical and cognitive performance in MS. *Neurology* 2013 Aug 13;81(7):641-9.

307. Nilsson P, Larsson EM, Maly-Sundgren P, et al. Predicting the outcome of optic neuritis: evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. *J Neurol* 2005;252:396–402.
308. Noonan C, Williamson D, Henry J, et al. The prevalence of multiple sclerosis in US Communities [abstract]. *Prev Chronic Dis* 2010;7:A1.
309. Novotna, M., Paz Soldán, M.M., Abou Zeid, N., Kale, N., Tutuncu, M., Crusan, D.J., Atkinson, E.J., Siva, A., Keegan, B.M., Pirko, I., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Noseworthy, J.H., Weinshenker, B.G., Rodriguez, M., Kantarci, O.H., 2015. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 85 (8),722–729.
310. Nouri M, Bredberg A, Westrom B, Lavasani S. Intestinal barrier dysfunction develops at the onset of experimental autoimmune encephalomyelitis, and can be induced by adoptive transfer of auto-reactive T cells. *PloS one* 2014;9(9):e106335.
311. O’Connell K, Tubridya N, Hutchinsona M, Mc Guigana C, Incidence of multiple sclerosis in the Republic of Ireland: A prospective population-based study, *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 13 (2017) 75–80
312. O’Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al ; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 1293-303.
313. O’Gorman C, Broadley SA. Smoking and multiple sclerosis: evidence for latitudinal and temporal variation. *Journal of neurology* 2014 Sep;261(9):1677-83.
314. Ohno N, Chiang H, Mahad DJ, Kidd GJ, Liu L, Ransohoff RM, et al. Mitochondrial immobilization mediated by syntaphilin facilitates survival of demyelinated axons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2014 Jul 8111(27):9953-8.
315. O’Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DPE, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS: a 10-year follow-up. *Brain* 1998;121:495–503.
316. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, et al. Sex-ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study . *Lancet neurol.* 2006; 5: 932-6.
317. Ouallet JC, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Elsevier* 2004 ; 17-066-A-60.
27. Markovic-Plese S, Gaylord SA, Mann JD. Sclérose en plaques. *Netter. Précis de médecine*
318. Ouardouz, M. et al. Glutamate receptors on myelinated spinal cord axons: I. GluR6 kainate receptors. *Ann. Neurol.* 65, 151–159 (2009).
319. Panelius M. Studies on epidemiological, clinical and etiological aspects of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1969;45(Suppl 39):1–82.
320. Papathanasopoulos P, Gourzoulidou E, Messinis L, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey. *Neuroepidemiology* 2008;30:167–73.
321. Patzold U, Pocklington PR. Course of multiple sclerosis: first results of a prospective study carried out of 102 MS patients from 1976–1980. *Acta Neurol Scand* 1982;65:248–66.

