

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
LA REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud MAMMERY de Tizi Ouzou
Faculté de Médecine
Département de Médecine

جامعة مولود معمري
كلية الطب
قسم الطب



THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Thème :

**L'APPORT DES POTENTIELS EVOQUES VISUELS DANS
LE PROFIL PRONOSTIQUE ET EVOLUTIF DE LA
SCLEROSE EN PLAQUES**

Préparée par :

Dr MEZGHENNA Sofiane

Maitre Assistant en Neurophysiologie Clinique et Exploration Fonctionnelle du
Système Nerveux

Directeur de Thèse : Pr DAOUDI Smail

Professeur en Neurologie - Faculté de Médecine de Tizi Ouzou
Centre Hospitalo-Universitaire NEDIR Mohammed

Thèse soutenue publiquement le 30 Juin 2025 devant le Jury composé de :

Professeur ZOBIRI Hassane	Président	Faculté de Médecine de Setif
Professeur DAOUDI Smail	Rapporteur	Faculté de Médecine de Tizi Ouzou
Professeur BELKACEM Slimane	Membre	Faculté de Médecine de Tizi Ouzou
Professeur ZAMOUM Mourad	Membre	Faculté de Médecine d'Alger
Professeur SI AHMED Hakim	Membre	Faculté de Médecine de Tizi Ouzou

Année 2025

REMERCIEMENTS / DEDICACES:

Je dédie ce travail

A mes chers parents, à mon père et à ma mère.

A ma femme Lydia et à ma petite princesse Amélia qui remplissent ma vie de bonheur et de joie, sources de ma motivation. Que ce travail soit un grand cadeau pour vous.

A mes frères et sœurs et leurs familles.

A ma belle famille, à mon beau père Ramdane et à ma belle mère.

A toute l'équipe du service Laboratoire d'exploration Neuromusculaire.

A toute l'équipe du service de Neurologie.

Je remercie le bon Dieu pour m'avoir donné la force et le courage de finir ce travail malgré toutes les difficultés de la vie.

A Monsieur le Professeur **DAOUDI Smaïl**

Professeur Chef de Service de Neurologie au CHU NEDIR Mohammed de Tizi Ouzou.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger mes travaux durant ces années de thèse.

Permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude et de vous adresser mes sincères remerciements pour votre disponibilité, pour vos précieux conseils et vos orientations et d'avoir placé en moi votre confiance.

Vous êtes une référence et une source constante de motivation pour nous tous. Je ne vous remercierai jamais assez.

A Monsieur le Professeur **ZOBIRI Hassane**

Professeur Chef de Service de Neurologie au CHU de Setif.

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir accepter de présider le Jury de soutenance de ma thèse, je vous prie d'accepter le témoignage de mon profond respect et de ma haute considération.

A Monsieur le Professeur **ZAMOUM Mourad**

Professeur Chef de Service d'exploration Neuromusculaire à l'EHS de Ben Aknoun Alger.

Durant les années de résidanat, vous m'avez fait l'honneur de me former, et vous avez continué à nous enrichir par vos conseils durant notre parcours professionnel.

Votre présence à nos côtés est inestimable. Merci pour tout.

Je tiens également à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour le temps que vous allez consacrer malgré un emploi du temps très chargé, à l'évaluation de mon travail et à votre participation au jury de thèse.

A Monsieur le Professeur **BELKACEM Slimane**

Professeur Chef de Service d'Ophtalmologie au CHU NEDIR Mohammed de Tizi Ouzou.

Veillez trouver l'expression de ma profonde reconnaissance pour avoir accepté d'évaluer mon travail. C'est un grand honneur pour moi de vous compter parmi les membres de jury de ma thèse.

A Monsieur le Professeur **SI AHMED Hakim**

Professeur en Neurologie, Service de Neurologie CHU NEDIR Mohammed de Tizi Ouzou.
Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour le temps que vous consacrez à l'évaluation de mon travail et pour l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie du jury de ma thèse.

A Monsieur le Professeur **CHAOUCH Athmane**

Ancien Chef de Service d'exploration Neuromusculaire à l'EHS de Ben Aknoun Alger.
Vous m'avez fait l'honneur de me former et de m'initier à la neurophysiologie. Vous m'avez transmis votre passion pour la spécialité, appris appris à relever chaque défis avec rigueur et détermination. Permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude et de vous adresser mes sincères remerciements.

Au terme de ce travail de thèse, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé, soutenu et encouragé durant ces années de recherches.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS / DEDICACES	
TABLE DES MATIERES	
LISTE DES ABREVIATIONS	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES FIGURES	

INTRODUCTION GENERALE

1^{ère} PARTIE : REVUE DE LITTERATURE

I. Introduction	23
II. Epidémiologie de la Sclérose en plaques	25
III. Etiopathogénie de la Sclérose en plaques	32
1. Etiologies	32
2. Anatomie pathologique	33
A. Aspect Macroscopique	33
B. Aspect Microscopique	34
C. Caractéristiques et classification des plaques de la substance blanche	34
a) La Lésion élémentaire	34
b) Classification	36
c) Le consensus de Vienne	36
3. Physiopathologie	37
A. Une maladie auto-immune, initiée dans le système nerveux central ou en périphérie	38
B. Une inflammation impliquant les cellules de l'immunité adaptative et de l'immunité innée	39
C. L'atteinte tissulaire dans la Sclérose en plaques	39
IV. Aspect clinique de la Sclérose en plaques	46
1) Introduction	46
2) Description des symptômes	47
A. Le tableau clinique des formes rémittentes	47
B. Les tableaux cliniques des formes progressives	62
V. Formes cliniques de la Sclérose en plaques	68
VI. Diagnostic positif de la Sclérose en plaques	72
A. Clinique	72
B. Examens para-cliniques	72
❖ Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	72
❖ Etude du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR)	73
❖ Tomographie par Cohérence Optique (OCT)	75

❖ Potentiels évoqués visuels (PEV)	79
C. Critères Diagnostiques révisés McDonald 2017.....	81
D. Echelle Expanded Disability Status Scale (EDSS)	84
VII. Diagnostic différentiel de la Sclérose en plaques	85
1. Les drapeaux rouges	85
A. Démographiques	85
B. Cliniques	85
C. Para-cliniques	85
2. Syndromes monophasiques	86
3. Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM : acute disseminated encephalomyelitis).....	88
4. Maladie du spectre de la neuromyérite optique (NMO)	91
5. Autres Diagnostics différentiels	95
VIII. Traitement de la Sclérose en plaques	96
1. Traitement de la poussée	96
2. Traitement de fond	99
3. Nouveaux traitements	102
4. Autres traitements	103
5. Traitement des symptômes	104
IX. Apport et intérêt des Potentiels Evoques Visuels (PEV) dans le diagnostic, le profil pronostique et évolutif de la Sclérose En Plaques (SEP) et de la Névrite Optique (NO)	105
1. Apport des potentiels évoqués visuels dans le diagnostic de la sclérose en plaques et de la névrite optique	106
2. Apport des potentiels évoqués visuels dans le pronostic de la Sclérose en Plaques et de la Névrite Optique	107
3. Apport des potentiels évoqués visuels dans la surveillance et le suivi de l'évolution de la sclérose en plaques et de la névrite optique	109

2^{ème} PARTIE : PARTIE PRATIQUE

X. Problématique	112
XI. Méthodologie	117
1. Présentation du projet d'étude	117
2. Objectifs de l'étude	119
3. Matériels et méthodes de l'étude	119
A. Taille de l'échantillon	119
B. Type de l'étude	119
C. Population et région géographique de l'étude	120
D. Déroulement de l'étude	120

E.	Mode de recueil des données	124
F.	Considérations éthiques	124
XII.	Résultats	125
I-	Caractéristiques de la population étudiée	125
1.	Caractéristiques démographiques de la population étudiée	131
2.	Caractéristiques cliniques et para-cliniques de la population étudiée	149
3.	Résultats électrophysiologiques de la population étudiée	153
II-	Résultats chez les patients suivis par les Potentiels Evoqués Visuels (PEV)	172
1.	Caractéristiques démographiques des patients diagnostiqués SEP confirmée	172
2.	Résultats électrophysiologiques chez les patients diagnostiqués SEP confirmée	174
3.	Résultats du contrôle aux PEV chez les patients diagnostiqués SEP confirmée	180
4.	Intérêt des PEV dans l'évaluation de l'effet des différents traitements sur les voies visuelles	185
5.	Rôle des PEV comme marqueur de remyélinisation	186
6.	Rôle des PEV comme marqueur d'aggravation (progression)	186
7.	Rôle des PEV comme marqueur d'amélioration clinique (évolution clinique favorable).....	187
8.	Présentation des résultats électrophysiologiques de 06 patients de notre série	187
XIII.	Discussion	203
XIV.	Conclusion	217
XV.	Perspectives et limites	219
XVI.	Références bibliographiques	222
XVII.	Annexes	252
XVIII.	Résumé	255-256

LISTE DES ABREVIATIONS:

AAN : American Academy of Neurology
AC antiMAG : Anticorps **anti-Myelin-Associated Glycoprotein**
AC antiMOG: Anticorps **anti- Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein**
ADN : Acide **Désoxyribonucléique**
Anticorps anti-AQP4 : Anticorps spécifique dirigé contre l'aquaporine-4 (AQP4)
Anticorps anti-CD20: Anticorps monoclonaux ciblant la protéine CD20
Anti-NMDA-R : Anticorps ciblant les récepteurs NMDA
ATP : Adénosine **TriPhosphate**
AVC : **Accident Vasculaire Cérébral**
BAV : **Baisse de l'Acuité Visuelle**
BHE : **Barrière Hémato-Encéphalique**
BOC : **Bandes OligoClonales**
CMH : **Complexe Majeur d'Histocompatibilité**
CMV : **Cytomegalovirus**
CNPase : 2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase
CYP : Le cyclophosphamide
DIR : **Double Inversion Recovery**
DIS : **Dissemination In Space** (Dissémination dans l'espace)
DIT : **Dissemination In Time** (Dissémination dans le temps)
EAE : **Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale**
EBV : **Eptein-Barr Virus**
EDSS : **Expanded Disability Status Scale**
EMAD (ADEM): **Encéphalomyélites aiguës disséminées (Acute Disseminated EncephaloMyelitis)**
FLAIR : **Fluid Attenuated Inversion Recovery** (techniques d'inversion-récupération)
GCL : **Ganglion Cell Layer** (couche des cellules ganglionnaires de la rétine)
GWAS: **Genome Wide Association Studies**
HIC : **Hypertension IntraCranienne**
HLA : **Human Leukocyte Antigen**
ID : **Imagerie de Diffusion**
IFN : **Interférons**
IgG : **Immunoglobuline G**
IMC : **Indice de Masse Corporelle**
IP : **couche Plexiforme Interne**
IPMSSG : **International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group**
IRM : **Imagerie par Résonance Magnétique**
IRM + : **Imagerie par Résonance Magnétique avec des anomalies**
IRM - : **Imagerie par Résonance Magnétique sans anomalies**
IRMc : **IRM conventionnelle**
IRMf : **IRM fonctionnelle**
IRMn : **IRM nucléaire**
ISCEV: **International Society of Clinical Electrophysiology of Vision** (Société Internationale d'Electrophysiologie Clinique de la Vision)

ITA : Imagerie de Transfert d'Aimantation
LB : Lymphocytes **B**
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LCS : Liquide Cérébro-Spinal
LT CD4 : Lymphocytes **T** auxiliaires ou T helper CD4
LT CD8 : Lymphocytes **T** cytotoxiques
LT : Lymphocytes **T**
MA : Myélite Aiguë
MAG : Myelin-Associated Glycoprotein
MAGNIMS : **M**agnetic Resonance **I**maging in **M**ultiple Sclerosis
MAP : Myélite Aigue Partielle
MAT : Myélite Aigue Transverse
MLTE : Myélites Longitudinales Transverses Etendues
MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MOGAD : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-associated Disease
MSIF : Multiple Sclerosis International Federation (Fédération Internationale de la Sclérose en plaques)
MTX : Méthotrexate
NfL : NeuroFilament Light chain (chaînes légères de neurofilaments)
NMOSD : NeuroMyelitis Optica Spectrum Disorder : (maladies du spectre de la neuromyérite optique)
NO : monoxyde d'azote
NOI : Névrite Optique Inflammatoire
O1 : Régions occipitales latérales gauche
O2 : Régions occipitales latérales droite
OCT : Optical Coherence Tomography (Tomographie à Cohérence Optique)
OMS : Organisation Mondiale de Santé
ONTT : Optic Neuritis Treatment Trial
PBM : Protéine Basale de la Myéline
PEA : Potentiels Evoqués Auditifs
PEM : Potentiels Evoqués Moteurs
PES : Potentiels Evoqués Somesthésiques
PET scan : Positron Emission Tomography (tomographie par émission de positons)
PEV : Potentiels Evoqués Visuels
PEV + : Potentiels Evoqués Visuels altérés
PEV - : Potentiels Evoqués Visuels normaux
Récepteurs NMDA : Récepteurs au **N**-méthyl-**D**-aspartate
RNFL : Retinal Nerve Fiber Layer
ROS : Reactive Oxygen Species
SCI : Syndrome Cliniquement Isolé
SD : standard deviation
SEP : Sclérose En Plaques
SNC : Système Nerveux Central
SRM : Spectroscopie par Résonance Magnétique
VLA4 : Very-Late Activating Antigen-4

ZHS: Zones d'HyperSignal

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 01 : Fréquences des symptômes inauguraux isolés de la SEP.....	48
Tableau 02 : Distribution des patients en % selon les symptômes initiaux en fonction du début aigu ou progressif de la maladie	48
Tableau 03 : Etiologies des Névrites Optiques de l'adulte	50
Tableau 04 : Signes cliniques et symptômes des neuropathies optiques inflammatoires typiques et atypiques	51
Tableau 05 : Prévalence des symptômes en rapport avec une atteinte infratentorielle, à la phase initiale de la maladie et au cours du suivi	59
Tableau 06 : Critères diagnostiques des SEP progressives primaires	63
Tableau 07 : Critères diagnostiques révisés de McDonald 2017	63-83
Tableau 08 : Formes progressives de SEP-Phénotypes cliniques de SEP.....	65
Tableau 09 : Les critères diagnostiques de McDonald 2017 (révisés)	84
Tableau 10 : Drapeaux rouges pour le diagnostic de la SEP	86
Tableau 11 : Critères diagnostiques de l'EMAD	90
Tableau 12 : Caractéristiques différentielles de l'EMAD et de la SEP	91
Tableau 13 : Critères diagnostiques de la NMO 2006	92
Tableau 14 : Critères diagnostiques de la NMOSD 2014	94
Tableau 15 : Etude ONTT	96
Tableau 16 : Cinq essais randomisés inclus dans la Revue Cochrane	97
Tableau 17 : Etude COPOUSER : Caractéristiques démographiques et de la maladie à baseline	97
Tableau 18 : Etude COPOUSER: effets indésirables liés au traitement par les corticoïdes... ..	98
Tableau 19 : Classification de la gravité des anomalies biologiques sous interférons-béta. ..	100
Tableau 20 : Recommandations standards des protocoles IRM cérébrale, médullaire et du nerf optique pour le diagnostic de la SEP	113
Tableau 21 : Répartition de la population étudiée selon quatre (04) groupes proposés.....	125
Tableau 22 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV.....	127
Tableau 23 : Répartition de la population étudiée selon les résultats à l'IRM	129
Tableau 24 : Répartition selon l'âge de la population étudiée	131
Tableau 25 : Répartition selon l'âge de la population étudiée	133
Tableau 26 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des anomalies aux Potentiels évoqués visuels	134
Tableau 27 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des Potentiels évoqués visuels normaux	135
Tableau 28 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM ..	136
Tableau 29 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté une IRM normale	138
Tableau 30 : Répartition de la population étudiée selon le sexe	139
Tableau 31 : Répartition du groupe de patients avec des PEV altérés selon le sexe	141
Tableau 32 : Répartition du groupe de patients avec des PEV normaux selon le sexe	142
Tableau 33 : Répartition de la population étudiée selon le sexe et les résultats de l'IRM ..	144
Tableau 34 : Répartition des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM selon le sexe.....	145

