

Ministère de l'Enseignement République du Mali
Supérieur et de la Recherche **Un Peuple-Un But-Une Foi**
Scientifique



U.S.T.T-B

Faculté de Médecine et d'OdontoStomatologie

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2014 – 2015

N°...../

THÈSE

**PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES DÉMYÉLINISANTES
PRIMITIVES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL DANS LE
SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU GABRIEL TOURÉ:
QUELLES REALITÉS ? QUELLES HYPOTHÈSES ? QUELLES
PERSPECTIVES ?**

Présentée et soutenue publiquement le 13/07/ 2015 devant le jury de la Faculté
de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par

M. Ibrahima Traoré

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(DIPLÔME D'ÉTAT)**

JURY

Président : Pr Mamadou DEMBÉLÉ

Membre : Dr Fatoumata SYLLA

Membre : Dr Madani OUOLOGUEM

Directeur : Pr Youssoufa Mamadou MAÏGA

LISTE DES PROFESSEURS

DÉDICACES

DÉDICACES

Je dédie ce présent travail

A **Allah** le tout puissant, le tout miséricordieux, le clément, qui m'a accordé la vie, la santé et la force de mener ce travail à bout.

A notre **prophète Mohamed**, le bien aimé (Paix et salut sur lui) qui nous a montré la voie qui prône la justice, l'équité, la paix, la tolérance, le respect, la dignité et l'endurance dans le travail.

A mon **père Lassana Traoré**, tu nous as appris le sens de la responsabilité et du devoir bien fait. Ce travail est le fruit de ta persévérance et de ton dévouement pour la réussite de tes enfants.

Trouves ici cher père, par ce présent travail ma reconnaissance et l'expression de mon affection envers toi. Que Dieu t'accorde une longue vie dans la santé et la piété.

A ma **mère Korotimi Coulibaly**, ton amour et ton attachement ne nous ont jamais fait défaut et je n'oublierai pas tes souffrances pour me faire plaisir. J'ai vu en toi, une mère sensible, courageuse, compréhensible, infatigable, dévouée et soucieuse de l'avenir de ses enfants.

Chère mère, l'honneur de ce travail te revient. Qu'ALLAH, le tout puissant t'accorde santé et bonheur auprès de nous.

A mon **oncle Souleymane Traoré**, tu as été un père pour moi durant toutes ces années passées sous ta tutelle, tes soutiens moraux et financiers n'ont jamais fait défaut. Les mots me manquent pour t'exprimer ma reconnaissance et mon admiration pour toi.

Cher oncle je ne pourrais jamais te remercier assez pour tes services rendus, mais accepte ce modeste travail comme un de mes premiers cadeaux.

A **mes tantes Kadidia Traoré et Salimata Sissoko**, vous avez été des mamans pour moi tout au long de mon cursus universitaire. Recevez ce présent travail comme l'expression de ma profonde gratitude.

A **mes frères et sœurs** : Aïchata, Bakary, Amadou, Habibatou, Lalla, Yacouba et Lamine. Votre amour et votre assistance m'ont toujours été d'une grande aide, sans vous je n'aurais pas pu m'en sortir. Trouvez dans ce travail l'expression de mon indéfectible attachement fraternel. Que Dieu préserve notre amour et notre lien fraternel

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements:

A **mes oncles et tantes**: Bakary Bengaly, Oudou Bengaly, Sekouba Traoré, Bréhima Traoré, Bakary Coulibaly, Abdoulaye Coulibaly, Bakary Sangaré, Lansana Doumbia, Flas-sira Traoré, Salimata Traoré, Fatoumata Traoré, Aminata Traoré, Alima Traoré, Bernadette, Aïché keïta, Alima Cissé, Badji Traoré...

Vos soutiens et vos encouragements m'ont été d'un grand appui.

Trouvez ici, l'expression de ma gratitude.

A **mes cousins et cousines**, particulièrement aux Dr Ibrahim Traoré et Diakaridja Traoré.

Merci pour vos soutiens, vos conseils et encouragements.

A mes **beaux frères et belles sœurs**

A **mes amis** : Lassiné Daou, Moussa Dembélé, Issouf Maïga, Sidi Modibo Doucouré, El Cheik O Traoré, Souleymane Diallo, Dr Mahamadou A Koné, Mody Diop...

Merci pour votre compréhension et votre sens de l'humour. Je vous aime fort.

A **Samba Diarra**, mon tuteur du lycée à Ségou, et son **épouse Assan Diarra**

Vous m'avez traité comme votre propre fils durant les 3 années que j'ai passées avec vous. Je ne pourrais jamais vous remercier assez pour l'affection que vous m'avez portée. Recevez ce travail en signe de reconnaissance.

Au **Pr Youssoufa Maïga**

-Merci pour la confiance que vous m'avez accordé en me confiant la réalisation de cette thèse,

-Merci pour la qualité de la formation que vous nous offrez,

-Merci pour les multiples conseils donnés tant pour l'exercice de la médecine que pour la vie de tous les jours...

Cher maître je ne pourrais pas vous remercier assez pour les multiples services rendus.

Recevez ici ma profonde gratitude et mon profond respect.

Aux **Dr Seybou Hassane Diallo, Salimata Diallo et Dramane Coulibaly**

Merci pour vos apports dans ma formation et dans la réalisation de ce travail. Vous avez fait preuve de compréhension et de disponibilité. Recevez ici chers maîtres toute ma gratitude et mon indéfectible admiration.

A **Mme Bakayoko Doussou Diarra**

Surveillante du Service de neurologie du CHU Gabriel Touré, notre maman du service.

Merci pour les multiples plats offerts et les médiations dans nos petits différends.

A **mes aînés et camarades** du service de neurologie du CHU Gabriel Touré: Dr Bakary Kamaté, Dr Isac Sidibé, Dr Aubry Pango, Dr Awa Coulibaly, Dr Mahamadou Sissoko, Dr Moussa Diallo, Dr Mariam Daou, Hassane B Diallo, Dr Adama Koné, Dr Boubacar M Keïta, Dr Aly Cissé, Dr Lassana Samaké, Mouékié Koné, Hamma Diall, Sekouba Goïta, Abdoulaye Guindo, Cheik Sao, Charles Coulibaly,

Merci pour les conseils, les encouragements et le temps passé ensemble. Je ne vous oublierai jamais.

Aux **infirmiers, infirmières** et **manœuvres** du service de Neurologie et de Diabétologie.

Aux **différents stagiaires** qui sont passés dans le service pendant mon séjour.

Aux **personnels des différents services** que j'ai fréquentés.

A **Tous mes enseignants**, de l'école fondamentale jusqu'à l'université.

A **la famille Kouyaté au Point-G**, votre respect et votre gentillesse m'ont beaucoup marqués.

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

**HOMMAGE AUX
HONORABLES
MEMBRES DU
JURY**

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Professeur Mamadou DEMBÉLÉ

Maître de conférences, agrégé en médecine interne

Praticien au CHU du Point-G

Coordinateur de DES de médecine de famille/médecine communautaire

Sécretaire général de la société de médecine interne du Mali (SOMIMA)

Nous avons découvert en vous un homme de grande droiture et plein d'humanisme. Votre simplicité, votre désir de transmettre le savoir, votre rigueur dans la démarche scientifique et votre modestie font de vous un maître de référence. Trouvez ici, cher maître, l'expression de notre profond respect. Qu'ALLAH vous accorde longue vie et santé.

A notre maître et juge : Dr Fatoumata SYLLA

Maître assistant à la FMOS

Ophtalmo-pédiatre

**Responsable de l'unité ophtalmologie pédiatrique à l'Institut
d'Ophtalmologie Tropicale de l'Afrique (IOTA),**

Secrétaire générale de la société malienne d'ophtalmologie (SOMAO),

Présidente du comité médical d'établissement de l'IOTA

Cher maître,

Nous sommes honorés de vous compter dans ce jury. Votre simplicité, votre disponibilité et votre amour du travail bien fait nous ont beaucoup marqués.

Nous vous prions d'accepter l'expression de notre reconnaissance et nos vifs remerciements. Qu'ALLAH vous accorde longue vie et santé.

A notre maître et juge : Dr Madani OUOLOGUEM

Lieutenant colonel de l'armée malienne

Neurologue au service de Neurologie de l'hôpital du Mali

Diplômé de la faculté Paris XII,

Praticien certifié de l'école du Val-de-Grâce,

Ancien chef de clinique de l'hôpital du Val-de-Grâce

Cher maître,

Nous sommes honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de ce travail.

Votre disponibilité, votre rigueur scientifique ont forcé notre admiration.

Trouvez ici cher maître, le témoignage de notre gratitude et de notre plus grand respect.
Qu'ALLAH vous accorde longue vie et santé.

A notre Maître et Directeur de thèse
Professeur Agrégé Youssoufa Mamadou MAÏGA

Maître de conférences agrégé en Neurologie à la FMOS,
Chef du service de Neurologie du CHU Gabriel Touré
Formateur de l'académie Européenne de l'Epilepsie (EUREPA),
Membre de la Société Africaine de Neurosciences (PAANS),
Secrétaire général de la Ligue Malienne Contre l'Epilepsie(LMCE),
Membre de l'académie des 1000 de la Ligue Internationale de lutte contre
l'épilepsie,
Membre de la société française de neurologie

Cher maître,

Nous sommes très honorés de la confiance que vous nous avez faite en nous confiant ce travail. Votre rigueur scientifique, la clarté et la qualité exceptionnelle de votre enseignement, votre souci du travail bien fait et vos qualités humaines, font de vous un maître de référence.

Cher maître, veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respect. Puisse le Seigneur vous accorder santé et longévité afin que d'autres comme nous, puissent bénéficier de vos connaissances.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AG : Acétate de Glatiramère
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AQP : Aquaporine
AZA : Azathioprine
BAV : Baisse de l'Acuité Visuelle
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
BOC : bandes oligoclonales.
CBA : Cell based assay
CD4 : Cluster de Différenciation 4
CD8 : Cluster de Différenciation 8
CHU : Centre Hospitalier Universitaire.
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
DZ : Jumeaux dizygotes
EAE : Encéphalomyélite auto-immune expérimentale
EBV: Epstein-Barr virus.
EDSS: Expanded disability status scale
EMAD : encéphalomyélite aiguë disséminée
EP : Echanges plasmatiques
GFAP : Glycoprotéine fibrillaire acide
GWAS : Genome-Wide Analysis Study
HHV6 : Virus herpétique humain 6
HLA : Human Leucocyte Antigens
HTA : Hypertension artérielle
HTLV : Human T-lymphotropic virus
IFN : Interféron
Ig : Immunoglobulines
IL : Interleukine
IMSGC: International multiple sclerosis group consortium
IRM - Imagerie par résonance magnétique
LB : Lymphocyte B
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LED : Lupus érythémateux disséminé
LT : Lymphocyte T
MAG : Myéline associated glycoprotéine
MBP : Myelin Basic Protein
MMF : Mycophénolate mofétil
MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MTLE - Myélopathie transverse longitudinale extensive
MTX : mitoxantrone.
MZ : Jumeaux monozygotes

NMO : Neuromyéélite optique
NO : Monoxyde d'azote
NORB : Névrite Optique Rétrobulbaire
OPC : Oligodendrocyte Precursor Cell
PEV : potentiel Evoqué Visuel
PLP : Protéine protéolipide de la myéline
PP : Progressive Primaire
PR : Progressive Rémittente
S/C : sous cutané.
SEP : sclérose en plaques
SF : Système Fonctionnel
SNC : système nerveux central.
SNP : système nerveux périphérique
SNP Single Nucleotide Polymorphism
SP : Secondairement Progressive
TCD4⁺ : lymphocyte T porteur du Cluster de Différenciation 4
TCD8⁺ : lymphocytes T porteur du Cluster de Différenciation 8
TGF- β : Tumor growth factor bêta
Th_(1, 2 ou 17): Lymphocytes T-helper_(1, 2 ou 17)
TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha
T.reg : lymphocytes T régulateurs
UV : rayonnements ultrat-violet
VCAM-1 Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VD : Vitamine D
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLA-4: Very Late Activating Antigen-4

SOMMAIRE

Sommaire

I.	INTRODUCTION.....	19
II.	OBJECTIFS.....	21
III.	GÉNÉRALITÉS.....	23
A.	RAPPEL ANATOMIQUE.....	23
B.	SCLÉROSE EN PLAQUES.....	24
C.	NEUROMYÉLITE OPTIQUE DE DÉVIC.....	56
IV.	MÉTHODOLOGIE.....	71
V.	OBSERVATIONS.....	73
VI.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	81
VII.	CONCLUSION.....	86
VIII.	RECOMMANDATIONS.....	88
IX.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	90
X.	ANNEXE.....	108

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

Les pathologies inflammatoires démyélinisantes primitives du système nerveux central (SNC) sont dominées par deux entités: la **sclérose en plaques (SEP)** et la **neuromyéélite optique (NMO)**.

La sclérose en plaques (SEP) se caractérise par des atteintes de l'encéphale, de la moelle épinière et des voies optiques avec un polymorphisme clinique important. Dans le monde, le nombre de personnes atteintes par la SEP est estimé à 2,5 millions [1]. Elle est la première cause de handicap moteur acquis non traumatique de l'adulte jeune en occident [1, 2]. Elle débute dans environ 70 % des cas entre 20 et 40 ans [3]. La SEP est plus fréquente chez la femme que chez l'homme, dans un rapport de trois pour deux et ce rapport semble en voie d'augmentation dans certaines populations [3].

Quant à la neuromyéélite optique (NMO), longtemps considérée comme une forme particulière de la SEP, il s'agit d'une pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) qui se caractérise par l'association de myéélite longitudinale et extensive et de névrite optique. Elle se différencie de la SEP du point de vue immunopathologique, pronostique mais aussi thérapeutique. L'évolution de la maladie se fait de manière rémittente dans plus de 90% des cas [4]. La deuxième poussée survient dans l'année pour 60% des patients et dans les 3 ans pour 90% d'entre eux [5]. Le début de maladie se situe habituellement entre 18 et 50 ans dans 74% des cas [6].

Elle représente 1,2% des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC [7]. Les populations non caucasiennes (africaines, asiatiques...) sont plus fréquemment atteintes, la NMO pouvant alors représenter jusqu'à 48% des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC dans ce sous-groupe de population [4].

En Afrique subsaharienne la prévalence exacte de ces affections est mal connue, cependant il semble d'après les données de la littérature que les cas de NMO seraient plus fréquents que ceux des SEP classiques [8].

Au Mali peu de données existent sur ces pathologies, c'est dans cette dynamique que nous avons entrepris ce travail qui a pour objectif de déterminer le profil épidémiologique, clinique et évolutif des pathologies inflammatoires démyélinisantes primitives du système nerveux central dans le service de Neurologie du CHU Gabriel Touré.

OBJECTIFS

II. OBJECTIFS :

➤ **OBJECTIF GÉNÉRAL**

Déterminer le profil épidémiologique, clinique et évolutif des pathologies inflammatoires démyélinisantes primitives du système nerveux central dans le service de Neurologie du CHU Gabriel Touré

➤ **OBJECTIFS SPÉCIFIQUES**

1-Déterminer le profil clinique des maladies inflammatoires démyélinisantes primitives du SNC.

2-Étudier les aspectsthérapeutiques, évolutifs et pronostiques.

3-Discuter les modalités étiologiques conformément aux données de la littérature actuelle.

GÉNÉRALITÉS

III. GÉNÉRALITÉS

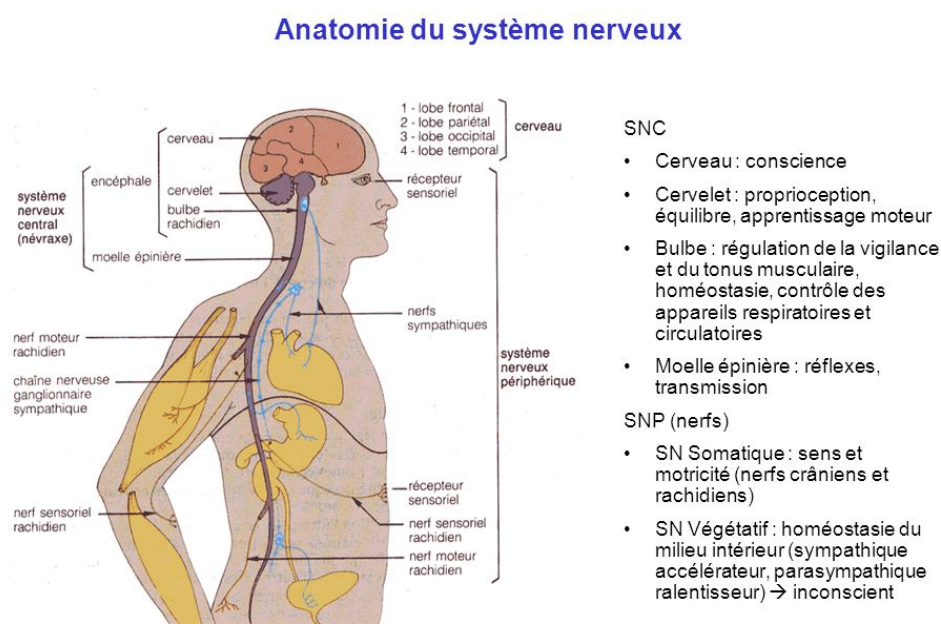
A) RAPPEL ANATOMIQUE :

1. ORGANISATION GÉNÉRALE DU SYSTÈME NERVEUX:[9]

Le système nerveux est divisé en deux parties :

- le système nerveux central qui comprend l'encéphale (le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet) et la moelle épinière ;
- le système nerveux périphérique formé par les nerfs crâniens et rachidiens.

Figure 1 : organisation du système nerveux[10].



2. ANATOMIE FONCTIONNELLE DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL[9]

Le système nerveux central est composé de deux catégories de cellules : les neurones et les cellules de la névroglie ou cellules gliales.

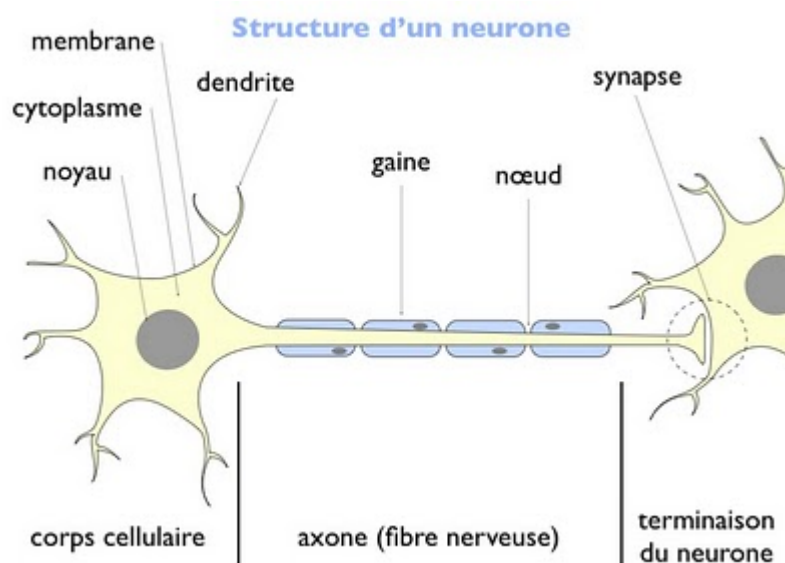
2.1. Les neurones :

Ils remplissent la plupart des fonctions spécialisées attribuées au système nerveux : la sensibilité, la pensée, la mémoire, l'activité musculaire et la régulation des sécrétions glandulaires.

La plupart des neurones sont formés de trois principales parties :

- le corps cellulaire qui contient le noyau et les organites cellulaires,
- les dendrites
- et en fin l'axone qui peut être couvert ou pas par la gaine de myéline (axone myélinisé ou non). La myéline constitue un revêtement lipidique et protéique à couches multiples produit par les oligodendrocytes. Par intervalles, le long de l'axone, la gaine de myéline présente des brèches appelées nœuds de Ranvier. Sur le plan électrique la gaine de myéline isole l'axone d'un neurone et augmente la vitesse de conduction de l'influx nerveux qui saute d'un nœud de Ranvier au suivant (conduction saltatoire).

Figure 2 : structure d'un neurone [11].



2.2. La névroglie :

Elle soutient, nourrit et protège les neurones, ce qui maintient l'homéostasie du liquide qui baigne ces derniers. La névroglie est composée de quatre types de cellules :

-les astrocytes :

Les astrocytes sont des cellules étoilées dotées de nombreux prolongements. Ils participent au métabolisme des neurotransmetteurs, maintiennent l'équilibre de l'ion K^+ , contribuent au développement de l'encéphale, aident à former la barrière hémato-encéphalique en vue de la régulation de l'entrée des substances dans l'encéphale et constituent un lien entre les neurones et les vaisseaux sanguins.

-les oligodendrocytes : ce sont les cellules productrices de la gaine de myéline.

-les microgliocytes :

Il s'agit de petites cellules phagocytaires dérivées des monocytes. Ils protègent le SNC en englobant les microbes envahisseurs et éliminant les débris de cellules mortes.

-les cellules épendymaires :

Ce sont des cellules ciliées qui tapissent les ventricules cérébraux et le canal épendymaire (système cavitaire du SNC où circule le liquide céphalo-rachidien: LCR).

B. SCLÉROSE EN PLAQUES

1. HISTORIQUE

Dans des textes remontant pour les plus anciens à la fin du XIV^{ème} siècle, certains auteurs identifient les premières descriptions de personnes possiblement atteintes de sclérose en plaques (SEP). Ce n'est qu'à partir du XIX^{ème} siècle que les progrès de la médecine permettront progressivement de distinguer les caractéristiques de cette maladie des autres affections du système nerveux. Il convient à ce titre de signaler les contributions de Charles-Prosper Ollivier d'Angers, qui a rapporté en 1824 le premier cas de SEP de la littérature médicale dans son traité consacré aux maladies de la moelle épinière, de Robert Carswell et de Jean Cruveilhier, à qui l'on doit les premières observations anatomo-

mo-pathologiques en 1838 et 1841 respectivement, là encore essentiellement au niveau de la moelle épinière et du tronc cérébral.

Ce n'est qu'en 1849 qu'un médecin allemand, Friedrich-Theodor von Frerichs, établit le diagnostic de SEP (<<Hirnsklerose >>) du vivant d'un patient avec confirmation anatomopathologique post-mortem, ouvrant l'ère des études de corrélations anatomocliniques.

Les principales anomalies histologiques de la maladie (inflammation et démyélinisation avec relative préservation axonale) ont été établies dans les années 1860 : Eduard Rindfleisch nota en 1863 la présence d'infiltrats inflammatoires périvasculaires au sein des plaques de sclérose, l'amenant à déduire que la maladie était de nature inflammatoire et vraisemblablement favorisée par une anomalie sous-jacente de la vascularisation cérébrale et Charcot remarqua l'altération caractéristique des gaines de myéline.

Cette entité a été décrite pour la première fois de manière extensive en 1868 par Charcot [12].

Les études autopsiques détaillées de neuf patients permirent à l'écossais James Dawson de caractériser entre 1916 et 1924 la SEP comme étant une <<encéphalomyélite subaiguë disséminée>>. On assiste de nos jours à un regain d'intérêt pour les études anatomopathologiques dans la SEP, du fait notamment de l'essor des techniques de biologie moléculaire.

Les apports de l'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR), des potentiels évoqués visuels et surtout des techniques modernes d'imagerie médicale dont témoigne la place de l'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic de la sclérose en plaques ont révolutionné les connaissances sur cette pathologie.

2. ÉPIDEMIOLOGIE

2.1. Sclérose en plaques dans le monde

La SEP présente une distribution mondiale avec une répartition géographique hétérogène. La prévalence croît dans chaque hémisphère, de l'équateur vers les pôles. Ainsi la prévalence brute de la SEP varie d'un maximum compris entre 240 cas pour 100 000 habitants au Canada [13] et 224 pour 100 000 dans les îles des Orcades et Shetlands [14] à un minimum de 3 cas pour 100 000 en Afrique du Sud [15]. Cette apparente augmentation de prévalence avec la latitude a été appelée le « gradient de latitude » [16]. Les zones de forte prévalence (>30 pour 100 000) incluent le nord de l'Europe, le nord des Etats-Unis et du Canada, le sud de l'Australie et la Nouvelle Zélande. Les zones de moyenne prévalence (5-30 pour 100 000) comprennent le sud de l'Europe, le sud des Etats-Unis et le nord de l'Australie. Des zones de faible prévalence (<5 pour 100 000) comprennent l'Asie, l'Amérique du sud.

Alonso a réalisé une méta-analyse reprenant les études sur l'incidence publiées entre 1966 et 2007 et référencées sur MEDLINE ou EMBASE [17]. Cette méta-analyse révèle une association entre les fortes incidences de SEP et les latitudes les plus élevées. Pour chaque augmentation de 10 degrés de latitude, l'incidence de la SEP augmentede 30% chez les femmes et de 50% chez les hommes. Ce gradient de latitude semble s'atténuer après 1980 à cause de l'augmentation de l'incidence de la SEP dans les pays defaible latitude.

Par ailleurs on note une variation de la prévalence de la SEP dans une même région géographique en fonction de l'ethnie : dans une étude nationale menée aux Etats-Unis en 1976 [18], la prévalence de la SEP chez les sujets blancs étaient de 49 pour 100 000 et de 26 pour 100000 chez les sujets noirs ; au Kwazulu-Natal, une des neuf provinces d'Afrique du sud, s'étendant du Swaziland et du Mozambique jusqu'au Cap-Oriental, la prévalence standardisée sur la population mondiale, estimée à partir des données hospitalières et des neurologues libéraux entre 1980 et 2005, était de 25,6 pour 100 000 parmi les blancs, 7,1 pour 100000 parmi les Indiens, 1,7 pour 100000 parmi les personnes métisses et 0,2 pour 100000 parmi les noirs [19].