322. Paz Soldán, M.M., Novotna, M., Abou Zeid, N., Kale, N., Tutuncu, M., Crusan, D.J., Atkinson, E.J., Siva, A., Keegan, B.M., Pirko, I., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Weinschenker, B.G., Rodriguez, M., Kantarci, O.H., **2015**. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology* 84 (1), 81–88.
323. Peelen E, Damoiseaux J, Smolders J, Knippenberg S, Menheere P, Tervaert JW, et al. Th17 expansion in MS patients is counterbalanced by an expanded CD39+ regulatory T cell population during remission but not during relapse. *Journal of neuroimmunology* 2011 Dec 15;240-241:97-10
324. Peterson, J. W. , Bo, L. , Mork, S. , Chang, A. & Trapp, B. D. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.* 50, 389–400 (2001).
325. Pender MP. Infection of autoreactive B lymphocytes with EBV, causing chronic autoimmune diseases. *Trends in immunology* 2003 Nov;24(11):584-8.
326. Pender MP, Csurhes PA, Pfluger CM, Burrows SR. Deficiency of CD8+ effector memory T cells is an early and persistent feature of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2014 Dec;20(14):1825-32.
327. Perini P, Tagliaferri C, Belloni M, Biasi G, Gallo P. The HLA-DR13 haplotype is associated with benign multiple sclerosis in northeast Italy. *Neurology* 2001;57:158–9.
328. Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 1990;113:1597–628
329. Piccolo L, Kumar G, Nakashima I, et al. Multiple sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK. *J Neurol* 2015; 262:831–836.
330. Pittock SJ, Mayr WT, McClelland RL et al. (2004). Disability profile of MS did not change over 10 years in a population-based prevalence cohort. *Neurology* 62: 601–606
331. Poser S, Bauer HJ, Poser W. Prognosis of multiple sclerosis: results from an epidemiological area in Germany. *Acta Neurol Scand* 1982;65:347–354. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 2005;64:1144–1151
332. Poser S, Poser W, Schlaf G, et al. Prognostic indicators in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1986;74:387–92.
333. Poser S, Raun NE, Poser W. Age at onset, initial Symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1982b;66:355–62.
334. Rahlmow MR, Kantarci O. Fulminant demyelinating diseases. *Neurohospitalist*. 2013;3(2):81-91. <https://doi.org/10.1177/1941874412466873>
335. Ransohoff, R. M. , Hafler D A , Lucchinetti C.F. Multiple sclerosis—a quiet revolution. *Nat. Rev. Neurol.* 11, 134–142 (2015); published online 17 February 2015; corrected online 19 February 2015 and 24 March 2015; doi:10.1038/nrneurol.2015.1

336. Ranzato F, Perini P, Tzintzeva E et al. Increasing frequency of multiple sclerosis in Padova, Italy: a 30 year epidemiological survey. *Mult Scler* 2003 ; 9 : 387-92.
337. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;356:2603–13.
338. Ribbons, K., et al., 2016. Ongoing increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 50-year study. *Mult. Scler.*
339. Rosati G: *The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update.* *Neurol Sci* 2001; 22:117–139.
340. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT et al (2004) Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population based follow-up study. *Ann Neurol* 56:303–306
341. Podbielska M, Banik NL, Kurowska E, Hogan EL. Myelin recovery in multiple sclerosis: the challenge of remyelination. *Brain sciences* 2013;3(3):1282-324.
342. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
343. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2005;58:840–6.
344. Polman CH; O’connor W, Havrdova E et al. a randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 899-910.
345. Poppe A, Wolfson C, Zhu B. Prevalence of multiple sclerosis in Canada: a systematic review. *Can J Neurol Sci* 2008;35: 593–601.
346. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–31
347. Poser S, Bauer HJ, Poser W. Prognosis of multiple sclerosis: results from an epidemiological area in Germany. *Acta Neurol Scand* 1982; 65:347–54.
348. Poser S. *Multiple sclerosis: an analysis of 812 cases by means of electronic data processing.* Berlin: Springer-Verlag; 1978.
349. Poser CM, Brinar VV. The accuracy of prevalence rates of multiple sclerosis: a critical review. *Neuroepidemiology* 2007;29: 150–5.
350. Prineas, J.W., “The etiology and pathogenesis of multiple sclerosis.” In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 9. (Eds.) P.J.Vinken and G.W. Bruyn. North-Holland Amsterdam, 1970, pp. 107-160.
351. Prineas JW, Parratt JDE. Oligodendrocytes and the early multiple sclerosis lesion. *Ann Neurol.* 2012;72(1):18-31