Tableau 35 : Répartition des patients qui ont présenté une IRM normale selon le sexe.....	146
Tableau 36 : Répartition de la population étudiée en quatre (04) groupes proposés selon le sexe	147
Tableau 37 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV et de l'IRM.	150
Tableau 38 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV	152
Tableau 39 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV	153
Tableau 40 : Répartition de la population étudiée selon le sexe, les PEV normaux	155
Tableau 41 : Résultats électrophysiologiques chez les cas avec des PEV normaux (184 yeux).....	157
Tableau 42 : Résultats électrophysiologiques chez les cas avec des PEV normaux à droite (92 yeux)	157
Tableau 43 : Résultats électrophysiologiques chez les cas avec des PEV normaux à gauche (92 yeux)	157
Tableau 44 : Résultats électrophysiologiques chez les cas avec des PEV normaux (368 valeurs)	158
Tableau 45 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le sexe	158
Tableau 46 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon l'atteinte (uni ou bilatérale) ..	160
Tableau 47 : Répartition des cas avec des PEV altérés des deux cotés selon le coté le plus atteint	161
Tableau 48 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le coté atteint	161
Tableau 49 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le type physiopathologique de l'atteinte (démyélinisante ou axonale)	162
Tableau 50 : Répartition des cas avec une atteinte demyélinisante selon l'atteinte (uni ou bilatérale)	164
Tableau 51 : Répartition des cas avec une atteinte axonale selon l'atteinte (uni ou bilatérale).....	164
Tableau 52 : Répartition selon le sexe des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV	172
Tableau 53 : Répartition selon l'âge des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV.....	173
Tableau 54 : Répartition selon l'atteinte uni ou bilatérale des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV	174
Tableau 55 : Répartition selon le coté le plus atteint des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte bilatérale	175
Tableau 56 : Répartition selon le coté atteint des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte unilatérale	176
Tableau 57 : Répartition selon le type physiopathologique de l'atteinte des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV	177
Tableau 58 : Répartition selon l'atteinte uni ou bilatérale des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte démyélinisante	179
Tableau 59 : Répartition selon l'atteinte uni ou bilatérale des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte axonale	179
Tableau 60 : Résultats au contrôle aux PEV des patients SEP confirmée contrôlés et suivis.....	180

Tableau 61 : Résultats à l'OCT chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV	181
Tableau 62 : Résultats à l'IRM cérébrale chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV	182
Tableau 63 : Résultats à l'IRM médullaire chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV	183
Tableau 64 : Résultats à l'IRM cérébrale, à l'IRM médullaire et à l'OCT chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV	184
Tableau 65 : Critères diagnostics de McDonald 2017 (révisés)	203
Tableau 66 : Différentes études sur la Latences de l'onde P100	212
Tableau 67 : Paramètres enregistrés aux PEV selon le sexe	213
Tableau 68 : Paramètres enregistrés aux PEV de l'œil gauche selon le sexe	214
Tableau 69 : Paramètres enregistrés aux PEV de l'œil droit selon le sexe	214
Tableau 70 : Paramètres enregistrés aux PEV (la moyenne)	215
Tableau 71 : Valeurs normales des autres études	215

LISTE DES FIGURES:

Figure 1: (a) The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020). Nombre de personnes atteintes de sclérose en plaques (pour 100 000 habitants) – comparaison d’un sous-ensemble de pays pour lesquels des données ont été fournies aux deux périodes (2013 - 2020)	26
Figure 2: (b) The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020). Nombre de personnes atteintes de sclérose en plaques – prévalence pour 100 000 habitants (septembre 2020).....	27
Figure 3: L’atteinte de la Myéline au cours de la SEP	33
Figure 4: Caractéristiques histopathologiques et immunohistochimiques de la sclérose en plaques (a-l) et de la sclérose concentrique de Baló (m, n).....	35
Figure 5: Physiopathologie de la SEP	41
Figure 6: Fréquence des symptômes inauguraux en fonction de l’âge au diagnostic.....	47
Figure 7 : Coupe OCT normale passant par la macula et individualisant la couche des fibres ganglionnaires (RNFL) et le complexe ganglionnaire comprenant les cellules ganglionnaires (GC) et la plexiforme interne (IPL).....	52
Figure 8 : Névrite optique gauche. Au stade initial, l’acuité visuelle est inférieure à 1/10 : la papille est normocolorée et oedémateuse (a), (b), (c), (d), (e) et (f).....	52-53-54-55-56
Figure 9 : Séquences pondérées en T2 FSE (a) et T1 avec injection de gadolinium (b) montrent une lésion siégeant au niveau du plancher du quatrième ventricule en région paramédiane gauche, prenant le contraste après injection chez une patiente présentant une poussée caractérisée par une ophtalmoplégie internucléaire droite.....	59
Figure 10 : L’IRM en séquence T2 FSE révèle une lésion à l’émergence du nerf trijumeau droit (cercle) chez un patient présentant un déficit sensitif hémifacial droit.....	60
Figure 11 : Exemple de lésions en séquence T2 FSE siégeant au niveau du pédoncule cérébelleux moyen droit et de l’hémisphère cérébelleux droit (cercles).....	60
Figure 12 : Lésion démyélinisante pseudotumorale visualisée ici en séquence FLAIR chez une patiente admise pour un état de mal épileptique partiel inaugural, symptomatique.....	61
Figure 13 : Lésion démyélinisante pseudotumorale en séquence T2 FSE (a), non rehaussée par le gadolinium (b), chez une patiente âgée de 18 ans, admise devant un tableau inaugural d’hémiplégie droite proportionnelle et aphasia d’expression survenu au réveil.....	61
Figure 14 : Classification des formes progressives primaires.....	64
Figure 15 : Classification des formes progressives secondaires.....	66
Figure 16 : Continuum des formes de sclérose en plaques. Source : Dr Lebrun-Fréney.....	70
Figure 17 : Différentes formes évolutives de sclérose en plaques. Source : Midi-Pyrénées Sclérose en plaques, mipsep.org.....	70
Figure 18 : Proposition d’algorithme diagnostique de sclérose en plaques qui reprend l’ensemble des réflexions des différents critères publiés. Source : Dr Lebrun-Fréney.....	71
Figure 19 : IRM médullaire soulignant la différence entre une myélite partielle (a, b) et une myélite transverse (c, d).....	87
Figure 20 : Atteinte du nerf optique (NMO).....	88
Figure 21 : Lésion du tronc cérébral (SEP, NMO, maladie de Behçet).....	88

Figure 22 : Images IRM de lésions en rapport avec les manifestations cliniques de NMOSD.....	94
Figure 23 : Parcours de soin en cas de poussée de SEP proposé par le réseau SEP -Bretagne -.	98
Figure 24 : Les ondes enregistrées aux PEV (N75, P100 et N145) à la stimulation de l'œil Droit.....	113-114
Figure 25 : Les révisions proposées lors de l'initiative of the international Advisory Committee on Clinical Trials in MS. September 2024- Copenhagen. Danemark.....	114
Figure 26 : Angela Vidal-Jordana, Adding the Optic Nerve in Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria. January 9, 2024.....	115
Figure 27 : Matériels d'enregistrements des PEV (appareil NATUS) au service d'exploration neuromusculaire, CHU NEDIR Mohammed de Tizi ousou.....	122
Figure 28 : Enregistrement des PEV chez un patient au niveau du service d'exploration neuromusculaire, CHU NEDIR Mohammed de Tizi ousou.....	122
Figure 29 : Les ondes enregistrées (N75, P100 et la N145) lors de la stimulation de l'œil Gauche.....	123
Figure 30 : Répartition de la population étudiée selon quatre (04) groupes proposés.....	126
Figure 31 : Répartition de la population étudiée selon quatre (04) groupes proposés.....	126
Figure 32 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV.....	127
Figure 33 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV.....	127
Figure 34 : Enregistrement des ondes N75 ou N70, P100 et la N145 lors de la stimulation de l'œil Gauche (coté sain) chez un patient avec troubles visuels.....	128
Figure 35 : Enregistrement des ondes N75 ou N70, P100 et la N145 lors de la stimulation de l'œil Droit (coté atteint) chez un patient avec troubles visuels.....	128
Figure 36 : Répartition de la population étudiée selon les résultats à l'IRM (cérébrale et/ou médullaire).....	129
Figure 37 : Répartition de la population étudiée selon les résultats à l'IRM (cérébrale et/ou médullaire).....	129
Figure 38 : IRM cérébrales: coupes sagittales séquence Flair, présences de lésions inflammatoires de la substance blanche.....	130
Figure 39 : Une lésion médullaire : Une lésion médullaire cervicale: séquence Flair, présences de lésions inflammatoires de la substance blanche	130
Figure 40 : Répartition selon l'âge de la population étudiée selon des tranches d'âge.....	132
Figure 41 : Répartition selon l'âge de la population étudiée selon des tranches d'âge.....	132
Figure 42 : Répartition selon l'âge de la population étudiée selon des tranches d'âge.....	133
Figure 43 : Répartition selon l'âge de la population étudiée selon des tranches d'âge.....	134
Figure 44 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des anomalies aux Potentiels évoqués visuels.....	135
Figure 45 : La répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des Potentiels évoqués visuels normaux.....	136
Figure 46 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM... ..	137
Figure 47 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM... ..	137
Figure 48 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté une IRM normale.....	138
Figure 49 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté une IRM normale.....	139

Figure 50 : Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	140
Figure 51 : Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	140
Figure 52 : Répartition du groupe de patients avec des PEV altérés selon le sexe.....	141
Figure 53 : Répartition du groupe de patients avec des PEV altérés selon le sexe.....	142
Figure 54 : Répartition du groupe de patients avec des PEV normaux selon le sexe.....	143
Figure 55 : Répartition du groupe de patients avec des PEV normaux selon le sexe.....	143
Figure 56 : Répartition de la population étudiée selon le sexe et les résultats de l'IRM....	144
Figure 57 : Répartition des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM selon le sexe.	145
Figure 58 : Répartition des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM selon le sexe.	145
Figure 59 : Répartition des patients qui ont présenté une IRM normale selon le sexe.....	146
Figure 60 : Répartition des patients qui ont présenté une IRM normale selon le sexe.....	147
Figure 61 : Répartition de la population étudiée en quatre (04) groupes proposés selon le sexe.....	148
Figure 62 : Répartition de la population étudiée en quatre (04) groupes proposés selon le sexe.....	148
Figure 63 : Répartition de la population étudiée selon le diagnostic retenu.....	149
Figure 64 : Répartition du groupe avec des PEV altérés et des résultats à l'IRM, et le diagnostic retenu.....	150
Figure 65 : Répartition du groupe avec des PEV altérés et une IRM normale, et le diagnostic retenu.....	151
Figure 66 : Répartition du groupe avec des PEV normaux et des images à l'IRM, et le diagnostic final.....	152
Figure 67 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV et le diagnostic retenu.....	153
Figure 68 : Répartition de la population étudiée selon les résultats aux PEV.....	154
Figure 69 : Répartition de la population étudiée selon le sexe, les PEV normaux.....	155
Figure 70 : Enregistrement des PEV chez un patient.....	156
Figure 71 : Paramètres enregistrés: les latences des ondes (N75ou N70, P100 et la N145) et l'amplitude (N75/P100) lors de la stimulation de l'œil Droit.....	156
Figure 72 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le sexe.....	159
Figure 73 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le sexe.....	159
Figure 74 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon l'atteinte (uni ou bilatérale)....	160
Figure 75 : Répartition des cas avec des PEV altérés des deux cotés selon le coté le plus atteint.....	161
Figure 76 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le coté atteint.....	162
Figure 77 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le type physiopathologique de l'atteinte (démyélinisante ou axonale).....	163
Figure 78 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le type physiopathologique de l'atteinte (démyélinisante ou axonale).....	163
Figure 79 : Répartition des cas avec une atteinte demyélinisante selon l'atteinte (uni ou bilatérale).....	164
Figure 80 : Répartition des cas avec une atteinte axonale selon l'atteinte (uni ou bilatérale).....	165

Figure 81 : PEV normaux lors de la stimulation de l'œil gauche (les latences et l'amplitude sont normales) (patient 01).....	166
Figure 82 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit, comparativement au coté gauche, c'est une atteinte Axonale (patient 01).....	166
Figure 83 : PEV normaux lors de la stimulation de l'œil gauche (les latences et l'amplitude sont normales) (patient 02).....	167
Figure 84 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (une atteinte Demyélinisante) (patient 02).....	167
Figure 85 : PEV normaux lors de la stimulation de l'œil gauche (les latences et l'amplitude sont normales) (patient 03).....	168
Figure 86 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (une atteinte Demyélinisante) (patient 03).....	168
Figure 87 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (une atteinte Demyélinisante) (patient 04).....	169
Figure 88 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (une atteinte Demyélinisante) (patient 04).....	169
Figure 89 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (absence d'ondes lors de l'enregistrement) (patient 05).....	170
Figure 90 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (absence d'ondes lors de l'enregistrement) (patient 05).....	170
Figure 91 : PEV normaux lors de la stimulation de l'œil droit (les latences et l'amplitude sont normales) (patient 06).....	171
Figure 92 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (absence d'ondes lors de l'enregistrement) (patient 06).....	171
Figure 93 : Répartition selon le sexe des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV.....	172
Figure 94 : Répartition selon l'âge des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV.....	173
Figure 95 : Répartition selon l'atteinte uni ou bilatérale des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV.....	175
Figure 96 : Répartition selon le coté le plus atteint des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte bilatérale.....	176
Figure 97 : Répartition selon le coté atteint des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte unilatérale.....	177
Figure 98 : Répartition selon le type physiopathologique de l'atteinte des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV.....	178
Figure 99 : Répartition selon le type physiopathologique de l'atteinte des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV.....	178
Figure 100 : Répartition selon l'atteinte uni ou bilatérale des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte démyélinisante.....	179
Figure 101 : Répartition selon l'atteinte uni ou bilatérale des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte axonale.....	180
Figure 102 : Résultats au contrôle aux PEV des patients SEP confirmée contrôlés et suivis.....	181