2.2. Sclérose en plaques en Afrique

La SEP est une maladie rare chez les natifs d'Afrique expliquant le faible nombre d'études qui lui est consacré. Cependant elle est relativement fréquente en Afrique du nord où sa prévalence atteint souvent 10 pour 100000 habitants.

Cette prévalence a été estimée à 5,9 pour 100000 à Benghazi (Libye) sur la côte méditerranéenne entre 1982-1984 [20], à 3,34 pour 100000 à Tunis (Tunisie) entre 1974-1978 [21] et à 12 pour 100000 en 1985 à Kelibia, ville côtière du nord-est de la Tunisie [22].

En Afrique noire seulement quelques cas ont été décrits dans des pays comme le Zimbabwe, le Kenya, l'Ouganda, le Cameroun, l'Ethiopie et le Sénégal seuls quelques cas cliniques de SEP ont été rapportés, ne permettant pas d'établir de prévalence [23, 24, 25, 26, 27, 28].

Le taux d'incidence brute dans la région de Tunis calculée à partir de données d'hospitalisation était de 0,96 pour 100 000 entre 1974 et 1978 et de 1,34 entre 1996 et 2000 [29].

3. PHYSIOPATHOLOGIE

L'existence d'une association de la SEP aux gènes du complexe majeur d'histocompatibilité HLA-DR 2 suggère l'origine auto-immune de cette affection. Cette hypothèse est étayée par la mise en évidence d'une réaction inflammatoire anormale au sein des lésions, du rôle des lymphocytes B (LB) et T (LT) et des cellules de la lignée macrophagique [30].

Il est généralement admis que la SEP débute par une infiltration de lymphocytes, passant du sang vers le SNC à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Cette transition d'un état de surveillance physiologique vers une cascade pathologique se produirait suite à un défaut de régulation. C'est ce défaut de régulation qui autoriserait aux cellules immunitaires de monter une réponse inflammatoire dans le SNC. En effet, il a été démontré que les cellules régulatrices des patients souffrant de SEP sont moins efficaces dans la suppression d'une réponse effectrice [31]. Dans la SEP, il existe conjointement une différenciation préférentielle des lymphocytes T CD4+ vers les voies pro-inflammatoires Th1 et Th17 (types de LT-helper produisant des cytokines pro-inflammatoires) et un dysfonctionnement des mécanismes régulateurs via les LT régulateurs (T.reg). Une partie des lymphocytes activés des lésions inflammatoires reconnaissent des antigènes de la myéline comme la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), ou la MBP (Myelin Basic Protein).

Il a été montré que les LT anti-MBP peuvent être stimulés par des peptides provenant d'agents exogènes, partageant quelques acides aminés avec la MBP. Ces LT peuvent également être stimulés par d'autres peptides sans séquence commune, du fait de propriétés de plasticité du complexe moléculaire. Ce mimétisme moléculaire peut expliquer des réactions croisées des LT mais aussi des LB avec des antigènes microbiens. D'autres protéines microbiennes peuvent contribuer à l'activation des LT, si elles sont des superantigènes capables d'activer tous les LT. L'activation des LT par l'un de ces mécanismes ne nécessite pas que l'agent infectieux ait infecté le SNC, ni qu'il persiste dans l'organisme [32].

Les lésions débuteraient par des points focaux d'inflammation du SNC qui, par la suite, donneraient naissance à des plaques de démyélinisation présentant une expansion radiale progressant à travers la substance blanche d'apparence normale [33]. Les lésions concernent la myéline et à un degré plus ou moins important l'axone.

On ne connaît pas avec précision les mécanismes qui contribuent au développement des lésions myéliniques et axonales mais plusieurs mécanismes impliquant l'immunité humorale et cellulaire sont possibles [34]. Les interactions entre lymphocytes T et B aboutissent à l'activation des cellules B, qui différenciées en plasmocytes sécrètent les gammaglobulines intra-thécales observées dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients.

Ces réactions auto-immunes évoluent le plus souvent de façon rémittente. Les phases de rémission dans la SEP sont le reflet d'un mécanisme au cours duquel les gaines de myéline sont reformées et la conduction saltatoire restaurée : ce phénomène est appelé remyélinisation [35]. Ce phénomène, qui est généralement plus actif dans les formes RR-SEP, peut cependant avoir lieu durant la phase progressive de la maladie. Par ailleurs, une différence interindividuelle dans l'efficacité de la remyélinisation existe [36]. Les débris de myéline sont alors phagocytés et des précurseurs d'oligodendrocytes (OPC), naturellement présents dans le SNC mature [37], peuvent migrer en réponse à des chimiokines telles que les sémaphorines 3A et 3F [38]. Des OPC ont été retrouvés au niveau des lésions de SEP [39] et pourraient constituer les cellules capables de remyéliniser les axones nus [40]. Cependant, comme le reflète l'accumulation du handicap tout au long de l'avancée de la maladie, la succession de cycles de démyélinisation et de remyélinisation semble progressivement épuiser le système de réparation tissulaire.

4. ANATOMOPATHOLOGIE

Les plaques, qui ont donné leur nom à la maladie, sont des lésions focales de démyélinisation du SNC, souvent associées à une réaction gliale intense. Il coexiste ainsi des lésions d'âge et d'évolution différentes dans le SNC. Les plaques de démyélinisation sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC expliquant la diversité des signes cliniques. Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec une remyélinisation [35].

4.1. Examen macroscopique des plaques

L'examen macroscopique du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs optiques met en évidence des plaques de forme, de couleur et de taille qui peuvent être très différentes, bien limitées du reste du parenchyme et dont la localisation n'est pas systématique.

sée. Ces plaques bien délimitées correspondent à des zones grisâtres ou translucides de quelques millimètres à plusieurs centimètres dans leur grand axe. Toutes les zones cérébrales peuvent être affectées mais certains territoires de prédilection doivent être connus : les aires périventriculaires, les nerfs optiques et le chiasma, la substance blanche hémisphérique, le corps calleux (substance blanche inter-hémisphérique), le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière.

4.2. Examen microscopique des plaques

L'examen microscopique retrouve un aspect histologique différent en fonction de l'âge des lésions mais il existe toujours une atteinte sélective de la myéline associée à des degrés divers d'atteinte axonale.

On distingue :

-Des plaques récentes ou actives, où le processus de démyélinisation est en cours.

L'analyse anatomopathologique des patterns de démyélinisation sur une grande série de lésions actives démyélinisées par Lucchinetti [41] a permis d'identifier quatre types différents :

- Les deux premiers patterns sont caractérisés par une démyélinisation active avec des LT et des macrophages situés autour d'une veine. Dans le second pattern, des dépôts d'immunoglobulines (surtout de type G) et de complément sont présents.

- Le troisième pattern comprend des lésions de démyélinisation non centrées autour d'un vaisseau avec des LT et des macrophages. Les bords des plaques sont mal limités. Une des caractéristiques de ce type trois est la perte préférentielle en MAG (myelin associated glycoprotein) alors que les autres protéines de la myéline (PLP: proteolipid protein, MBP: myelin basic protein, CNP: cyclic nucleotide phosphodiesterase) sont présentes. Une perte en oligodendrocytes est observée à la périphérie des plaques actives. Le centre inactif est dépourvu d'oligodendrocytes et les « shadow plaques » remyélinisées sont absentes.

- Le quatrième pattern est caractérisé par des infiltrats inflammatoires contenant des LT et des macrophages. Les dépôts d'immunoglobulines et de complément sont absents. La démyélinisation est associée à des oligodendrocytes morts au bord des plaques dans la zone adjacente à celle de destruction active de la myéline. Les « shadow plaques » remyélinisées sont absentes.

Cette étude suggère donc que la cible (myéline ou oligodendrocytes) et le mécanisme de démyélinisation sont différents dans les sous groupes de la maladie et aux différents stades de son évolution.

-Des plaques chroniques ou non actives, où le processus de démyélinisation est terminé, caractérisées par la perte des oligodendrocytes myélinoformateurs, une gliose cicatricielle, fibrillaire et une perte axonale.

5. LES FACTEURS DE SUSCEPTIBILITÉ A LA SCLÉROSE EN PLAQUES

L'étiologie de la SEP demeure peu claire. Il s'agit d'une maladie multifactorielle, son développement implique un terrain de susceptibilité génétique et l'intervention de facteurs exogènes environnementaux.

5.1. Susceptibilité génétique

Contrairement à certaines maladies, telles que l'hémophilie ou des maladies musculaires, la SEP n'est pas héréditaire, mais il existe ce que l'on appelle un terrain de susceptibilité à la maladie [42].

Parmi les arguments en faveur d'une susceptibilité génétique à la maladie, on retrouve le fait que sa distribution n'est pas uniforme dans le monde et selon les différentes ethnies d'une même région géographique. Les africains et les orientaux sont rarement atteints de SEP.

L'observation de cas multiples dans une même famille renforce cette hypothèse. Les parents d'une personne atteinte de SEP ont un risque plus élevé à développer cette maladie par rapport à la population générale[43].

Un outil de mesure de cette agrégation familiale est le λ_s . Ce paramètre est défini comme le ratio du risque de développer une SEP chez une personne apparentée au patient SEP (K_s) sur la prévalence de la maladie dans la population générale ($K = 0,1\%-0,2\%$) : ($\lambda_s = K_s/K$)[44]. Ainsi, une valeur de λ_s égale à 1 indiquerait l'absence d'agrégation familiale d'une maladie. Dans la SEP, cette valeur de λ_s varie en général entre 20 et 40 pour les proches parents de la personne souffrant de SEP. L'utilisation d'une méthodologie d'épidémiologie génétique standard et d'une correction du facteur âge a démontré que les personnes liées au 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} degré à une personne atteinte de SEP présentent un risque augmenté de développer la maladie par rapport à la population générale. Le risque passe ainsi de 0,1% à 3% pour une personne apparentée au 1^{er} degré (5% pour les frères et sœurs, 2% pour les parents et 2% pour les enfants), soit un λ_s de l'ordre de 15 à 30. Pour les individus apparentés au 2^{ème} et 3^{ème} degré, ce risque est moins élevé (proche de 1%) mais reste néanmoins supérieur à celui de la population générale [30]. Cependant ces données sont insuffisantes puisqu'elles ne permettent pas de faire la part entre le poids de la génétique et celui de l'environnement familial[45]. Par ailleurs les travaux réalisés chez des enfants adoptés et chez des demi-frères/sœurs supportent le concept que les facteurs génétiques sont majoritairement responsables de l'agrégation familiale de la maladie[44]. Les enfants adoptés, bien que ayant vécu depuis leur enfance avec une personne souffrant de SEP, ne présentaient pas plus de risque de développer une SEP que la population générale ($\lambda_s = 1$) [46]. Des études furent aussi menées sur les demi-frères et sœurs, ce qui a permis de tester l'effet du partage du patrimoine génétique sur le risque de développer la maladie (les demi-frères et sœurs partagent seulement 25% de leur information génétique, alors que les enfants partageant les mêmes parents ont 50% de leur information génétique en commun). Il fut montré que les demi-frères/sœurs d'un enfant atteint de SEP présentaient un risque significativement plus faible que celui des « vrais » frères et sœurs (1,3% vs 3,5%, $p < 0,001$) [47]. Des études réalisées sur des familles dont les deux parents sont atteints de SEP ont démontré que les enfants issus de ces couples présentent un risque significativement augmenté par rapport à des enfants provenant de familles dont un seul parent est atteint [48, 49].

Des études réalisées sur des jumeaux ont apporté la preuve du rôle majeur de la génétique dans la maladie. Alors que les jumeaux monozygotes (MZ) partagent 100% de leur information génétique, les jumeaux dizygotes (DZ) en partagent seulement 50%, comme des frères et sœurs « singuliers ». La concordance observée chez les jumeaux MZ est si-

gnificativement supérieure à celle observée chez les jumeaux DZ ou frères/sœurs singuliers (concordances équivalentes à 25% pour les jumeaux MZ, 5% pour les jumeaux DZ et 3% les frères/sœurs) [50]. Ainsi, chez des jumeaux MZ, le risque de récurrence est d'environ 34%, ce qui confère une augmentation du risque (λ_s) de 170 fois [45]. De plus, l'importance du sexe des jumeaux fut soulignée puisque les auteurs démontrèrent que la différence de risque observée entre des jumeaux MZ et des jumeaux DZ n'était pas retrouvée chez des jumeaux de sexe masculin [50]. Cependant, malgré une information génétique identique la majorité des jumeaux MZ sont discordants pour la SEP (environ 75% sont discordants), ce qui suggère l'importance de facteurs non-génétiques intervenant dans l'étiologie de la maladie [50].

En plus de ces données épidémiologiques, plusieurs gènes de susceptibilité sont connus à ce jour. Depuis le début des années 1970, plusieurs gènes de susceptibilité localisés sur le chromosome 6p21 dans la région du CMH ont été décrits.

L'étude de l'association du CMH dans la SEP a impliqué les types HLA A, B, C, DQA1, DQB1 et DRB1. L'association la plus forte avec la SEP était DRB1*15-01. Il est présent chez 28 à 33% des caucasiens du nord ayant une SEP contre 9 à 15% chez les sujets témoins.

Des risques supplémentaires sont fortement liés à DRB1*03-01 et DQB1*02-01 ainsi qu'à DRB1*13-03. Ces allèles sont fréquents en Sardaigne où la prévalence de la SEP est forte [51].

En 2007, deux études gènes-candidats ont permis pour la première fois d'identifier un gène de prédisposition à la SEP indépendant du locus HLA : le gène IL7RA [52, 53].

En 2011 l'IMSGC (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium) a mené le plus important **GWAS** (Genome-Wide Association Studies) dans la SEP qui a permis d'augmenter à 52 le nombre de régions de prédisposition à la SEP connues hors HLA [54].

En 2011, une méta-analyse (metav2.5) combinant tous les GWAS publiés jusqu'à présent, excepté le dernier GWAS de l'IMSGC, a permis d'identifier 3 nouveaux loci associés à la prédisposition à la SEP [55].

Tableau 1: liste des SNPs mis en évidence comme étant associés à la maladie et connus en 2011 [56].

Chacune de ces régions génomiques comportent de un à plusieurs gènes, exceptées deux d'entre-elles qui semblent ne posséder aucun gène. Au sein des régions où plusieurs gènes sont présents, les analyses d'identification du gène causatif sont en cours.

SNP	Chr	Gène Candidat IMSGC	Autres Gènes Candidats	Odds Ratio	Autre mala- die autoimmune	Source
rs4648356	1	MMEL1		1,16	PR, MCo	1
rs118100217	1	EVI5		1,15		1
rs11581062	1	VCAM1	SLC30A7; DPH5	1,12		1
rs1335532	1	CD58		1,22		1

rs1323292	1	RGS1		1,12	MC	1
rs12122721	1	KIF21B	CACNA1S; TMEM9	1,22	CH, MCo, MCr	1
rs6718520	2	THADA		1,17		2
rs12466022	2	No gene		1,11		1
rs7595037	2	PLEK		1,11	MCo	1
rs17174870	2	MERTK	TMEM87B	1,11		1
rs10201872	2	SP140	SP100	1,14		1
rs11129295	3	EOMES		1,11		1
rs669607	3	No gene		1,13		1
rs170934	3	No gene		1,17		2
rs2028597	3	CBLB	ALCAM	1,13		1
rs2293370	3	TMEM39A	CD8; CDGAP	1,16		1
rs9282641	3	CD86	ILDR1	1,21		1
rs2243123	3	IL12A		1,08	MCo	1
rs228614*	4	NFKB1	MANBA, UBE2D3	1,09		1
rs6897932	5	IL7R		1,11	DT1	1
rs4613763	5	PTGER4	TTC33	1,2	MCr	1
rs2546890	5	IL12B		1,11	PS, MCr	1
rs12212193	6	BACH2		1,09	DT1, MCo	1
rs802734	6	THEMIS	PTPRK	1,1	MCo	1
rs11154801	6	MYB		1,13		1
rs17066096	6	IL22RA2		1,14		1
rs13192841	6	OLIG3		1,1	PR	1
rs1738074	6	TAGAP		1,13	6 MCo	1
rs354033	7	ZNF767		1,11		1
rs1520333	8	IL7		1,1		1
rs4410871	8	MYC		1,11		1
rs2019960	8	PVT1		1,12		1
rs2150702	9	MLANA		1,16		2
rs7090512	10	IL2RA		1,19	PR	1
rs1250550	10	ZMIZ1		1,1	MCo	1
rs7923837	10	HHEX	IDE; KIF11	1,1		1
rs650258	11	CD6		1,12		1
rs630923*	11	CXCR5		1,12		1
rs1800693	12	TNFRSF1A		1,12		1
rs10466829	12	CLECL1	CLEC2D; CD69	1,09	DT1	1
rs12368653	12	CYP27B1	AGAP2; CDK4; TSPAN31; MARCH9; METTL1	1,11	PR	1

rs949143	12	MPHOSPH9		1,08		1
rs4902647	14	ZFP36L1		1,11	MCo, DT1	1
rs2300603	14	BATF		1,11		1
rs2119704	14	GALC	GPR65	1,22		1
rs2744148*	16	SOX8	LMF1; SSTR5	1,12		1
rs7200786	16	CLEC16A	DEXI; SOCS1	1,15	DT1	1
rs13333054	16	IRF8		1,12		1
rs9891119	17	STAT3		1,11	MCr	1
rs180515*	17	RPS6KB1		1,09		1
rs7238078	18	MALT1		1,12		1
rs763361	18	CD226		1,03		1
rs1077667	19	TNFSF14		1,16		1
rs8112449	19	TYK2		1,1	DT1	1
rs874628	19	MPV17L2		1,11		1
rs2303759	19	DKKL1		1,11		1
rs2425752	20	CD40		1,11	PR	1
rs2248359	20	CYP24A1		1,12		1
rs6062314*	20	TNFRSF6B		1,16		1
rs2283792	22	MAKPI		1,1		1

-*: SNPs potentiellement associés à la prédisposition à la SEP mais n'ayant pas passé le seuil significatif de 5×10^{-8}

-Gène Candidats IMSGC : Gènes reportés comme candidats dans la publication de l'IMSGC de 2011 [54].

-Autres Gènes Candidats : Autres gènes localisés dans la région du SNP correspondant.

-Source : 1= correspond aux SNPs mis en évidence par le GWAS de l'IMSGC de 2011 (53) et 2= correspond aux SNPs mis en évidence par la méta-analyse meta v2.5 [55]

-SNP : Single Nucleotide Polymorphism

-PR : Polyarthrite Rhumatoïde / MCo : Maladie Cœliaque / MCr : Maladie de Crohn / CH : Colique Hémorragique / DT1 : Diabète de Type 1 / PS : Psoriasis.

5.2. Les facteurs environnementaux

Dans la SEP, la composante génétique est importante mais ne permet pas à elle seule d'expliquer certaines particularités de cette maladie telles que la variation de la prévalence en fonction des régions géographiques et les modifications de risques liées à l'immigration d'individus [57, 58]. Ainsi il s'avère nécessaire de considérer l'influence des facteurs environnementaux sur le développement de la maladie.

5.2.1. Les agents infectieux

Depuis longtemps les agents infectieux sont suspectés comme jouant un rôle dans la SEP [59].

Ainsi, la responsabilité ou le rôle de certains virus dans le déclenchement ou l'évolution de la SEP ont été envisagés. Parmi les virus incriminés, l'Epstein Barr Virus (EBV) semble le plus recevable. Divers arguments sont en faveur d'un rôle de l'EBV dans la

SEP. Chez les patients atteints de SEP, il existe une grande fréquence de séropositivité pour l'EBV (99% des patients atteints de SEP sont séropositifs pour l'EBV, contre 94% chez les sujets contrôles, et le titre des anticorps est très élevé). Le risque de SEP est ainsi très faible chez l'adulte séronégatif pour l'EBV (OR séronégatif versus séropositif = 0,06 (0,03- 0,13) [57, 60]. Ce faible risque chez les sujets séronégatifs pour l'EBV avait déjà été mis en évidence par Levin et al [61].

Le risque de SEP après une infection par EBV était 2,5 fois plus important à l'adolescence que dans l'enfance et de 25 fois plus important si l'infection était tardive que chez le séronégatif. Une méta-analyse de l'association entre la SEP et la mononucléose infectieuse révéla un risque relatif 2,3 fois plus élevé de développer la SEP chez les personnes ayant eu une manifestation clinique, par rapport à des personnes infectées de manière silencieuse par le virus [60]. Une autre étude reproduisit ce résultat avec un risque relatif comparable, et démontra que ce risque augmentait dans les 5 ans faisant suite à la mononucléose virale, pour rester élevé même 30 ans après [62]. La méta-analyse de Handel montre à partir de 20 000 SEP et 16 000 témoins qu'une séroconversion symptomatique au virus EBV confère un risque relatif de 2,17 d'avoir une SEP [63].

L'EBV est le seul agent présent chez presque 100% des patients adultes atteints de SEP. Chez l'enfant, 88% de ceux ayant une SEP sont infectés par l'EBV contre 50% des enfants du même âge sans SEP. Donc contrairement aux adultes, l'infection par EBV chez l'enfant n'est pas une condition nécessaire pour le développement de la SEP.

L'EBV est le seul agent qui infecte et module les LB impliqués dans la SEP. L'EBV a pu être détecté dans les LB de cerveau de patients atteints de SEP au niveau des follicules méningés [64; 65].

Un autre indice soulignant l'éventuelle implication de l'EBV est la présence d'une réponse immunitaire dirigée contre l'EBV impliquant les lymphocytes T CD4+ [66] et T CD8+ [67] plus forte chez les patients SEP que chez des témoins.

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer comment l'EBV provoque la SEP [68]:

- 1- hypothèse de mimétisme moléculaire entre l'EBV et les antigènes du système nerveux central.
- 2- Hypothèse des dommages collatéraux où l'attaque dirigée contre l'EBV induirait des dégâts dans le système nerveux central.
- 3- Hypothèse de l'alpha beta cristalline selon laquelle l'EBV l'induirait, ainsi que la fonction de cellules T CD4+ qui attaqueraient une protéine des oligodendrocytes entraînant la destruction de la gaine de myéline.
- 4- Enfin l'hypothèse selon laquelle des LB autoréactifs infectés par l'EBV entraîneraient la production dans le système nerveux central d'anticorps et de signaux de survie pour les LT autoréactifs.

Le rôle de Human herpes virus 6 (HHV6), virus en partie neurotrope [69], est aussi fortement supposé comme influençant la susceptibilité à la SEP [57].

Chez les patients SEP, l'ADN de HHV6 est plus fortement retrouvé au niveau du SNC comparé à un individu sain. Par ailleurs, la présence de cet ADN viral est augmentée localement au niveau des lésions inflammatoires par rapport à la substance blanche.

vironnante [70]. Cependant, ce virus est aussi capable d'infecter les cellules immunitaires. Comme la nature des cellules infectées par HHV6 au niveau des lésions n'a pas été caractérisée, on ne peut pas exclure que l'augmentation de l'ADN de HHV6 observée soit le reflet d'un recrutement massif de cellules inflammatoires au niveau des lésions. Une autre étude nota une activité virale de HHV6, avec la production d'ARN, confinée aux oligodendrocytes à la fois chez les patients SEP et des personnes saines. Cependant, cette activité virale semblerait beaucoup plus importante dans le SNC des personnes souffrant de SEP [71].

A côté des virus, des bactéries ont été incriminées dans le développement de la SEP. Parmi elles, *Chlamydia pneumoniae* [72], pathogène des voies aériennes supérieures présent chez 70% des adultes, a été isolée par PCR (polymerase chain reaction) dans le LCR de 97% des patients atteints de SEP contre seulement 18% des témoins [73].

Il est qu'en même important de rappeler que malgré les troublantes associations trouvées entre divers pathogènes et la SEP, on ne peut pas exclure que les changements observés soient tout simplement la conséquence de changements biologiques mis en place lors de l'apparition d'une SEP plutôt que les causes de la maladie.

5.2.2. Ensoleillement et Vitamine D

Comme mentionné précédemment, il existe une répartition mondiale hétérogène de la prévalence de la SEP avec une variation en fonction de la latitude. La corrélation la plus évidente avec la latitude est l'ensoleillement. Plusieurs études ont montré l'existence d'une corrélation inverse entre le risque de développer une SEP et l'exposition solaire avant le début de la maladie [74, 75, 76].

Par la suite, d'autres études ont montré l'existence d'une corrélation inverse hautement significative entre la prévalence de la SEP et le taux annuel d'ultraviolet (UV) reçu par différentes régions [77, 78]

Ce phénomène de corrélation inverse peut s'expliquer biologiquement par la production de vitamine D (VD), l'exposition lumineuse étant nécessaire à la production de cette vitamine [79].

Il est admis aujourd'hui que la vitamine D agit sur la réponse immunitaire, il inhiberait la polarisation des lymphocytes T CD4+ vers un profil cytokinique Th1 : interféron gamma, tumor necrosis factor alpha (IFN γ , TNF α) [80] et favoriserait une polarisation vers un profil cytokinique Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13) [81]. Plus important, la VD pourrait induire des lymphocytes T régulateurs (Treg) produisant de l'IL-10 et du TGF[58].

De plus, certaines études menées sur le modèle murin de SEP, l'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE) indiquent que la vitamine D pourrait être bénéfique dans la prévention et le traitement de la SEP [82].

5.2.3. La cigarette

Le tabac serait impliqué dans le déclenchement de la SEP chez des personnes ayant une susceptibilité génétique. Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la SEP sont mal connus, multiples et complexes car le tabac renferme plus de 4500 composés chimiques. Certains de ces composés sont connus pour avoir un effet neurotoxique : c'est le cas du monoxyde d'azote (NO). Il est connu que fumer augmente le niveau de NO plasmatique [83]. Il est raisonnable de penser que cette augmentation se fait aussi au niveau

duSNC et des lésions de démyélinisation. Le NO pourrait ainsi conduire à une dégénérescence axonale [84; 85] ou à un blocage du signal électrique. Les composés cyanurés participeraient à l'altération de la gaine de myéline [86; 87]. Enfin, la cigarette, de par son grand nombre de composés, affecte le système immunitaire [88], la perméabilité de la BHE [89] et le risque de développer plus d'infections virales et bactériennes [88].