352. Prineas, J. W. & Wright, R. G. Macrophages, lymphocytes, and plasma cells in the perivascular compartment in chronic multiple sclerosis. *Lab. Invest.* 38, 409–421 (1978).
353. Prineas, J. W. et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 646–657 (2001).
354. Prineas JW, Kwon EE, Goldenberg PZ, Ilyas AA, Quarles RH, Benjamins JA, et al. Multiple sclerosis. Oligodendrocyte proliferation and differentiation in fresh lesions. Downloaded by [University of Saskatchewan Library] at 19:02 19 May 2016 *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 1989 Nov;61(5):489-503.
355. Prosperini, L., Gallo, V., Petsas, N., Borriello, G. & Pozzilli, C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 16, 1202–1209 (2009).
356. Pryse-Phillips W. The incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newfoundland and Labrador, 1960-1986. *Ann Neurol* 1986; 20:323–8.
357. Public Health Agency of Canada (2014) Preventing Chronic Disease Strategic Plan 2013-2016. http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/diabetes-diabete/strategy_plan-plan_strategique-eng.php. Accessed 29 September 2014
358. Radhakrishnan K, et al: Prevalence and pattern of multiple sclerosis in Benghazi, North eastern Libya. *J Neurol Sci* 1985; 70: 39–46.
359. Ramagopalan SV, Handel AE, Giovannoni G, Rutherford Siegel S, Ebers GC, Chaplin G: Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England. *Neurology* 2011; 76: 1410–1414.
360. Ramagopalan, S.V., et al., 2010. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 9 (7), 727–739.
361. Ramsaransing GS, De Keyser J (2006) Benign course in multiple sclerosis: a review. *Acta Neurol Scand* 113:359–369
362. Ramsaransing GSM, De Keyser J (2007) Predictive value of clinical characteristics for benign multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 14:885–889
363. Rastelli J, Homig-Holzel C, Seagal J, Muller W, Hermann AC, Rajewsky K, et al. LMP1 signaling can replace CD40 signaling in B cells in vivo and has unique features of inducing class-switch recombination to IgG1. *Blood* 2008 Feb 1;111(3):1448-55.
364. Riise T, Gronning M, Fernandez O, et al. Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis: a European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 1992;85:212–8.
365. Rio, J. et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN- β in relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 14, 479–484 (2008).

366. Risch N. Corrections to linkage strategies for genetically complex traits. III. The effect of marker polymorphism on analysis of affected relative pairs. *Am J Hum Genet* 1992 ;51 :673-75
367. Risco J, Maldonado H, Luna L, et al. Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Mult Scler* 2011;17:1055–9.
368. Rist, J. M. & Franklin, R. J. Taking aging into account in remyelination-based therapies for multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 274, 64–67 (2008).
369. Robertson NP, Clayton D, Fraser M, Deans J, Compston DA. Clinical concordance in sibling pairs with multiple sclerosis. *Neurology* 1996; 47: 347–52.
370. Rocío N. Villar-Quiles Jordi A. Matías-Guiu Gloria Ortega Inés González-Suárez Celia Oreja-Guevara Jorge Matías-Guiu. Analysis of the Relationship between the Month of Birth and Risk of Multiple Sclerosis in a Spanish Population. *Eur Neurol* 2016;76:202–209 DOI: 10.1159/000449246
371. Rodgers JM, Robinson AP, Miller SD. Strategies for protecting oligodendrocytes and enhancing remyelination in multiple sclerosis. *Discovery medicine* 2013 Aug;16(86):53-63.
372. Rodriguez M, Siva A, Ward J, et al. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population- based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1994; 44:28–33.
373. Rolla S, Bardina V, De Mercanti S, Quaglino P, De Palma R, Gned D, et al. Th22 cells are expanded in multiple sclerosis and are resistant to IFN-beta. *Journal of leukocyte biology* 2014 Dec;96(6):1155-64.
374. Rosati G, Aiello I, Mannu L, et al. Incidence of multiple sclerosis in the town of Sassari, Sardinia, 1965 to 1985: evidence for increasing occurrence of the disease. *Neurology* 1988;38:384–8.
375. Rosman KD, Jacobs HA, van der Merwe CA. A new multiple sclerosis epidemic? A pilot survey South African Medical Journal 1985; 68:162–3.
376. Rosti-Otajärvi E, Hämäläinen P. Behavioural symptoms and impairments in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler* 2013 19: 31
377. Rothwell PM, Charlton D. High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:730–5.
378. Roudbari SA, Ansar MM, Yousefzad A. Smoking as a risk factor for development of Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A study in IRAN, Guilan. *Journal of the neurological sciences* 2013 Jul 15;330(1-2):52-5.
379. Rubiera M, Rio J, Tintore M, et al. Neuromyelitis optica diagnosis in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* 2006;66:1568–70.
380. Rudick RA, Fischer E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1999; 53: 1698–704.