Figure 103 : Résultats à l'OCT chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV.....	182
Figure 104 : Résultats à l'IRM cérébrale chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV.....	183
Figure 105 : Résultats à l'IRM médullaire chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV.....	184
Figure 106 : Résultats à l'IRM cérébrale, à l'IRM médullaire et à l'OCT chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV.....	185
Figure 107 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (allongement des latences des ondes lors du 1 ^{er} enregistrement) (patient 07).....	188
Figure 108 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (absence d'ondes lors du 1 ^{er} enregistrement) (patient 07).....	188
Figure 109 : PEV de contrôle (à 6 mois) du patient 07, lors de la stimulation de l'œil droit (raccourcissement des latences des ondes lors du 2 ^{ème} enregistrement).....	189
Figure 110 : PEV de contrôle (à 6 mois) du patient 07, lors de la stimulation de l'œil gauche (réapparition des ondes qui restent de latences allongées lors du 2 ^{ème} enregistrement).....	189
Figure 111 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (allongement des latences des ondes lors du 1 ^{er} enregistrement) (patient 08, 12 ans).....	190
Figure 112 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (allongement des latences des ondes avec réduction de l'amplitude de l'onde N75-P100 lors du 1 ^{er} enregistrement) (patient 08, 12 ans).....	190
Figure 113 : PEV de contrôle (à 6 mois) du patient 08, lors de la stimulation de l'œil droit (raccourcissement des latences des ondes lors du 2 ^{ème} enregistrement).....	191
Figure 114 : PEV de contrôle (à 6 mois) du patient 08, lors de la stimulation de l'œil gauche (raccourcissement des latences des ondes qui restent de latences allongées, et une augmentation de l'amplitude de l'onde N75-P100 lors du 2 ^{ème} enregistrement).....	191
Figure 115 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (réduction de l'amplitude de l'onde N75-P100 lors du 1 ^{er} enregistrement) (patient 09).....	192
Figure 116 : PEV normaux lors de la stimulation de l'œil gauche (Les latences et l'amplitude de l'onde N75-P100 sont normales lors du 1 ^{er} enregistrement) (patient 09).....	192
Figure 117 : PEV de contrôle à 33 mois du patient 09, lors de la stimulation de l'œil droit (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 2 ^{ème} enregistrement).....	193
Figure 118 : PEV de contrôle à 33 mois du patient 09, lors de la stimulation de l'œil gauche (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 2 ^{ème} enregistrement).....	193
Figure 119 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (allongement des latences des ondes lors du 1 ^{er} enregistrement) (patient 10).....	194
Figure 120 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (allongement des latences des ondes lors du 1 ^{er} enregistrement) (patient 10).....	194
Figure 121 : PEV de contrôle (à 5 mois) du patient 10, lors de la stimulation de l'œil droit (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 2 ^{ème} enregistrement).....	195
Figure 122 : PEV de contrôle (à 5 mois) du patient 10, lors de la stimulation de l'œil gauche (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 2 ^{ème} enregistrement).....	195
Figure 123 : PEV normaux lors de la stimulation de l'œil droit (Les latences et l'amplitude de l'onde N75-P100 sont normales lors du 1 ^{er} enregistrement) (patient 11).....	196

Figure 124 : PEV altérés lors de la stimulation de l’œil gauche (allongement des latences des ondes avec réduction de l’amplitude de l’onde N75-P100 lors du 1 ^{er} enregistrement) (patient 11).....	196
Figure 125 : PEV de contrôle (à 2 ans et demi) du patient 11, lors de la stimulation de l’œil droit (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 2 ^{ème} enregistrement, les paramètres sont normaux).....	197
Figure 126 : PEV de contrôle (à 2 ans et demi) du patient 11, lors de la stimulation de l’œil gauche (aggravation des paramètres électrophysiologiques lors du 2 ^{ème} enregistrement, réduction de l’amplitude de l’onde N75-P100).....	197
Figure 127 : PEV altérés lors de la stimulation de l’œil droit (discret allongement des latences des ondes lors du 1 ^{er} enregistrement) (patient 12).....	198
Figure 128 : PEV altérés lors de la stimulation de l’œil gauche (allongement des latences des ondes lors du 1 ^{er} enregistrement) (patient 12).....	198
Figure 129 : PEV de contrôle (à 1 année) du patient 12, lors de la stimulation de l’œil droit (aggravation des paramètres électrophysiologiques lors du 2 ^{ème} enregistrement, réduction de l’amplitude de l’onde N75-P100).....	199
Figure 130 : PEV de contrôle (à 1 année) du patient 12, lors de la stimulation de l’œil gauche (aggravation des paramètres électrophysiologiques lors du 2 ^{ème} enregistrement, réduction de l’amplitude de l’onde N75-P100).....	199
Figure 131 : PEV de contrôle à 3 mois du 2 ^{ème} enregistrement du patient 12, lors de la stimulation de l’œil droit (un discret raccourcissement des latences des ondes lors du 3 ^{ème} enregistrement, avec conservation de l’amplitude de l’onde N75-P100).....	200
Figure 132 : PEV de contrôle à 3 mois du 2 ^{ème} enregistrement du patient 12, lors de la stimulation de l’œil gauche (un raccourcissement des latences des ondes lors du 3 ^{ème} enregistrement, avec conservation de l’amplitude de l’onde N75-P100).....	200
Figure 133 : PEV de contrôle à 1 mois du 3 ^{ème} enregistrement du patient 12, lors de la stimulation de l’œil droit (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 4 ^{ème} enregistrement).....	201
Figure 134 : PEV de contrôle à 1 mois du 3 ^{ème} enregistrement du patient 12, lors de la stimulation de l’œil gauche (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 4 ^{ème} enregistrement).....	201
Figure 135 : PEV de contrôle à 1 mois du 4 ^{ème} enregistrement du patient 12, lors de la stimulation de l’œil droit (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 5 ^{ème} enregistrement).....	202
Figure 136 : PEV de contrôle à 1 mois du 4 ^{ème} enregistrement du patient 12, lors de la stimulation de l’œil gauche (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 5 ^{ème} enregistrement).....	202
Figure 137 (a) : Revisions of the McDonald criteria. September 2024-ECTRIMS Copenhagen. Danemark.....	204
Figure 137 (b) : Revisions of the McDonald criteria. September 2024-ECTRIMS Copenhagen. Danemark par Angela Vidal-Jordan.....	204

INTRODUCTION GENERALE :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune, chronique, inflammatoire, démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central (SNC) qui affecte le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques.

La SEP touche surtout l'adulte jeune, elle représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte de 20 à 40 ans, bien qu'elle puisse également survenir plus tôt ou plus tardivement, et elle est plus fréquente chez la femme.

Elle est responsable des troubles hétérogènes et invalidants des fonctions sensorielles, végétatives et neurocognitives.

Sa prévalence mondiale est estimée à environ 2,8 millions de personnes selon les données de la Fédération internationale de la SEP (2023), avec une nette augmentation observée ces dernières décennies. Cette hausse est en partie liée à l'amélioration des outils diagnostiques, à un meilleur accès aux soins, mais également à une réelle augmentation de l'incidence dans certains pays.

Le diagnostic de la SEP repose aujourd'hui sur les critères de McDonald révisés, qui combinent l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'analyse du liquide céphalorachidien, et les examens électrophysiologiques, notamment les potentiels évoqués.

Ces critères reposent sur la démonstration d'une dissémination spatiale et temporelle des lésions démyélinisantes.

Mais au-delà de ces examens, les potentiels évoqués, en particulier les potentiels évoqués visuels (PEV), constituent un outil diagnostique complémentaire très précieux.

La révision des critères diagnostiques de la SEP de 2024 a inclus le nerf optique comme cinquième localisation anatomique pour la dissémination dans l'espace. L'atteinte des voies visuelles chez les patients SEP représente environ 30% des formes de début de la SEP.

L'atteinte du nerf optique peut être objectivée par différents examens para-cliniques: une lésion du NO identifiable à l'IRM; une dégénérescence du nerf optique mesurée à l'OCT; et des anomalies aux PEV par une augmentation de la latence de l'onde P100 et/ou une réduction de l'amplitude de l'onde (N75-P100).

Les PEV sont utilisés comme examen para-clinique du diagnostic de la SEP depuis plus de 30 ans pour objectiver des lésions démyélinisantes du nerf optique, chez des patients symptomatiques mais aussi asymptomatiques, en complément de l'IRM.

Dans des études pilotes antérieures, il a été démontré que des PEV anormaux ne permettaient pas à eux seuls de prédire le premier événement clinique chez les sujets présentant un syndrome radiologiquement isolé, mais qu'ils étaient associés à une charge lésionnelle T2 élevée.

Les PEV permettent d'explorer la fonction du nerf optique et des voies visuelles. Dans le contexte de la SEP, même en l'absence de symptômes visuels cliniquement manifestes, les PEV peuvent montrer des signes d'une démyélinisation du nerf optique. Un allongement de la latence de l'onde P100, en particulier, est très caractéristique d'une atteinte démyélinisante. Cet allongement est la conséquence directe du ralentissement de la conduction nerveuse lié à

la perte de myéline sur le nerf optique. Ainsi, les PEV permettent de détecter une névrite optique infra-clinique, ce qui peut être décisif dans le diagnostic initial chez un patient dont l'IRM montre des lésions évocatrices mais non suffisantes pour établir la dissémination spatiale.

Au-delà de leur intérêt diagnostique, les PEV ont aujourd'hui un rôle de plus en plus reconnu dans l'évaluation pronostique et évolutive de la SEP. Plusieurs études longitudinales ont démontré que la présence d'anomalies aux PEV chez des patients atteints d'un syndrome radiologiquement isolé ou cliniquement isolé est associée à un risque accru de conversion vers une SEP cliniquement définie. Une latence de l'onde P100 allongée chez un sujet asymptomatique est ainsi un marqueur d'atteinte infra-clinique du nerf optique, ce qui augmente significativement la probabilité de survenue d'un second événement neurologique dans les mois ou années qui suivent. De plus, chez les patients déjà diagnostiqués de forme rémittente de SEP, des anomalies persistantes ou la bilatéralisation de l'atteinte aux PEV ont été associées à une progression plus rapide du handicap et à un risque accru de conversion vers la forme secondairement progressive. Cela s'expliquerait par le fait que l'atteinte du nerf optique est un reflet de l'atteinte diffuse du système nerveux central, et que les PEV constituent un examen indirect, mais fiable, pour évaluer l'intégrité des voies de conduction myélinisées.

Les PEV trouvent une utilité croissante dans le suivi thérapeutique, notamment dans l'évaluation de la remyélinisation sous traitements dits neuroprotecteurs ou remyélinisants. Plusieurs essais cliniques ont utilisé les PEV comme biomarqueurs pour évaluer l'effet des traitements sur la réparation de la myéline. Ils permettent ainsi de suivre l'évolution fonctionnelle d'un patient indépendamment de l'imagerie structurale, qui ne montre pas nécessairement les variations de la conduction nerveuse ou les phénomènes de compensation fonctionnelle.

L'intérêt des PEV est d'autant plus grand qu'ils sont peu invasifs, reproductibles, peu coûteux, et qu'ils peuvent être réalisés en série dans un but de suivi longitudinal. Ils s'intègrent parfaitement dans les modèles de médecine personnalisée qui émergent dans la SEP, aux côtés de l'IRM avancée, des biomarqueurs sériques (comme les neurofilaments à chaînes légères) et de l'analyse cognitive. Leur intégration dans les essais thérapeutiques comme critère d'évaluation secondaire ou exploratoire renforce leur statut de biomarqueur pertinent de l'activité fonctionnelle des voies visuelles et, plus largement, du système nerveux central.

Ainsi, dans la prise en charge moderne de la SEP, les PEV ne doivent plus être considérés comme un simple examen complémentaire ponctuel, mais comme un outil dynamique permettant de détecter précocement des atteintes infra-cliniques, de stratifier les risques évolutifs, et de suivre l'efficacité fonctionnelle des traitements.

Ils s'imposent désormais comme un maillon essentiel de la chaîne diagnostique et pronostique, et leur standardisation dans les protocoles cliniques contribuera sans doute à renforcer leur place dans l'arsenal neurodiagnostique et thérapeutique de la SEP dans les années à venir et à la personnalisation de la prise en charge thérapeutique.

L'objectif principal de cette thèse, est d'étudier l'apport des PEV dans le profil pronostique et évolutif de la SEP, notamment, les formes récurrente-rémittente (R-R), et le Syndrome Cliniquement Isolé (SCI), chez les patients hospitalisés ou suivi en consultation au sein du service de Neurologie du Centre Hospitalo-Universitaire NEDIR Mohamed de Tizi Ozou, et dont le diagnostic de la SEP est confirmé selon les critères de McDonald 2017. Le but de cette initiative est de mettre en avant la capacité des PEV à mettre en évidence une atteinte du nerf optique, soit une démyélinisation, soit une atteinte axonale, déjà décelée cliniquement, ou infra-cliniques.

Outre cet objectif principal, nous étudierons l'utilité des PEV pour déterminer les effets et les avantages thérapeutiques des traitements émergents de la SEP, de démontrer que les PEV peuvent être un marqueur de remyélinisation, un élément prédictif d'une progression secondaire, des biomarqueurs prédictifs d'une bonne ou une mauvaise remyélinisation pour le pronostic à long terme, et de définir la nature physiopathologique de l'atteinte du nerf optique retrouvée (atteinte demyélinisante ou axonale) chez les patients présentant une névrite optique dans le cadre de la SEP.

Afin d'atteindre ces objectifs, Ce travail est structuré en deux parties :

La première partie est bibliographique (revue de littérature) et pour cerner la thématique dans toutes ses dimensions, nous avons décomposé la partie bibliographique en plusieurs chapitres qui vont traiter les différents aspects de la maladie, épidémiologique, étiopathogénique, clinique et thérapeutique, ainsi que, on va consacrer un chapitre qui va aborder l'apport et l'intérêt des PEV dans le diagnostic, le profil pronostique et évolutif de la SEP et de la névrite optique (NO).

La seconde partie pratique est consacrée à la présentation des résultats sous différents angles en traitant les différents paramètres, l'âge, le sexe...

Enfin, et compte tenu de l'importance des deux examens para-clinique l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et la Tomographie à Cohérence Optique (OCT), nous avons essayé d'établir un rapport entre les résultats de ces derniers et les résultats des PEV.

Nous finaliserons ce manuscrit en discutant nos résultats, suivis des conclusions qui en découlent et en présentant nos propositions en matière de démarche pratique.

Enfin, nous exposerons les perspectives et les limites émanant de la présente thèse.

1^{ère} PARTIE : REVUE DE LITTÉRATURE

I- INTRODUCTION :

Plus d'une personne sur trois dans le monde est atteinte de troubles neurologiques, première cause de maladie et de handicap dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ces troubles neurologiques constituent aujourd'hui la cause principale de problèmes de santé publique et de handicap dans le monde.

La neurologie est la discipline médicale qui prend en charge les maladies du système nerveux, le système nerveux central, le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome.

Grâce aux progrès et aux connaissances récentes en neuroradiologie et en neurobiologie, la pathologie neurologique a pris une place importante dans la pratique médicale courante.

La neurologie recouvre ainsi une vaste palette de maladies et de troubles, et malgré toutes ces avancées, il demeure toujours des situations où la maîtrise du diagnostic n'est pas encore atteinte, et cette difficulté diagnostique et cette complexité exigent une extrême rigueur dans les démarches diagnostiques et thérapeutiques.

La sclérose en plaques (SEP) est l'affection neurologique handicapante la plus fréquente de l'adulte jeune, caractérisée par des atteintes multifocales et diffuses du système nerveux central, par une diversité de ses formes évolutives et une grande variabilité individuelle. Elle peut réunir, chez le même patient, la plus grande variété de symptômes neurologiques.