D'après une méta-analyse qui reprend les résultats de 6 études prospectives et rétrospectives sur le sujet, il y aurait un risque de 1,2 à 1,5 fois plus important de développer une SEP chez les fumeurs que les non fumeurs [89]. D'après une étude Suédoise, il y aurait un risque augmenté d'avoir une SEP de 40 % chez les fumeuses et de 80 % chez les fumeurs. Ce risque apparaîtrait pour une consommation de moins de 5 paquets années (nombre de paquets fumés par jour x nombre d'années de tabagisme) et serait dose dépendante [90]. L'augmentation du risque de SEP associé au tabagisme persisterait jusqu'à 5 années après son arrêt.

Après un premier événement démyélinisant ou SCI, le risque d'évoluer vers une SEP certaine serait augmenté de 1,8 chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs ($p=0,008$) avec un délai depuis le SCI plus court chez les fumeurs [91].

Concernant le rôle du tabagisme sur l'évolution de la SEP, le suivi sur 6 ans de 122 patients atteints de SEP dont 76 étaient fumeurs, révélait un risque plus important d'évoluer vers une forme progressive chez les fumeurs ($p=0,006$). Ce risque serait d'autant plus important et précoce que le tabagisme avait débuté tôt avant l'âge de 15 ans ($p=0,005$). Le risque de passage en forme secondairement progressive serait multiplié par 3 chez les fumeurs [92].

La comparaison des caractéristiques IRM de patients fumeurs et non fumeurs par Zivadinovet al révèlent un nombre plus important de lésions se rehaussant après injection de gadolinium chez les fumeurs ainsi qu'une charge lésionnelle sur les séquences en T1 et T2 plus conséquente [93]. Le fait de fumer était associé à une atrophie cérébrale plus importante.

Le tabac semble être un facteur de risque recevable, impliqué aussi bien dans le déclenchement de la SEP que dans son évolution.

5.2.4. Autres facteurs [58, 75]

D'autres facteurs environnementaux tels que les vaccins, l'alimentation, l'obésité et le stress sont suspectés de jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie, mais aucune étude n'a pu aujourd'hui les impliquer de façon formelle.

6. DESCRIPTION CLINIQUE :

Les signes cliniques reflètent la localisation des lésions au sein du système nerveux central, dont la répartition aléatoire rend compte de la très grande hétérogénéité phénotypique de la SEP. Au début de la maladie ou durant son évolution, on pourra ainsi relever l'existence de troubles moteurs (déficit moteur), de l'équilibre et de la coordination, sensitifs (paresthésies, hypoesthésie, douleurs...), visuels (baisse d'acuité visuelle en rapport avec une névrite optique rétrobulbaire, diplopie...), végétatifs (incontinence urinaire, constipation, impuissance...), cognitifs (troubles mnésiques, attentionnels ou exécutifs, démence ...) ou psychiatriques (dépression, symptômes psychotiques...), qui peuvent être accompagnés d'une fatigue marquée, parfois au premier plan des plaintes ex-

primées par les patients. Le début de la maladie se situe entre 20 et 40 ans dans environ 70% des cas [3].

L'évolution de cette pathologie peut être rémittente, secondairement progressive ou d'emblée progressive.

6.1. Les différents symptômes cliniques

6.1.1. Troubles moteurs : [3, 94]

Les troubles moteurs sont la conséquence de l'atteinte de la voie pyramidale. Leurs distributions uni ou bilatérales dépendent de la topographie de la (ou des) lésion (s). Habituellement, il s'agit d'une faiblesse musculaire modérée, révélée surtout à l'effort.

Ainsi, pour les membres inférieurs, le patient décrit une impossibilité à courir lorsque son périmètre de marche reste illimité, ou il se plaint d'un pied qui a tendance à accrocher le sol après une longue distance de marche. Il peut s'agir d'une maladresse dans les gestes fins, d'une sensation de lourdeur, d'une fatigabilité ou d'une spasticité (raideur) s'installant uniquement à l'effort.

L'atteinte motrice des membres supérieurs peut s'exprimer par des difficultés à porter des charges lourdes, une tendance à lâcher les objets de poids élevé et une difficulté à réaliser les mouvements fins.

Beaucoup plus rarement, les signes moteurs révélateurs de la maladie peuvent s'exprimer par une paraplégie ou para-parésie (déficit moteur complet ou incomplet des deux membres inférieurs) ou même une hémiparésie ou hémiparésie (déficit moteur complet ou incomplet d'un hémicorps).

L'association du déficit moteur à un syndrome pyramidal réflexe (signe de Babinski uni- ou bilatéral, abolition des réflexes cutanés abdominaux, hyper-réflexivité tendineuse) authentifie l'atteinte pyramidale.

6.1.2. Troubles sensitifs : [3, 94]

Les signes sensitifs sont révélateurs de la maladie dans plus d'un tiers des cas.

L'atteinte de la voie lemniscale (cordons postérieurs, lemnisque médian) se traduit par une sensation d'engourdissement, des paresthésies à type de picotement, de fourmillement, de striction, de peau cartonnée. Le signe de Lhermitte, sensation de décharge électrique parcourant le rachis et les membres en réponse à une flexion de la nuque, est évocateur d'une atteinte de la moelle cervicale.

Des douleurs, des paresthésies thermiques traduisent des lésions des voies spino-thalamiques. Lorsqu'une plaque intéresse la zone d'entrée d'une racine, des douleurs et des troubles sensitifs ayant une topographie radiculaire peuvent être observés. De même une plaque intéressant la racine sensitive du trijumeau dans son trajet intra-axial peut être responsable d'une névralgie du trijumeau.

La discrétion des signes sensitifs objectifs contraste avec cette riche sémiologie fonctionnelle. Il faut un examen clinique minutieux pour mettre en évidence le dysfonctionnement lemniscal par une diminution de la sensibilité vibratoire, du sens de position, une perte de la discrimination de deux stimulations rapprochées.

Néanmoins, il arrive qu'une atteinte sensitive plus sévère donne lieu à des troubles majeurs : la marche peut être franchement ataxique, le membre supérieur échapper au contrôle sous la forme d'une main instable ataxique et astéréognosique. De même, une hy-

poesthésie thermoalgique peut manifester l'atteinte des voies spino-thalamiques, s'intégrant ou non dans un syndrome de Brown-Séquard.

6.1.3. Troubles visuels : [3,94]

Dans 20 à 25% des cas, les SEP de forme rémittente débutent par une névrite optique rétrobulbaire (NORB). Elle se traduit classiquement par une baisse de l'acuité visuelle progressive, en quelques heures ou quelques jours, à type de flou visuel d'un œil (le malade a l'impression de voir à travers un verre dépoli) ou de baisse d'acuité visuelle plus marquée accompagnée de douleurs orbitaires accentuées par la mobilisation du globe oculaire. L'étude du réflexe photomoteur met en évidence une abolition de la réponse ipsilatérale et controlatérale à éclairage du côté de la lésion alors que l'éclairage de l'autre œil permet d'obtenir une réponse ipsilatérale mais aussi controlatérale (réflexe consensuel) <<pupille de Marcus Gunn>>. L'évolution est habituellement favorable. L'acuité visuelle redevient sensiblement normale en quelques semaines en dépit de l'apparition au fond d'œil d'une décoloration durable du champ temporal de la papille. Néanmoins, il arrive que la régression soit incomplète, laissant persister un déficit visuel. Lors de poussées ultérieures une névrite optique peut récidiver du même côté ou intéresser l'autre œil.

En l'absence d'un épisode bruyant de NORB, l'examen du fond d'œil au cours de la SEP peut découvrir une décoloration papillaire témoignant d'une atteinte infraclinique du nerf optique. Une amaurose transitoire survenant à l'occasion d'un état fébrile, voire d'un bain chaud prolongé (il s'agit du phénomène d'Utoff) démasque une atteinte infraclinique de ce type et n'a pas la signification d'une poussée.

L'atteinte par la SEP du chiasma et des voies optiques rétrochiasmiques est plus rare, donnant lieu à des scotomes bilatéraux dont l'analyse peut permettre de localiser la lésion responsable. Toutefois, il faut souligner la rareté de l'hémianopsie latérale homonyme dans la SEP.

6.1.4. Atteinte des nerfs crâniens : [3]

L'atteinte des voies vestibulaires peut se traduire par des vertiges, un déséquilibre et/ou un nystagmus.

L'atteinte des fibres du VIII cochléaire à leur entrée dans le tronc cérébral peut, de façon exceptionnelle, être responsable d'une surdité.

L'atteinte des nerfs oculomoteurs se manifeste par de la diplopie. L'atteinte du VI est plus fréquente que celle du III. Cette dernière est souvent dissociée, la mydriase paralytique étant exceptionnelle.

Parmi les autres atteintes des nerfs crâniens, il faut rappeler les troubles sensitifs dans le territoire du trijumeau. Le trajet relativement long des fibres du nerf facial dans le tronc cérébral explique la possibilité d'observer des myokimies faciales, une paralysie faciale de type périphérique, plus rarement un hémispasme facial.

6.1.5. Troubles liés à une atteinte cérébelleuse [3, 94]

Plus rarement la maladie commence par des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements. Il peut s'agir d'un trouble de la station debout, d'une démarche instable, d'une maladresse des gestes (difficultés à saisir les objets et à écrire) et/ou d'une dysarthrie. Ces troubles orientent vers une lésion du cervelet ou des voies qui le relient aux voies motrices.

6.1.6. Troubles végétatifs

6.1.6.1. Anomalies du fonctionnement vésico-sphinctérien et ano-rectal

Lors de la SEP, on peut retrouver un dysfonctionnement tout autant de la région ano-rectale que de la région vésico-sphinctérienne.

Les troubles vésico-sphinctériens les plus fréquents sont une impériosité mictionnelle, une pollakiurie, des fuites, des symptômes de rétention et une dysurie avec surtout une difficulté à déclencher la miction.

Le fonctionnement rectum-sphincter anal est perturbé, la sensation de besoin est éteinte, et l'on évolue le plus souvent vers une constipation, plus ou moins importante et opiniâtre.

6.1.6.2. Troubles de la sexualité

Chez l'homme ce sont rarement les premiers symptômes de la maladie mais ils affectent plus de la moitié des patients. Souvent temporaires au début, ils deviennent parfois permanents au cours de la progression de la maladie. On retrouve le plus souvent des difficultés d'érection (« dysérection »), une difficulté pour avoir un orgasme, une anéjaculation, plus rarement une éjaculation précoce. Les femmes évoquent une baisse de libido (l'élan, le désir sexuel), plainte la plus fréquente, une sécheresse vaginale, une frigidité, une hypo- ou hyper-sensibilité.

6.1.7. Troubles cognitifs [94]

Les troubles cognitifs concernent 40 à 60% des patients atteints de SEP. Ils sont présents dès le début de la maladie, et sont généralement plus sévères dans les formes progressives que dans les formes évoluant par poussées et semblent se développer plus rapidement que les troubles moteurs.

Le langage et la mémoire immédiate sont généralement épargnés. En revanche, la rapidité dans le traitement de l'information, la mémoire de travail, l'attention, les fonctions exécutives telles que la conceptualisation des données, l'organisation de stratégies, la planification ou la réalisation de plusieurs tâches en même temps et la mémoire à long terme sont souvent affectées au cours de la SEP.

6.1.8. Autres manifestations cliniques : [3, 94]

La fatigue est un symptôme classique de la SEP, retrouvé plus d'une fois sur deux.

Elle se manifeste tantôt par une fatigue chronique permanente rendant toute activité physique ou intellectuelle quotidienne pesante, tantôt par à-coups, comme une « chape de plomb » survenant sans facteur déclenchant évident. Cette fatigue peut survenir dès le début de la maladie lors de la phase de poussées et de façon totalement indépendante de la survenue des poussées. Ainsi, un malade libre de toute poussée depuis une longue période peut se plaindre d'une fatigue quotidienne. Lorsqu'un handicap permanent est installé, la fatigue arrive souvent plus vite (le seuil est plus bas) et est vécue de façon encore plus marquée.

Pendant une poussée, elle est souvent majorée et peut persister plusieurs jours.

La douleur constitue l'un des symptômes les plus fréquents de la Sclérose en Plaques. Elle touche près d'un patient sur deux et est souvent sous-estimée par les soignants.

Cette douleur peut être liée soit à l'atteinte du SNC, soit à l'irritation des racines sensitives par les plaques ou en fin à des contractures musculaires et au maintien de posture anormales.

Des troubles thymiques à type d'anxiété ou de dépression peuvent aussi survenir. L'épilepsie, sous des formes diverses, atteindrait près de 5 % des malades. Cette incidence plus élevée que dans l'ensemble de la population, semble indiquer que certaines plaques juxtacorticales peuvent être épileptogènes.

6.2. Les différentes formes cliniques évolutives de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie chronique et évolutive dont l'évolution résulte de la combinaison de deux évènements de base [95]:

- **la poussée**, source de handicap, est l'expression du processus inflammatoire, multifocal, aléatoire et récurrent de la maladie. Elle correspond à l'apparition de signes neurologiques ou à l'aggravation de signes préexistants, durant plus de vingt quatre heures, en dehors de tout contexte fébrile et à plus d'un mois de la dernière poussée [96]. Elle doit être distingué du phénomène d'Uthoff qui correspond à l'apparition transitoire de signes neurologiques divers à l'occasion d'une hyperthermie (fièvre, exercice physique, bain chaud...).

- **l'accumulation progressive du handicap** (ou progression) est quant à elle le reflet du processus chronique de perte axonale. Une fois débuté, ce processus se poursuit au cours de la maladie et constitue la source majeure de handicap chez les patients.

La combinaison de ces deux évènements est à la base de la description des 4 formes majeures d'évolution clinique de la SEP: les formes rémittentes RR, les formes secondairement progressives SP, les formes progressives primaires PP sans poussées et les formes progressives primaires PR avec poussées (Figure 3) [97]:

6.2.1. La forme récurrente-rémittente RR :

Elle est plus courante (85% des SEP) et se caractérise par une succession de poussées-rémissions. En début de maladie, le patient ne présente pas de séquelles après les poussées, ce qui témoigne d'une réparation spontanée des gaines de myéline (appelée remyélinisation).

6.2.2. La forme secondairement progressive SP :

Elle survient en moyenne 10 ans après le début des SEP RR, chez 65% des patients environ. Elle correspond à l'installation et à la progression d'un handicap persistant entre les poussées. Elle reflète la diminution voir l'absence du processus de remyélinisation et l'atteinte axonale qui en résulte.

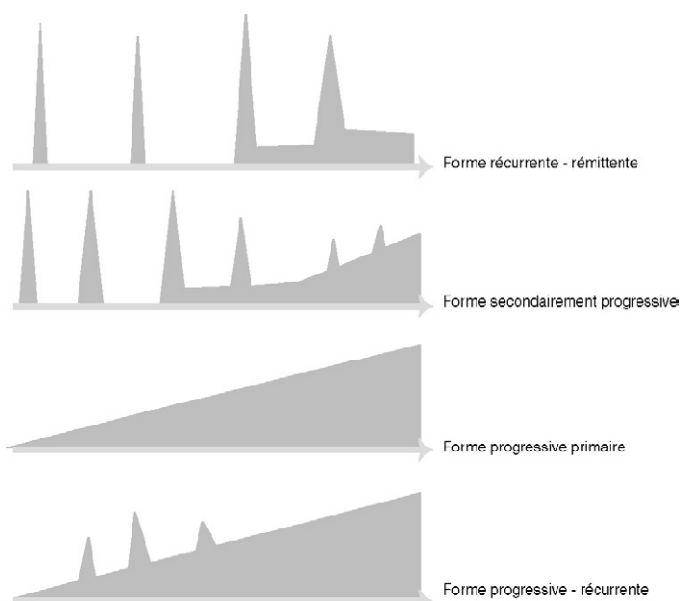
6.2.3. La forme progressive d'emblée, ou progressive primaire PP, sans poussées :

Elle s'observe chez 10% des patients. Elle se caractérise par une aggravation progressive des symptômes et du handicap dès le début de la maladie.

6.2.4. La forme progressive rémittente PR (5% des cas) :

Elle se caractérise par une évolution semblable à la forme PP mais avec des poussées. Les formes PP et PR constituent les formes les plus graves de SEP.

Figure 3: Formes cliniques de la SEP (classification internationale de Lublin et Reingold 1996) [97].



7. LES MÉTHODES D'INVESTIGATION PARACLINIQUES

Les différentes méthodes d'investigation paracliniques permettent d'aider le neurologue dans son diagnostic en renforçant les arguments cliniques lorsqu'ils ne sont pas suffisants.

7.1. Imagerie par résonance magnétique

L'IRM constitue aujourd'hui le premier examen à effectuer en l'absence de contre-indications (les contre-indications à l'IRM sont principalement : la claustrophobie, et la présence de matériel ferromagnétique). Les exceptionnelles allergies aux produits de contraste "gadolinium" sont des contre-indications à l'utilisation de ceux-ci en l'absence de préparation antiallergiques. Il pourra s'agir d'une IRM cérébrale ou de la moelle épinière, mais le plus souvent c'est une IRM cérébrale et médullaire qui est réalisée.

L'IRM conventionnelle est un outil paraclinique précieux pour le clinicien à la fois dans le diagnostic d'un début de SEP et dans l'évaluation de la progression et de l'activité de la maladie. Les lésions apparaissent sous forme d'images hypo- ou hyper-intenses reflétant une inflammation locale ou une déstructuration de l'intégrité du tissu. La prise d'images du SNC se fait en deux temps afin de scanner le cerveau puis la moelle épinière du patient. Les données IRM peuvent présenter certains avantages par rapport à une approche purement clinique. D'abord, ces données sont beaucoup moins subjectives. De plus, la technique est très sensible aux changements induits par l'avancée de la SEP [98]. En effet, les événements inflammatoires visibles en IRM sont 5 à 10 fois plus fréquents que les poussées cliniques [99]. Cependant, la corrélation entre les mesures IRM, l'activité de la maladie, et les manifestations cliniques est faible. Cette mauvaise corrélation pourrait résulter en partie de l'incapacité à quantifier par l'approche IRM l'étendue de la lésion, mais aussi la nature du tissu atteint.

On peut globalement dire qu'il existe principalement trois séquences d'acquisition de images en IRM conventionnelle: la séquence T1, la séquence T1 associée à la prise de contraste au gadolinium, et enfin la séquence T2 (Image 1).

- La méthode la plus sensible pour la détection de l'ensemble des lésions de SEP est l'acquisition d'images en séquence T2. Cette sensibilité est très utile pour le diagnos-

ticde la maladie [100]mais aussi pour suivre son évolution (en comptantle nombre de nouvelles lésions, ou en observant l'extension des anciennes). Leslésions apparaissent sous la forme d'images hyper-intenses (blanches).

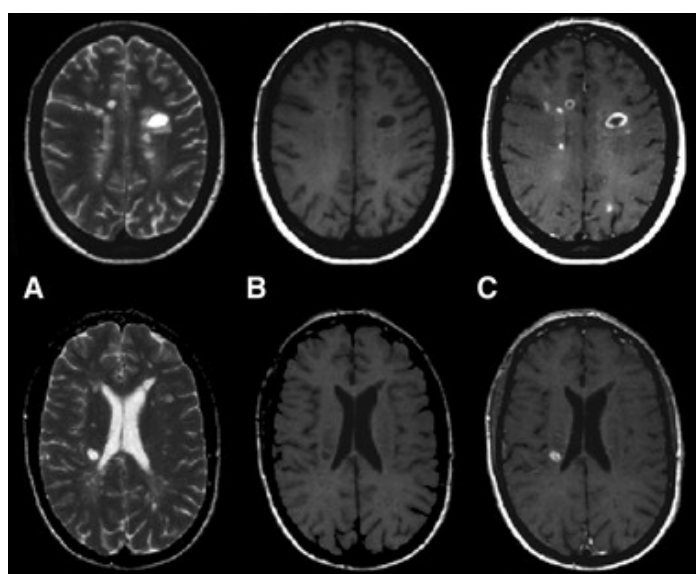
- La méthode donnant des images en séquence T1 est beaucoup moins sensible que la précédente, et certaines lésions n'y sont pas visibles. Néanmoins, elle présente l'avantage d'autoriser la visualisation de lésions hypo-intenses (noires) qui ont été appelées « trous noirs ». Cependant, la définition d'un trou noir n'est pas arbitraire et dépend fortement de l'opérateur qui analyse les clichés d'IRM. Ces trous noirs sont des lésions hypo-intenses chroniques qui ont été rapportées comme étant des zones où une très forte démyélinisation et une perte axonale ont eu lieu [101]. Ce sont les séquelles de lésions anciennes associées à la présence d'une atrophie locale.

- La séquence T1 avec injection intraveineuse d'un produit de contraste, le gadolinium, avant l'acquisition d'images permet de distinguer les lésions actives des lésions inactives. En effet, le gadolinium ne peut normalement pas diffuser dans le SNC. Une prise de contraste n'est alors possible que dans les zones où la perméabilité de la BHE est augmentée, révélant ainsi les lésions où l'inflammation a encore lieu.

Toutes ces approches permettent aussi de mesurer l'atrophie qui a lieu au niveau du cerveau et de la moelle épinière du patient, ce qui permet au neurologue d'estimer l'étendue de la perte totale de tissu [102].

En plus de ces approches conventionnelles, des variations dans les protocoles d'imagerie IRM permettent aujourd'hui de distinguer de plus en plus de composants impliqués dans la pathologie de la SEP : l'inflammation, les dommages axonaux, la démyélinisation, et l'astrocytose par exemple [1].

Image 1:IRM d'un patient atteint de SEP [103].



A : séquence T2 avec de multiples lésions hyperintenses périventriculaires. **B :** séquence T1 montrant des lésions hypo-intenses. **C :** séquence T1 avec injection de gadolinium montrant la prise de contraste.

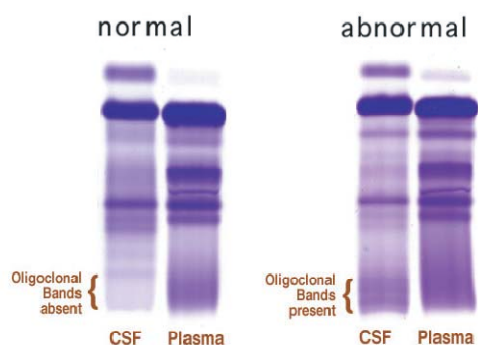
7.2. Analyse du liquide céphalo-rachidien :

Les anciens critères diagnostiques réservaient une part importante à l'analyse du liquide céphalorachidien. On parlait alors de SEP certifiée par les examens de laboratoire.

Actuellement, cet examen est pratiqué pour éliminer une autre affection, pour montrer la présence d'une inflammation locale lorsque les résultats de l'IRM sont insuffisants ou dans certaines formes cliniques de la SEP.

Dans 90% des cas de SEP, l'électrophorèse des protéines contenues dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) révèle un profil de bandes oligoclonales d'immunoglobulines d'isotype G (IgG) [1]. Ces bandes oligoclonales d'IgG ne sont pas présentes dans le sérum du même patient. Leur présence indique alors une production locale, ce qui suppose la présence de lésions immunes et inflammatoires dans le SNC. Les autres anomalies possibles du LCR sont : une hyperprotéinorachie, un index IgG (rapport entre le quotient d'IgG LCR/sérum et le quotient d'albumine LCR/sérum) augmenté (> 0,70) et une hyperleucocytorachie dépassant rarement 50 éléments/mm³. Cette pratique fait partie du diagnostic courant de la SEP car il permet d'éliminer les pathologies aux symptômes proches de la SEP (lupus, autres maladies auto-immunes systémiques...).

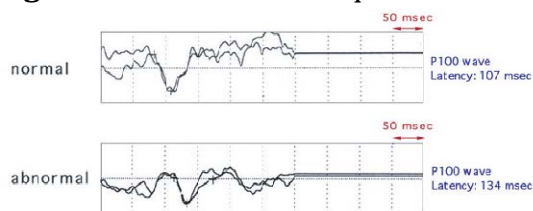
Figure 4 : Electrophorèse des protéines du LCR et du sérum mettant en évidence la présence de BOC dans le LCR [1].



7.3. Examen des potentiels évoqués visuels

Les potentiels évoqués visuels (PEV) désignent un signal électrique produit par le système nerveux en réponse à une stimulation externe de nature visuelle (flashes lumineux, motifs à damiers). Chez une personne souffrant de SEP, le PEV enregistré présente une forme typique: la forme en vague est conservée mais retardée dans le temps (figure 5). Ils permettent de rechercher une atteinte spécifique du nerf optique qui serait passée inaperçue et de poser le diagnostic de SEP si les critères cliniques et IRM sont insuffisants.

Figure 5 : Potentiels évoqués visuels avec augmentation de la latence de l'onde P100.



8. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Les critères diagnostiques de la SEP ont connu de multiples modifications liées à l'évolution des connaissances sur la SEP. Des critères diagnostiques reposant essentiellement sur des critères cliniques ont été établis en 1965 par Schumacker [96]. Puis Poser introduit en 1983 de nouveaux critères, alliant données cliniques et paracliniques (tableau2) [104]. Il proposait les termes de SEP « définie », « possible », « probable ». Ces critères ne tenaient pas compte de l'IRM qui a actuellement pris une place importante dans le diagnostic de la SEP.