381. Rudick, R. A., Lee, J. C., Simon, J. & Fisher, E. Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: a 13-year longitudinal study. *Ann. Neuro.* 60, 236–242 (2006).
382. Runmarker B, Andersen O (1993). Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 116: 117–134.
383. Runmarker B, Andersson C, Oden A, et al. Prediction of outcome in multiple sclerosis based on multivariate models. *J Neurol* 1994; 241:597–604.
384. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(7):379-89. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.8>
385. Saccardi, R. et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a position paper. *Mult. Scler.* 18, 825–834 (2012).
386. Sadovnick AD, Duquette P, Herrera B et al. (2007). A timing of birth effect on multiple sclerosis clinical phenotype. *Neurology* 69: 60–62.
387. Salemi G, Ragonese P, Aridon P, Reggio A, Nicoletti A, Buffa D, et al: Is season of birth associated with multiple sclerosis? *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 381–383
388. Salou M, Nicol B, Garcia A, Laplaud DA. Involvement of CD8(+) T Cells in Multiple Sclerosis. *Frontiers in immunology* 2015;6:604.
389. Sargsyan SA, Shearer AJ, Ritchie AM, Burgoon MP, Anderson S, Hemmer B, et al. Absence of Epstein-Barr virus in the brain and CSF of patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2010 Apr 6;74(14):1127-35.
390. Sawcer S. The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetics has a minor role – no. *Mult Scler* 2011;17(10):1174–5.
391. Saxena, A. et al. Multiple sclerosis-like lesions induced by effector CD8 T cells recognizing a sequestered antigen on oligodendrocytes. *J. Immunol.* 181, 1617–1621 (2008).
392. Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of benign multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007;68:496–500.
393. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain.* 2010;133(7):1914-29. <https://doi.org/10.1093/brain/awq118>
394. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in MS: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in MS. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122: 552–68.
395. Scott T F, Gettings E, Hackett C, Schramke C Specific clinical phenotypes in relapsing multiple sclerosis: The impact of relapses on long-term outcomes. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 5 (2016) 1–6
396. Scott T F, Understanding the impact of relapses in the overall course of MS; refinement

of the 2 stage natural history model. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.02.011>
0165-5728/© 2017 Elsevier B.V