La SEP est une maladie auto-immune, chronique, inflammatoire, démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central (SNC) qui affecte le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques (1).

La SEP touche surtout l'adulte jeune, elle représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte de 20 à 40 ans, et elle est plus fréquente chez la femme (2) (3). Elle est responsable des troubles hétérogènes et invalidants des fonctions sensorielles, végétatives et neurocognitives.

C'est la dissémination des lésions dans l'espace et dans le temps qui est à la base des critères diagnostiques de la maladie.

L'histoire de la sclérose en plaques (SEP) remonte à avant le XIV^e siècle, bien que les premières descriptions de symptômes similaires soient rares.

Le cas de Lidwina de Schiedam, daté de 1395, est souvent évoqué, mais il est moins convaincant en raison de son contexte religieux. En revanche, un cas plus fiable est celui d'Auguste d'Este au XIX^e siècle.

C'est véritablement au XIX^e siècle que la SEP commence à être mieux comprise, avec les premières descriptions de la maladie entre 1830 et 1860, et le neurologue Jean-Martin Charcot, le fondateur de la neurologie moderne, a officiellement nommé la maladie en 1868.

Au XX^e siècle, les avancées sont nombreuses: la création du modèle animal de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale en 1930, l'introduction de l'IRM dans les

années 1980, et l'arrivée des premiers traitements modificateurs de la maladie à partir de 1993 marquent un tournant majeur.

Le XXI^e siècle a vu une explosion des connaissances concernant la physiopathologie, l'immunologie, la génétique et les traitements de la SEP.

Des traitements efficaces sont désormais disponibles, et l'IRM permet un diagnostic précoce. Par ailleurs, des facteurs environnementaux tels que la carence en vitamine **D** et les infections par le virus Epstein-Barr ont été identifiées comme des éléments contribuant au développement de la maladie.

En parallèle, environ 100 gènes sont désormais associés à la SEP, ouvrant la voie à une médecine de précision. Toutefois, ces progrès rapides posent des défis aux praticiens, qui doivent faire face à une quantité d'informations en constante évolution (4).

Le diagnostic de la SEP, reposant depuis toujours sur une description clinique essentielle permettant de reconnaître les tableaux cliniques inauguraux caractéristiques, a considérablement évolué ces dernières années, du fait de l'adoption de nouveaux critères s'appuyant largement sur les données de l'imagerie cérébrale et médullaire.

Une des étapes essentielles du diagnostic est de différencier la SEP des autres affections inflammatoires du système nerveux central, comme les syndromes démyélinisants monophasiques, les neuromyérites optiques et les encéphalomyérites aiguës disséminées.

La SEP constitue un domaine thérapeutique qui a considérablement évolué ces dernières années.

L'atteinte du système visuel est considérée souvent comme un signe clinique précoce de la SEP. Pour cela, des experts ont proposé, ces dernières années, le nerf optique, comme élément anatomique, de localisation pour répondre aux critères radiologique d'une dissémination dans l'espace (5).

Des études pour valider, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les potentiels évoqués visuels (PEV) et la Tomographie à Cohérence Optique (OCT) comme preuves d'une dissémination dans l'espace et dans le temps pour étayer le diagnostic d'une SEP ont été identifiées comme une priorité élevée.

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail à étudier l'apport des Potentiels Evoqués Visuels (PEV) dans le profil pronostique et évolutif de la SEP notamment les formes récurrente-rémittente (R-R) et le Syndrome Cliniquement Isolé (SCI).

II. EPIDEMIOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

La SEP est une pathologie inflammatoire du système nerveux central d'étiologie auto-immune. Elle représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune. Sa prévalence mondiale est hétérogène à travers le monde (1).

Des prévalences très élevées ont été décrites en Amérique du nord et en Europe tandis que des prévalences plus faibles sont rapportées en Asie de l'Est et en Afrique sub-saharienne (2).

La SEP est une maladie multifactorielle (3), au fait sur un terrain de susceptibilité génétique, des facteurs liés à l'environnement interviennent dans le déclenchement de la maladie sans qu'aucun ne soit à lui seul responsable de la maladie. A l'interface de ses deux composants, des facteurs épigénétiques notamment l'alcool, le tabac, les hormones, l'obésité... ont été incriminés, néanmoins aucun de ces facteurs pris isolément ne peut provoquer la maladie à lui seul (4) (5).

L'épidémiologie de la SEP obéit dans le monde à un gradient décroissant d'incidence et de prévalence nord-sud dans l'hémisphère nord et inversé dans l'hémisphère sud (3) avec quelques cas de population ne répondant pas à ce gradient (Sardaigne).

Ce concept est de plus en plus controversé avec une augmentation de l'incidence et de la prévalence de la SEP dans les pays du sud et tend à faire estomper la notion de gradient. Selon l'estimation la plus précise et la plus récente du nombre de cas de SEP à l'échelle mondiale, 2,8 millions de personnes vivent avec cette maladie dans le monde.

Autrement dit, 1 personne sur 3 000 est atteinte de la SEP sur la planète, et dans les pays où sa prévalence est la plus élevée, cette maladie touche jusqu'à 1 personne sur 300 (6).

Le nombre estimatif de personnes atteintes de SEP dans le monde, qui était de 2,3 millions en 2013, a donc, augmenté depuis (figure 1a et 1b).

Plusieurs facteurs ont probablement contribué à une telle hausse, notamment l'amélioration des méthodes de recensement national et international et du diagnostic, l'allongement de l'espérance de vie des personnes atteintes de SEP et la croissance de la population mondiale. Toutefois, selon les données disponibles, on ne peut écarter la possibilité d'une légère augmentation du risque de SEP en tant que tel.

Quoi qu'il en soit, il est évident que la prévalence de la SEP varie considérablement d'une région à une autre. Saint-Marin (337 cas pour 100 000 personnes), et l'Allemagne (303 cas pour 100 000 personnes) se classent respectivement au premier et au deuxième rang des pays qui enregistrent la plus forte prévalence de la SEP dans le monde; les États-Unis, eux, arrivent en troisième position (288 cas pour 100 000 personnes), et le Danemark avec une prévalence de (282 cas pour 100 000 personnes) (figure 1a).

En revanche, la prévalence de la SEP est inférieure à 40 cas pour 100 000 personnes dans plusieurs pays européens.

Plusieurs études ont démontré que la prévalence de la SEP est liée à la latitude (7, 8): le risque de SEP est faible dans les pays de la zone équatoriale, alors qu'il est élevé dans les pays situés

à de hautes latitudes (c'est à dire près du pôle Nord ou du pôle Sud). On croit que les personnes qui vivent à de hautes latitudes sont moins exposées que les autres aux rayons du soleil et qu'elles ont donc un plus faible taux de vitamine **D**, ce qui expliquerait cette association entre prévalence et latitude.

Cet effet lié à la latitude s'observe également au sein même de nombreux pays.

Par exemple, en Australie (9), le risque de SEP est presque deux fois plus élevé en Tasmanie, soit la région située au Sud, que dans l'état du Queensland, situé au nord du pays (taux de prévalence : 139 cas pour 100 000 personnes en Tasmanie par rapport à 75 cas pour 100 000 personnes dans le Queensland).

Ainsi, trois zones de prévalence ont été définies (figure 1b):

- Une zone de forte prévalence au nord du 65° Nord (sup à 30 cas pour 100 000 habitants) incluant le nord de l'Europe, le nord des Etats Unis, le Canada, le sud de l'Australie et la nouvelle Zélande
- Une zone de moyenne prévalence (5-30 cas pour 100 000 habitants) incluant le sud de l'Europe, le sud des Etats Unis et le nord de l'Australie
- Une zone à faible prévalence (inférieure à 5 cas pour 100 000 habitants) au sud du 20° Nord comprenant l'Asie, l'Amérique du sud et l'Afrique.

L'Algérie appartient à une zone de risque moyen puisque la prévalence est de 10,3 cas pour 100 000 habitants (3).

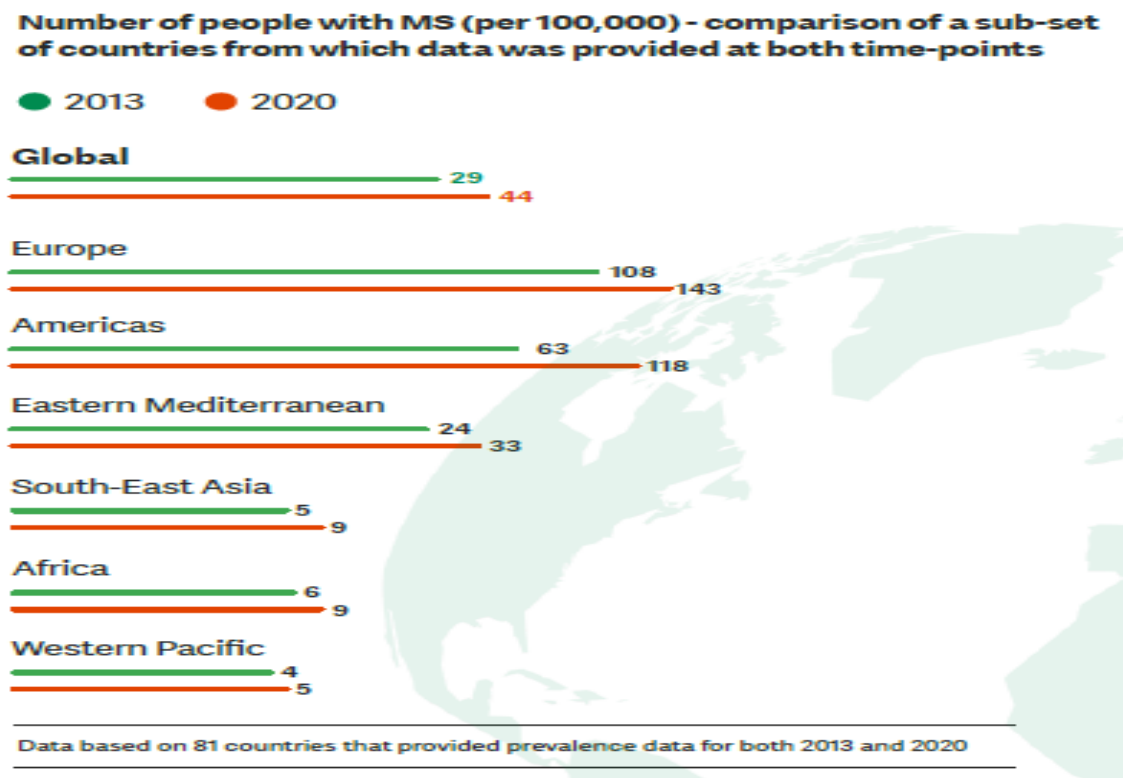


Figure 01: (a) The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020). Nombre de personnes atteintes de sclérose en plaques (pour 100 000 habitants) – comparaison d'un sous-ensemble de pays pour lesquels des données ont été fournies aux deux périodes (2013 - 2020)

Number of people with MS - prevalence per 100,000 people

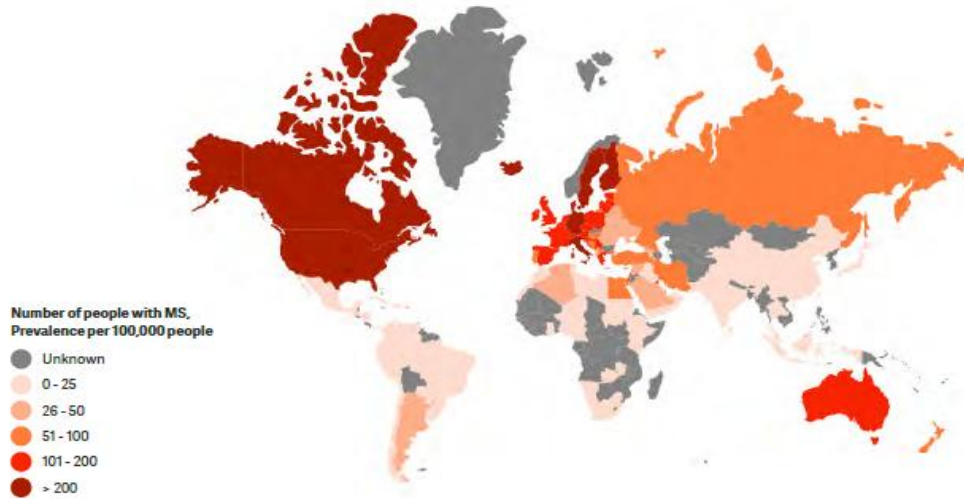


Figure 02: (b) The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020).
Nombre de personnes atteintes de sclérose en plaques – prévalence pour 100 000 habitants.

La SEP est une maladie multifactorielle (3) :

❖ Facteurs environnementaux :

L'hypothèse d'un facteur environnemental est appuyée en particulier sur l'étude des migrations de populations entre des zones de prévalence inégales, cette étude suggère que les sujets qui migrent avant l'âge de 15 ans acquièrent le risque du pays d'accueil alors que ceux qui migrent après conservent le risque de leur pays d'origine, un risque significativement augmenté de SEP était mis en évidence chez les européens nés en Afrique du nord qui migrent en France (10).

L'un des facteurs environnementaux directement associés avec cet effet latitude fut l'exposition lumineuse. En effet les régions équatoriales reçoivent une intensité lumineuse plus importante et de plus longue durée que les régions australes et ceci fut conforté par les travaux d'Ebers (11) qui ont montré que la quantité de rayons ultraviolets était inversement proportionnelle à la prévalence de la SEP en France, et confirmée aux Etats Unis et au Canada (12), d'autres part la vitamine **D** dont la principale source est l'ensoleillement interagirait avec un des gènes de susceptibilité à la SEP, L'HLA DRB1*15 (13) en plus du rôle anti inflammatoire en réduisant l'action des macrophages et un effet protecteur et activateur des oligodendrocytes et un rôle immuno-modulateur.

La différence diététique concernant la consommation de poisson gras riche en vitamine **D** par certaines populations (Norvège, Finlande) explique vraisemblablement l'exception notable du risque de la SEP selon la latitude (11).

a- Agents infectieux :

Des agents infectieux ont été suspectés de jouer un rôle dans la survenue de la SEP. Deux principales hypothèses s'affrontent à ce sujet : la première suggère que la SEP serait causée par un agent pathogène plus répandu dans les zones à forte prévalence de la maladie ; la seconde, dite théorie hygiéniste (ou théorie de la poliomyélite), postule qu'un virus pourrait accroître le risque de SEP s'il est contracté tardivement, chez le grand enfant ou à l'âge adulte.

L'infection par ce virus très tôt dans la vie conférerait une protection immunitaire à la personne et serait moins néfaste. Par contre l'absence de contact avec certains agents pathogènes durant l'enfance pourrait plus tard expliquer une prédisposition de ces individus aux maladies auto immunes (affolement immunitaire), sans oublier les mises en place de périodes de quarantaine réduisent le risque de contact avec certains agents pathogènes durant l'enfance; la sollicitation tardive du système immunitaire face à ces agents pourrait justement induire des réactions inadaptées (15).