Tableau 2 : Critères diagnostiques de Poser [104]

catégorie	Poussées	Clinique	Paraclinique	LCR
A : SEP définie cliniquement				
A12	2			
A2	2	1		et 1
B : SEP définie avec les examens de laboratoire				
B1	2	1		ou 1
B2	1	2		oui
B31	1	et 1		oui
C : SEP cliniquement probable				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1		et 1
D : SEP probable définie avec les examens de laboratoire				
D1	1	1		oui

Les difficultés d'utilisation de ces critères et la nécessité de poser le diagnostic le plus précocement possible ont amené un groupe d'experts à proposer en 2001 de nouveaux critères diagnostiques dits de «Mc Donald » [100] (tableau 3). Les critères de McDonald conservent la notion de dissémination temporo-spatiale tout en intégrant l'IRM.

Le diagnostic de SEP repose ainsi sur trois critères :

- La dissémination spatiale :

Pour affirmer la dissémination dans l'espace, les manifestations de la maladie doivent correspondre à au moins deux lésions distinctes du système nerveux central. Dans le cas contraire, les potentiels évoqués peuvent permettre de détecter une dysfonctionne-

ment infraclinique de la voie correspondante. L'IRM permet en cas de lésion clinique unique du système nerveux central d'affirmer la dissémination spatiale en objectivant des lésions asymptomatiques. Ce sont les critères de Barkhof [105] qui ont été retenus (tableau 4).

- La dissémination temporelle :

La dissémination temporelle nécessite deux épisodes distincts séparés d'au moins trente jours.

L'IRM peut être utilisée comme critère de dissémination temporelle. En effet, une nouvelle lésion se rehausse par le gadolinium car il existe une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) lors de la phase inflammatoire. Cette prise de gadolinium persiste pendant plusieurs semaines. Donc si la première IRM est effectuée plus de trois mois après la poussée initiale, une lésion rehaussée par le gadolinium localisée en dehors de la zone initialement atteinte, prouve la dissémination temporelle. En l'absence de rehaussement, une nouvelle lésion T2 ou une lésion prenant le gadolinium sur une deuxième IRM réalisée trois mois plus tard témoignera de la dissémination dans le temps. Si la première IRM est effectuée moins de trois mois après l'épisode initial, la mise en évidence d'une lésion rehaussée par le gadolinium lors d'une deuxième IRM réalisée trois mois après cet événement confirmera la dissémination temporelle. En l'absence de lésion visible, une troisième IRM sera effectuée trois mois plus tard. La mise en évidence d'une lésion en T2 ou rehaussée par le gadolinium, lors de cette troisième IRM, suffit à prouver la dissémination temporelle (tableau 5).

- l'inflammation :

Le critère d'inflammation est rempli lorsque l'analyse du LCR montre une synthèse intrathécale d'IgG. Celle-ci se traduit soit par un index d'IgG augmenté (supérieur à 0,70), soit par la présence de bandes oligoclonales d'IgG détectées par immunofixation sensibilisée ou par focalisation isoélectrique [106].

La combinaison de ces trois critères permet de poser le diagnostic de SEP selon Mc Donald.

Cette classification abandonne le terme de « SEP probable » pour ne classer les malades qu'en trois catégories : « SEP », « SEP possible », « non SEP » en fonction du nombre d'épisodes cliniques (poussées) et du nombre de lésions cliniques. D'autre part, les catégories de SEP selon Poser « confirmée par le laboratoire » et « confirmée cliniquement » disparaissent.

Le critère d'inflammation est secondaire. En effet, si les deux autres (spatial et temporel) sont présents, le recours à la ponction lombaire (PL) est inutile. L'analyse du LCR prend en revanche toute sa valeur lorsque le critère spatial fait défaut.

Tableau 3 : Critères diagnostiques de Mc Donald de 2001 [100]

Présentation clinique	Examens complémentaires ou profil évolutif requis pour poser le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées ≥ 2 lésions	Aucun
≥ 2 poussées 1 lésion	Dissémination spatiale démontrée par • IRM ou

	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCS positif • poussée suivante impliquant une autre localisation
1 poussée ≥ 2 lésions [épisode polysymptomatique]	Dissémination temporelle démontrée par <ul style="list-style-type: none"> • IRMou • 2^{ème} poussée
1 poussée 1 lésion [épisode monosymptomatique ou «Syn-dromeclinique isolé» (SCI)]	Dissémination spatiale démontrée par <ul style="list-style-type: none"> • IRMou • ≥ 2 lésions IRM évocatrices et LCR positif ET Dissémination temporelle démontrée par <ul style="list-style-type: none"> • IRMou • 2^{ème} poussée
Progression insidieuse évocatrice de SEP[SEP Primaire Progressive]	LCS positif ET Dissémination spatiale démontrée par <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 9 lésions IRM T2 encéphaliques ou ≥ 2 lésions médullaires ou 4 à 8 lésions encéphaliques et 1 médullaire ou •PEV anormaux associés à 4 à 8 lésions IRM encéphaliques ou à 1 lésion IRM médullaire et moins de 4 lésions encéphaliques => Dissémination temporelle démontrée par <ul style="list-style-type: none"> • IRMou • Progression régulière pendant 1 an

Tableau 4 : Critères radiologiques de dissémination spatiale [105]

<p>3 critères parmi les 4 suivants :</p> <p>1 lésion rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions sans prise de contraste</p> <p>Au moins 1 lésion sous-tentorielle</p> <p>Au moins 1 lésion juxta-corticale</p> <p>Au moins 3 lésions périventriculaires</p>

Tableau 5 : critères radiologiques de dissémination dans le temps[100]

<p>Si la première IRM est effectuée 3 mois ou plus après la poussée initiale, la détection d'une lésion rehaussée par le gadolinium localisée en dehors de la zone initialement atteinte suffit à prouver la dissémination temporelle. En l'absence de lésion visible, il faut réaliser une deuxième IRM si possible trois mois plus tard. La mise en évidence d'une lésion T2 ou prenant le gadolinium lors de cette deuxième IRM suffit à prouver la dissémination temporelle.</p> <p>Si la première IRM est effectuée moins de 3 mois après l'épisode initial, la mise en évidence d'une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium lors d'une deuxième IRM réalisée plus de trois mois après cet événement suffit à prouver la dissémination des lésions dans le temps. En l'absence de lésion visible, une troisième IRM sera effectuée trois mois plus tard. La mise en évidence d'une lésion T2 ou rehaussée par le gadolinium lors de cette troisième IRM suffit à prouver la dissémination dans le temps.</p>

Ces critères ont été révisés en 2005 [107] puis la dernière révision de ces critères a lieu en 2010 [108].

Ces nouveaux critères diagnostiques de la SEP ont pour objectifs une simplification pour les praticiens, une augmentation de leur sensibilité sans compromettre leur spécificité, et d'intégrer les nouveaux critères IRM de dissémination temporelle et spatiale mis en œuvre par le groupe MAGNIMS (Magnetic Imaging In Multiple Sclerosis) (tableau 6). Le groupe MAGNIMS définit l'existence d'une dissémination spatiale par la présence d'au moins une lésion T2 dans 2 des 4 localisations considérées comme caractéristiques de la SEP : juxta-corticale, périventriculaire, infra-tentorielle, au niveau de la moelle épinière. Pour les patients ayant une symptomatologie en lien avec une atteinte du tronc cérébral ou de la moelle épinière, les lésions symptomatiques sont exclues des critères et ne doivent pas être comptabilisées (tableau 7).

La dissémination temporelle est prouvée par l'apparition d'une lésion en T2 quel que soit le délai par rapport à l'IRM initiale ou par la présence sur l'IRM initiale à la fois de lésions se rehaussant par le gadolinium et de lésions ne se rehaussant pas (tableau 8). Cette deuxième possibilité évite d'attendre la deuxième IRM pour poser le diagnostic de SEP chez certains patients avec un SCI à condition que la prise de gadolinium ne soit pas due à une autre pathologie que la SEP. La réalisation d'une seconde IRM est toujours nécessaire afin de confirmer une dissémination temporelle chez les patients n'ayant pas sur l'IRM initiale à la fois des lésions prenant le gadolinium et d'autres pas. Bien que la positivité du LCR (index d'IgG augmenté ou présence d'au moins deux bandes oligoclonales) soit toujours importante pour le diagnostic de SEP, les experts décident que chez les patients à LCR positif il n'y a pas lieu d'alléger les critères IRM nécessaires au diagnostic.

Les critères diagnostiques des formes d'emblée progressives de SEP ont également été modifiés. Ils imposent une année de progression de la maladie et 2 des 3 critères suivants : preuve d'une dissémination spatiale dans le cerveau : au moins une lésion en T2 dans au moins une zone caractéristique (périventriculaire, juxta-corticale, infra-tentorielle) et/ou preuve de dissémination spatiale dans la moelle épinière : au moins deux lésions en T2 dans la moelle épinière et/ou un LCR positif (bandes oligoclonales ou index d'IgG élevé).

Tableau 6 : critères de McDonald 2010 [108]

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 ET un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	la dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un

	autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	<p>La dissémination dans le temps pourra être retenue si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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)	<p>La dissémination dans l'espace pourra être retenue si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire <p>La dissémination dans le temps pourra être retenue si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 des symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)	<p>Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi)</p> <p>ET deux des trois critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau céphalique (≥ 1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (périventriculaire, 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 IRM 2010 de Dissémination spatiale (DS) [108]

La DS est démontrée par la présence d'au moins 1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 zones suivantes :
Périvertriculaire
Juxta-corticale
Infra-tentorielle
Moelle épinière
* Une prise de gadolinium n'est pas requise pour la DS
* En cas de syndrome du tronc cérébral ou de la moelle épinière, les lésions symptomatiques sont exclues des critères et ne contribuent pas au comptage des lésions.

Tableau 8 : Critères IRM 2010 de Dissémination temporelle (DT) [108]

La DT peut être démontrée par :
1- une nouvelle lésion T2 et/ou une prise de gadolinium sur l'IRM de suivi quel que soit le délai par rapport à l'IRM initiale
2- la présence simultanée de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et d'autres ne prenant pas quel que soit le moment de la réalisation de l'IRM

9. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il se pose avec de multiples pathologies touchant le système nerveux central parmi lesquelles :

9.1. Neuromyéélite optique (NMO):

Aussi appelée maladie de Devic, la NMO se caractérise par la survenue d'une névrite optique sévère, pouvant être bilatérale, et d'une myéélite transverse longitudinalement étendue, intéressant au moins trois segments vertébraux, avec peu de lésions cérébrales au début. Cependant des anomalies cérébrales sont retrouvées dans 50 à 85% des cas au cours de l'évolution [109]. Le diagnostic différentiel avec la SEP est donc parfois difficile. La survenue des deux éléments cliniques susmentionnés ainsi que l'absence d'anomalies IRM caractéristiques de la SEP orientent le diagnostic [110]. En 2004, un anticorps anti-AQP4 a été décrit comme spécifique de la NMO. Ce biomarqueur serait présent chez 50 à 70% des NMO, et permet un diagnostic différentiel clair avec la SEP [111].

9.2. Encéphalomyéélite aiguë disséminée[3]

Dans les cas typiques, le tableau clinique est celui d'une encéphalite associant, dans un contexte fébrile, des céphalées, des troubles de la conscience et des signes focaux très variables : hémiparésie, hémianopsie, ataxie cérébelleuse, paralysie des nerfs crâniens, névrite optique. Des signes d'atteinte médullaire peuvent être associés, réalisant un tableau de myéélite aiguë transverse. Cette atteinte médullaire est parfois prédominante, voire isolée. L'IRM montre des lésions multifocales. Le LCR est inflammatoire, avec une hypercytose qui peut être importante, élévation de la protéinorachie et présence chez l'adulte de bandes oligoclonales dans la moitié des cas. Le tableau est souvent moins caractéristique, en particulier dans les formes primitives de l'adulte lorsque manquent la fièvre, les céphalées, les troubles de la conscience et les anomalies du LCR (le LCR est

normal dans un quart des cas). Le diagnostic peut alors être difficile avec une première poussée de sclérose en plaques. Ce diagnostic est important car l'EMAD est une affection habituellement monophasique, n'ayant pas l'évolution rémittente-récidivante de la SEP.

En IRM, la présence de lésions multifocales d'emblée, apparemment de même âge, plutôt sous-corticales que péri-ventriculaires, pouvant intéresser le thalamus et la moelle de façon étendue, est un argument en faveur de l'EMAD.

Dans deux tiers des cas, l'affection est secondaire à un épisode infectieux (encéphalite post-infectieuse) et dans le tiers restant (la moitié des cas chez l'adulte), elle est primitive.

9.3. Maladies inflammatoires systémiques

En l'absence d'un marqueur spécifique, le diagnostic de SEP implique que d'autres affections inflammatoires pouvant donner lieu à des atteintes du système nerveux central parfois disséminées dans l'espace et/ou dans le temps aient été envisagées. Dans ce groupe on retrouve entre autres :

9.3.1. Le neuro-lupus:

Le neuro-lupus correspond à l'ensemble des manifestations neuropsychiatriques liées à la maladie lupique, survenant dans environ 50% des cas, selon les études et les critères utilisés [112]. Le diagnostic se fonde sur l'existence d'autres localisations systémiques, notamment cutanée, articulaire et rénale, et sur le syndrome biologique (syndrome inflammatoire et la positivité des anticorps liés au lupus dans le sang) [3].

9.3.2. Syndrome de Gougerot Sjögren :[3]

Les atteintes du système nerveux central dans le cadre du syndrome de Sjögren sont plus rares que les atteintes périphériques. L'atteinte du système nerveux central, observée dans 6 à 20 % des cas, peut concerner la moelle. Les myélopathies du syndrome de Sjögren, parfois révélatrices, peuvent avoir une évolution aiguë ou chronique, voire rémittente-récidivante simulant la SEP. Une atteinte du nerf optique est parfois associée, réalisant un syndrome de neuromyélite optique. Les critères cliniques (syndrome sec), biologiques (anticorps anti-SSA et SSB) et histologiques (biopsie des glandes salivaires accessoires) du syndrome de Sjögren doivent donc être recherchés de façon systématique.

9.3.3. Neuro-Behçet :

La maladie de Behçet est une vascularite qui peut donner lieu à des atteintes multifocales du système nerveux central, notamment du tronc cérébral ou de la moelle, évoluant par poussées. Il convient de rechercher d'autres signes de la maladie : aphtose buccale ou génitale, uvéite, manifestations articulaires, cutanées, syndrome inflammatoire [3]. Les études réalisées sur le LCR montrent cependant un profil de cytokines particulier au neuro-Behçet [113].

9.3.4. Neurosarcoïdose[3] :

Les localisations dans la moelle, le tronc cérébral ou le nerf optique peuvent être trompeuses surtout si elles surviennent avant les manifestations systémiques. L'élévation du taux de l'enzyme de conversion dans le sang ou le LCR est un argument d'orientation. Toutefois, le diagnostic doit être confirmé par la mise en évidence par la biopsie de pré-

férence d'une localisation périphérique, de lésions granulomateuses faites de cellules épithélioïdes, d'éléments lymphoplasmocytaires et de cellules géantes.

9.3.5. Granulomatose de Wegener :

Elle touche le système nerveux dans environ 34% des cas. Le SNC n'est quant à lui atteint que chez moins de 2 à 8% des patients. La vascularite touche les vaisseaux de petit diamètre. Le diagnostic est orienté par les manifestations extra-neurologiques. Les anticorps anticytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles (ANCA= Antineutrophil cytoplasmic antibodies des auteurs anglo-saxons) sont présents chez plus de 90% des patients avec atteinte rénale [114].

9.4. Pathologies infectieuses du SNC:

Infection à VIH, neurosyphilis, neuroborreliose, maladie de Whipple, infection par le virus HLTV1...

9.5. Pathologies vasculaires cérébrales:

Vascularites primitives du SNC, atteinte microvasculaire non inflammatoire (hypertension artérielle, diabète, CADASIL=cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy,...)

9.6. Pathologies médullaires :

Vasculaires, compressives, dégénératives, inflammatoires idiopathiques, infectieuses et carencielles.

9.7. Atteinte visuelle :

Neuropathie optique idiopathique monophasique ou à rechute, neuropathie optique ischémique, carencielle ou toxique...

10. LA PRISE EN CHARGE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUE

10.1. Prise en charge médicamenteuse

Les traitements utilisés dans la sclérose en plaques peuvent être repartis en trois catégories :

10.1.1. Traitement des poussées :

Il a pour but de réduire l'intensité et la durée des poussées.

Il repose sur les corticoïdes administrés par voie intraveineuse en bolus : méthylprednisolone (Solumédrol®,...), à la dose de 500mg à 1g par jour pendant 3 à 5 jours. Cela peut être réalisé lors d'une courte hospitalisation ou au domicile du patient.

10.1.2. Traitements de fond

Ils ont pour but de diminuer la fréquence des poussées et de réduire le risque de handicap à long terme. Alors ils sont surtout indiqués dans les formes rémittentes de SEP. L'arsenal thérapeutique contre la SEP s'enrichit de jour en jour avec la mise sur le marché de molécules à administration orale ces dernières années. Nous ne citerons ici que quelques-uns des médicaments utilisés dans la SEP.

10.1.2.1. Traitements de fond de première intention

Pour les formes rémittentes classiques, les traitements de première intention sont dans la majorité des cas des immunomodulateurs (IM), à savoir l'IFN β -1a sous-cutané (sc)(REBIF®), l'IFN β -1a intra-musculaire (AVONEX®), l'IFN β -1b sc (BETAFERON®, EXTAVIA®), ou l'acétate de glatiramide encore appelé copolymère (COPAXONE®), Teriflunomide (AUBAGIO®) et Diméthyl Fumarate (TECFIDERA®).

Les interférons β :

BETAFERON® (IFN β 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux.

AVONEX® (IFN β 1a) : 30 μ g, IM, 1 fois par semaine.

REBIF® (IFN β 1a) : 22 ou 44 μ g, SC, 3 fois par semaine.

EXTAVIA® (IFN β 1b) : 8 MUI, SC, 1 jour sur deux.

Leur efficacité dans la SEP est due à leur effet immunomodulateurcytokinique. Ils inhibent l'action de l'IFN γ , ce dernier semblant contribué au déclenchement des poussées et à la progression de la maladie.

L'efficacité est la même quelle que soit la molécule avec une réductiondémontrée d'environ 30 % de la fréquence des poussées, sans effet ou modeste sur le handicapau long terme [115, 116].

Acétate de glutarimère (COPAXONE®): à la dose 20 mg, SC, 1 fois par jour.

Son mode d'action n'est pasconnu avec précision. Il s'agit d'un polymère de 4 acides aminés (L-alanine, L-acideglutamique, L-lysine, L-tyrosine) qui a une action immunomodulatrice sur les différentes étapes physiopathologiques lésionnelles de la SEP et pourrait aussi agir comme un « leurre antigénique », » du fait de son homologie de structure avec une des protéines de la myéline [117].

Il entraîne une diminution significative du taux annuel de poussées de 29% avec peu d'effet sur la progression du handicap [118].

Teriflunomide (AUBAGIO®):Il s'agit d'un inhibiteur sélectif et réversible d'une enzyme (dihydro-orotate déshydrogénase=DHODH) importante de la synthèse des bases des acides nucléiques ayant un effet modulateur sur les lymphocytes T pro-inflammatoires et LBagressifs vis-à-vis du système nerveux. Il réduit le taux annuel de poussées de 31,5% par rapport au placebo [119].

Diméthyl fumarate (TECFIDERA®):L'acide fumarique possède à la fois un effet anti-inflammatoire et cytoprotecteur en activant Nrf2 (un antioxydant qui protège les cellules du système nerveux). Il réduit le taux annuel de poussées de 44 à 53% [120, 121].

10.1.2.2. Traitements de fond de seconde intention

Il fait appel aux immuno-supresseurs : la Mitoxantrone, leNatalizumab et le Fingolimod, qui appartiennent à la classe des Immunosuppresseurs (IS).

La **Mitoxantrone**, de la famille des anthracyclines, elle est réservée aux formes très actives de SEP. Elle agirait en interférant avec la synthèse d'ADN et d'ARN des lymphocytes T et B, ce qui aurait pour conséquence l'inhibition de leur prolifération et l'induction de la mort cellulaire. Ces effets sont d'autant plus efficaces sur une population qui se renouvelle rapidement, et qui est donc active. Le traitement avec la mitoxantrone permet de réduire de 60% la fréquence annuelle des poussées [122]. Cependant ce traitement présente de nombreux effets secondaires dont les plus grave sont la toxicité cardiaque (3-4% des cas) et l'émergence de cancers du sang (1/300) [123].

Le **Natalizumab** est un anticorps monoclonal humanisé capable de se fixer sur lasous-unité ITGA4 de l'intégrine VLA-4 (composée de la sous-unité ITGA4 et d'une sous-unité ITGB1) [124]. De ce fait, il bloque la liaison du ligand VLA-4 se trouvant à la surface des lymphocytes à son récepteur VCAM-1 localisé à la surface des cellules endothéliales de la BHE. Les lymphocytes ne peuvent donc plus adhérer aux cellules endothéliales, étape

nécessaire à leur migration à travers la BHE. Il en résulte une diminution de l'activité inflammatoire dans le SNC et donc une diminution des lésions. En effet, une étude réalisée chez des patients atteints de SEP rémittente a montré, à l'issue des 2 ans d'étude, une diminution de 42% du risque de progression du handicap (EDSS), une réduction de 68% du taux annuel de poussées et une réduction de 83% du nombre de nouvelles lésions [125]. Cependant ce traitement est associé à un risque élevé de développer une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) [125], ce qui limite son indication aux formes agressives de SEP.

Le **Fingolimod** a un effet antagoniste sur les récepteurs sphingosine-1-phosphate (S1P) 1, 3 et 4 présents sur les lymphocytes. Sa fixation aboutit à une séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques, induisant ainsi une lymphopénie [126]. Il a aussi la faculté de traverser la BHE et de se fixer sur les récepteurs S1P présents sur les neurones et les astrocytes. En modulant les récepteurs S1P, il atténuerait la neuroglie. Cependant, du fait de la lymphopénie, les patients traités par Fingolimod sont immuno-déprimés.

Une étude réalisée chez des patients atteints de SEP rémittente a permis de prouver l'efficacité de ce traitement en montrant, à l'issue des 2 ans d'étude, une diminution de 54 à 60% du taux annuel de poussées et une réduction du risque de progression de 30 à 32% [127].

Il est à noter que la Mitoxantrone et le Natalizumab peuvent être prescrits en première intention dans les cas de SEP rémittentes très actives [128].

Tableau 9 :L'arsenal thérapeutique en 2013 [129]

DCI	Spécialité	AMM européenne	Prix (ref Vidal en ligne)	Indications
Interferons beta	BETAFERON®	1995	920,97 € (15 fl)	CIS / RRMS / SPMS + - Age ≥ 12 ans
	AVONEX®	1997	956,31 € (4 ser)	CIS / RRMS - Age ≥ 18 ans
	REBIF® 22/44	1998	880,80 € (12 ser)	CIS / RRMS / SPMS + - Age ≥ 12 ans
	EXTAVIA®	2008	762,60 € (15 fl)	CIS / RRMS / SPMS + - Age ≥ 12 ans
Acétate de glatiramer	COPAXONE®	2004	904,47 € (28 ser)	CIS / RRMS - Age ≥ 12 ans
Natalizumab	TYSABRI®	2006	1800,00 € (1 fl)	RRMS - Age ≥ 18 ans SEP très active
Fingolimod	GILENYA®	2011	1923,17 € (28 ser)	RRMS - Age ≥ 18 ans

			gel)	18 ans SEP très active
Mitoxantrone	ELSEP®	2002	?	RRMS / SPMS - Age ≥ 18 ans SEP agressive

10.1.2.3. Traitements hors AMM :

- le mycophénolate mofétil (Cellcept®)
- l'azathioprine (Imurel®)
- le cyclophosphamide (Endoxan®)

10.1.3. Les traitements symptomatiques :

Ils s'adressent aux différents symptômes présentés par le patient et permettent d'améliorer la qualité de vie de ce dernier (troubles du tonus musculaire, vertiges, tremblements, troubles vésico-sphinctériens, troubles du transit intestinal, troubles psychologiques, troubles de la sexualité, fatigue, douleur...).

10.2. Prise en charge non médicamenteuse

10.2.1. Rééducation motrice :

Elle est réalisée par un kinésithérapeute suivant la prescription du neurologue référent ou d'un médecin de médecine physique et de réadaptation. Cette rééducation vise à préserver le maximum d'autonomie au patient et dans certains cas de le reconditionner à l'effort (réadaptation à l'effort).

10.2.2. Prise en charge sociale :

Elle vise à préserver l'insertion sociale et professionnelle du patient (aménagement du temps de travail par exemple).

10.2.3. Rééducation orthophonique :

Elle a pour objectif la correction des troubles articulatoires, l'entretien de la concentration, de la mémoire et des stratégies intellectuelles.

10.2.4. Soutien psychologique :

L'apparition et l'évolution de la SEP provoquent une rupture par rapport à la vie antérieure et entraînent la nécessité de remaniements profonds, tant sur le plan physique que psychologique. Le psychologue peut favoriser ces remaniements à condition que le patient soit capable d'être acteur dans le travail de prise en charge pour bénéficier d'un mieux-être émotionnel.

11. ÉVOLUTION

Quel que soit son mode évolutif, la SEP aboutit le plus souvent à un handicap. Il est évalué en clinique grâce à une échelle de handicap « expanded disability status scale » (EDSS)[130].