397. Scott, T.F., Hackett, C.T., Quigley, M.R., Schramke, C.J., 2014. Relapsing multiple sclerosis patients treated with disease modifying therapy exhibit highly variable disease progression: a predictive model. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 127, 86–92.
398. Scott, T.F., Schramke, C.J., 2010. Poor recovery after the first two attacks of multiple sclerosis is associated with poor outcome five years later. *J. Neurol. Sci.* 292 (1–2), 52–5
399. Serafini B, Muzio L, Rosicarelli B, Aloisi F. Radioactive in situ hybridization for Epstein-Barr virus-encoded small RNA supports presence of Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis Brain. *A journal of neurology* 2013 Jul;136(Pt 7):e233.
400. Serafini B, Severa M, Columba-Cabezas S, Rosicarelli B, Veroni C, Chiappetta G, et al. Epstein-Barr virus latent infection and BAFF expression in B cells in the multiple sclerosis brain: implications for viral persistence and intrathecal B-cell activation. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2010 Jul;69(7):677-93.
401. Serafini, B. , Rosicarelli, B. , Magliozzi, R. , Stigliano, E. & Aloisi, F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 14, 164–174 (2004)
402. Sharpe G, Price SE, Last A, et al. Multiple sclerosis in island populations: prevalence in the Bailiwicks of Guernsey and Jersey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:22–6.
403. Sheperd DI. Clinical features of multiple sclerosis in north east Scotland. *Acta Neurol Scand* 1979;60:218–30.
404. Sidhom Y, Maillart E , Tezenas S, Montcel, PhD, Kacem I, Lubetzki Ci, MD, Gouider R, Papeix C. Multiple sclerosis progression in North Africans. Both genetics and environment matter *Neurology®* 2017;88:1–8
405. Sidhom Y, et al: Clinical features and disability progression in multiple sclerosis in Tunisia: do we really have a more aggressive disease course? *J Neurol Sci* 2014; 343: 110–114.
406. Sidhom Y, Kacem I, Bayoudh L, Ben Djebara M, Hizem Y, Ben Abdelfettah S, et al: Season of birth and multiple sclerosis in Tunisia. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 491–494.
407. Simon KC, van der Mei IA, Munger KL, Ponsonby A, Dickinson J, Dwyer T, et al. Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-DRB1*1501 on multiple sclerosis risk. *Neurology* 2010 Apr 27;74(17):1365-71.
408. Simpson Jr. S, Pittas F, van der Mei I, Blizzard L, Ponsonby AL, Taylor B. Trends in the epidemiology of multiple sclerosis in Greater Hobart, Tasmania: 1951 to 2009. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2011b;82:180–7.

409. Simpson Steve Jr, Leigh Blizzard, Petr Otahal, Ingrid Van der Mei, Bruce Taylor .Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1132e1141. doi:10.1136/jnnp.2011.240432
410. Simpson Steve, Jr., Bruce V Taylor and Ingrid van der Mei The role of epidemiology in MS research: Past successes, current challenges and future potential. Downloaded from *msj.sagepub.com* at NORTH DAKOTA STATE UNIV LIB on May 24, 2015
411. Singh S, Metz I, Amor S, van der Valk P, Stadelmann C, Bruck W. Microglial nodules in early multiple sclerosis white matter are associated with degenerating axons. *Acta neuropathologica* 2013 Apr;125(4):595-608.
412. Skoog B, Runmarker B, Andersen O. A 37–50 year follow-up of the Gothenburg multiple sclerosis cohort. *Mult Scler* 2004;10(Suppl):S156.
413. Skoog, B., Tedeholm, H., Runmarker, B., Odén, A., Andersen, O., 2014. Continuous prediction of secondary progression in the individual course of multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 3 (5), 584–592.
414. Smith, K. J., Kapoor, P. A. & Felts, P. A. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol.* 9, 69–92 (1999).
415. Sormani, M.P., Li, D.K., Bruzzi, P., Stubinski, B., Cornelisse, P., Rocak, S., De Stefano, N., 2011. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology* 77 (18), 1684–1690.
416. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annual review of immunology* 2005;23:683-747.
417. Sotgiu S, Pugliatti M, Sanna A, et al. Multiple sclerosis complexity in selected populations: the challenge of Sardinia, insular Italy. *Eur J Neurol* 2002;9:329–41.
418. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, Schirmer L, Buck D, Tackenberg B, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2012 Jul 12;367(2):115-23.
419. Staples J, Ponsonby AL, Lim L (2010). Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *Br Med J* 340: c1640.
420. Steinman L. Immunology of relapse and remission in multiple sclerosis. *Annual review of immunology* 2014;32:257-81.
421. Stenager EN, Stenager E, Koch-Henriksen N, et al. Suicide and multiple sclerosis: an epidemiological investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55:542–5.
422. Stephenson E, Nathoo N, Mahjoub Y, Dunn JF, Yong VW. Iron in multiple sclerosis: roles in neurodegeneration and repair. *Nature reviews Neurology* 2014