Par ailleurs cette hypothèse infectieuse a été confortée par la présence d'anticorps anti viraux dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) des patients atteints de SEP voire même dans le sérum, comme celle de l'Epstein-barr Virus (EBV), herpes simplex, rougeole, rubéole, Cytomegalovirus (CMV) (16).

b- Tabac et alcool :

Le regroupement de données de plusieurs études prospectives rend compte d'un risque relatif, il est plus important chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Il existe une accélération du passage des formes récurrente-rémittente (R-R) aux formes progressives secondaires (17).

Certains des composés ont un effet neurotoxique et rompraient la barrière hémato-encéphalique (BHE) sans oublier leur rôle sur l'immunité avec le développement d'infections virales et bactériennes de façon répétée.

Par ailleurs, la consommation excessive d'alcool aurait le même effet sur la BHE.

c- Facteurs génétiques :

L'étiologie génétique de la SEP est suggérée par l'augmentation du risque pour un patient de développer une SEP si un membre de sa famille en est atteint. De plus la pathologie touche deux fois plus de femmes que d'hommes.

L'utilisation d'une méthodologie d'épidémiologie génétique standard et d'une correction du facteur âge a démontré que les personnes liées aux 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} degrés 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 premier degré (5% pour les frères et sœurs, 2% pour les parents et 2% pour les enfants). Pour les apparentés au deuxième et au troisième degré ce risque est moins élevé (proche de 1%) mais reste quand même supérieur à celui de la population générale (18).

Les formes familiales de SEP sont rares: seulement 10 à 15% des patients ont un autre membre de la famille qui présente la maladie néanmoins le risque relatif est augmenté de 20 à 40% chez les apparentés du premier degré de patients atteints de SEP.

d- Facteurs ethniques:

Certaines ethnies semblent être protégées contre la maladie même lorsqu'elles vivent dans des régions de forte prévalence (Gitans de Hongrie). La maladie reste rare au Japon et en Chine et chez les Esquimaux.

Enfin, les populations noires d'origine africaine et les populations d'origine orientale sont rarement atteintes de SEP, ce qui renforce l'hypothèse génétique.

Implication du CMH dans la susceptibilité à la SEP :

De nombreuses études d'associations pangénomiques ont permis de mettre en évidence différents gènes de susceptibilité, la plupart étant des gènes associés à la réponse immunitaire, le plus significatif étant le *CMH-II* (19).

Ces études (GWAS - Genome Wide Association Studies) ont identifié le HLA-DRB1 dans la région du CMH de classe II comme le principal locus de susceptibilité à la SEP(20). L'allèle HLA le mieux documenté est le DRB1*15:01, qui constitue le principal facteur de risque pour la SEP.

Cet allèle, HLA-DRB1*15:01, a l'effet le plus fort et un risque accru chez les sujets homozygotes (21).

Une combinaison indépendante pour le DRB1*08:01 a été observée dans une cohorte ashkénaze lorsque les patients étaient divisés en sous-groupes cliniques, avec une association faible mais significative signalée uniquement chez les patients atteints de SEP progressive primaire (22).

Une association bien établie, bien que peu forte a été trouvée pour DRB1*03:01, un allèle très commun dans le monde entier.

L'allèle HLA-DRB1*13:03 est très rare à l'échelle mondiale. Par conséquent, il constitue un facteur de risque notable uniquement lorsqu'il se manifeste à des fréquences plus élevées, comme c'est le cas dans la population israélienne (23,24) en Sardaigne (24, 25) ou dans des études impliquant des milliers d'individus.

Chez les Afro-Américains, l'allèle DRB1*15:03 semble être l'allèle DR2 principalement associé à cette population dans le cas de SEP (26).

Un autre allèle à risque pour la SEP est le DRB1*04:05, qui a été reconnu comme une variante à risque pour les formes asiatiques de la maladie, caractérisées par un début précoce, une évolution bénigne et une réduction des lésions cérébrales à l'IRM (27).

Le HLA-DRB1*04:05 a également été associé à la SEP en Sardaigne, où l'incidence de cette maladie est assez élevée (28), ainsi que chez les Afro-Américains (29) et les Siciliens (30).

En ce qui concerne les allèles protecteurs contre la SEP, le DRB1*14 et le DRB1*07 ont montré des effets protecteurs contre la maladie dans une méta-analyse de 37 études de cas, toutes réalisées dans des populations caucasiennes (20).

L'allèle DRB1*14:01 de classe II est protecteur contre la SEP dans les populations européennes (31).

La susceptibilité à la SEP, déterminée par les gènes HLA et détectée grâce aux données d'association statistique rapportées, est spécifiquement due à la fonction immunologique des molécules HLA. Pour cette raison, elles jouent un rôle primordial dans le mécanisme moléculaire de l'immunopathogenèse de cette maladie auto-immune.

❖ **Age de début :**

La SEP est diagnostiquée à 32 ans en moyenne à l'échelle mondiale (6), mais elle peut se déclarer à tout âge.

Il n'existe actuellement aucun moyen de guérir la SEP; par conséquent, les personnes qui en sont atteintes doivent composer avec cette maladie pendant des décennies. C'est ce qui la distingue des autres troubles neurologiques, comme la démence ou l'accident vasculaire cérébral (AVC), qui surviennent généralement à un âge avancé (à partir de 65 ans).

La SEP est la principale cause neurologique d'incapacités chez les jeunes adultes.

L'âge moyen auquel le diagnostic est posé est relativement constant d'une région à l'autre (il se situe entre 30 et 33 ans dans les différentes régions). Cela dit, il varie nettement plus (de 20 à 50 ans) d'un pays à un autre.

La SEP n'est pas exclusivement une maladie de l'adulte : au moins 30 000 enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans vivent avec cette maladie (soit 1,5 % des personnes atteintes de SEP dans les pays qui ont fait état de données sur la prévalence de la SEP pédiatrique en 2019).

Il s'agit probablement d'une sous-estimation. C'est bien plus que les 7 000 cas rapportés en 2013. Nos connaissances sur la SEP pédiatrique demeurent très lacunaires.

L'établissement du diagnostic de SEP est plus difficile chez l'enfant que chez l'adulte, compte tenu du nombre élevé de maladies infantiles qui ont des caractéristiques et un tableau symptomatologique semblable à ceux de la SEP.

L'International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG; groupe international de recherche sur la SEP pédiatrique) est un réseau de neurologues, de neuropédiatres et de chercheurs, entre autres, a été créé, il y a des années, par la Fédération internationale de la sclérose en plaques (MSIF) en vue de l'amélioration du diagnostic et du traitement de la SEP pédiatrique.

✓ **Sex-ratio :**

Comme cela a été déjà indiqué, la SEP touche au moins deux fois plus de femmes (69 %) que d'hommes (31 %) (6). Cette prédominance féminine est encore plus marquée dans les régions du Pacifique occidental et de l'Asie du Sud-Est, où il y a plus de trois fois plus de femmes concernées que d'hommes. Cela dit, le rapport femmes/hommes varie au sein même d'une région donnée. Par exemple, en Méditerranée occidentale, il s'établit en moyenne à 2/1, mais il peut atteindre 3/1, voire 4/1, comme c'est le cas en Égypte, en Iran et au Soudan.

Soulignons que cette différence entre les sexes s'accroît dans certains pays. Ainsi, en Égypte, la proportion de femmes atteintes de SEP a doublé depuis 2013.

Les causes de cette différence de risque entre hommes et femmes sont inconnues, mais on sait que divers facteurs qui varient selon le sexe (facteurs hormonaux et génétiques, facteurs sociaux, facteurs liés au mode de vie et facteurs environnementaux) entrent probablement en ligne de compte (32, 33).

Spécificités épidémiologiques de la sclérose en plaques chez les Maghrébins :

La SEP a une certaine spécificité dans les pays du Maghreb. Après les grands changements significatifs qu'a connus l'épidémiologie de la SEP au cours des dernières décennies dans le monde, ainsi qu'en Afrique du Nord (34), cette région est passée d'une zone de faible prévalence à une zone de moyenne, voire de haute prévalence en une quarantaine d'années (1, 35, 36).

En Algérie, la prévalence de la SEP était de 10 cas pour 100 000 habitants en 1984 (37). Actuellement, elle a atteint environ 40 cas pour 100 000 habitants dans certaines régions (41,5 cas pour 100 000 habitants à Tlemcen et 39,5 cas pour 100 000 habitants à Blida) la classant dans une zone de haute prévalence de la maladie (38, 39).

En Tunisie, les premiers rapports concernant la prévalence de la SEP ont indiqué des taux bas de l'ordre de 3,34 cas pour 100 000 habitants en 1977 (40). En 1985, la prévalence de la maladie à Kélibia, une ville du Nord Est de la Tunisie, a été évaluée à 9 cas pour 100 000 habitants (41). Mais, d'après l'étude de Ammar et al. concernant les patients suivis pour SEP à Tunis entre 1974 et 2000, la prévalence corrigée était estimée à 20,1 cas par 100 000 habitants (42).

Le Maroc appartient à une zone de moyenne prévalence avec une fréquence de l'ordre de 20 cas pour 100 000 habitants (43, 44).

En Libye, une seule étude publiée en 1985 a rapporté une prévalence de l'ordre de 5,9 cas pour 100 000 habitants (45).

Le sex-ratio (femme/homme) est variable d'un pays à l'autre dans le maghreb. La prédominance féminine était la règle dans les études récentes. En Algérie, le sex-ratio était à 1,7/1 en 1984 à Alger (37). À Blida et à Oran, il était de 2,26/1 et de 2,19/1 respectivement en 2018 (39, 46).

En Tunisie, le sex-ratio est passé de 1/1,25 à 2,34/1 en trente ans environ (42, 47).

Au Maroc, deux études menées en 2014 retrouvaient des taux de l'ordre de 1,7/1 et 2,1/1 (43, 48).

En Libye, il était de 1,6/1 dans la cohorte de patients suivis pour SEP dans la région de Benghazi (45).

La SEP atteint généralement les adultes âgés entre 20 et 50 ans avec un pic vers la trentaine. L'âge moyen de début de la maladie était de 30,3 ans dans une étude multicentrique tunisienne (47). Celui-ci était comparable à l'âge de début dans les autres études maghrébines récentes où il variait entre 29,7 et 31,6 ans (49, 50, 51). Il est supérieur à l'âge de début de la SEP dans l'unique étude libyenne (26,5 ans) (45).

De plus, cette moyenne d'âge est légèrement plus jeune chez la femme que chez l'homme.

La SEP familiale a été estimée entre 4,1 % et 5,5 % en Tunisie (47, 52). En Algérie, la proportion de patients ayant une forme familiale de la maladie variait entre 5 % à Blida, 9,2 % à Oran et 12,6 % à Tlemcen (39, 46, 53).

III. ETIOPATHOGENIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

1. Etiologies :

La SEP soulève de nombreuses questions quant à son origine, à son mécanisme physiopathologique, à son évolution et à sa démarche thérapeutique.

C'est une maladie multifactorielle (1) dont le déclenchement est probablement lié à la fois à des facteurs génétiques propres à chaque individu, à des facteurs environnementaux et à des facteurs infectieux, notamment viraux.

C'est une maladie auto-immune dans laquelle plusieurs anomalies génétiques sont impliquées, (gènes de susceptibilité).

Il a été démontré qu'un tiers des gènes retrouvés chez les patients atteints de SEP sont retrouvés aussi dans d'autres maladies auto-immunes (telles que la maladie de Crohn et le diabète insulino-dépendant DID), indiquant probablement un processus immunologique commun.

Ceci a été conforté aussi par les travaux sur la vitamine **D**, où le risque de SEP est accru chez les personnes qui présentent un déficit en vitamine **D** (deux gènes dans la susceptibilité à la SEP sont impliqués dans le métabolisme de cette vitamine) fournissant ainsi un lien possible entre le facteur génétique et environnemental.

Cette susceptibilité génétique n'est pas prépondérante (au maximum 30% chez les frères homozygotes), le déclenchement de la réaction immunitaire dirigée contre la myéline exige l'intervention d'un facteur extérieur.

La SEP n'est pas liée à l'existence d'un gène pathologique mais plutôt à une susceptibilité plus ou moins prononcée chez certains individus à développer cette maladie.

L'absence suffisante de contact avec les germes de l'environnement liée à l'hygiène exagérée dans les pays développés pourrait favoriser des troubles de maturation du système immunitaire dans l'enfance à risque de développer la SEP (la théorie hygiéniste).

De nombreux gènes tous liés au système immunitaire montrent un rôle protecteur ou au contraire à risque augmenté de déclencher une SEP lorsqu'on est porteur de ces gènes.

Les plus importants sont les types HLA DR15 (risque multiplié par 3), et HLA A2 (protecteur risque divisé par 2) (2).

Ces éléments et l'efficacité des traitements agissant sur les systèmes immunitaires confortent l'idée que la SEP est une maladie auto-immune du système nerveux central dans laquelle le système immunitaire de l'individu atteint est perturbé par des mécanismes complexes qui varient d'un patient à un autre.

Ces mécanismes multiples aboutissent à une attaque chronique plus ou moins sévère du système nerveux central par le système immunitaire avec des lymphocytes et des anticorps produits par les mêmes patients. Ces lymphocytes et ces anticorps avec des taux anormalement élevés sont retrouvés dans l'ensemble du système nerveux central ainsi que dans le liquide Céphalorachidien (LCR) qui l'entoure.

La gaine de myéline est préférentiellement atteinte par le système immunitaire (3).

2. Anatomie pathologique :

Les plaques, qui ont donné leur nom à la maladie, sont des lésions focales de démyélinisation du système nerveux central (SNC), souvent associées à une réaction gliale intense. Il coexiste ainsi des lésions d'âge et d'évolution différents dans le SNC.

Les plaques de démyélinisation sont réparties au niveau de toutes les zones myélinisées du SNC expliquant la diversité des signes cliniques. Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec une remyélinisation.

Deux aspects anatomo-pathologiques à décrire :

A. Aspect Macroscopique :

Des lésions disséminées au niveau de la substance blanche avec une coexistence de lésions démyélinisantes anciennes et récentes (figure 3), les plaques à l'origine de l'appellation de la maladie sont des lésions focales habituellement multiples apparaissant comme des foyers grisâtres dont la taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre jusqu'à de larges plaques occupant la quasi-totalité d'un hémisphère (4).

La répartition des plaques au niveau du SNC est très irrégulière d'un cas à l'autre, elles sont disposées sans ordre dans la substance blanche et de façon élective près du LCR, la substance blanche péri ventriculaire, les nerfs optiques, le chiasma, le corps calleux, la substance blanche cérébelleuse, le tronc cérébral et de la moelle épinière prédominant au niveau cervical, la substance grise est touchée dans 10% des cas.