L'échelle EDSS se répartit en 20 niveaux (répartie de 0 à 10 avec des demi-points). Elle débute avec un score de 0 pour un examen neurologique normal, et finit avec un score de 10 qui correspond au décès de l'individu comme conséquence de la SEP. Les scores les plus bas évaluent surtout des limitations fonctionnelles peu visibles, tandis que les scores les plus élevés mesurent davantage l'invalidité. Cette échelle prend en compte 8 systèmes fonctionnels (SF) du SNC ainsi que la capacité du patient à marcher. Les 8 SF

testés (les 4 premiers sont majeurs alors que les 4 derniers sont plus mineurs) sont mutuellement exclusifs : 1= fonction pyramidale, 2= fonction cérébelleuse, 3= fonction du tronc cérébral, 4= fonction sensitive, 5= transit intestinal et fonction urinaire, 6= fonction visuelle, 7= fonction cérébrale et 8= autres fonctions [131]. L'ensemble des SF couvre la totalité des déficits que l'on peut retrouver dans la SEP. Chaque PF présente des grades ordonnés de 0 à 5 ou 6. Jusqu'au score EDSS de niveau 3,5 ce sont les scores obtenus dans chaque SF qui déterminent automatiquement le score EDSS. Puis, à partir d'un score EDSS de 4, la définition de chaque niveau est aussi complétée par la capacité de marche du patient [132].

Tableau 10: Echelle EDSS

Score	critères
0 :	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable)
1.0 :	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5 :	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0 :	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5 :	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0 :	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulateur.
3.5 :	Totalement ambulateur, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0 :	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5 :	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0 :	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres à 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5 :	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres à 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0 :	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général asso-

ciation de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5 : Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF3+).
7.0 : Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5 : Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0 : Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5 : Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0 : Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5 : Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10 : Décès lié à la SEP.

Le pronostic global de la SEP est bien connu. Après un temps médian de 8, 20 et 30 ans, surviennent respectivement une limitation du périmètre de marche (EDSS4), la nécessité de marcher avec une canne (EDSS6), le recours à un fauteuil roulant (EDSS7) [133]. Par ailleurs, plusieurs études sur l'histoire naturelle de la SEP ont mis en évidence des facteurs de mauvais pronostic : un sexe masculin, un âge de début tardif de la maladie, une atteinte des voies longues d'emblée c'est à dire des voies pyramidales, sensitives et cérébelleuses, un début multifocal, une fréquence élevée de poussées pendant les cinq premières années, un intervalle court entre les deux premières poussées, un délai court pour atteindre l'EDSS 4, une forme progressive d'emblée [134; 135; 136].

A côté de ces formes « classiques » de SEP, il existe des formes dites « bénignes » de SEP définies par un score EDSS inférieur à 3 au bout de 10 ans d'évolution. Ces formes représenteraient 39% des patients dans l'étude de Fisniku [137]. Le seul facteur pronostique de ces formes semble être l'importance du score EDSS à 10 ans.

Les facteurs prédictifs classiques de bon pronostic : symptômes initiaux (troubles sensitifs, neuropathie optique), âge jeune au début de la maladie, sexe féminin ne le seraient qu'à moyen terme (5 ans) et perdraient de leur significativité au long cours [138].

C. NEUROMYÉLITE OPTIQUE DE DEVIC

1. HISTORIQUE

La notion d'une inflammation du système nerveux impliquant principalement les nerfs optiques et la moelle épinière est à la base du concept de neuromyéélite optique.

Dès 1970, Thomas Clifford Allbut s'étonna de la fréquente association entre myélite aigüe et atteinte oculaire [139].

Le pathologiste allemand Julius Dreschfeld rapporta en 1982 le cas d'une patiente associant une paraplégie et une névrite optique marquée [140]. Il décrit une « lésion ramollie et jaunâtre de la moelle cervicale étendue sur 1 pouce 1/2 » associée à une « névrite typique qui égale au plus haut degré celle décrite par Uhtoff dans l'alcoolisme chronique » alors que l'encéphale était totalement sain. Mais ce n'est qu'à partir de 1894 qu'Eugène Devic et son élève Fernand Gault vont décrire pour la première fois la Neuromyéélite optique dite de Devic, respectivement sous la forme d'un article et d'une thèse [141,142]. La thèse de Fernand Gault sera surtout l'occasion de faire le point sur toutes les observations décrites associant une myélite aigüe et une névrite optique. Au total 17 observations seront détaillées.

-observations dites << typiques>> : Chauvel du val de Grâce(1880), Erb d'Heidelberg(1880), Noyes de New York(1881), Rumpf de Düsseldorf(1881), Schanz de Dresde(1893), Drake Brockman de Madras en Inde(1892) ;

-observations dites << moins typiques>> : Firth(1886), Dreschfeld de Manchester(1882), Abadie(1876), Seguin(1880), Steffan(1879) ;

-observations avec autopsie : Knapp de New York(1885), Fuchs(1893), Scharkey(1884), Dreschfeld(1894), Achard et Guinon(1889), Devic(1894).

Dans tous ces cas, une symptomatologie aigüe sévère myélitique précédait ou suivait une importante atteinte du nerf optique, souvent bilatérale, séparée d'un intervalle de quelques semaines à quelques mois. A la suite de ces travaux ils individualisèrent alors ce syndrome comme une entité bien distincte.

La neuromyéélite optique (NMO) fut par la suite souvent confondue avec la sclérose en plaques, tout particulièrement dans sa forme optico-pyramidale, du fait de leurs caractéristiques cliniques et paracliniques proches : maladies inflammatoires et démyélinisantes du système nerveux central (SNC), caractérisées par la survenue d'épisodes de névrite optique et de myélite.

Michel Devic en 1980 [143] redéfinira, dans la tradition de son grand père Eugène Devic, la neuromyéélite optique de Devic comme une entité nosologique anatomo-clinique. Il en établira alors des caractéristiques précises permettant de poser le diagnostic : « La NMO débute 4 fois sur 5 par l'atteinte optique ; papillite œdémateuse ou névrite optique rétrobulbaire, qui, après un début asymétrique, se bilatéralise toujours. La névrite optique va évoluer vers l'aggravation, la cécité puis vers la régression plus ou moins totale. Ce cycle est indépendant de celui de la myélite.

La myélite s'installe progressivement mais rapidement selon un cycle qui la conduit vers une régression plus ou moins totale si les troubles respiratoires n'ont pas été mortels. Sur le plan anatomique, les lésions de la neuromyéélite optique sont nécrotiques et démyélinisantes, localisées aux voies optiques antérieures et à un segment médullaire, elles peuvent être étendues à toute la moelle mais pas disséminées. »

Depuis une vingtaine d'années, l'apport de l'IRM, de l'analyse des profils immunologiques du liquide céphalo-rachidien (LCR), des données anatomo-pathologiques ainsi que la découverte récente d'un anticorps très spécifique de la NMO, ont permis de mieux délimiter les frontières de cette affection. Des critères diagnostiques ont d'ailleurs été établis par la Mayo Clinic, d'abord en 1999 puis révisés en 2006 [144 ; 145].

2. ÉPIDEMIOLOGIE :

La NMO présente une distribution mondiale avec une prévalence de 1-2/100000habitants. Elle représente 1,2% des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC [7]. Les populations non caucasiennes sont plus fréquemment atteintes, la NMO pouvant alors représenter jusqu'à 48% des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC dans ce sous-groupe de population.

La prévalence de la NMO est estimée à 0,3/100000habitants en France [6] alors qu'elle atteint 4,2/100 000habitants dans les Antilles françaises [146]. Elle a été évaluée à 0,45/100000 au Royaume-Uni [147] et à environ 1/100000 au Mexique [148].

Ces variations de prévalences dans les différentes ethnies laissent suggérer un rôle non négligeable de la génétique.

La prédominance de la NMO dans les pays du sud et/ou en voie de développement suggère la présence de facteurs défavorisant la SEP et favorisant la NMO dans ces pays. Il pourrait s'agir d'une prédisposition génétique : quelques cas de NMO familiale ont été rapportés mais ils semblent très rares [149]. Certains facteurs environnementaux ont aussi été incriminés notamment le défaut d'hygiène et/ou l'exposition aux antigènes parasitaires qui orienteraient la réponse immune vers une réaction de type NMO. Il n'y a cependant pas eu de facteur environnemental clairement individualisé.

La maladie débute habituellement entre 18 et 50 ans (dans 74% des cas) avec une prédominance féminine : le rapport est estimé à au moins 3 ou 4 femmes pour 1 homme [6]. L'association possible de la NMO avec d'autres maladies auto-immunes, notamment les connectivites, mais aussi une myasthénie, un diabète de type I, une maladie de Biermer, une dysthyroïdie, une cirrhose biliaire primitive ou un purpura thrombopénique idiopathique avait été déjà reconnue depuis longtemps. Il était parfois difficile de savoir s'il s'agissait de deux maladies associées en raison d'une susceptibilité envers les maladies auto-immunes ou si c'est l'atteinte du système nerveux central par le lupus érythémateux disséminé ou la maladie de Gougerot-Sjögren qui prenait une forme particulière. Cependant, une étude récente [150] a montré clairement qu'il s'agissait d'un chevauchement entre les deux types de pathologies et des anticorps anti-AQP4 n'ont jamais été retrouvés chez des patients ayant une connectivite sans signes otiques ou médullaires. Jusqu'à 30% des patients NMO manifesteraient des signes d'atteinte dysimmune d'autres organes [144].

3. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES : [151]

La découverte des auto-anticorps anti-NMO et de leur cible, l'aquaporine 4 (AQP4), le canal hydrique le plus abondant du système nerveux central (SNC), fait de la NMO la première pathologie démyélinisante inflammatoire du SNC avec auto-anticorps identifiés. Cependant il est probable que cette pathologie ne soit pas uniquement liée à la présence de ces auto-anticorps.

3.1. Rappel physiologique :

L'aquaporine 4 (AQP4) et l'aquaporine 1(AQP1) sont les principaux canaux hydriques du cerveau et de la moelle épinière. Chaque jour chez l'homme environ 0,5 à 0,9 litre d'eau diffusent essentiellement à travers les canaux AQP1 des plexus choroïdes vers les ventricules cérébraux et le canal de l'épendyme de la moelle épinière, ainsi que dans le parenchyme du SNC. Un autre apport d'eau se fait via le métabolisme du glucose à l'intérieur du parenchyme du SNC. Afin de maintenir l'homéostasie hydrique, une quantité équivalente d'eau doit sortir du SNC par diffusion vers les capillaires et les espaces sous arachnoïdiens. Ceci se fait essentiellement via l'aquaporine 4.

Les autres fonctions de L'AQP4 sont :

- Son rôle dans la modulation de la cicatrisation gliale.
- Son rôle dans la transduction du signal neuronal.
- Son rôle dans l'homéostasie du glutamate.

3.2. Auto-anticorps anti-aquaporine 4

Après avoir découvert chez les patients atteints de NMO(ou maladie de Devic) l'existence d'auto-anticorps spécifiques de cette pathologie (appelés anticorps anti-NMO), l'équipe de Vanda Lennon a également montré que la cible de ces anticorps est l'aquaporine 4 (AQP4). Plusieurs éléments sont en faveur de cette cible antigénique : des analyses par immunoprécipitation et western blot ont révélé un doublet de bandes correspondants au poids moléculaire attendu; des essais d'immunohistochimie ont montré une co-localisation du signal obtenu avec les anticorps anti-NMO et des anticorps de lapin anti-AQP4 au niveau du cerveau, de l'estomac ou des reins de souris, les mêmes anticorps ne révélant aucun signal au niveau des mêmes tissus provenant d'une lignée de souris invalidées pour le gène codant la protéine AQP4 (souris AQP4 -/-) ; des essais d'immuno-cytofluorescence ont montré que les anticorps anti-NMO se fixent sur des cellules HEK-293(rein humain) transfectées par un plasmide GFP-AQP4, mais pas sur celles transfectées avec le vecteur GFP(green fluorescent protein) témoin.

3.3. Aquaporine 4 et neuromyéélite optique

3.3.1. Rôle potentiel des anticorps anti-NMO dans la rupture de la barrière hémato-encéphalique

Vincent et al ont montré in vitro que l'interaction entre astrocytes et anticorps anti-NMO altère l'expression de l'AQP4, sa polarité au sein de l'astrocyte, et augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique(BHE).

Zhou et al avaient précédemment montré que l'absence d'AQP4 chez les souris AQP-/- était à l'origine de l'ouverture des jonctions serrées et donc d'une hyperperméabilité de la BHE. Puis secondairement il est probable que l'inflammation médiée par le complément et la cytotoxicité vis-à-vis des astrocytes achèvent de léser la BHE.

Les anticorps anti-NMO sont des IgG, et avec une prédominance d'IgG1 qui sont de puissants activateurs du complément. Ainsi les anticorps anti-NMO liés aux astrocytes pourraient servir d'activateur du complément et être à l'origine de la libération d'anaphylatoxines de type C3a et C5a. Hinson et al ont montré in vivo que le complexe d'attaque membranaire s'assemble après le contact entre les anticorps anti-NMO et l'AQP4. Parallèlement, il existe une internalisation et une dégradation de l'AQP4 sous

l'effet des anticorps anti-NMO. Cette internalisation de l'AQP4 perturbe également l'homéostasie du glutamate en limitant sa capture par les astrocytes.

Par ailleurs Vincent et al ont montré in vitro que la liaison entre l'astrocyte fœtal et l'anticorps anti-NMO est à l'origine de la dégranulation des cellules NK (natural killer), de la mort des astrocytes par cytotoxicité anticorps dépendante, ainsi que de l'afflux de polynucléaires à travers la BHE sous la dépendance du complément.

La mort des astrocytes semble être un point important dans la physiopathologie de la NMO. Récemment, Takano et al ont réalisé une analyse longitudinale du LCR de patients SEP et NMO, portant sur les niveaux de GFAP (protéine acide fibrillaire gliale ; un marqueur astrocytaire), la MBP (protéine basique de la myéline ; un marqueur des oligodendrocytes), NF-H (neurofilament H ; un marqueur neuronal). Ces dosages n'ont montré aucune différence entre les patients NMO et SEP pour la MBP et le NF-H. Par contre, la GFAP est nettement plus élevée chez les patients NMO que chez les patients SEP, la concentration étant corrélée au niveau de handicap des patients, pendant et en dehors des poussées. De plus sous traitement la GFAP revient à un niveau normal.

3.3.2. Limites de l'hypothèse pathogénique liée aux seuls anticorps anti-AQP4

Chez des patients NMO, tous les tissus contenant de l'AQP4 ne sont pas pathologiques (par exemple le rein, épithélium intestinal). La raison en est inconnue. Ceci pourrait être dû à des problèmes de masquage du ou des épitopes reconnus par les anticorps, l'environnement moléculaire direct de l'AQP n'étant pas forcément tout à fait le même dans différents tissus. Une autre possibilité serait que les anticorps anti-AQP4 soient générés suite à la formation de lésions dans les tissus.

Par ailleurs, comme nous l'avons vu plus haut, au moins 40% des patients atteints de NMO n'ont pas d'anticorps anti-AQP4.

De plus, il n'existe à ce jour aucun modèle animal NMO où l'injection d'anticorps anti-AQP4 suffit à développer la pathologie NMO. Pour tous les modèles actuellement publiés, un préalable est nécessaire comme l'injection de MBP avec adjuvant de Freund. Les modèles MOG (Myéline Oligodendrocyte Glycoprotéine) d'EAE (encéphalomyélite auto-immune expérimentale) semble par contre être de bons modèles de NMO, notamment du fait de la localisation lésionnelle optico-spinale.

De nouvelles recherches sont nécessaires pour mieux élucider les mécanismes physiopathologiques de la NMO.

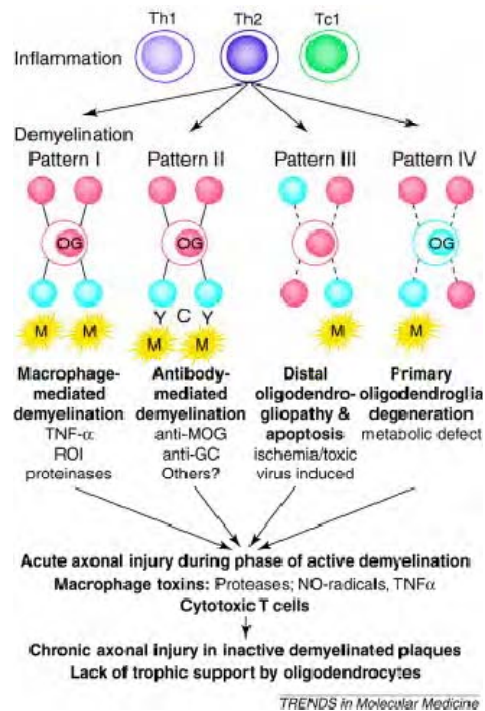
4. ANATOMO-PATHOLOGIE

L'analyse anatomopathologique des patients NMO a montré la présence de myélites étendues avec œdème important et évolution fréquente vers le ramollissement, la nécrose et la cavitation. Les substances grise et blanche de la moelle sont toutes les deux touchées [152].

À l'examen microscopique, les lésions sont caractérisées par l'association d'une démyélinisation, d'une perte axonale et d'une infiltration macrophagique et microgliale extensive. L'inflammation prédomine en région péri-vasculaire où sont retrouvés de nombreux polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et peu de lymphocytes T CD3+ et CD8+ avec de larges dépôts de complément C9neo (composé produit à la dernière étape de l'activation du complément) et d'immunoglobulines [153]. Ce type de lésion-

correspond au modèle II de la classification de Lassmann des lésions inflammatoires, traduisant un mécanisme à médiation humorale (figure 4).

Figure 4: Classification de LASSMANN



5. DESCRIPTION CLINIQUE

La NMO se caractérise par l'association d'épisodes de myélites et de névrites optiques évoluant de façon rémittente dans la majorité des cas. Ainsi ce mode évolutif représente plus de 90% des cas dans l'étude de Wingerchuk et al. 2007 [4] et 73% des cas dans la série française portant sur 125 patients [6]. La forme monophasique (avec un seul épisode clinique) et la forme progressive représentaient respectivement 25% et 2% dans la série française [6].

L'atteinte initiale est médullaire dans 45% des cas, optique dans 46% des cas et une atteinte simultanée de la moelle et des nerfs optiques à lieu dans 18% des cas [6]. Le début de la pathologie se situe dans 74% des cas entre 18 et 50 ans [6].

5.1. Les épisodes de myélite.

Les myélites sont typiquement sévères et transverses. Elles sont d'installation subaiguë. Elles sont responsables de douleurs dorsales et d'une para- ou tétra parésie avec un niveau sensitif symétrique et une dysfonction sphinctérienne [154 ; 155]. L'atteinte médullaire peut s'étendre au tronc cérébral.

5.2. Les épisodes de névrite optique.

Les névrites optiques sont sévères, souvent bilatérales (30% des cas) [144]. L'examen ophtalmologique confirme le diagnostic de névrite optique au stade de papillite avec œdème papillaire au fond d'œil. L'évaluation de la vision des couleurs par le tableau de couleurs Ishihara ou le test de Farnsworth-Munsell Hue met en évidence une dyschromatopsie d'axe rouge-vert identique à celle retrouvée dans la SEP. L'examen du champ visuel retrouve également une atteinte superposable à celle de la SEP avec un scotome central ou cocentral [155]. L'atrophie optique qui s'installe dans un second

temps est responsable d'une pâleur papillaire plus sévère que dans la SEP [156 ; 157]. L'évolution se fait vers la cécité unilatérale dans 60% des cas.

5.3. Atteinte encéphalique

Une localisation encéphalique de l'inflammation a longtemps été considérée comme un critère d'exclusion du diagnostic de NMO. On sait maintenant qu'il existe une atteinte spécifique encéphalique dans le cadre de la NMO.

Des signes d'atteinte encéphalique sont présents chez 18% des patients au moment du diagnostic [158]. Des épisodes de nausées ou de vomissements incoercibles et de hoquets persistants peuvent être rencontrés chez 17% des patients du fait d'une extension de la lésion au niveau du tronc cérébral [159]. Des cas d'anomalies oculomotrices, de syndrome de Claude Bernard Horner et de nystagmus ont été rapportés par certains auteurs [160]. Un ralentissement psychomoteur, une confusion ou une épilepsie peuvent traduire un tableau d'encéphalopathie.

Une dysfonction hypothalamique peut entraîner des troubles du sommeil ou des perturbations endocriniennes [161].

5.4. Pathologies associées

L'existence de pathologies auto-immunes associées concerne 10 à 25 % des patients en fonction des séries. Il s'agit en général de connectivites telles que le syndrome de Gougerot-Sjögren ou le lupus érythémateux disséminé (LED), mais aussi d'autres pathologies auto-immunes telles que les thyroïdites [148 ; 162]. Ces pathologies témoignent d'une perturbation de l'immunité humorale.

6. DESCRIPTION PARACLINIQUE

6.1. Imagerie :

6.1.1. IRM médullaire

Au cours d'un épisode de myélite, l'IRM médullaire en séquence pondérée T2 montre classiquement une lésion hyper intense extensive et étendue à plusieurs métamères (> 3 à 4), associée à une augmentation de volume de la moelle, réalisant un tableau de myélopathie transverse (atteinte de plus de la moitié d'une coupe horizontale) longitudinale extensive (MTLE) [145]. Voir Image 2 [163].

La moelle cervicale est la plus fréquemment atteinte (60% des cas). Les lésions prédominent en région centromédullaire sur les coupes axiales et peuvent s'étendre sur toute la largeur du cordon médullaire dans les formes sévères. Les lésions prennent le contraste dans 69% des cas et des images de cavitation, traduisant la nécrose médullaire, sont retrouvées dans 16% des cas [164]. Le suivi en IRM permet de voir une diminution progressive de l'œdème et de l'hypersignal T2 avec parfois une fragmentation des anomalies de signal. La persistance de cavitations est possible. Le développement d'une atrophie médullaire est retrouvé dans 13 à 22 % des cas.

Image 2 : Lésion médullaire cervicale étendue sur plus de 8 segments vertébraux en hypersignal T2 avec aspect de grosse moelle [163]



6.1.2. IRM des nerfs optiques :

Lors d'épisode de névrite optique, l'IRM peut retrouver une prise de contraste du nerf, orientant fortement vers une étiologie inflammatoire (Image 3). La séquence STIR retrouve une augmentation de l'intensité du signal dans 84% des cas à la phase aigue [165].

Image 3 : œdème et hyper-signal du nerf optique dans le cadre d'une névrite optique [163].



6.1.3. IRM encéphalique

L'IRM cérébrale doit être réalisée de manière systématique. Elle a un rôle majeur dans la démarche diagnostique.

Elle est normale dans 60% des cas au début de la maladie, mais au total, des anomalies encéphaliques seront décrites dans 50%-85% des cas [166].

Les hypersignaux en séquence pondérée T2 sont confluents, étendus, touchant les régions sous-corticales, le corps calleux, le cervelet, le tronc cérébral et le diencephale notamment au contact des troisième et quatrième ventricules et de l'aqueduc de Sylvius. La majorité des lésions encéphaliques ne sont pas rehaussées par le produit de contraste. Lorsqu'elles existent, les prises de contraste sont d'aspect "cloud-like", sous forme de taches multiples aux marges floues. La présence de lésions cérébrales compatibles avec une SEP ne se rencontre que dans 10% des NMO [158].

6.2. Biologie

6.2.1. Anticorps anti-AQP4

La découverte en 2004 de l'existence d'auto-anticorps chez les patients atteints de NMO a modifié la classification des pathologies inflammatoires du système nerveux central. Ainsi, la présence d'auto-anticorps de type IgG appelés anticorps anti-NMO, détectés par

immunofluorescence indirecte (IFI) permet de différencier la NMO de la SEP [111]. Cette technique a une sensibilité de 58-76% et une spécificité de 85-99%.

Une autre technique consiste à transfecter des cellules HEK (Human Embryonic Kidney) avec un plasmide GFP-AQP4. Ce test cellulaire, appelé cell based assay (CBA), montre la fixation des NMO-IgG sur la membrane de ces cellules et pas sur des cellules témoins non transfectées [167]. Cette technique montre une meilleure sensibilité et spécificité que le test par IFI sur cervelet de souris [168].

D'autres tests ont été mis au point par radio-immunoprécipitation (RIPA), fluorimmunoprécipitation (FIPA) ou par ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

La comparaison de ces différentes techniques confirme les imperfections du test en IFI. Celui-ci peut révéler des faux positifs dans 10% des cas et des faux négatifs dans 10 à 50%. Il est donc recommandé d'effectuer la détection des anticorps anti-AQP4 par test cellulaire CBA, et ce d'autant plus si le patient est séronégatif en IFI alors qu'il présente une forte suspicion clinique de NMO.

6.2.2. Liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'étude du LCR retrouve classiquement un taux de leucocytes supérieur à 50 éléments nucléés/mm³, qui est évocateur car de tels résultats sont rarement rencontrés dans la SEP. Ces leucocytes sont le plus souvent composés de lymphocytes mais la présence de polynucléaires peut se voir et évoque aussi la NMO plutôt que la SEP [144]. La protéinorachie est augmentée dans plus de la moitié des cas, à plus de 1g/L. Un des paramètres les plus importants à rechercher est la présence d'une distribution oligoclonale (bandes oligoclonales = BOC) des immunoglobulines qui reflète une synthèse intrathécale d'immunoglobulines. En cette distribution oligoclonale n'est retrouvée que dans 15 à 30% des cas de NMO [169] et a tendance à disparaître sur les analyses antérieures [170].

L'analyse du LCR a un intérêt marqué pour le diagnostic différentiel avec la SEP.

Cette dernière ne présente une pléiocytose que de manière exceptionnelle et des BOC sont présentes dans près de 90% des cas [1, 171].

Une hyper-éosinophilie peut également être retrouvée de façon spécifique dans le LCR des patients NMO comparativement à la SEP [172].

La protéine gliale fibrillaire acide (GFAP) est une classe de filaments intermédiaires du cytosquelette, présente spécifiquement dans les astrocytes. Son taux est augmenté dans le LCR lors des attaques de NMO, soulignant ainsi la présence de lésions astrocytaires, ce qui n'est pas le cas dans la SEP [173, 174].