423. Stern JN, Yaari G, Vander Heiden JA, Church G, Donahue WF, Hintzen RQ, et al. B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. *Science translational medicine* 2014 Aug 6;6(248):248ra107.
424. Szalardy L, Zadori D, Simu M, Bencsik K, Vecsei L, Klivenyi P. Evaluating biomarkers of neuronal degeneration and neuroinflammation in CSF of patients with multiple sclerosis-osteopontin as a potential marker of clinical severity. *Journal of the neurological sciences* 2013 Aug 15;331(1-2):38-42.
425. Taithe F. Traitement des formes rémittentes, traitements actuels et à venir. *Neurologies* 2012 ;15(148) :194-205.
426. Taylor BV, Pearson JF, Clarke G, Mason DF, Abernethy DA, Willoughby E, et al. MS prevalence in New Zealand, an ethnically and latitudinally diverse country. *Multiple Sclerosis* 2010;16:1422–31.
427. Taylor BV. The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetics has a minor role—yes. *Mult Scler* 2011;17(10):1171–3.
428. Telesford K, Ochoa-Reparaz J, Kasper LH. Gut commensalism, cytokines, and central nervous system demyelination. *Journal of interferon & cytokine research : the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research* 2014 Aug;34(8):605-14.
429. Templer DI, Trent NH, Spencer DA et al. (1992). Season of birth in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 85: 107–109.
430. The National MS Society (2014) MS Prevalence. <http://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/MS-Prevalence>. Accessed 29 September 2014
431. Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, et al. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997;120: 1085–96.
432. Tian A, Ma H, Cao X, Zhang R, Wang X, Wu B. Vitamin D improves cognitive function and modulates Th17/T reg cell balance after hepatectomy in mice. *Inflammation* 2015 Apr; 38(2):500-9.
433. Tintore M, Rovira A, Río J, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57:210–5
434. Tintore M, Otero-Romero S, Río J, Arrambide G, Pujal B, Tur C, Galán I, Comabella M, Nos C, Arévalo MJ, Vidal-Jordana A, Castelló J, Rodríguez-Acevedo B, Midaglia L, Mitjana R, Auger C, Sastre-Garriga J, Rovira À, Montalban X. Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis. *Neurology*. 2016 Sep 27;87(13):1368-74. doi:10.1212/WNL.0000000000003144. Epub 2016 Aug 26
435. Tintore M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:702–6.

436. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:968–72.
437. Tomassini, V. et al. Predictors of long-term clinical response to interferon beta in relapsing remitting multiple sclerosis. *J. Neurol.* 253, 283–293 (2006).
438. Tourbah A. *Sclérose en plaques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 5-1100, 2010.*
439. Trapp, B. & Stys, P. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 8, 280–291 (2009).
440. Trapp, B. D. et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 338, 278–285 (1998).
441. Tremlett H, Paty D, Devonshire V (2006). Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 66: 172–177.
442. Tremlett H, van der Mei IA, Pittas F, Blizzard L, Paley G, Mesaros D, et al. Monthly ambient sunlight, infections and relapse rates in multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2008;31(4):271-9..
443. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V (2008). Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 14:314–324.
444. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V; UBC Neurologists. Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *J Neurol.* 2009 Mar;256(3):374-81. doi: 10.1007/s00415-009-0039-7. Epub 2009 Mar 18.
445. Trojano M, Avolio C, Manzari C, et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;58:300–6
446. Trojano M, Avolio C, Manzari C, et al. Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis with a validated method to assess clinical events. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;58:300–6
447. Trojano M, Liguori M, Bosco Zimatore G, et al. Age related disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;51: 475–80.
448. Van Horssen J, Singh S, van der Pol S, Kipp M, Lim JL, Peferoen L, et al. Clusters of activated microglia in normal-appearing white matter show signs of innate immune activation. *Journal of neuroinflammation* 2012;9:156.
449. Ventua R E, Ariel O Antezana, Tamar Bacon and Ilya Kister. Hispanic Americans and African Americans with multiple sclerosis have more severe disease course than Caucasian Americans. *Multiple Sclerosis Journal* 2016 - DOI: 10.1177/1352458516679894