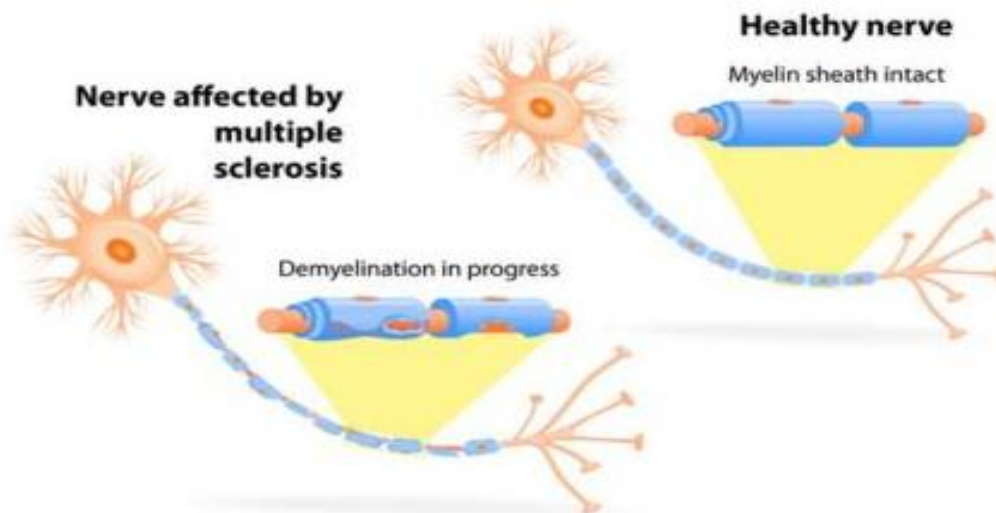


Figure 03 : L'atteinte de la Myéline au cours de la SEP

B. Aspect Microscopique :

Les lésions ont une limite nette qui les sépare du tissu cérébral adjacent apparemment normal, deux types de lésions sont retrouvés dans la substance blanche:

➤ *Les lésions actives aiguës* caractérisées par l'importance de la réaction inflammatoire et vasculaire qui se localise à la périphérie de la plaque, une rupture de la barrière hématoencéphalique est généralement décrite à ce niveau.

Au centre de la plaque se rencontrent les phénomènes de démyélinisation aiguë qui peuvent s'accompagner de phénomènes de nécrose, il s'y associe de nombreuses cellules micro-gliales et un important œdème, les macrophages et les cellules lymphoïdes sont nombreux et la gliose encore peu abondante.

➤ *Les lésions anciennes et chroniques* sont dépourvues de macrophages et de cellules lymphoïdes, elles sont le siège d'une gliose astrocytaire intense et d'une raréfaction des oligodendrocytes qui forment la gaine de myéline (5).

Les lésions d'axone sont généralement moins fréquentes mais elles sont retrouvées dans les plaques aiguës et dans les plaques très anciennes.

C. Caractéristiques et classification des plaques de la substance blanche :

L'association d'une démyélinisation, d'une inflammation et d'une gliose définit les lésions caractéristiques de la sclérose en plaques dans la substance blanche (6):

a) La Lésion élémentaire :

La démyélinisation est reconnaissable à la présence d'axones dénudés. L'interruption de la gaine est nette en bord de la plaque. Elle est accompagnée de macrophages chargés de débris myéliniques lorsque le processus est récent (figure 4).

Ces derniers sont répartis sur toute la surface de la lésion aux phases précoces et se concentrent plus tard autour des veinules au sein et à proximité de la plaque.

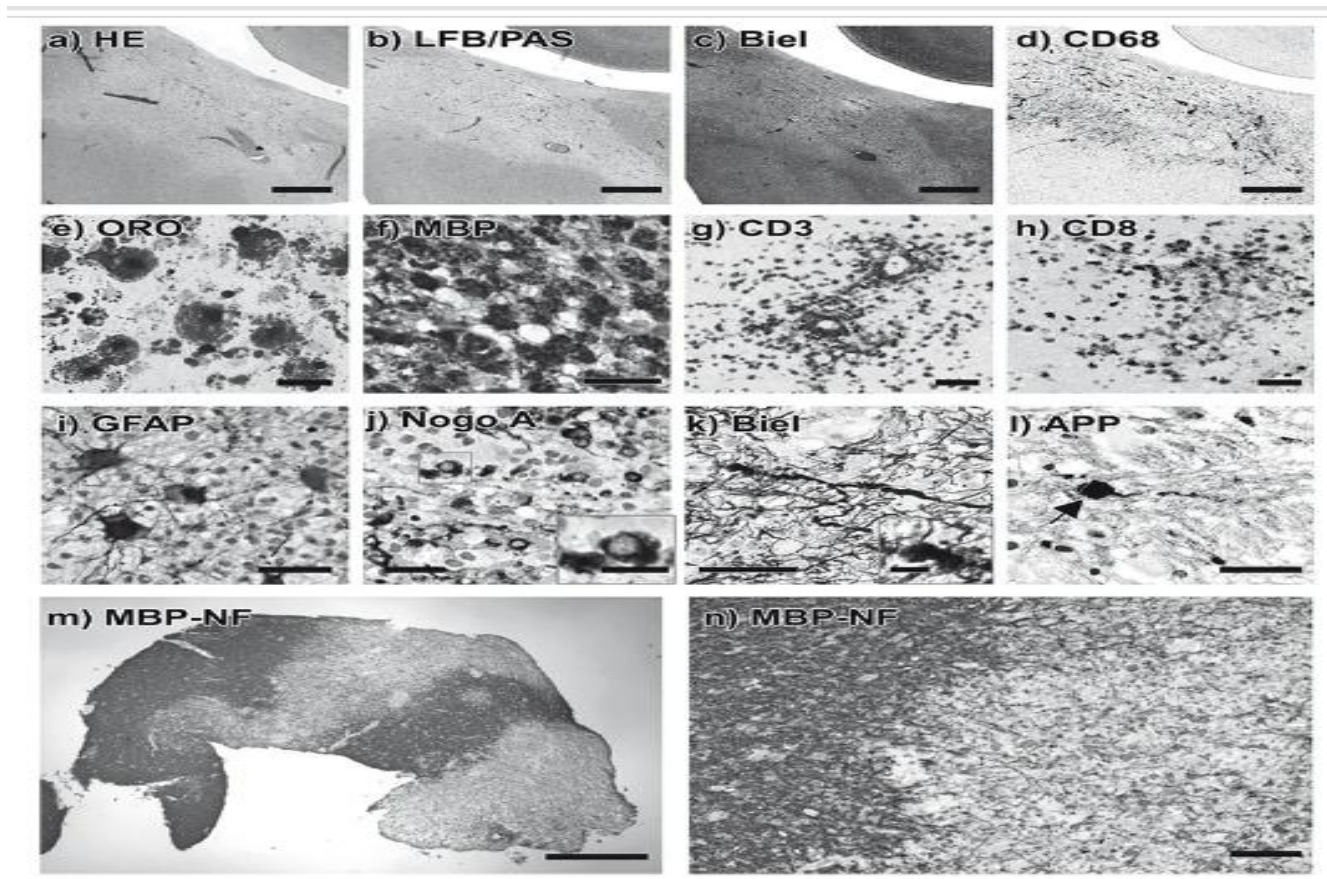


Figure 04. Caractéristiques histopathologiques et immunohistochimiques de la sclérose en plaques (a-l) et de la sclérose concentrique de Baló (m, n).

(a) La lésion de la substance blanche est légèrement plus pâle, mais bien délimitée par rapport à la substance blanche environnante.

(b) Une perte de myéline dans la lésion.

(c) L'amincissement de la densité axonale dans la lésion de SEP.

(d) Les infiltrats denses de macrophages (CD68) délimitent la lésion de la SEP.

(e) De nombreux macrophages chargés de myéline dans la lésion de démyélinisation active.

(f) La phagocytose de la myéline active démontrée par immunohistochimie de la protéine basique de la myéline (MBP).

(g et h) De nombreux lymphocytes T périvasculaires et parenchymateux (g, CD3), y compris de nombreux lymphocytes T cytotoxiques (h, CD8), sont présents dans les lésions actives de la SEP.

(i) Les astrocytes réactifs sont visualisés par immunohistochimie de la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP).

(j) Les oligodendrocytes exprimant le Nogo-A – les cellules productrices de myéline – sont fréquemment observés dans les lésions démyélinisantes actives, mais moins aux stades de lésions chroniques.

(k) Les caractéristiques morphologiques des dommages axonaux précoces comprennent la présence de varicosités et de structures sphéroïdes révélées par l'imprégnation argentique de Bielshowsky.

(l) Les lésions axonales précoces associées à une altération du transport axonal des protéines et des organelles sont détectées par immunohistochimie de la protéine précurseure bêta-amyloïde (APP, flèche).

Source : Merkler Doron. Seilhean Danielle. La sclérose en plaques : historique, épidémiologie et pathogénie. Par Anne-Claire Nonnotte. ELSEVIER. Chapitre 4. Anatomie pathologique de la sclérose en plaques et des maladies apparentées. 08/2019.

b) Classification :

La variabilité de l'aspect des plaques en fonction du stade évolutif a suscité plusieurs propositions de classifications :

❖ *Classification de Bö et Trapp :*

Établie à partir de cas autopsiques, elle repose sur la densité et la distribution des macrophages (7, 8) et distingue trois types de plaques :

- actives, aiguës, dites hypercellulaires dans lesquelles les macrophages sont répartis sur toute la surface de la lésion.
- chroniques actives, dont le centre, hypocellulaire, est déserté par les macrophages qui forment une couronne périphérique hypercellulaire, là où se situe désormais l'activité en bord de plaque.
- chroniques inactives, présence de lésions anciennes, hypocellulaires dépourvues de macrophages.

❖ *Classification de Lassmann et Brück (9, 10) :*

Basée sur des cas biopsiques, et axée sur les lésions les plus précoces, elle insiste sur l'analyse des débris protéiques contenus par les macrophages, trois types de lésions sont distingués:

- actives précoces (*early active*), caractérisées par la présence de macrophages contenant non seulement des débris de protéines structurelles majeures de la myéline telles que la MBP (*Myelin Basic Protein*) mais aussi de protéines dites mineures, dont la dégradation est rapide en moins de 3 jours, telles que la MOG (*Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein*), la CNPase (2',3'-cyclic-nucleotide 3'-phosphodiesterase) ou la MAG (*Myelin-Associated Glycoprotein*).
- actives tardives (*late active*) dans lesquelles les macrophages contiennent des débris de protéines majeures de la myéline dont le temps de dégradation est plus long. Ces débris sont marqués par les anticorps anti-MBP et anti-PLP (*Myelin Proteolipid Protein*), mais ne sont pas marqués par un anticorps anti-MOG.
- inactives, caractérisées par la présence de macrophages. L'immunohistochimie des protéines de la myéline est négative.

Cette classification prend en compte une éventuelle remyélinisation associée :

- une remyélinisation précoce caractérisée par des bouquets d'axones entourés d'une fine gaine de myéline, à proximité de cellules inflammatoires.
- une remyélinisation tardive aboutissant à une « plaque fantôme » ou *shadow plaque*, dans laquelle de nombreux axones, entourés de myéline fine, sont associés à une gliose astrocytaire et de rares macrophages, dépourvus de débris récents.

c) Le consensus de Vienne :

Issu de la réunion organisée à Vienne en 1997, le Consensus de Vienne a tenté une synthèse des classifications respectives de Bö et Trapp et de Lassmann et Brück, analysant l'inflammation et la démyélinisation (11).

Les six combinaisons obtenues sont:

- inflammatoire et démyélinisante.
- inflammatoire, *non* démyélinisante.
- inflammatoire en périphérie (avec un centre hypocellulaire), et démyélinisante.
- inflammatoire en périphérie (avec un centre hypocellulaire), et *non* démyélinisante.
- non inflammatoire, démyélinisante, qui peut se rencontrer dans une lésion sensible au traitement anti-inflammatoire.
- non inflammatoire, *non* démyélinisante, qui correspond à de la substance blanche apparemment normale.

Dans le but de simplifier et d'harmoniser les travaux, Kuhlmann et collaborateurs (**12**) ont proposé une nouvelle synthèse.

- En reprenant les trois grands types de la classification de Bö et Trapp des lésions : actives, inactives et mixtes, selon la distribution des macrophages.

Les lésions actives et mixtes peuvent être subdivisées en lésions démyélinisantes ou post-démyélinisantes.

- En reprenant la classification de Lassmann et Brück, les lésions démyélinisantes peuvent être subdivisées en précoces et tardives, selon la nature des débris protéiques contenus dans les macrophages.

3. Physiopathologie:

Sur le plan physiopathologique (figure 5), la SEP est caractérisée par deux processus physiopathologiques : la démyélinisation et la dégénérescence axonale.

Même si de nos jours, il est admis le rôle d'une dysrégulation immunitaire notamment dans les formes rémittentes, cette hypothèse repose sur plusieurs arguments :

- *Les arguments histologiques* : la SEP est caractérisée par une infiltration de la substance blanche de la moelle épinière par des cellules mononuclées, la nature des cellules mononuclées présentes dans les plaques actives a pu être identifiée par les techniques d'immuno-histochimie, il s'agit de Lymphocytes T (LT), de Lymphocytes B (LB) et de Macrophages au niveau des lésions récentes, de nombreuses cellules présentent des marqueurs d'activation.

En effet, les Astrocytes expriment les molécules HLA de classe II et les (LT) expriment le CD25 (les récepteurs de l'ILK-2).

- *Les arguments biologiques* : la présence dans le LCR de Bandes OligoClonales (BOC) liée à la synthèse intrathécale d'immunoglobulines, ces BOC sont présentes dans 90% des cas de SEP définie cliniquement.

Même si ce profil peut se voir dans d'autres affections, il reste un bon critère diagnostique notamment dans les formes progressives.

- *Les arguments immunogénétiques* : le rapport de la SEP avec le complexe HLA DR2 suggère l'origine auto-immune de cette affection, associée à la notion de mimétisme moléculaire expliquant la réponse immune développée sur un terrain génétique

prédisposé, expliquant la réaction croisée des LT mais aussi des LB avec des antigènes microbiens.

- *Les arguments thérapeutiques* : les thérapeutiques utilisées pour le traitement de fond notamment les interférons B et le copolymère agissent sur la réaction inflammatoire périphérique et ayant prouvé leur rôle dans la prévention de l'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE) et les immunosuppresseurs ont montré une efficacité réelle pour cette affection (13).

A. Une maladie auto-immune, initiée dans le système nerveux central ou en périphérie :

Le système immunitaire adaptatif (lymphocytes T et lymphocytes B) joue un rôle majeur dans l'initiation de la maladie et la survenue des poussées évolutives (14).

Le processus d'activation lymphocytaire est déclenché en réponse à la présentation de l'antigène par des cellules présentatrices d'antigène que sont notamment les cellules dendritiques. Néanmoins, malgré une recherche extensive, cet antigène cible du processus auto-immun, vraisemblablement localisé dans le système nerveux central, et possiblement myélinique, reste encore non identifié (15).

❖ Initiation de la réponse immunitaire : les controverses :

Le site d'initiation de la réponse immunitaire suscite un débat qui n'est pas clos. Cette initiation pourrait se faire de façon intrinsèque (c'est le processus « inside-out ») ou de façon extrinsèque (c'est le processus « outside-in ») (16).

Dans l'hypothèse « inside-out », la survenue d'une lésion tissulaire initiale dans le système nerveux central conduit au relargage d'antigènes du système nerveux central en périphérie, notamment par drainage via les ganglions lymphatiques. Ce relargage antigénique induit une réponse immunitaire pathologique vis-à-vis de ce ou de ces antigènes.

Au contraire, dans l'hypothèse « outside-in », l'évènement déclencheur a lieu en dehors du système nerveux central, possiblement dans le cadre d'un épisode infectieux, conduisant à une réponse immunitaire aberrante vis-à-vis d'un ou de plusieurs antigènes du système nerveux central, possiblement médiée par un mécanisme de mimétisme moléculaire.