Enfin, la présence d'un auto-anticorps spécifique de la maladie, dirigé contre l'aquaporine 4, a été identifiée dans le LCR [175], permettant d'affiner la démarche diagnostique.

Cette découverte a également permis de confirmer le rôle du système immunitaire à médiation humorale, contrairement à la physiopathologie de la SEP [176].

6.3. Autres examens

La présence d'une névrite optique peut être confirmée par les anomalies des PEV (augmentation de la latence de l'onde P100). Cela n'a cependant pas d'intérêt en cas de névrite optique cliniquement évidente. Les PEV sont plus intéressants pour dépister une

névrite asymptomatique dans un contexte de myélite isolée et ainsi compléter les critères diagnostiques de NMO.

L'OCT (Optical Coherence Tomography) explore aussi le nerf optique mais en mesurant l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes et donc en estimant le degré de perte axonale du nerf optique plutôt que de démyélinisation. Il existe une plus grande perte axonale dans la NMO que dans la SEP [177].

7. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

La NMO fut longtemps assimilée à une forme optico-pyramidale de SEP, limitant donc l'établissement de critères diagnostiques spécifiques. Une meilleure compréhension de la pathologie a permis de mettre en évidence plusieurs caractéristiques cliniques et paracliniques de la NMO permettant de la distinguer de la SEP et d'ainsi établir les premiers critères diagnostiques en 1999 [144].

Tableau 11 : D'après Wingerchuk et al. 1999 Critères pour le diagnostic de neuro-myélite optique [144] :

Le diagnostic est retenu devant la présence de tous les critères absolus et d'un critère majeur ou de 2 critères mineurs

CRITÈRES ABSOLUS	<ul style="list-style-type: none"> - Névrite optique uni ou bilatérale - Myélopathie aiguë - Absence d'atteinte neurologique autre que la névrite optique ou la myélite
CRITÈRES ASSOCIÉS	<p>- Majeurs:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- IRM cérébrale normale au début (criteria of Paty et al. [1988]) 2- IRM médullaire : hypersignal étendu ≥ 3 segments vertébraux 3- Hypercytose >50 leucocytes/mm³ or > 5 polynucléaires neutrophiles/mm³
	<p>- Mineurs:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Névrite optique bilatérale 2- Névrite optique sévère avec acuité visuelle fixée à moins de 20/200 3- Déficit moteur sévère pour au moins un membre (grade ≤ 2)

Ces critères présentait quelques limites : un manque de sensibilité ne permettant pas d'inclure les patients ayant des lésions à l'IRM encéphalique et un manque de spécificité conduisant à inclure les patients souffrant SEP ayant un tropisme optico-médullaire. Ils furent donc révisés en 2006, suite à l'avancée de la compréhension de la physiopathologie de la NMO avec la découverte des anticorps anti-NMO. Cette nouvelle définition a permis de gagner en sensibilité (passant de 87 à 99%) et en spécificité (passant de 85 à 90%) en intégrant d'une part les patients ayant des lésions à l'IRM cérébrale n'évoquant pas une SEP, et d'autre part, ceux ayant des anticorps NMO-IgG [145].

Tableau12 :D’après Wingerchuk et al. 2006 : Critères pour le diagnostic de neuromyé-
lite optique[145] : le diagnostic est retenu devant la présence de tous les critères abso-
lus et de 2 des 3 critères secondaires.

Critères absolus :	névrite optique uni ou bilatérale myélite aiguë
critères secondaires :	1. IRM cérébrale normale au début de la maladie 2. IRM médullaire montrant une inflammation étendue 3. anticorps anti-NMO positifs

Il a par la suite été proposé le terme de « spectre NMO » (NMOSD pour NMO spectrumdisorders) afin de décrire les patients avec :

- une atteinte spatiale limitée (atteinte médullaire ou optique)
- une IRM encéphalique normale, ou présentant des lésions encéphaliques typiques de NMO ou ne répondant pas aux critères de SEP
- une séropositivité pour les anticorps anti-AQP4.

Ces patients présentent un risque élevé d’évoluer vers une authentique NMO et nécessitent une prise en charge thérapeutique en conséquence.

8. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

IL se pose avec l’EMAD, les atteintes optico-médullaires des maladies inflammatoires systémiques telles que le lupus érythémateux disséminé et le syndrome de Gougerot Sjögren, les carences en vitamine B12 et en cuivre et surtout la SEP qui reste le principal diagnostic différentiel (voir le tableau comparatif en annexe 3).

9. TRAITEMENTS DE LA NEUROMYÉLITE OPTIQUE

Une prise en charge thérapeutique adaptée est indispensable, l’évolution spontanée se faisant rapidement vers une cécité et/ou un handicap moteur sévère. Le traitement de la NMO est basé sur le mécanisme physiopathologique supposé de la maladie. Comme dans la sclérose en plaques, le traitement de la NMO peut être subdivisé en traitement des poussées, traitement de fond et les traitements symptomatiques.

9.1. Traitement des poussées

Il fait appel aux :

9.1.1. Corticostéroïdes.

Les corticostéroïdes en intraveineuse à forte dose (methylprednisolone 1g par jour pendant 3 à 5 jours) sont recommandés à la phase aiguë de l’épisode de myélite ou de névrite optique [178].

Il n’existe malheureusement pas d’essai clinique contrôlé jugeant de l’efficacité des corticoïdes dans les poussées de NMO, mais l’analyse rétrospective de Wingerchuk et

al., réalisée sur un groupe de 69 patients, a retrouvé une efficacité de 80% des corticostéroïdes à forte dose, avec amélioration clinique et radiologique lors de poussées [144].

9.1.2. Échanges plasmatiques

En cas d'inefficacité des corticostéroïdes, il est nécessaire de proposer une prise en charge par échanges plasmatiques (EP) [179 ; 180].

Comme nous l'avons vu précédemment, les lésions correspondent au modèle II de la classification de Lassmann. Tous les composants impliqués dans cette voie de cytotoxicité (IgG, IgM et complément) sont ciblés par les échanges plasmatiques.

Une étude portant sur 15 patients a retrouvé un effet bénéfique des EP chez au moins 50% des patients [181].

9.1.3. Immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses.

Les Ig intra-veineuses n'ont été que rarement utilisées en traitement de poussée et n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la seule étude randomisée versus placebo qui ait été menée [182].

9.2. TRAITEMENT DE FOND EN PRÉVENTION DES POUSSÉES

La NMO ayant longtemps été considérée comme une forme particulière de SEP, les traitements immuno-modulateurs et immuno-suppresseurs utilisés dans la SEP, ont été essayés dans la NMO. En dehors de quelques cas-rapportés, les données sur l'efficacité des traitements dans la prévention des rechutes de la NMO ne se résument encore aujourd'hui qu'à quelques études de cohorte. Il n'existe pas dans la littérature de prise en charge consensuelle codifiée.

9.2.1. Traitements immuno-modulateurs :

Les immuno-modulateurs ne sont pas efficaces dans le traitement de la NMO [183, 184].

9.2.2. Traitements immuno-suppresseurs

9.2.2.1. Azathioprine (AZA)

C'est un anti-métabolite purique ayant une action préférentielle sur les lymphocytes cytotoxiques CD8 et une action moindre sur l'immunité humorale [185]. L'AZA était initialement utilisé en prévention du rejet de greffe chez les transplantés rénaux puis par la suite dans de nombreuses pathologies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde et le LED. L'efficacité de l'AZA, sous forme orale à 2mg/kg/j, a été étudiée en association à une corticothérapie orale à 1mg/kg/j lors d'une étude prospective. Le suivi de 7 patients sur 19 mois a permis de mettre en évidence une amélioration constante de l'EDSS et l'absence de survenue de nouvelles poussées [186].

9.2.2.2. Mycophenolate mofetil (MMF)

Le MMF présente un fort pouvoir cytostatique sur les lymphocytes B et T, rendant compte de son efficacité dans la prévention du rejet de greffe, la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis.

Une étude rétrospective menée sur 24 patients NMO pendant 28 mois, a permis de mettre en évidence une diminution du taux annualisé de poussée, passant de 1.3 en période préthérapeutique à 0.09 sous MMF [187]. Le cas d'une patiente de 16 ans suivie pour un pemphigus foliacé a également été rapporté. Elle a développé une NMO qui a pu être contrôlée à la posologie de 1000mg de MMF matin et soir [188].

9.2.2.3. Cyclophosphamide (CPP)

Le CPP est un agent alkylant cytostatique possédant une action anti-répllicative et anti-lymphocytaire qui s'exerce sur un grand nombre de cellules, mais tout particulièrement sur le lymphocyte B avec une suppression prédominante de l'immunité humorale. Il entraîne également une diminution de la sécrétion d'Interféron gamma et IL-12 (médiateurs pro-inflammatoires).

Une étude rétrospective sur sept patients NMO traités par CPP à la posologie de 500 à 700mg/m², retrouve une persistance de poussées et d'aggravation de l'EDSS chez 5 patients durant le traitement par CPP. Un patient a été perdu de vue et le dernier est resté cliniquement stable [189].

L'utilisation du CPP est également limitée du fait de ses effets indésirables non négligeables : toxicité urologique prévenue par la perfusion simultanée de uromitexan®, immunodépression responsable d'infections opportunistes et altération des fonctions de la reproduction.

9.2.2.4. Mitoxantrone (MTX)

La MTX est un agent anti-néoplasique inhibiteur de la topoisomérase de type II dont l'activité cytotoxique s'exerce tant sur les cellules en répllication que les cellules au repos.

La MTX a montré son efficacité dans le traitement de la NMO lors de plusieurs essais [190]. Une étude observationnelle multicentrique a été menée sur 51 patients NMO, traités par MTX à la posologie de 12mg/m², une administration par mois pendant 3 mois puis une administration trimestrielle pendant 1an. Cette étude retrouve une chute majeure du taux annualisé de poussée, passant de 1.82 à 0.37 (p<0.0001) ainsi qu'une amélioration de l'EDSS moyen de 1.3 point [191].

Malgré ces résultats encourageants, l'utilisation de la MTX reste limitée dans le temps du fait de sa toxicité. Elle entraîne un risque majeur de cardiomyopathie limitant la dose totale à 140mg/m² selon la littérature. Une surveillance cardiologique rapprochée est donc indiquée avec nécessité de suivi de la fraction d'éjection ventriculaire. De nombreux cas d'aménorrhées définitives ont également été décrits. Des cas de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) chimio-induites ont été rapportées chez 0.3% des patients. Ces LAM surviennent précocement (délai moyen de 18,5 mois) et évoluent vers le décès dans 25% des cas [192]. Elles sont survenues dans 80% des cas chez des patients ayant reçu une dose totale supérieure à 60mg/m². Le risque de LAM chimio-induites semble donc fortement corrélé à la dose totale de MTX. Il est nécessaire de surveiller la numération sanguine de manière trimestrielle pendant les 5ans suivant la dernière administration de MTX.

9.2.2.5. Le rituximab

Un anticorps anti-lymphocytes B CD20+, a aussi été essayé par plusieurs équipes dans le monde. Une étude rétrospective multicentrique [193] à partir de 25 patients a montré que 80% des patients ont eu une diminution du nombre de poussées et une stabilisation du handicap, alors que 23 de ces patients avaient une résistance à d'autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Cependant, 28% des patients ont eu des complications liées à la perfusion et 20% des complications infectieuses et certains patients semblent résistants au traitement.

9.3. Traitements symptomatiques :

Tout comme dans la SEP ils s'adressent aux différents symptômes présentés par le patient.

10. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC DE LA NEUROMYÉLITE OPTIQUE

L'évolution de la NMO était mal connue jusqu'à une période récente. Les données étaient fragiles et parlaient d'une évolution catastrophique des patients. L'évolution du handicap chez les patients NMO a été évaluée dans 3 cohortes, grâce à l'observation de l'évolution de l'échelle EDSS. Il s'agit d'une échelle allant de 0 à 10 avec une subdivision qui peut se faire en trois niveaux : un premier niveau tenant compte des déficiences repérées à l'examen clinique (EDSS 0 à 3), un deuxième niveau caractérisé par une limitation à divers degrés de la marche (3,5 à 7,0), et un troisième niveau au-delà de 7 où la marche est impossible [130]. La cohorte italienne de 46 patients a montré que le temps moyen pour atteindre un EDSS de 3 était de 6 mois, et pour atteindre un EDSS à 6 était de 7 ans [162]. La cohorte française de 125 patients a montré que le temps moyen pour atteindre un EDSS de 4 était de 7,3 ans (intervalle de confiance à 95% de 4,7 à 9,9), de 10 ans pour un EDSS de 6 (intervalle de confiance de 95% de 7,4 à 12,6), et de 21,4 ans pour un EDSS de 7 (intervalle de confiance à 95% de 8,3 à 34,5). La cohorte antillaise de 96 patients montrait une évolution rapide : un EDSS de 3 était atteint en 1 an, un EDSS de 6 en 8 ans, et un EDSS de 8 en 22 ans [194].

L'acuité visuelle peut être lourdement atteinte dans la NMO. Ainsi plus de 30% des patients ont une acuité visuelle inférieure à 1/10^{ème} (baisse d'acuité visuelle résiduelle sévère, BAVS) pour un œil, et inférieure à 13% pour les deux yeux. La présence de lésions cérébrales à l'IRM est associée avec une diminution de l'intervalle de temps entre le début de la maladie et la BAVS [6].

La fréquence des poussées semble dépendre du stade de la pathologie : en effet, dans la cohorte française le nombre moyen de poussées diminue nettement après 2 ans. En moyenne, les patients font une poussée par an [6].

La mortalité est importante mais semble varier nettement selon les cohortes puisqu'elle était de 25% à 9,5 ans dans la cohorte antillaise [195], de 22,6% à 7,6 ans dans la cohorte américaine, de 13% à 8,8 ans dans la cohorte italienne, de 2,9% à 5,8 ans dans la cohorte mexicaine, et de 3% à 9 ans dans la cohorte française [6]. La majorité des décès est liée à une atteinte importante soit du tronc cérébral, soit de la moelle épinière cervicale.

Des facteurs pronostiques cliniques, prédictifs du handicap, ont pu être dégagés sur la base de plusieurs études.

Les équipes de Cabre [194] et de Wingerchuk [195] retrouvent plusieurs facteurs associés significativement au risque de décès, de façon indépendante, que les patients aient eu un traitement ou non :

- un intervalle de temps inférieur à un an entre les deux premières attaques ou un taux annualisé de poussée supérieur à 0,7
- une première attaque optique ou sphinctérienne
- une récupération incomplète après la première attaque

Il a également été décrit des facteurs pronostiques biologiques. L'activité clinique de la NMO semble être corrélée au titre d'anticorps anti-AQP 4. La détection de cet anticorps ad'ailleurs une forte valeur prédictive du risque de rechute après un premier épisode de myélite ou de névrite optique [196 ; 197]. Chez certains patients, le taux d'IgG anti-AQP 4 était élevé au moment des poussées mais se négativait lors de la stabilisation de la maladie par le traitement de fond. Et à l'inverse, certains patients séronégatifs initialement se positivaient au moment d'une poussée [198 ; 199]. Cela signifie donc qu'un patient séronégatif ne le restera pas systématiquement durant toute l'évolutivité de sa maladie. Il a même été montré que le taux élevé d'IgG anti-NMO est corrélé à la sévérité clinique et radiologique de la maladie [200].

MÉTHODOLOGIE

IV. MÉTHODOLOGIE

1. CADRE D'ÉTUDE

1.1. Lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU Gabriel TOURE.

1.1.1. Situation géographique du CHU Gabriel Touré

Le CHU Gabriel TOURE est situé au centre de Bamako en commune III avec à l'Est le quartier Médine, à l'Ouest l'Ecole Nationale d'Ingénieurs (ENI), au Nord la garnison de l'état-major de l'armée de terre et de la gendarmerie, au Sud le grand marché de Bamako.

1.1.2. Le service de neurologie

Le service de neurologie du CHU Gabriel Touré est logé dans le même bâtiment que le service d'anesthésie et de réanimation qui est au rez-de-chaussée.

IL est constitué d'une unité d'hospitalisation et d'une unité de consultation externe.

Il est actuellement dirigé par un professeur agrégé de neurologie assisté par deux neurologues praticiens hospitaliers.

Les soins des patients sont sous la responsabilité d'un assistant médical qui est le major du service assisté d'un infirmier diplômé d'état, de deux aides-soignants et d'un manœuvre.

2. TYPE ET PÉRIODE D'ÉTUDE : il s'agissait d'une étude rétrospective menée de Janvier 2010 à décembre 2014.

3. POPULATION D'ÉTUDE

Nous avons inclu les patients hospitalisés ou vus en consultation externe chez lesquels le diagnostic de SEP ou de NMO a été retenu.

3.1. Critères d'inclusion : cliniques, radiologiques et biologiques.

3.2. Critères de non inclusion : patients ne répondant pas aux critères diagnostiques.

4. MÉTHODE

Nous avons recueilli les données cliniques et paracliniques à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe 1).

OBSERVATIONS

V. LES OBSERVATIONS :

Observation 1 :

Il s'agit d'une patiente de 35 ans, secrétaire, de latéralité droite, mariée, autochtone du Mali, résident à Bamako.

-histoire de la maladie : patiente hospitalisée en mars 2010 pour une tétraplégie d'installation rapidement progressive en une semaine (atteinte d'un hémicorps puis extension à l'hémicorps controlatéral) avec rétention urinaire associée à une diminution de la sensation de ses quatre membres survenue sur une grossesse d'environ 4 mois.

-antécédents :

-familiaux : pas d'antécédents de troubles neurologiques

-personnels :

.neurologiques : on retrouve dans ses antécédents plusieurs épisodes de troubles neurologiques :

-premier épisode en mars 2004 : paraparésie associée à des fourmillements des membres inférieurs remontant au thorax ayant régressé sans séquelle,

- second épisode en octobre 2006 : tétraparésie avec douleur du cuir chevelu au toucher ayant régressée sans séquelle.

.autres antécédents pathologiques: néant

-examen dans le service a objectivé :

- un syndrome tétrapyramidal flasque

- un syndrome sensitif avec altération de la sensibilité superficielle et profonde

- une absence d'anomalie en dehors du système nerveux.

L'hypothèse d'une pathologie inflammatoire démyélinisante du SNC fut émise.

Les examens paracliniques :

-imagerie:Une IRMencéphalique et médullaireréalisée en 2012 au Maghreb remplissait les critères de dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace.

-biologie : LCR normal, NFS normal, absence de syndrome inflammatoire systémique.

Eléments diagnostiques :

Le diagnostic de SEP fut posé en 2012 devant les éléments suivants :

-plusieurs épisodes de troubles neurologiques résolutifs.

-dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace à l'IRM.

-une absence d'anomalie en dehors du SNC.

Traitement :

Episode de 2010 :

- bolus de corticoïde (methylprednisolone)

-préventions des complications du décubitus

-traitement antalgique : paracétamol, amitriptyline

-corticothérapie per os au long cours en relais.

Actuel : la patiente est traitée par Cyclophosphamide 50mg cp x2/j depuis janvier 2013.

Evolution : l'évolution de l'épisode de 2010 a été favorable pour la patiente et sa grossesse.

En 2011 elle a présenté une nouvelle poussée avec une hémiplégié droite également traitée par des bolus de corticoïde avec une évolution favorable.

La patiente présente un mode évolutif récurrent-rémittent de la SEP avec quatre poussées majeures en 10 ans. L'évolution est favorable avec une absence de poussée depuis l'instauration du traitement à base de cyclophosphamide. Elle avait un EDSS à 3 en décembre 2014.

Image 4 : Coupes sagittales d'IRM encéphalique en séquence T2 montrant des lésions hyperintenses

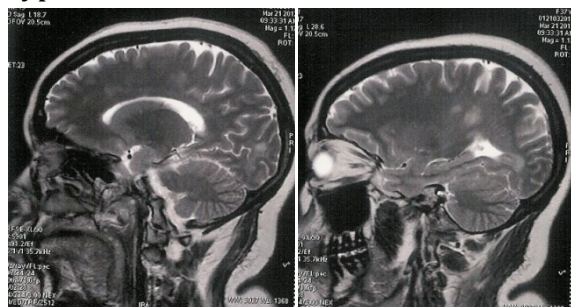
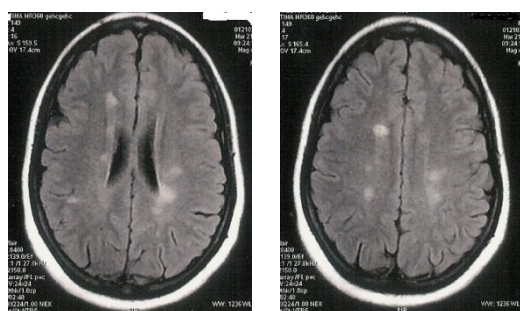


Image 5 : Coupes axiales d'IRM encéphalique en séquence FLAIR montrant des lésions periventriculaires.



Observation 2 :

Il s'agit d'une patiente de 19 ans, étudiante, de latéralité droite, célibataire, autochtone du Mali, résident à Bamako.

Histoire de la maladie : patiente de 19 ans qui a consulté dans notre service en 2013 pour suivi de SEP. Elle aurait présenté de façon subaigüe (en 24h) en 2009 une tétraplégie flasque pour laquelle elle fut évacuée à l'extérieur pour des explorations complémentaires dont l'IRM encéphalique et médullaire (voir image 6 et 7). Le diagnostic de SCI fut posé et un traitement par des bolus de méthylprednisolone entraîna une régression totale de la symptomatologie. Six mois plus tard elle présenta une baisse de l'acuité visuelle bilatérale d'où la réalisation d'une nouvelle IRM qui a permis de poser le diagnostic de sclérose en plaques. La poussée fut traitée et la patiente mis sous un traitement de fond par interféron bêta. Ce traitement fut substitué par fingolimod en 2012 au décours d'une nouvelle poussée avec un nystagmus bilatéral.

Antécédents :

-**familiaux** : pas d'antécédent de pathologie neurologique.

-**personnels** : pas d'antécédent pathologique.

Examen dans le service a objectivé :

- un discret trouble de la sensibilité profonde,
- un nystagmus multidirectionnel bilatéral,
- une absence d'anomalie en dehors du système nerveux central.

Examens paracliniques :

- imagerie : des IRM encéphaliques et médullaires.

Éléments diagnostiques :

- plusieurs épisodes neurologiques résolutifs,
- dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace sur les IRM.

Traitement : la patiente est actuellement traitée par Diméthyl-fumarate seul sans traitement symptomatique.

Evolution : est favorable et la patiente avait en décembre 2014, 5 ans après le début de la maladie, un EDSS à 2.

Image 6 : Coupes sagitales d'IRM encéphalique en séquence T2 montrant des lésions hyperintenses

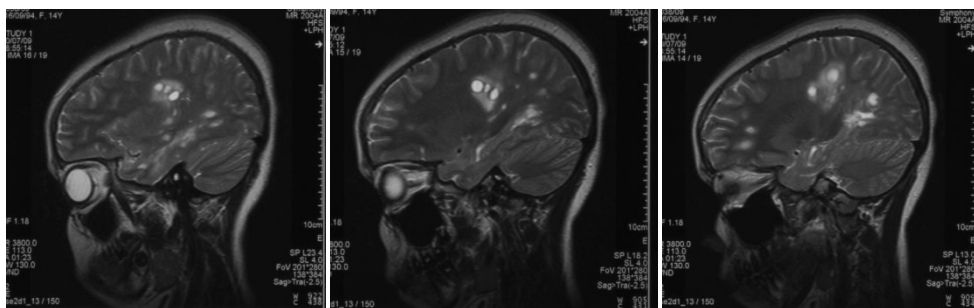
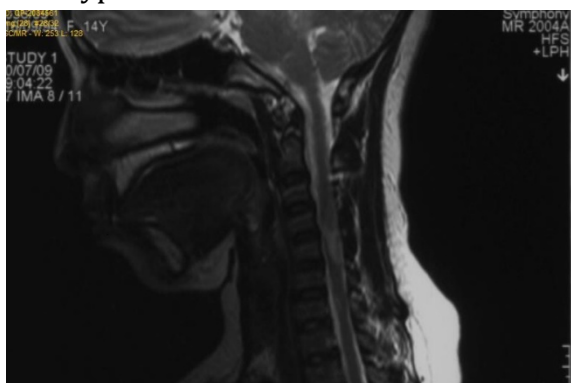


Image 7 : Coupe sagittale d'IRM médullaire en séquence T2 montrant une lésion cervicale hyperintense.



Observation 3

Il s'agit d'un patient de 40 ans, de latéralité droitière, commerçant autochtone du Mali, résident à Bamako.

Histoire de la maladie: hospitalisé dans notre service en novembre 2013 pour paraplégie d'installation subaigüe survenue environ 1 an auparavant. Ce déficit moteur était associé à celui des membres supérieurs et à une dysarthrie qui ont régressé quelques temps après l'installation du tableau.

Antécédents :

-familiaux : pas d'antécédents de troubles neurologiques

-personnels :

-neurologiques : 3 épisodes de déficit moteur des 4 membres d'installation subaigüe, dont le premier remonte à 2009, avec un intervalle d'environ une année entre les différents épisodes qui ont évolué favorablement sans séquelle motrice.

-autres antécédents pathologiques : pas d'HTA, pas de diabète, pas de douleurs articulaires, pas de notion de lésion cutanéomuqueuse,

Examen dans le service a mis en évidence :

-un syndrome tétrapyramidal spastique avec une paraplégie et une conservation de la force musculaire des membres supérieurs,

-un syndrome sensitif à type hypoesthésie tactile et douloureuse des membres inférieurs,

-une atteinte des nerfs crâniens : la II^{ème} paire de nerfs crâniens avec une forte baisse de l'acuité visuelle bilatérale (patient incapable de compter les doigts placés devant lui), les IX^{ème} et X^{ème} paires de nerfs crâniens,

-une incontinence urinaire,

-une lenteur d'idéation et une irritabilité,

-une absence d'anomalie en dehors du système nerveux

Les examens paracliniques

-imagerie : la TDM cérébrale réalisée était normale.