450. Vermersch P, Czlankowska A, Grimaldi LM et al.; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014;20(6):705-16.
451. Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003; 206:135–7.
452. Warren S, Svenson L, Warren K. Contribution of incidence to increasing prevalence of multiple sclerosis in Alberta, Canada. *Mult Scler* 2008; 14:872–9.
453. Wang Y, Begum-Haque S, Telesford KM, Ochoa-Reparaz J, Christy M, Kasper EJ, et al. A commensal bacterial product elicits and modulates migratory capacity of CD39(+) CD4 T regulatory subsets in the suppression of neuroinflammation. *Gut microbes* 2014 Jul 1;5(4):552-61.
454. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, Chitnis T, Yeh EA, Kuntz N, et al. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology* 2011 Jun 7;76(23):1989-95.
455. Wegner, C. , Esiri, M. M. , Chance, S. A. , Palace, J. & Matthews, P. M. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology* 67, 960–967 (2006).
456. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112:1419–28.
457. Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 1. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112:133–46.
458. Weinshenker BG, Bulman D, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. A comparison of sporadic and familial multiple sclerosis. *Neurology* 1990; 40:1354–8.
459. Weinshenker BG, Rice GPA, Noseworthy JH, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991;114:1045–56.
460. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Hashmi K, et al. Increased tissue damage and lesion volumes in African Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(7):538-544.
461. Weissert R. The immune pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology* 2013 Sep;8(4):857-66.
462. Willer CJ, Dymment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC: Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005; 330: 120.
463. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177–189.

464. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 May 23;66(10):1485-9
465. Witte, M. E., Geurts, J. J., de Vries, H. E., van der Valk, P. & van Horsen, J. Mitochondrial dysfunction: a potential link between neuroinflammation and neurodegeneration. *Mitochondrion* 10, 411–418 (2010).
466. Witte, M. E. et al. Enhanced number and activity of mitochondria in multiple sclerosis lesions. *J. Pathol.* 2, 193–204 (2009).
467. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015 Jun;28(3):206-19. doi: 10.1097/WCO.0000000000000205. Review.
468. Yamasaki R, Lu H, Butovsky O, Ohno N, Rietsch AM, Cialic R, et al. Differential roles of microglia and monocytes in the inflamed central nervous system. *The Journal of experimental medicine* 2014 Jul 28; 211(8):1533-49.
469. Yamout B, et al: Clinical characteristics of multiple sclerosis in Lebanon. *J Neurol Sci* 2008; 270:88-93.
470. Yu YL, Woo E, Hawkins BR, et al. Multiple sclerosis amongst Chinese in Hong Kong. *Brain* 1989;112: 1445–67.
471. Zabad RK, Patten SB and Metz LM. The association of depression with disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 2005; 64: 359–360
472. Zamboni, J. L. et al. Increased mitochondrial content in remyelinated axons: implications for multiple sclerosis. *Brain* 134, 1901–1913 (2011)
473. Zarei, M., Chandran, S., Compston, A. J. & Hodges, J. Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 74, 872–877 (2003).
474. Zawadzka M, Rivers LE, Fancy SP, Zhao C, Tripathi R, Jamen F, et al. CNS resident glial progenitor/stem cells produce Schwann cells as well as oligodendrocytes during repair of CNS demyelination. *Cell stem cell* 2010 Jun 4;6(6):578-90.
475. Zéphir H. Prise en charge des symptômes dès le début de la maladie. *Le concours médical* 2015 ; 137(3) :207-209.
476. Zhou L, Ivanov, II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nature immunology* 2007 Sep;8(9):967-74.
477. Zivadinov R, Iona L, Monti-Bragadin L, Bosco A, Jurjevic A, Taus C, et al. The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. A meta-analysis study. *Neuroepidemiology* 2003;22(1):65–74

Résumé

Introduction : La sclérose en plaques (SEP), maladie démyélinisante chronique inflammatoire et dégénérative du système nerveux central, est la principale cause de handicap non-traumatisme chez les jeunes adultes.