Des résultats récents (17) ont montré l'existence, dans la substance blanche en apparence normale de patients décédés de sclérose en plaques, de gonflements myéliniques avec détachement de fragments de myéline (myelin blisters), renforçant peut être l'hypothèse « inside-out ».

Quelle que soit l'issue du débat, ces deux scénarios conduisent à l'entrée des cellules immunitaires dans le système nerveux central, à la constitution de dégâts tissulaires qui vont par un cercle vicieux perpétuer et renforcer la réaction inflammatoire.

Cette entrée des cellules immunitaires dans le système nerveux central en franchissant les barrières isolant le système nerveux central, qu'il s'agisse de la barrière hémato-encéphalique ou de la barrière sang-LCR des veinules méningées.

Parmi les mécanismes moléculaires impliqués dans l'invasion du système nerveux central par les lymphocytes, l'interaction entre la molécule d'adhérence VCAM, localisée sur l'endothélium vasculaire, et l'intégrine $\alpha 4\beta 1$, exprimée par les lymphocytes, est une étape clef du franchissement de la barrière hémato-encéphalique.

Ce mécanisme est impliqué dans l'efficacité, dans les formes rémittentes de sclérose en plaques, du natalizumab, anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine $\alpha 4\beta 1$.

B. Une inflammation impliquant les cellules de l'immunité adaptative et de l'immunité innée :

L'inflammation du système nerveux central est présente à tous les stades de la maladie, mais elle est plus prononcée dans les phases précoces, au sein des lésions focales, associée à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

L'invasion par les lymphocytes T CD4+ est considérée comme une étape initiale du développement de la maladie, avec une prédominance de phénotype Th1 et Th17, alors que les lymphocytes CD8+ prédominent dans les lésions, avec un rôle cytotoxique. Un déficit fonctionnel des lymphocytes T régulateurs pourrait favoriser le développement de cette réaction lymphocytaire T.

Le rôle des lymphocytes B est d'identification plus récente, avec des effets dépendant des anticorps, mais surtout des effets indépendants des anticorps. Ces derniers sont liés au rôle des lymphocytes B dans la production de cytokines et la présentation d'antigène, conduisant à une activation lymphocytaire T.

La démonstration la plus évidente de cet effet indépendant des anticorps est l'efficacité, dans les scléroses en plaques rémittentes, des anticorps anti-CD20, qui ciblent les lymphocytes B (cellules qui expriment le CD20), mais pas les plasmocytes et les plasmoblastes.

En outre, le déficit fonctionnel des lymphocytes T régulateurs stimule les lymphocytes B auto-réactifs, et vice versa, le déficit fonctionnel des lymphocytes B induit une activation du pool de lymphocytes T, renforçant le rôle de l'interaction lymphocytes T- lymphocytes B dans la pathogenèse de la sclérose en plaques.

Outre l'immunité adaptative, la contribution des cellules de l'immunité innée est aussi bien démontrée, avec une invasion de macrophages venus de la périphérie, mais aussi la présence de cellules micro-gliales (macrophages résidents du système nerveux central) dans les lésions focales (18).

Avec l'évolution de la maladie, notamment dans les phases progressives, la réaction immunitaire se modifie, avec une accumulation lente de lymphocytes T et B sans altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Cette inflammation « à bas bruit » est présente dès les stades précoces de la maladie, mais elle augmente avec l'évolution de la maladie et l'âge du patient.

En outre, ces phases progressives sont associées à la survenue d'une activation microgliale diffuse, qu'il est possible de détecter par imagerie en PET scan (19).

C. L'atteinte tissulaire dans la sclérose en plaques :

L'inflammation induit des lésions tissulaires focales (les plaques) et des lésions diffuses.

Les plaques, caractérisées par une démyélinisation segmentaire et une atteinte axonale (transsection, perte axonale), surviennent dans les phases rémittentes de la maladie.

Lors des phases progressives, la topographie se modifie : l'atteinte tissulaire devient diffuse, touchant la substance blanche mais aussi le cortex avec des lésions démyélinisantes sous-piales, une expansion lente de lésions pré-existantes et une neurodégénérescence diffuse au sein de la substance blanche et de la substance grise d'apparence normale (20).

❖ **Destruction axonale par des mécanismes plurifactoriels :**

De façon schématique, on distingue une atteinte axonale aiguë, liée à l'inflammation, qui conduit à la destruction rapide de l'axone, puis du corps cellulaire neuronal, et une atteinte axonale chronique, largement indépendante de l'inflammation et liée à la démyélinisation.

**** Atteinte neuronale aiguë :**

C'est une atteinte neuronale et axonale « directe » médiée par les cellules T CD8 neurotoxiques, ainsi que par la sécrétion, par les macrophages et la microglie, de composés neurotoxiques (*reactive oxygen species* (ROS), glutamate, cytokines et chemokines). Le relargage de fer dans l'espace extracellulaire, lié à la perte oligodendrocytaire, contribue en outre au stress oxydatif dans les lésions actives, avec pour conséquence des altérations fonctionnelles mitochondriales et l'accumulation d'anomalies de l'ADN mitochondrial dans les corps cellulaires neuronaux de la substance grise (21).

**** Atteinte neuronale chronique :**

Les données neuropathologiques, mais aussi les études sur des modèles expérimentaux, ont démontré l'existence d'une atteinte chronique, relativement indépendante de l'inflammation, qui conduit à une mort neuronale retardée des neurones dont les axones ont été partiellement démyélinisés. Plusieurs mécanismes sont identifiés, notamment la redistribution des canaux sodium le long de l'axone (22) et la perte du couplage oligodendrocyte-axone.

La redistribution diffuse des canaux sodium le long de l'axone dénudé est probablement adaptative, elle est délétère, car elle induit, tout au long de la portion démyélinisée de l'axone, des flux entrants de sodium, conduisant, possiblement via l'inversion de l'échangeur sodium-calcium, à une entrée intra-axonale de calcium et à une destruction axonale.

Cette hypothèse a conduit à plusieurs essais thérapeutiques de neuro-protection dans la sclérose en plaques, avec des bloqueurs des canaux sodium (23, 24).

Par le biais d'un couplage métabolique, les cellules oligodendrogiales jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité et dans la survie des axones qu'elles myélinisent. Ces cellules capturent, directement ou indirectement via l'astrocyte, le glucose circulant et le transforment en lactate, qui est transporté de l'oligodendrocyte à l'axone par des transporteurs spécifiques, et permet la production d'ATP dans l'axone (25, 26).

La perte des contacts entre l'oligodendrocyte et l'axone lors de la démyélinisation fait disparaître ce couplage métabolique, générant une axonopathie métabolique avec déficit énergétique à l'origine d'une atteinte axonale irréversible.

Figure 2. Mécanismes physiopathologiques dans la sclérose en plaques.

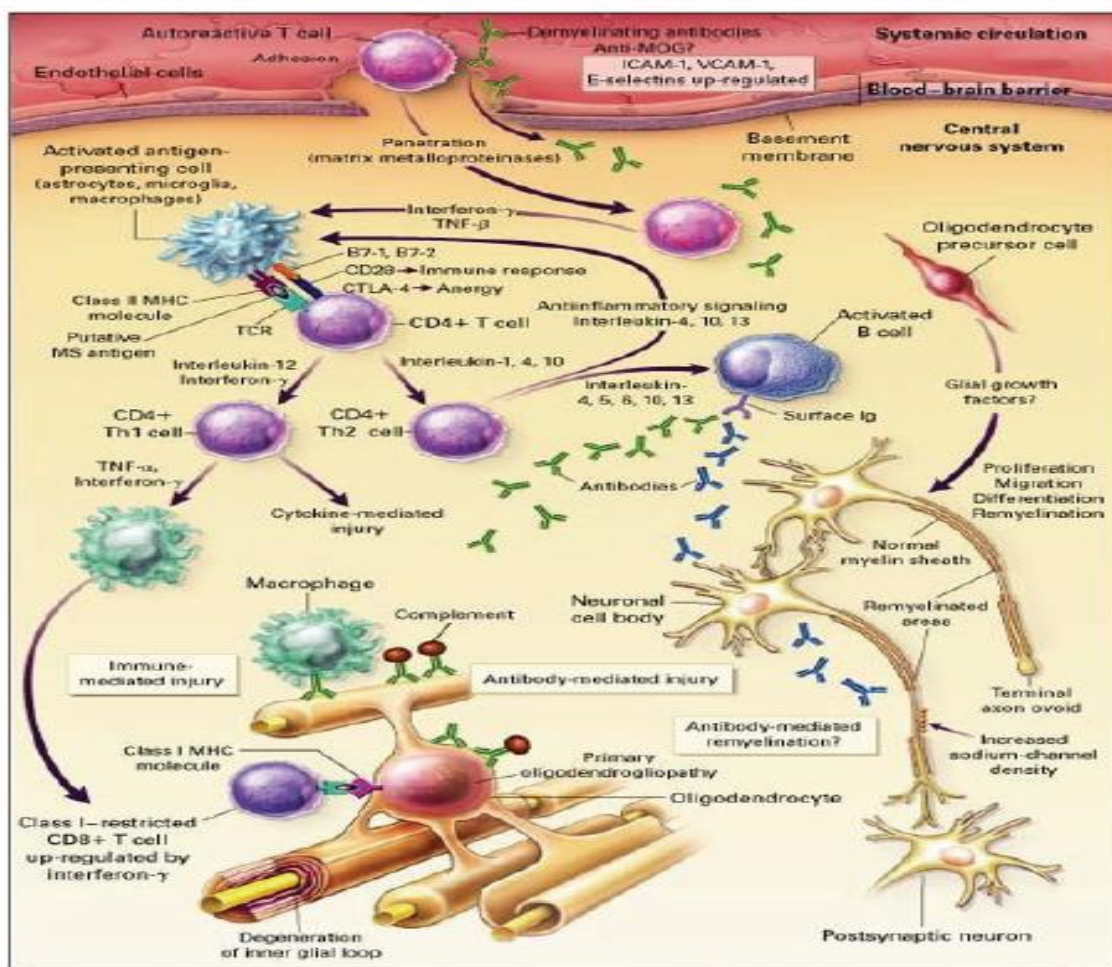


Figure 05 : Physiopathologie de la SEP, source : Noseworthy JH , Lucchinetti C, Rodriguez M et al. Multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000;343(13):938-52.

❖ *Différentes étapes de la pathogénie de la SEP :*

De nombreux arguments en faveur de l'origine auto-immune de la SEP ont été apportés grâce aux travaux sur des modèles animaux de la SEP notamment l'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE), suivant une cascade de réactions :

➤ *Initiation périphérique de la réponse auto-immune et la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE):*

La stimulation des cellules T en périphérie serait la première étape indispensable dans la physiopathologie de la SEP, les cellules immunitaires non activées sont incapables de pénétrer la BHE, tandis ce que cela devient possible pour les Lymphocytes T activés (LT).

Ce passage nécessite l'expression de certaines molécules d'adhésion cellulaires telles que les sélectines, les intégrines, ICAM-1, VCAM-1, l'expression de ces molécules d'adhésion par les cellules immunitaires auto-réactives permettrait leur fixation à la surface endothéliale en présence de signaux chimiotactiques.

Les cellules T activées franchiraient également la membrane basale grâce à l'expression de métallo-protéases et atteindraient le système nerveux central (SNC).

Une des théories de l'initiation de la réponse immunitaire est la théorie de mimétisme moléculaire développée sur un terrain génétiquement prédisposé. Il a été montré que les LT anti protéine basale de la myéline (PBM) peuvent être stimulées par des peptides provenant d'agents exogènes, partageant quelques acides aminés avec la protéine basale de la myéline. En effet, des anticorps anti antigènes de la myéline et des LT spécifiques de composants myéliniques ont été retrouvés dans le sang et le LCR et les lésions des patients atteints de SEP, ce mimétisme moléculaire peut expliquer les réactions croisées des LT mais aussi des Lymphocytes B (LB) avec des antigènes microbiens.

De nombreux antigènes myéliniques ont été étudiés : la PBM, PLP (protéolipidique), la glycoprotéine oligodendrogliale de la myéline (MOG) et la glycoprotéine associée à la myéline (MAG).

D'autres protéines virales peuvent contribuer à l'activation des cellules LT, si elles sont des super antigènes capables d'activer de manière poly-clonale les cellules LT, ces super antigènes se fixent aux molécules CMH II.

Cette fixation induit la prolifération des cellules LT, et elle entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires l'ILK-2, l'IFN- γ et le TNF- α .

Les auto-antigènes sont capables de supprimer la tolérance des cellules TCD4+ envers les auto-antigènes. Ce défaut de régulation autoriserait les cellules immunitaires de provoquer une réponse inflammatoire dans le SNC favorisant ainsi l'attaque de la myéline (27, 28, 29).

➤ *Développement de l'auto-immunité dans le Système Nerveux Central (SNC) :*

Après leur migration, les LT sont une nouvelle fois activées par les cellules présentatrices d'antigènes locales (les Astrocytes, les cellules micro-gliales ou les macrophages) et passent dans le parenchyme cérébral. Cette présentation se fait en réponse à la production de cytokines, particulièrement l'ILK-2 et l'IFN- γ par les LT stimulées qui ont traversé la BHE (30).

L'interaction du récepteur spécifique des lymphocytes T (TCR) de l'auto antigène de la myéline et du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) sur les cellules présentatrices d'antigènes forme un complexe tri moléculaire induisant la prolifération et la différenciation des LT naïfs CD4+ en deux sous ensembles (31).

Selon les cytokines qu'elles produisent on retrouve:

*Les LTH1 qui produisent les cytokines pro inflammatoires telles que l'IFN- γ , l'ILF2 qui stimulent l'immunité à médiation cellulaire en activant les cellules phagocytaires et les monocytes favorisant aussi la production d'autres cytokines pro inflammatoires comme l'IL-1 et le TNF- α et des toxines.

Elles permettent aussi la prolifération des LTCD8+ et l'expression de molécules du CMH1 sur les cellules gliales et les neurones. Les cytokines pro-inflammatoires changent la perméabilité de la BHE ce qui permet l'infiltration d'autres cellules immunitaires dans le SNC et amplifient la réaction inflammatoire.

*Les LTH2 produisent des cytokines anti inflammatoires: IL-4, IL-6, IL-10...qui joueraient un rôle dans la phase de rémission en inhibant la voie LTH1, en plus, elles stimulent l'immunité

humorale en favorisant la différenciation des LB en plasmocytes, la synthèse des anticorps et l'activation du complément.

Au cours de la SEP la dominance va vers la réponse TH1 que TH2 (32).

✓ **La démyélinisation :**

L'implication de l'auto-immunité dans la SEP est bien établie de nos jours notamment grâce aux similitudes avec l'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE) (modèle animal), par immunisation de souris, caractérisé par une inflammation et d'une réponse auto-immune (33), la démyélinisation était corrélée au nombre de cellules monocytaires lors de la SEP.

La myéline n'exprime pas les molécules CMH type I et II, ce sont les LTCD4 et les microglies qui jouent un rôle majeur mais indirect en stimulant les macrophages et la microglie à phagocyter la gaine de myéline en se fixant au fragment FC des anticorps et du complément, les anticorps pourraient agir également par un mécanisme direct en activant le complément ou par opsonisation comme cela a été montré avec des Anticorps anti-Myelin-Associated Glycoprotein (AC anti-MAG) et des Anticorps anti- Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (AC anti-MOG).