-biologie : l'ECBC du LCR a révélé la présence de 10 leucocytes/mm³, une protéinorachie à 0,39g/l, une glycorachie à 0,65g/l et une absence de germe à l'examen direct et à la culture. La NFS a révélé un taux de leucocytes normal, une anémie microcytaire hypochrome à 10,7g/l ; la VS : 52 mm/1^{ère} heure, 67mm/2^{ème} heure. Les sérologies HIV et syphilitiques étaient négatives. La recherche des anticorps anti-AQP4 positive.

Éléments diagnostiques :

-myélite récidivante.

-baisse de l'acuité visuelle bilatérale.

-Anticorps anti-AQP4 positifs.

Compte tenu des limites de notre plateau technique et des moyens financiers de notre patient les IRM encéphalique et médullaire n'ont pas pu être réalisées.

Nous avons retenu le diagnostic de neuromyérite optique de Devic devant trois éléments (les 2 critères absolus et un critère secondaire) des critères de Wingerchuk et al. 2006.

Traitements : Méthylprednisolone en IV avec réduction progressive de la dose sur 45 jours, Baclofène 10mg à la dose de 40mg/j et la kinésithérapie.

L'évolution était stationnaire durant toute la durée de l'hospitalisation et le patient a été perdu de vue après sa sortie.

Observation 4

Il s'agit d'un patient de 43 ans, tailleur, de latéralité droitière, autochtone du Mali, résident à kayes.

Histoire de la maladie : hospitalisé dans notre service en décembre 2014 pour trouble de la marche et de la vision de l'œil droit d'installation rapide survenu 38 jours avant son hospitalisation.

Il a présenté de manière rapide une lourdeur de son hémicorps droit associée à des sensations vertigineuses, des vomissements et une vision floue de l'œil droit. L'évolution fut marquée par une régression partielle de la lourdeur de l'hémicorps après 48 heures avec nécessité de marcher à l'aide d'une canne, une diminution de la floue visuelle et l'apparition d'une hypersudation sur l'hémicorps gauche.

Antécédents :

-familiaux : pas d'antécédent de trouble neurologique

-personnels :

.neurologique : néant

.autres antécédents pathologiques : néant

Il présente comme facteur de risque cardiovasculaire un tabagisme à 10 paquets-année.

L'examen dans le service a mis en évidence :

- un syndrome tétrapyramidal spastique non déficitaire,

-un syndrome vestibulaire droit (nystagmus),

-un trouble sensitif à type d'hyperesthésie douloureuse de l'hémicorps droit épargnant la face,

-une absence d'anomalie en dehors du système nerveux.

L'examen ophtalmologique a objectivé une baisse de l'acuité visuelle bilatérale: 2/10 aux deux yeux et un œdème papillaire bilatéral en régression au fond d'œil.

Examens paracliniques :

-imagerie : la TDM encéphalique réalisée sans et puis avec injection de produit de contraste n'a pas objectivé d'anomalie.

-biologie : l'analyse du LCR a révélé la présence de 10 globules blancs/mm³, une protéinorachie à 0,34g/l, une glycorachie à 3,5 mmol/l et l'absence de germe à l'examen direct et à la culture. La NFS était normale. Les sérologies HIV et Syphilitiques étaient négatives. La recherche des Ac-anti-AQP4 était positive dans le sérum.

Éléments diagnostiques :

-myélite avec extension au tronc cérébral

-névrite optique bilatérale

-Anticorps anti-AQP4 positifs.

Compte tenu des limites de notre plateau technique et des moyens financiers de notre patient les IRM n'ont pas pu être réalisées.

Nous avons retenu le diagnostic de neuromyéélite optique de Devic devant ces 3 critères (les 2 critères absolus et un critère secondaire).

Le traitement : corticothérapie en bolus (méthylprednisolone) sur 3 jours, l'amitriptyline, le baclofène et la kinésithérapie.

L'évolution : a été favorable : marche possible sans canne après 5 jours de traitement.

Image 8 : Image Fond d'œil montrant un œdème papillaire bilatéral

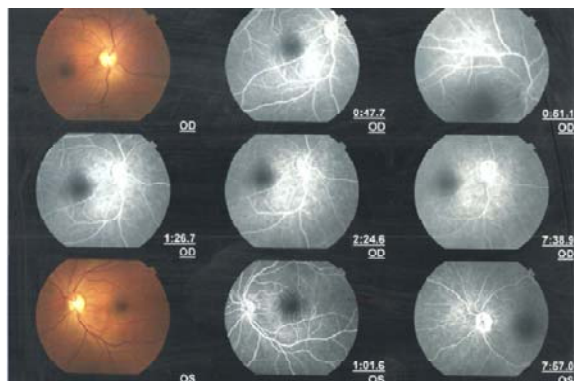


Tableau 13 : Résumé des observations

Observation	1	2	3	4
Age	35 ans	19 ans	40 ans	43 ans
âge du début de la maladie	29 ans	15 ans	36 ans	43 ans
Sexe	F	F	M	M
Profession	secrétaire	Etudiante	commerçant	tailleur
ATCD	Plusieurs épisodes de troubles neurologiques	Plusieurs poussées	3 épisodes de déficit moteur des 4 membres	néant
Clinique	Syndrome tétrapyramidal flasque, syndrome sensitif, trouble sphinctérien	Trouble de la sensibilité profonde, nystagmus multidirectionnel bilatéral	Syndrome tétrapyramidal spastique, syndrome sensitif, trouble sphinctérien, trouble de la déglutition, BAV bilatérale	Syndrome tétrapyramidal spastique, syndrome vestibulaire droit, BAV bilatérale
Imagerie	IRM encéphalique : dissémination des lésions dans l'espace et dans le temps, IRM médullaire : normale	IRM dissémination des lésions dans l'espace et dans le temps avec atteintes encéphaliques et médullaires	Scanner cérébral normal	Scanner cérébral normal
Biologie	LCR normal	LCR ?	Anti-AQP4 positif	Anti-AQP4 positif
Diagnostic	SEP	SEP	NMO	NMO
Traitement	Cyclophosphamide, carbamazépine	Dyméthyl fumarate	méthylprednisolone, baclofène, kinésithérapie	Méthylprednisolone, baclofène, kinésithérapie, amitriptyline
Evolution	favorable	Favorable	défavorable	favorable

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

1. LES LIMITES DE NOTRE ÉTUDE :

Au cours de notre étude, nous avons noté un certain nombre de difficultés, notamment :
-l'insuffisance de certains dossiers sur les aspects de forme et de fond.

- Difficulté d'accessibilité et de disponibilité de certains examens clefs : sérologie de la NMO (dosage des anticorps anti-AQP4), indisponibilité de l'IRM sur notre territoire.

2. QUELLES RÉALITÉS ?

Notre travail nous a permis de faire l'état des lieux sur une période de 4 ans sur la pathologie inflammatoire démyélinisante primitive du SNC dans notre service. En effet sur cette période nous avons noté quatre cas de pathologie inflammatoire démyélinisante primitive du SNC : deux cas de SEP et deux cas de NMO.

Nous avons retenu les diagnostics de SEP (observation 1 et 2) sur la base des critères cliniques et d'imagerie conformément aux critères de McDonald 2005 ou de 2010.

Quant aux diagnostics de NMO (observation 3 et 4) ils ont été retenus sur la base des critères diagnostic de Wingerchuk et al. 2006 [145]. Cependant ces patients n'ont pas pu bénéficier de l'IRM encéphalique et médullaire pour des raisons d'inaccessibilité.

L'âge de début de la maladie se situe entre 18 et 50 ans pour les deux cas de NMO, tranche d'âge la plus touchée [6], et entre 20 et 40 ans pour l'un des cas de SEP (Observation 1) et est inférieur à 18 ans pour l'autre (observation 2). On note une prédominance féminine (100%) pour la SEP comme décrite dans la littérature(3) et une prédominance masculine (100%) pour la NMO contrairement aux données de la littérature [6, 144]

-Sur le plan clinique :

Nos deux cas de SEP étaient de début polysymptomatique (atteinte motrice, au premier plan, sensitive et sphinctérienne) qui est moins fréquent que le début monosymptomatique selon les données de la littérature : 14,2% vs 85,8% dans la série Jordanienne [201] et 17,8% vs 82,2% dans la série française [202]. Les autres symptômes présentés par ces patientes au cours de l'évolution sont la douleur neuropathique (observation 1), une baisse de l'acuité visuelle, un nystagmus et des vertiges (observation 2).

Pour nos cas de NMO l'atteinte initiale était médullaire dans 1 cas (observation 3) et mixte dans l'autre (observation 4), représentant respectivement 45% et 18% du mode de début de la maladie [6]. Le patient de l'observation 3 présente outre l'atteinte médullaire et la névrite optique des signes d'atteinte encéphalique (lenteur idéation et irritabilité) qui sont retrouvés chez 18% des patient au moment du diagnostic [158].

-Aspects évolutifs et pronostiques :

Dans notre étude le mode évolutif le plus représenté est le mode rémittent : $\frac{3}{4}$ des cas. Le début récent de l'observation 4 ne permet pas de déterminer son mode évolutif. Sur le plan pronostic, nos deux cas de SEP (observation 1 et 2) sont d'évolution favorable avec un EDSS respectivement à 3 après 10 ans et 2 après 5 ans d'évolution. L'observation 3 a évolué défavorablement du fait d'un diagnostic tardif et l'absence d'un

traitement de fond après les premières poussées, il a atteint un EDSS 8 après 4 ans d'évolution de la maladie. Quant à l'observation 4 l'évolution au décours de la première poussée a été favorable.

A la lumière de ces constats nous en déduisons que l'évolution des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC ne semble pas plus péjoratif dans notre contexte qu'ailleurs si le diagnostic est porté précocement avec mise en route d'un traitement adapté.

-Difficultés diagnostiques :

Les pathologies inflammatoires démyélinisantes primitives du système nerveux central posent un problème diagnostique dans notre contexte où manquent les moyens d'exploration complémentaire nécessaires.

Le scanner est le seul examen d'imagerie accessible pour l'exploration morphologique du SNC dans notre pays. Il a une sensibilité très faible pour la détection des lésions de démyélinisation. Une étude réalisée par Young en Novembre 1981, comparant le scanner et l'IRM chez 10 patients atteints de SEP retrouva une nette supériorité de l'IRM : sur les 10 patients, le scanner détecta 19 lésions contre 131 pour l'IRM [203]. Cette dernière n'étant pas disponible sur notre territoire, sa réalisation nécessite alors une dépense importante rendant son accès difficile.

La recherche des anticorps anti-AQP4 et la détection des BOC sont également de réalisation difficile, posant le problème de diagnostic différentiel entre la SEP et la NMO en absence des données d'IRM.

-problèmes thérapeutiques :

Du point de vue thérapeutique le cout élevé des médicaments ayant une AMM dans le traitement de fond de la SEP et de la NMO constitue un obstacle majeur à un traitement optimal de ces entités dans les pays en voie de développement comme le nôtre. En effet un seul de nos patients (observation 2) bénéficie d'un traitement de fond avec des médicaments ayant l'AMM pour sa pathologie. La patiente de l'observation 1 a comme traitement de fond la cyclophosphamide par voie orale. Les patients des observations 3 et 4 n'ont pas reçu de traitement de fond.

Par ailleurs il n'existe pas de réseau de prise en charge de ces pathologies dont la prise en charge est multidisciplinaire, impliquant des acteurs médicaux et paramédicaux.

3. QUELLES HYPOTHÈSES ?

-La fréquence des pathologies inflammatoires démyélinisantes primitives du SNC serait sous-estimée dans notre contexte.

La sclérose en plaques connue comme la première pathologie démyélinisante du SNC en occident est peu rapportée dans notre contexte africain. Sur le continent cette pathologie est relativement fréquente au nord [20; 21; 22...]. Des études récentes dans cette région rapportent une augmentation de l'incidence et de la prévalence de cette affection [29 ; 204]. Cette augmentation pourrait s'expliquer en partie par l'amélioration des techniques de diagnostic avec notamment l'accessibilité à l'IRM et la modification des critères diagnostiques.

Il existe très peu d'étude sur la SEP en Afrique noire avec seulement quelques cas isolés rapportés dans certains pays [23; 24; 25; 26; 27...].

Quant à la NMO, considérée comme plus fréquente chez les sujets non caucasiens, elle est également très peu rapportée en Afrique noire [8; 205; 206; 207].

La fréquence relativement basse de ces pathologies pourrait s'expliquer par les difficultés d'accès aux soins et de diagnostic dans notre contexte.

-La NMO serait plus fréquente que la SEP dans notre contexte.

La SEP et la NMO sont deux affections inflammatoires démyélinisantes du SNC qui partagent certaines caractéristiques cliniques et épidémiologiques avec une distribution mondiale différente, la première prédominant chez les caucasiens et dans les zones de latitude élevée (zones tempérées) [75] alors que la seconde est plus fréquente chez les non caucasiens et/ou dans les pays en développement. En Afrique subsaharienne la prévalence exacte de ces affections est mal connue. Cependant il semble d'après les données de la littérature que les cas de NMO seraient même plus fréquents que ceux des SEP classiques [8]. Ainsi, au Nigeria ont été observés en 12 ans, 95 cas de NMO pour un bassin de 1 million d'habitants, alors que les cas de SEP conventionnelle ont été identifiés chez seulement deux patients.

4. QUELLES PERSPECTIVES :

- Amélioration du diagnostic :

La SEP et la NMO reste de diagnostic difficile dans notre contexte du fait d'un manque de personnel qualifié et de moyens d'exploration complémentaire nécessaires. L'amélioration de cette situation passe par une amélioration du plateau technique permettant une accessibilité facile à l'IRM et la réalisation des analyses biologiques contribuant au diagnostic et/ou éliminant les diagnostics différentiels, la création d'un centre de référence auquel tous les cas suspects seront adressés et la collaboration avec des équipes spécialisées dans la prise en charge de ces affections afin d'approfondir les connaissances du personnel sur ces pathologies.

-Amélioration de la prise en charge thérapeutique :

La SEP et la NMO sont des affections chroniques nécessitant une prise en charge globale et multidisciplinaire bien coordonnée entre les différents intervenants.

Une bonne coordination entre les différents acteurs médicaux et paramédicaux nécessite la création d'un réseau de prise en charge de ces affections composé de :

-médecins neurologues qui prescrivent et surveillent le traitement des poussées et/ou de fond et assurent le suivi continu des patients en collaboration avec les autres intervenants,

-médecins rééducateurs connaissant les spécificités de ces maladies pour assurer la rééducation fonctionnelle avec le concours des acteurs paramédicaux intervenant dans la rééducation (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, etc.),

-autres acteurs médicaux (urologues, gastro-entérologues, psychiatres...) intervenant dans le traitement symptomatique,

-Une équipe paramédicale qui intervient pour la réalisation des actes de soins selon la prescription médicale et pour leur rôle propre selon la démarche clinique infirmière: aide, accompagnement et éducation du patient et de ses aidants,

-Psychologues qui assurent la prise en charge psychologique.

- médecins du travail,
- assistants sociaux.

Cette organisation en réseau permettrait une prise en charge globale des patients tant sur le plan médical que social et professionnel.

CONCLUSION

CONCLUSION

Les pathologies inflammatoires démyélinisantes primitives du SNC posent un problème diagnostique et thérapeutique dans notre contexte où coexistent un manque de personnel compétent et de moyens d'exploration complémentaires nécessaires pour poser le diagnostic de certitude. Elles sont peu rapportées avec seulement quelques cas. Des études ultérieures sur des populations plus importantes et une amélioration de nos plateaux techniques sont nécessaires pour mieux évaluer la situation.

RECOMMANDATIONS

RECOMMANDATIONS

Nous recommandons :

Aux autorités politiques et administratives de:

- Améliorer le plateau technique.
- Investir dans la recherche sur les pathologies inflammatoire démyélinisantes primitives du SCN.
- Subventionner la prise en charge des patients atteints de ces affections

Aux personnels médicaux et paramédicaux de:

- collaborer avec des équipes spécialisées dans la prise en charge de ces affections afin d'approfondir leurs connaissances.
- s'organiser en réseau pour une meilleure coordination de la prise en charge des patients.
- mettre toutes les informations utiles et essentielles dans les dossiers médicaux et de soins.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Compston A and Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet* 2002; 359:1221-1231.
- 2- Compston A. McAlpine's multiple sclerosis. 4 éd .Philadelphia, Churchill Livingstone : Elsevier ; 2005
- 3- Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H. *abrégé de neurologie*. 13^e éd. Paris (France) : Elsevier Masson; 2012. 560 pages (Abrégés de médecine). 978-2-294-71451-1.
- 4- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica.*Lance Neurology* 2007; 6:805-815.
- 5-Merle H, Olindo S, Bonnan M, et al. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology* 2007; 114: 810–815.
- 6- Collongues N, Marignier R, Zephir H et al. Neuromyelitis optica in France: a multicenter study of 125 patients. *Neurology* 2010; 74:736-42.
- 7- Bizzoco E, Lolli F, Repice AM et al. Prevalence of neuromyelitis opticaspectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 2009; 256: 1891-8.
- 8- Osuntokun BO. The pattern of neurological illness in tropical Africa.Experience at Ibadan, Nigeria. *J Neurol Sci* 1971; 12: 417-42.
- 9-Tortora G J et Grabowski S R. Principes d'anatomie et physiologie. 2^e éd. française. Quebec : De Boeck ; 1994.
- 10-Emmanuel Bernier (page consultée le22/04/2015). Système nerveux et plongée, (en ligne). http://images.slideplayer.fr/1/187012/slides/slide_3.jpg.
- 11- Douleur et drogue (page consultée le 22/04/2015). Système nerveux, (en ligne).<http://-drogue-tpe.e-monsite.com/pages/douleur/systeme-nerveux.html>
- 12-Charcot M. Histologie de la sclérose en plaques. *Gaz Hop* (Paris) 1868; 41: 554–5, 557–8,
- 13- Beck C, Metz LM, Svenson LW and Patten S. Regional variation of multiple sclerosis prevalence in Canada. *Mult Scler* 2005; 11: 516-519.
- 14-Warren S, Warren KG. Multiple sclerosis. Geneva: World Health Organization 2001.

- 15- Kies B. An epidemiological study of MS in Cape Town, South Africa. *Neurology India* 1989; 37:278.
- 16- Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand* 1975; 51: 110-136.
- 17- Alonso A and Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71:129-135.
- 18- Baum H and Rothschild B. The incidence and prevalence of reported multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1981; 10:420-428.
- 19- Bhigjee A, Moodley K and Ramkisson K. Multiple sclerosis in KwaZulu Natal, South Africa: an epidemiological and clinical study. *Mult Scler* 2007; 13:1095-1099.
- 20- Radhakrishnan K, Ashok PP, Sridharan R, Mousa ME. Prevalence and pattern of multiple sclerosis in Benghazi, north-eastern Libya. *J Neurol Sci* 1985 Aug; 70:39-46.
- 21- Ben Hamida M. Epidemiological study of multiple sclerosis in Tunisia. *Afr J Neurol Sci* 1982; 1:45-47.
- 22- Attia Romdhane N, Ben Hamida M, Mrabet A and al. A. Prevalence study of neurologic disorders in Kelibia (Tunisia). *Neuroepidemiology* 1993; 12: 285-299.
- 23- Adam AM. Multiple sclerosis: epidemic in Kenya. *East Afr Med J* 1989; 66:503-506.
- 24- Foster RM and Harries JR. Multiple sclerosis in the African. *Br Med J* 1970; 3: 628.
- 25- Kanyerezi BR, Kiire CF, Obace A. Multiple Sclerosis in Mulago Hospital, Uganda. *East Afr Med J* 1980; 57:262-266.
- 26- Lisk, D. Multiple Sclerosis in west African. *Afr J Neurol Sci* 1991; 10 : 10-12.
- 27- Mbonda E, Larnaout A, Maertens A. et al. Multiple sclerosis in a black Cameroonian woman. *Acta Neurol Belg* 1990; 90:218-222.
- 28- Tekle-Haimanot R. Multiple sclerosis-a case report on an Ethiopian. *Ethiop Med J* 1985; 23:27-29.
- 29- Ammar, N., Gouider-Khouja, N., and Hentati, F. A comparative study of clinical and paramedical aspects of multiple sclerosis in Tunisia. *Rev Neurol* 2006; 162 :729-733.

30-Archelos JJ, Storch MK, Hartung HP. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2000 ; 47: 694-706.

31-Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL and Hafler DA. Loss of Functional Suppression by CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Patients with Multiple Sclerosis. *The Journal of Experimental Medicine* 2004; 199:971-979.

32- Chabas D, Liblau R. Role of autoimmunity in multiple sclerosis. *Pathol Biol (Paris)* 2000; 48:25-46.

33- Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128:2705-2712.

34- Genain CP, Cannella B, Stephen L, Hauser SL and Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med* 1999; 5: 170-175.

35-Franklin RJM, French-Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy. *Nature Reviews Neuroscience*. 2008; 9:839-855.

36-Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain* 2006; 129:3165-3172.

37- Horner PJ, Power AE, Kempermann G et al. Proliferation and Differentiation of Progenitor Cells Throughout the Intact Adult Rat Spinal Cord. *Journal of Neurosciences*. 2000; 20:2218-2228.

38- Williams A, Piaton G, Aigrot MS. et al. Semaphorin 3A and 3F: key players in myelin repair in multiple sclerosis? *Brain* 2007; 130:2554-2565.

39- Scolding N, Franklin R, Stevens S et al. Oligodendrocyte progenitors are present in the normal adult human CNS and in lesions of multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121:2221-2228.

40- Chandran S, Hunt D, Joannides A, et al. Myelin repair: the role of stem and precursor cells in multiple sclerosis. *Philosophical Transactions of the Royal Society* 2008; 363:171-183.

41- Lucchinetti CF, Bruck W, and Lassmann H. Evidence for pathogen heterogeneity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2004; 56(2):308.

42- Tourbah A, La sclérose en plaques aujourd'hui et demain. *John Libbey Eurotext* 2003; p7-9, 15-18, 21-34.

43- Robertson NP, Fraser M, Deans J et al. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain* 1996; 119:449-455.

44- Oksenberg JR, Baranzini S, Barcellos LF, Hauser SL. Multiple sclerosis: genomic rewards. *Journal of Neuroimmunology* 2001; 113:171-184.

45- Dymment DA, Ebers GC and Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2004; 3:104-110.

46- Ebers GC, Sadovnick AD and Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group. *Nature* 1995; 377:150-151.

47- Sadovnick AD, Ebers GC, Dymment D and Risch NJ. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The canadian collaborative study group. *Lancet* 1996 Jun 22; 347(9017):1728-1730.

48- Robertson NP, O'Riordan JI, Chataway J et al. Offspring recurrence rates and clinical characteristics of conjugal multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349:1587-1590.

49- Ebers GC, Yee IML, Sadovnick AD, Duquette P. Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring. *Annals of Neurology* 2000; 48 :927-931.

50- Willer CJ, Dymment DA, Risch NJ et al. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003; 100:12877-12882.

51- Gourraud PA, Harbo HF, Hauser SL, and Baranzini SE. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunol Rev.* 2012; 248:87-103.

52- Gregory SG, Schmidt S, Seth P et al. Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet* 2007; 39: 1083-1091.

53- Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E, Kockum I, Wallstrom E, Khademi Met al. Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet* 2007; 39: 1108-1113.

54- IMSGC, WTCCC2, Sawcer S and al. "Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011; 476: 214-219.

55- Patsopoulos NA, Bayer Pharma, MS Genetics Working Group, Steering Committees of Studies Evaluating IFN β -1b and a CCR1-Antagonist et al. "Genome-wide meta-analysis identifies novel multiple sclerosis susceptibility loci. *Ann Neurol* 2011; 70: 897-912.

56- Damotte V. Génétique de la sclérose en plaques : Héritabilité manquante et charge génétique (Thèse de doctorat, Génétique Humaine). Paris : Université Pierre et Marie Curie - Paris VI ; 2013.

57- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007a; 61:288–299.

58- Ascherio, A. and Munger, K.L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol* 2007b;61:504–513.

59- Gilden DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet neurol*2005; 4:195-202.

60-Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2006; 59:499–503.

61- Levin LI, Munger KL, Rubertone MV et al. Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 2005; 293:2496-2500.

62- Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM et al. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis. *Arch Neurol* 2007; 64:72-75.

63-Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One* 2010; 5: e12496.

64- Magliozzi R, Howell O, Vora A et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130:1089-1104.

65- Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta Det al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 2007Nov 26; 204(12):2899-2912.

66- Lünemann JD, Edwards N, Muraro PA, et al. Increased frequency and broadened specificity of latent EBV nuclear antigen-1-specific T cells in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129:1493-1506.

67- Jilek S, Schlupe M, Meylan P et al. Strong EBV-specific CD8+ T-cell response in patients with early multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131:1712-1721.

68- Pender MP. The essential role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuroscientist* 2011; 17:351-367.

69- Brau DK, Dominguez G and Pellett PE. Human herpesvirus 6. *Clinical Microbiology Reviews* 1997; 10 :521-567.

70- Cermelli, C., Berti, R., Soldan, SS., et al. High frequency of human herpesvirus 6 DNA in multiple sclerosis plaques isolated by laser microdissection. *The Journal of Infectious Diseases* 2003; 187:1377-1387.

71- Opsahl ML, and Kennedy PGE. Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter. *Brain* 2005; 128:516-527.

72- Stratton CW and Wheldon DB. Multiple sclerosis: an infectious syndrome involving *Chlamydia pneumoniae*. *Trends Microbiol* 2006; 14: 474-479.

73- Sriram S, Stratton CW, Yao S et al. *Chlamydia pneumoniae* infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46:6-14.