L'Algérie était située dans les zones à faible risque puis moyen risque mais peu d'études épidémiologiques ont été effectuées dans notre pays. Notre étude avait pour objectif d'estimer la prévalence et l'incidence dans la ville de Blida et d'analyser le profil évolutif de cette maladie chez une série de patients sur une période de 15 ans.

Résultats : Parmi les 806 patients de notre cohorte, 65 avaient présenté un syndrome cliniquement isolé et 741 cas étaient classés dans les quatre différentes formes cliniques de la SEP. La prévalence dans la commune de Blida a été estimée à 39,7/100000 habitants avec un sexe ratio F/H de 2.26 et un âge moyen de début de 29.70 ± 9.81 . L'incidence brute moyenne annuelle était de 3/100000 et par an. L'évolution annuelle des cas incidents au cours de la période d'étude (allant de 2002 à 2016) a montré une tendance significativement à la hausse ($r^2 = 0.67$; $p < 0.05$). D'une année à une autre le nombre augmente en moyenne de 1 cas. La SEP à début rémittent n'a constitué que 76.38% des cas et a débuté plus tôt et une prédominance féminine plus importante par rapport à la forme progressive. Le début mono symptomatique a été retrouvé chez 82% des cas, l'atteinte motrice (51%), atteinte de a FCP (16.2%), NO (12.3%), atteinte médullaire (22.3%). Le début par la NO est plus fréquent dans les formes RR. L'évolution de la SEP dans notre série est rapide et sévère, la maladie a débuté aux alentours de 29 ans. Le handicap irréversible avec une déambulation et une aide unilatérale (EDSS 6) a concerné 279 patients (37.65%) vers un âge moyen de 39 ans (Kaplan –Meier 8 ans) et 170 patients (22.9%) étaient confinés au fauteuil roulant aux alentours de l'âge de 40 ans (Kaplan-Meier : 9.30 ans, IC 95%). Les facteurs de mauvais pronostic étaient surtout : le mode de début poly symptomatique, un début par une atteinte médullaire, une atteinte cérébelleuse ainsi qu'un début tardif après l'âge de 40 ans. La SEP "bénigne" et la SEP maligne ont été retrouvées chez respectivement 10.25 % et 15,25 % des patients.

Conclusion. Cette augmentation des taux de prévalence et d'incidence de la SEP classe la commune de Blida dans une zone à haut risque. Le phénotype de la SEP semble être particulièrement sévère dans la région de Blida. Une compréhension de l'épidémiologie de la SEP est essentielle pour générer des hypothèses liées aux facteurs de risque génétiques et environnementaux sous-jacents. D'autres études épidémiologiques sont obligatoires. L'utilisation de méthodes cohérentes de vérification des cas, de méthodes normalisées de collecte de résultats contribueraient tous à une meilleure comparabilité des études et amélioreraient notre compréhension de l'épidémiologie de la SEP. De futures études épidémiologiques de la prévalence et de l'incidence doivent être effectuées dans plusieurs villes à travers le pays et couvrant toutes les régions d'Algérie, en tenant compte des différences ethniques, nous permettront une meilleure compréhension de la prévalence et de l'incidence de la SEP et une meilleure clarification du profil évolutif de la maladie. Un registre national de sclérose en plaques nous permettra d'avoir une meilleure approche épidémiologique.