74- van der Mei IA, Ponsonby AL, Blizzard L, Dwyer T. Regional variation in multiple sclerosis prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation. *Neuroepidemiology* 2001; 20:168-174.

75- Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis etiology. *Lancet Neurol* 2004; 3: 709-718.

76- 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; 254:471-477.

77- Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2010; 6:156-166.

78- Sloka S, Silva C, Pryse-Phillips W, Patten S, Metz L and Yong VW. A Quantitative analysis of suspected environmental causes of MS. *Can J Neurol Sci* 2011; 38:98-105.

79- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 Suppl): 1678S-1688S.

80- Muthian G, Raikwar HP, Rajasingh J and Bright JJ. 1,25 Dihydroxyvitamin-D3 modulates JAK-STAT pathway in IL12/IFN gamma axis leading to Th1 response in experimental allergic encephalomyelitis. *Journal of Neuroscience Research* 2006; 83 :1299-1309.

81-Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *Journal of Immunology* 2001; 167: 4974-4980.

82- Milo R and Kahana E. Multiple sclerosis: geoeidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev* 2010Mar; 9:A387-394.

83-Zhou JF, Yan XF, Guo FZ, Sun NY, Qian ZJ, Ding DY. Effects of cigarette smoking and smoking cessation on plasma constituents and enzyme activities related to oxidative stress. *Biomedical and Environmental Sciences* 2000;13:44-55.

84-Smith DA, Hoffman AF, David DJ, Adams CE, Gerhardt GA. Nicotine evoked nitric oxide release in the rat hippocampal slice. *Neurosci Lett* 1998; 255:127-230.

85- Suemaru K, Kawasaki H, Gomita Y, Tanizaki Y. Involvement of nitric oxide in development of tail tremor induced by repeated nicotine administration in rats. *Eur J Pharmacol* 1997; 335:139-143.

86-Matthews DM, Wilson D and Zilkha K J. Cyanide metabolism and vitamin B12 in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28(5): 426-428.

87-van Houten WH, Friede RL. Histochemical studies of experimental demyelination produced with cyanide. *Exp Neurol* 1961; 4:402-412.

88- Stampfli MR and Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nature Review Immunology* 2009; 9:377-384.

89- Hawkes, C.H. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler.* 2007; 13:610-615.

90-Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73:696-701.

91- Di Pauli F, Reindl M, Ehling R *et al.* Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult scler* 2008; 14:1026-1030.

92- Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Ascherio A and Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128:1461-1465.

93- Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K *et al.* Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73(7):504-510.

94- Vomscheid A. la sclérose en plaques et l'évolution des traitements : évaluation des connaissances des pharmaciens d'officine en Lorraine et réalisation d'une fiche d'information. Thèse de médecine : Université Henri Poincaré- Nancy 1. Faculté de pharmacie : 2009.

95-Confavreux C, Vukusic S.The natural history of multiple sclerosis. *Rev Prat*2006; 56:1313–1320.

96- Schumacker GA, Beebe G,Kibler RF et al. "Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report by the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis". *Ann N Y Acad Sci* 1965; 122:552-568.

97- Lublin FD and 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.

98-Rovaris M, Filippi M. Magnetic resonance techniques to monitor disease evolution and treatment trial outcomes in multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology* 1999; 12:337–344.

99-Miller DH. Guidelines for MRI monitoring of the treatment of multiple sclerosis: recommendations of the US Multiple Sclerosis Society's task force. *Mult Scler* 1996, 1 : 335 - 338.

100- McDonald WI,Compston A,Edan Get al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2001; 50:121-127.

101-van Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*1998; 50: 1282–1288

102- Filippi M and Grossman RI. MRI techniques to monitor MS evolution: The present and the future. *Neurology* 2002; 58:1147-1153.

103- Filippi M, Rocca MA. MR Imaging of Multiple Sclerosis. *Radiology* 2011; 259:659-681

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

- 105- 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; 120:2059-2069.
- 106- Andersson M, Alvarez-Cermeno J, Bernardi G et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:897-902.
- 107- Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58:840-846.
- 108- Polman C, Reingold S, Banwell B et al. Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69:292-302.
- 109- Cabrera-Gomez J, Saiz-Hinarejos A, Graus F, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in acute relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2008; 14: 248-251.
- 110- Sahraian M A, Radue EW and Minagar A. Neuromyelitis Optica: Clinical Manifestations and Neuroimaging Features. *Neurologic Clinics* 2013; 31:139–152.
- 111- Lennon V A, Wingerchuk D M, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet* 2004; 364: 2106-2112.
- 112- Joseph FG and Scolding NJ. Neurolupus. *Practical Neurology* 2010; 10:4–15.
- 113- Saruhan-Direskeneli G, Yentür SP, Akman-Demir G, Işık N, Serdaroğlu P. Cytokines and chemokines in neuro-Behçet's disease compared to multiple sclerosis and other neurological diseases. *Journal of Neuroimmunology* 2003; 145:127–134.
- 114- Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993; 33:4-9.
- 115- IFN β Multiple Sclerosis Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45:1277-1285.
- 116- PRISM Study Group. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Annals of Neurology* 1999; 46:197-206.

117- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. "Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45:1268-1276.

118- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-708.

119- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365:1293-1303.

120- Gold R, Kappos L, Arnold DL et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1098-1107.

121- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1087-1097.

122- Hartung HP, Gonsette R, König N et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002 ; 360:2018-2025.

123- Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, Rodegher M, Comi G. Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2009; 30Suppl 2:S167-170.

124- Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 1992; 356:63-66.

125- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. A randomized, placebo controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.

126- Scott LJ. Fingolimod: a review of its use in the management of relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011; 25:673-98.

127- Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al. "A placebo controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362:387-401.

128- Vermersch P. Pragmatic approach to treatments in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2009; 165 :125-131.

129- Vukusic S. (page consulté le 25/04/2015). Les traitements de fond de la SEP, (en ligne). [http:// www.cen-neurologie.fr](http://www.cen-neurologie.fr)

130- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-1452.

131- Kurtzke JF. Disability Rating Scales in Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1984; 436:347-360.

132- Sharrack B and Hughes RAC. Clinical scales for multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1996; 135:1-9.

133- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126:770-782.

134- Confavreux C, Aimard G and Devic M. Course and prognosis of multiplesclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980; 103:281-300.

135- Phadke JG. Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 1990; 113:1597-1628.

136- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114:1045-1056.

137- 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; 131:808-817.

138- Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 2007; 68:496-500.

139- Clifford Allbutt T. On the ophtalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet* 1870; 95:76-8.

140- Dreschfeld J. Acute myélitis associated with optica neuritis. *Lancet* 1882; 119:8-9 and 52-3.

141- Devic E. Myélite subaigüe compliquée de névrite optique. *Bull Med* 1894 ; 8:1033-1034.

142- Gault F. De la Neuromyéélite optique aigüe. Thèse à la faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon 1894; 981.

143- Devic M. Intervention à la Société de Neurologie à la suite de la communication du Pr Barbizet. *Rev Neurol (Paris)* 1980; 136: p. 303-309.

144- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Brian G. The clinical course of neuromyelitis optica. *Neurology* 1999; 53:1107-1114.

145- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006 May 23; 66:1485-1489.

146- Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A et al. Épidémiologie descriptive de la neuromyéélite optique dans le bassin caraïbéen. *Rev Neurol* 2009; 165:676-683.

147- Jacob A, Panicker J, Lythgoe D et al. The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. *J Neurol* 2013; 260:2134-2137.

148- Rivera JF, Kurtzke JF, Booth VJ, Corona V T 5th. Characteristics of Devic's disease (neuromyelitis optica) in Mexico. *J Neurol* 2008; 255:710-715.

149- Yamakawa K, Kuroda H, Fujihara K, et al. Familial neuromyelitis optica (Devic's syndrome) with late onset in Japan. *Neurology* 2000 Jul 25; 55:318-320.

150- Pittock SJ, Lennon VA, De Seze J et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008; 65:78-83.

151- Blanc F. neuromyéélite optique de Devic, troubles cognitifs et imagerie par résonance magnétique. (Thèse de médecine) : Université de Strasbourg; 2010.

152- Oh J, Levy M. Neuromyelitis Optica: An Antibody-Mediated Disorder of the Central Nervous System. *Neurology Research International* 2012; 2012:460825.

153- Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D et al. A role for humoral mechanisms in pathogenesis of Devic's neuromyéélite optique. *Brain* 2002; 125:1450-61.

154- Merle H, Olindo S, Bonnan M et al. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology* 2007; 114:810-815.

155- O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:382-387.

156- Fardet L, Genereau T, Mikaeloff Y et al. Devic's neuromyelitis optica: study of nine cases. *Acta Neurol Scand* 2003; 108:193-200.

157- Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, et al. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993; 34: 162-168.

158- Kim W, Kim S, Huh S, and Kim H. Brain Abnormalities in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Multiple Sclerosis International* 2012; Article ID 73548.

159- Misu T, Fujihara K, Nakashima I et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 65:1479–1482.

160- Cree BAC, Goodin DS, Hauser SL. Neuromyelitis optica. *Semin Neurol* 2002; 22:105-122.

161- Viergas S and al. Symptomatic, radiological and pathological involvement of the hypothalamus in neuromyelitis optica. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry* 2009; 80:679-682.

162- Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *Journal of Neurology* 2004; 251:47-52.

163- Lalive PH, Perrin L, Chofflon M. Neuromyéélite optique/syndrome de Devic : avancées et perspectives. *Revue Médicale Suisse* 2007; 106.

164-Cassinotto C, Deramond H, Olindo S, Aveillan M, Smadja D, Cabre P. MRI of the spinal cord in neuromyelitis optica and recurrent longitudinal extensive myelitis. *J Neuro-radiol* 2009; 36:199-205.

165- Johnson G, Miller DH, MacManus D et al. STIR sequences in NMR imaging of the optic nerve. *Neuroradiology* 1987; 29:238–245.

166- Cabrera-Gomez J, Saiz-Hinarejos A, Graus F, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in acute relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler* 2008; 14: 248-51.

167- Marignier R, De Sèze J, Vukusic S, Durand-Dubief F, Zéphir H. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Mult Scler* 2008; 14:440-445.

168- Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, Lang W, Reindl M, Vincent A and Kristoferitsch W. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008; 131:3072-3080.

169- De Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 521-525.

170- Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4:202-14.

171- Bergamaschi R, Tonietti S, Franciotta D et al. Oligoclonal bands in Devic's neuromyelitis optica and multiple sclerosis: differences in repeated cerebrospinal fluid examinations. *Mult Scler* 2004; 10:2-4.

172- Correale J, Fiol M. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology* 2004; 63:2363-2370.

173- Bradl M, Misu T, Takahashi T et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol* 2009; 66:630-43.

174- Petzold A, Pittock S, Lennon V, Maggiore C, Weinshenker BG, Plant GT. Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:109-111.

175- Bennett JL, Lam C, Kalluri SR et al. Intrathecal pathogenic antiaquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2009; 66:617-629.

176-Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130:1194-1205.

177- Ratchford JN, Quigg ME, Conger A et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurologie* 2009; 73:302-308.

178- Collongues N and De Seze J. Current and future treatment approaches for neuromyelitis optica. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4:111-121.

179- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46:878-886.

180- Merle H, Olindo S, Jeannin S et al. Treatment of Optic Neuritis by Plasma Exchange (Add-On) in Neuromyelitis Optica. *Arch Ophthalmol* 2012; 130:858-862.

181- Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* 2013a ; 9:36-42.

182- Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology* 2001; 56: 1514-1522.

183- Tanaka M, Tanaka K, Komori M, Interferon-1b Treatment in Neuromyelitis Optica. *Eur Neurol* 2009; 62:167-170.

184- Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 2008; 255:305-307.

185- Crilly A, McInnes IB, Capell HA, Madhok R. The effect of azathioprine on serum levels of interleukin 6 and soluble interleukin 2 receptor. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 87-91.

186- Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998; 51:1219-20.

187- Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 2009; 66:1128-33.

188- Salazar R, Cerghet M, Farhat E, Lim HW. Neuromyelitis optica in a patient with pemphigus foliaceus. *J Neurol Sci* 2012; 319:152-155.

189- Bichuetti DB, Lobato Oliveira EM, De Castro Boulos F, Gabbai AA. Lack of Response to Pulse Cyclophosphamide in Neuromyelitis Optica, Evaluation of 7 Patients. *Arch Neurol* 2012; 69: 938-939.

190- Cabre P, Olindo S, Marignier R, Jeannin S, Merle H, Smadja D; under the Aegis of the French National Observatory of Multiple Sclerosis. Efficacy of mitoxantrone in neuromyelitis optica spectrum: clinical and neuroradiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:511-6.

191- Kim SH, Kim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim, HJ. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2011; 68:473-479.

192- Pascual AM, Téllez N, Boscá I et al. Revision of the risk of secondary leukaemia after mitoxantrone in multiple sclerosis populations is required. *Mult Scler* 2009; 15: 1303-10.

193- Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximub : retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008 ; 65 : 1443-8.

194- Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Bonnan M, et al. Relapsing neuromyelitis optica : long term history and clinical predictors of death. *J neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; 80 :1162-4.

195- Wingerchuk DM and Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: Clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60:848-853.

196- Cabrera-Gómez JA, Bonnan M, González-Quevedo A et al. Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Multiple Sclerosis* 2009; 15:828–833.

197- Jarius S, Frederikson J, Waters P et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *Journal of the Neurological Sciences* 2010; 298:158–162.

198- Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Annals of Neurology* 2006; 59:566–569.

199- Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130:1235–1243.

200- Weinstock-Guttman B, Miller C, Yeh EA et al. Neuromyelitis optica immunoglobulins as a marker of disease activity and response to therapy in patients with neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis* 2008; 14:1061–1067.

201- El-Salem K, Al-Shimmery E, Horany K, Al-Refai A, Al-Hayk K, Khader Y. Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study. *J Neurol* 2006; 253: 1210-1216.

202- Jeannin S, Berthier F, Lebrun C. Caractéristiques phénotypiques et évolutives de la SEP chez des patients originaires du Maghreb et suivis au CHRU de Nice. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163:440-447.

203- Young IR, Hall AS, Pallis CA et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981; 2:1063–1066.

204- Draï R, Arezki M. Prevalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida. *Rev neurol* 2012; p. 54-57.

205-Kaddumukasa M, Musubire A, Kaddumukasa M, Steven Matovu and Katabira E. Neuromyelitis optica in a Ugandan woman: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2013; 7:177

206- El Otmani H, Rafai MA, Moutaouakil F et al.Devic's neuromyelitis optica in Morocco.A study of 9-cases.*Rev Neurol (Paris)*.2005; 161:1191-1196.

207-Ye D, Lougue C, Meda Net al.Acute optic neuromyelitis or Devic syndrome in a six-year old child in Burkina Faso.*Med Trop*1999; 59:413.

ANNEXE

ANNEXE

1-Fiche d'exploitation

I- Identité:

1-1-Nom et Prénom :.....

1-2- Age:.....

1-3-sexe : Masculin : Féminin :

1-4-état civil : 1-célibataire : 2-marié : 3-divorcé : 4-veuf :

II- Niveau socio économique :

2-1-Niveau scolaire : 1- Non scolarisé : 2- Primaire :

3-Secondaire : 4- Universitaire :

2-2- Profession :.....

III- HISTOIRE DE LA MALADIE :

.....
.....
.....
.....

IV-ATCD :

A -ATCD familiaux : trouble neurologique : oui : non : ,

Pathologie auto-immune : oui non

Type :

B -ATCD personnels : neurologique autres

.....
.....
.....

V. EXAMEN NEUROLOGIQUE :

SIGNES:

MOTEURS

Faiblesse : membre supérieur membre inférieur unilatérale bilatérale

Tonus : normal hypertonie hypotonie unilatérale bilatérale

Reflexes ostéo-tendineux : normaux hyper-réflexie hyporéflexie aréflexie topo-

graphie :.....
.....
.....

Réflexe cutané plantaire : flexion signe de Babinski indifférent unilatéral bilatéral

SENSITIFS

Signe de Lhermitte signe de Romberg

Autres anomalies sensitives :

.....
.....
.....
.....

ATTEINTES DU TRONC CEREBRAL :

Oculomotricité : normale anormale :

.....
.....

Paralysie faciale : oui non unilatérale bilatérale

Atteinte des autres nerfs craniens :

.....
.....
.....

NEVRITE OPTIQUE :

Baisse de l'acuité visuelle : oui non , douleur oculaire : oui non , dyschromatopsie : oui non , topographie

.....

ATTEINTE CEREBELLEUSE :

Trouble de l'équilibre : oui non , dysmétrie : oui non , dysarthrie : oui non tremblements d'action : oui non

TROUBLES SPHINCTERIENS :

Troubles de la miction : oui non , défécation : oui non ,

TROUBLES SEXUELS : oui non
type :

TROUBLES COGNITIFS : oui non
type :

AUTRES SIGNES NEUROLOGIQUES :

.....
.....
.....

VI- SIGNES EXTRA-NEUROLOGIQUES :

.....
.....
.....
VII- EXAMENS OPHTALMOLOGIQUES : AV : OD= et OG=

Champ visuel

:.....

Fond d'œil :.....

VIII-EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

6.1. IRM médullaire : normale

patholo-

gique :.....

.....
6.2 .IRM cérébrale : normale Pathologique :

.....
6.3. : Liquide céphalorachidien.....

Leucocytes : oui :..... non

Biochimie

	LCR	SANG
- Protéines totales :	
- Albumine
- IgG
- Index IgG
-Bandes oligoclonales : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

6.4. Ac anti-AQP4: positif : négatif : non fait

6.5. Bilan immunologique : en fonction du contexte

.....
.....
6.6.Sérologies:enfonctionducontexte

.....
6.7. PEV : Normaux Neuropathie optique : unilatérale bilatérale

Non faits

86.8. Autres :.....

IX. DIAGNOSTIC : SEP NMO

X.TRAITEMENT :

Traitement des poussées : Solumédrol Échanges plasmatiques

Traitement de fond :

Traitement symptomatique :

Traitement adjuvant :

XI. EVOLUTION :

Clinique :

Stationnaire :

Amélioration : : complète partielle

Aggravation : cécité patient confiné au lit

Complication durant l'hospitalisation :

Décès

XII- SUIVI PENDANT LA PERIODE D'ETUDE :

Nombre de poussées :

Le score EDSS :

IRM :

2- Détail de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS

Fonction pyramidale

- 0= Normale
- 1= Perturbée sans handicap
- 2= Handicap minimal
- 3= Paraparésie ou hémiparésie faible/modérée; monoparésie sévère
- 4= Paraparésie ou hémiparésie marquée; quadriparésie modérée; ou monoplégie
- 5= Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée
- 6= Quadriplégie
- V= Inconnue

Fonction cérébelleuse

- 0= Normale
- 1= Perturbée sans handicap
- 2= Ataxie débutante
- 3= Ataxie du tronc ou d'un membre modérée
- 4= Ataxie sévère touchant tous les membres
- 5= L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés
- V= Inconnue

Fonction du tronc cérébral

- 0= Normale
- 1= Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
- 2= Nystagmus modéré ou autre handicap modéré
- 3= Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire handicap modéré d'autres nerfs crâniens
- 4= Dysarthrie ou autre handicap marqué
- 5= Dans l'impossibilité d'avalier ou de parler
- V= Inconnue

Fonction sensitive

- 0= Normale
- 1= Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau
seulement diminuée
- 2= Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position,
et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées)

dans 3 ou 4 membres

3= Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres

4= Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres.

5= Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête

6= Perte de la sensibilité en dessous de la tête

V= Inconnue

Transit intestinal et fonction urinaire

0= Normal

1= Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses

2= Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques

3= Incontinence urinaire fréquente

4= Nécessité d'une cathérisation pratiquement constante

5= Incontinence urinaire

6= Incontinence urinaire et fécale

V= Inconnue

Fonction visuelle

0= Normale

1= Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7

2= Œil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0.4 et 0.7

3= Œil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel 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 visuelle maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0.3 ou moins

5= Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0.1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0.3 ou moins

6= Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur œil de 0.3 ou moins

V= Inconnue

Fonction cérébrale (ou mentale)

0= Normale

1= Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)

2= Diminution légère de l'idéation

3= Diminution modérée de l'idéation

4= Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" modéré)

5= Démence ou "chronic brain syndrome" sévère

V= Inconnue

Autres fonctions

0= Pas d'altération

1= Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)

V= Inconnue

3- Tableau comparatif entre NMO et SEP

Comparaison de la neuromyéélite optique et de la sclérose en plaques, d'après Weinschenker, 2003.

	Neuromyéélite optique	Sclérose en plaques
Évolution	Monophasique ou récurrente	Récurrente
Distribution	Bifocale nerfs optiques et moelle	Multifocale en substance blanche
Sévérité des attaques	Habituellement sévère	Habituellement faible
Détresse respiratoire	30 % par myélite cervicale	Rarement ou jamais
IRM encéphalique	Normale ou aspécifique	Multiplés lésions périventriculaires
IRM médullaire	Lésions longitudinales, nécrose centrale, syrinx	Lésions petites, multiples et périphériques
Cellules dans LCR	Pléiocytose occasionnelle pendant les poussées ; PNN	Rarement > 25 cel./ml ; mononucléées
Bandes oligoclonales	Usuellement absentes	Usuellement présentes
Handicap résiduel	Lié aux poussées	Lié à la phase progressive tardive
Taux de femmes	80-90 %	60-70 %
Dysimmunité	Fréquente (30-50 %)	Rare
Anatomopathologie	Lymphocytes T, B et macrophages ; nécrose majeure ; infiltrat polynucléaire éosino- et neutrophile proéminent ; prolifération et hyalinisation vasculaires ; activation périvasculaire du complément	Lymphocytes T, B et macrophages ; nécrose variable ; infiltrat PNN rare ; activation du complément faible et < 50 % des cas

PNN : polynucléaires neutrophiles ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; LCR : liquide céphalorachidien.

4-Fiche analytique

Nom= **TRAORÉ**Prénom= **Ibrahima**

Titre de la thèse= **PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES DÉMYÉLINISANTES PRIMITIVES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL DANS LE SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU GABRIEL TOURÉ: QUELLES RÉALITÉS ? QUELLES HYPOTHÈSES ? QUELLES PERSPECTIVES ?**

Année universitaire = 2014- 2015

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine=Mali

Lieu de dépôt= Bibliothèque de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS)

Secteur d'intérêt= Neurologie.

E-mail : ibraltra@yahoo.fr

RESUMÉ

INTRODUCTION :

Les pathologies inflammatoires démyélinisantes primitives du système nerveux central (SNC) sont dominées par deux entités: la **sclérose en plaques (SEP)** et la **neuromyéélite optique (NMO)**.

La sclérose en plaques (SEP) se caractérise par des atteintes de l'encéphale, de la moelle épinière et des voies optiques avec un polymorphisme clinique important. Dans le monde, le nombre de personnes atteintes par la SEP est estimé à 2,5 millions. Elle est la première cause de handicap moteur acquis non traumatique de l'adulte jeune en occident.

Quant à la neuromyéélite optique (NMO), longtemps considérée comme une forme particulière de la SEP, il s'agit d'une pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) qui se caractérise par l'association de myélite longitudinale et extensive et de névrite optique. Elle se différencie de la SEP du point de vue immunopathologique, pronostique mais aussi thérapeutique. Contrairement à la SEP elle touche plus fréquemment les sujets non caucasiens (asiatiques, africains...).

Il existe peu de données sur ces pathologies en Afrique noire d'où notre étude qui a pour objectif de déterminer le profil épidémiologique, clinique et évolutif des pathologies inflammatoires démyélinisantes primitives du système nerveux central dans le service de Neurologie du CHU Gabriel Touré de Bamako.

PATIENS ET METHODES : il s'agissait d'une étude rétrospective menée de Janvier 2010 à décembre 2014. Nous avons inclus les patients hospitalisés ou vus en consultation externe chez lesquels le diagnostic de SEP ou de NMO a été retenu. Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation individuelle.

Le diagnostic de SEP a été retenu sur la base des critères de McDonald 2010 et celui de NMO sur la base des critères de Wingerchuk et al2006. Nous avons inclus quatre patients pendant notre période d'étude : deux cas de SEP et deux cas de NMO.

OBSERVATIONS :

Nos deux cas de SEP étaient de sexe féminin, l'âge de début de la maladie était situé entre 20 et 40 ans dans un cas et inférieur à 18 ans dans l'autre et le mode de révélation était polysymptomatique dans les deux cas.

Le mode évolutif était rémittent-récurrent dans les deux cas. L'évolution était favorable dans les deux cas avec un EDSS à 2 après 5 ans dans un cas et un EDSS à 3 après 10 ans d'évolution dans l'autre.

Nos deux cas de NMO étaient de sexe masculin, l'âge de début de la maladie était situé entre 18 et 50 ans dans les deux cas. La symptomatologie initiale était médullaire dans un cas et mixte dans l'autre cas. L'évolution était favorable pour le cas de début mixte qui a été hospitalisé au décours d'une première poussée et défavorable dans le second cas hospitalisé après plusieurs poussées. Aucun de ces deux patients n'a bénéficié d'IRM pour des raisons d'inaccessibilité.

CONCLUSION

Les pathologies inflammatoires démyélinisantes primitives du SNC posent un problème diagnostique dans notre contexte où coexistent un manque de personnel compétent et de moyens d'explorations complémentaires nécessaires pour poser le diagnostic de certitude. Elles sont peu rapportées avec seulement quelques cas. Des études ultérieures sur des populations plus importantes et une amélioration de nos plateaux techniques sont nécessaires pour mieux évaluer la situation.

MOTS CLÉS : pathologies inflammatoires démyélinisantes primitives, système nerveux central, sclérose en plaques, neuromyéélite optique, CHU Gabriel Touré, Bamako.

5- Serment d'Hippocrate Actualisé

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité et leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances (...).

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois couvert déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Je jure