✓ **Les lésions axonales secondaires à l'inflammation :**

L'atteinte axonale est appréhendée maintenant comme l'élément pronostique majeur de la maladie puisqu'il est admis qu'elle est à l'origine de la persistance et la progression du handicap.

Une souffrance axonale a été mise en évidence par l'expression de la protéine précurseur de l'amyloïde APP, marqueur de la détérioration axonale au sein de lésions actives aiguës de la SEP et qu'elles étaient moins nombreuses que dans les lésions actives chroniques (34) et qui ont rapporté aussi des images analogues mais en petit nombre sur de la substance blanche d'allure normale.

Une corrélation a été établie entre la présence de lésions inflammatoires et celles de lésions axonales suggérant que l'inflammation pouvait contribuer directement aux lésions axonales avec une implication de substances pro inflammatoires comme le monoxyde d'azote (NO), le glutamate, et les cytokines libérées par des cellules micro gliales activées (35), par ailleurs les LTCD8+ participeraient également aux lésions axonales, sachant qu'à l'état physiologique les LTCD8 ne peuvent attaquer l'axone sans surexpression du CMH I, en revanche au sein des plaques de démyélinisation le bloc de conduction pourrait induire une surexpression de CMH I et permettre l'attaque directe de l'axone par les LTCD8.

Cependant, des aspects de transection axonale ont été observés également dans des lésions chroniques dépourvues de cellules inflammatoires ce qui suggère que les deux processus sont indépendants, la perte axonale dans les lésions non inflammatoires peut être due à un défaut de la synthèse de myéline secondaire à une déficience au niveau des cellules gliales et des oligodendrocytes (36).

✓ **Conséquences de la Démyélinisation :**

Il en résulte bien sur un blocage de la conduction saltatoire au niveau des nœuds de Ranvier, un réarrangement de l'expression des canaux sodiques et potassiques permettant un rétablissement temporaire de la transmission nerveuse mais la vitesse de conduction est ralentie, et la mise en contact des axones démyélinisés les uns aux autres est à l'origine d'un phénomène d'ephapses à l'origine de décharges spontanées expliquant les symptômes sensitifs, enfin, cette démyélinisation fragilise l'architecture axonale et la rend vulnérable à l'action des lymphocytes et des cellules micro-gliales (36).

✓ **La remyélinisation :**

Permet la restauration des propriétés de la conduction et préserve les axones (dont les atteintes sont irréversibles), elle dépend de la présence des oligodendrocytes au sein des lésions, cette remyélinisation échoue parfois malgré la présence de plusieurs facteurs, certaines lésions peuvent se démyéliniser complètement conduisant à la formation de plaques fantômes ou Shadow plaques, la démyélinisation est irréversible dans le cas d'une lésion axonale, car elle dépend de l'intégrité des molécules d'adhérence axo-gliale telles que la neurofascine, contactin 1 et 2 indispensables à l'interaction entre axone et oligodendrocytes, un processus qui aboutit à la formation de la myéline, paradoxalement une réponse inflammatoire (libération de facteurs neurotrophiques) est nécessaire pour promouvoir la remyélinisation. En effet, cette dernière se produit habituellement dans des zones inflammatoires actives et parallèlement avec le processus lésionnel, de plus l'épuisement des macrophages rendent la démyélinisation déficiente (37).

✓ **L'oligodendropathie primaire :**

Certains auteurs évoquent le rôle primaire de l'apoptose des oligodendrocytes chez des patients avec une SEP dont la substance blanche est d'apparence normale, ceci contraste avec l'hypothèse selon laquelle l'inflammation serait un événement primaire dans la SEP et que toute cette auto-immunité serait la réponse secondaire à l'apoptose massive des oligodendrocytes (33) causée par l'augmentation extra cellulaire du taux de glutamate (amélioration du modèle animal EAE sous memantine antagoniste des récepteurs NMDA (38).

✓ **L'axonopathie primaire et la démyélinisation secondaire :**

L'atteinte axonale peut être l'événement primaire lors d'une SEP et la démyélinisation peut en être une conséquence, et dans les atteintes axonales, la cible la plus probable serait le nœud de Ranvier, générateur du potentiel d'action où des anticorps se fixeraient sur des structures membranaires avec un mécanisme dépendant du complément, des LTCD8...(39). Cette hypothèse est confortée par les travaux de Derffus et al. (40) menés sur les molécules d'adhérence axo-gliale en identifiant deux molécules: contactin 2 et la neurofascine comme nouvelles cibles des cellules immunocompétentes dans les lésions axonales de la SEP.

➤ *Atteinte de la substance grise dans la SEP :*

Les lésions de la substance grise ont longtemps été sous-estimées dans la SEP car elles peuvent facilement échapper aux méthodes d'imagerie cérébrale conventionnelle, comme à une analyse neuropathologique uniquement basée sur l'examen macroscopique et les colorations standards. Leur détection a été rendue plus facile, en imagerie par résonance magnétique (IRM) avec l'utilisation des techniques d'inversion-récupération FLAIR, et surtout DIR (*Double Inversion Recovery*), et en neuropathologie par l'immunohistochimie des protéines de la myéline MBP ou PLP (41, 42, 43).

Il s'avère ainsi que la démyélinisation corticale est déjà présente aux stades précoces de la maladie (44, 45, 46, 47).

La perte myélinique s'accompagne d'une raréfaction neuronale, de transsections des neurites, d'atrophie dendritique et de raréfactions synaptiques qui peuvent s'étendre au-delà de la zone démyélinisée, dans le cortex d'apparence normale (48, 49, 50, 51, 52).

Toutes les régions corticales peuvent être concernées, et les plaques sont de taille et de disposition variables avec des conséquences fonctionnelles différentes (53, 54, 55, 56).

Afin d'en distinguer les principaux types, plusieurs classifications ont été proposées, sur la base de leur distribution, analysée en imagerie et en neuropathologie, in vivo et en post-mortem (57, 58, 48).

La classification de Peterson et collaborateurs la plus utilisée, et définit quatre types de plaques corticales :

- **type 1** : les lésions dites « leucocorticales » se développant dans les couches profondes du cortex et contiguës à des lésions de la substance blanche sous-jacente.
- **type 2** : les plaques, dites « intra-corticales », de petite taille, le plus souvent périvasculaires, limitées au cortex, épargnant les régions sous-piales et la substance blanche.
- **type 3** : les plaques s'étendent de la surface sous-piale jusqu'aux couches moyennes (III et IV) du cortex.
- **type 4** : les plaques s'étendent sur toute la hauteur du cortex.

IV. ASPECT CLINIQUE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

1) Introduction :

Le tableau clinique de la SEP est très hétérogène, elle est caractérisée par une variété topographique de signes et de symptômes neurologiques.

Cette hétérogénéité est liée à la dissémination temporo-spatiale des lésions, qui est l'élément clé du diagnostic de la maladie, ces lésions sont la conséquence d'une destruction par le système immunitaire du système nerveux central, touchant à la fois la myéline (processus démyélinisant) mais aussi, dès le début de la maladie, les axones (processus lésionnel plus ou moins neurodégénératif, responsable d'une diminution du calibre axonal et de section de l'axone).

Le mode d'entrée peut être mono-symptomatique (45% des cas) (1), c'est le cas de la névrite optique, ou plutôt poly symptomatique (55% des cas), rarement alarmant.

La SEP peut se manifester par :

- Des signes sensitifs (objectifs ou subjectifs).
- Des troubles visuels et oculomoteurs.
- Des troubles moteurs et vésico-sphinctériens
- Des troubles de l'équilibre.

Les plaques ainsi formées empêchent les fibres nerveuses atteintes de conduire normalement l'influx nerveux, ce qui entraîne des troubles neurologiques d'intensité et de localisation très variables, en fonction de la zone touchée.

La maladie se manifeste sous forme de poussées de courte durée, suivies d'une régression des signes dans environ 85 % des cas (c'est la forme Récurrente-Rémittente). Dans 15% des cas, la maladie est d'emblée progressive et s'aggrave sans discontinuité.

Les signes neurologiques révélateurs de la première poussée sont variés et sont en relation avec la zone du système nerveux central touchée.

On peut voir des symptômes classiques (la névrite optique rétro-bulbaire) ou fréquents et des symptômes sans spécificité à la SEP (troubles moteurs et d'équilibre...) et enfin des symptômes difficiles à mettre en évidence et moins reconnus tant par les médecins que par le grand public (fatigue chronique, troubles cognitifs) et des signes initiaux rarement évocateurs de la SEP: une atteinte isolée des nerfs crâniens, des crises d'épilepsie, des troubles phasiques, des mouvements involontaires... rares au début de la maladie.

Trois symptômes sont fréquemment retrouvés dans la Sclérose en Plaques et peuvent survenir en dehors des poussées; ceux-ci s'expliquent par des phénomènes résultant de l'atteinte de la gaine de myéline.

* Le premier est le symptôme *d'Uhthoff*, c'est une aggravation des symptômes de la maladie lors de l'augmentation de la température corporelle (par exemple lors d'un effort physique ou d'un bain chaud). Ce symptôme est essentiellement du au phénomène de ralentissement de la conduction nerveuse aggravée par la chaleur (2).

Les paresthésies continues (33 % des cas) sont un ensemble de signes sensitifs à type de fourmillements, d'engourdissements, de picotements, de sensations de peau cartonnée et d'impression d'être pris dans un étau ou un corset (3).

* Le signe de *Lhermitte* est le dernier symptôme fréquent lié à l'atteinte de la myéline, c'est une sensation caractérisée par une décharge électrique brève le long de la colonne vertébrale et des membres inférieurs. Elle est déclenchée par la flexion de la nuque en avant.

Ce signe est dû à la démyélinisation au niveau de la moelle épinière cervicale.

**Les troubles visuels* sont observés dans 20 à 25 % des cas, généralement sous la forme d'une névrite optique rétrobulbaire (NORB), traduisant une atteinte du nerf optique (4). Le patient rapporte une perte de vision, tandis que l'examen ophtalmologique ne révèle aucune anomalie visible, ce qui constitue une caractéristique de ce tableau. Bien que suggestive, cette présentation n'est pas toujours synonyme de la sclérose en plaques ; elle peut toutefois en être la manifestation inaugurale dans un tiers des cas (5).

2) Description des symptômes:

A. Le tableau clinique des formes rémittentes :

❖ Les différents tableaux inauguraux :

Les symptômes neurologiques chez les patients dont le diagnostic de premier événement démyélinisant est posé sont très variables, du fait d'une topographie différente des lésions au niveau du système nerveux central.

Ces symptômes peuvent être isolés ou en combinaison, sur un mode aigu ou progressif (figure 6). Deux tiers des patients répondent aux critères clinico-radiologiques de la sclérose en plaques (6).

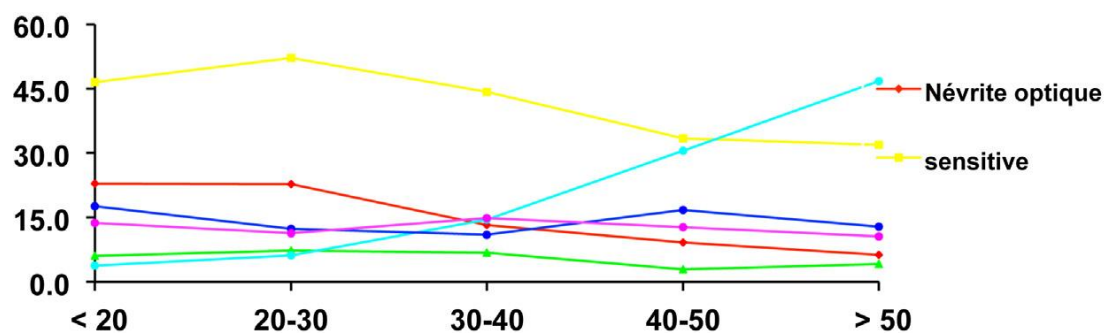


Figure 6 : Fréquence des symptômes inauguraux en fonction de l'âge au diagnostic

Source : Dr Lebrun-Frénay 2017 (6).

Dans les principales cohortes, l'âge moyen de début des symptômes est de 30 ans avec un sex-ratio de 3/1 (7).

Certains symptômes sont typiques du diagnostic de SEP (signe de Lhermitte, ophtalmoplégie internucléaire).

Les syndromes évocateurs de première poussée sont la myélite partielle, essentiellement sensitive, la neuropathie optique inflammatoire et l'atteinte du tronc cérébral (diplopie, syndrome vestibulaire central).

D'autres symptômes sont rarement isolés mais accompagnent plutôt d'autres manifestations : une diminution de la sensibilité, des douleurs neuropathiques, des troubles vésicosphinctériens avec des urgences ou des épisodes de rétention, des troubles sexuels, des modifications de l'humeur ou des épisodes dépressifs, une intolérance à la chaleur (phénomène d'Uhthoff), des troubles cognitifs ou d'autres manifestations encore plus rares (tableau 1).

Dans les formes d'emblée progressives, l'âge moyen est plus tardif (38,5 ans), le sex-ratio tend vers 1 (1,3/1) et la progression du handicap est volontiers plus rapide (8).

Malgré la présentation initiale qui paraît focale (névrite optique, fibres longues, atteinte du tronc cérébral), beaucoup de patients présentent dès le premier événement clinique une atteinte cognitive détectable, témoignant du caractère diffus de la maladie (9, 10). Dans plus de 50 % des cas, il est possible de documenter une atteinte multifocale (tableau 2).

Fréquences des symptômes inauguraux isolés de la sclérose en plaques.

Très fréquents	Fréquents mais non spécifiques	Rares
Névrite optique	Diplopie	Déficit cognitif isolé
Déficit moteur	Vertiges	Accès psychotique
Paresthésies	Néuralgie trigémineé	Paralysie faciale
Ataxie	Syndrome des jambes sans repos	Troubles de la déglutition
Fatigue	Céphalées	Surdité
Troubles urinaires	Dépression	Dystonie
Douleurs		Épilepsie

Source : Dr Lebrun-Fréney.

Tableau 01 : Fréquences des symptômes inauguraux isolés de la SEP
Source : Dr Lebrun-Fréney 2017

Distribution des patients (%) selon les symptômes initiaux en fonction du début aigu ou progressif de la maladie

	Début de la maladie (%)	
	Par poussée	Progressif
Pyramidal	32	54
Cérébelleux	16	23
Tronc cérébral	24	7
Sensitif	48	32
Visuel	26	17

Source : Dr Lebrun-Fréney.

Tableau 02 : Distribution des patients en % selon les symptômes initiaux en fonction du début aigu ou progressif de la maladie. Source : Dr Lebrun-Fréney 2017

❖ Les tableaux cliniques atypiques :

Le caractère peu fréquent ou atypique du premier symptôme doit faire remettre en cause le diagnostic de premier événement démyélinisant (11).

Il existe des listes de drapeaux rouges démographiques comme l'âge (< 12 ans ou > 50 ans) ou l'ethnie (Afrique, Asie, Polynésie) qui ne sont pas exclusifs mais doivent faire réaliser un bilan plus exhaustif.

Après les antécédents médicaux, l'examen somatique est obligatoire et la présence de signes cutanés (livedo, xanthomes), ou d'une autre atteinte viscérale (hépatique, rénale, cardiaque), une fièvre ou un méningisme doivent faire évoquer une alternative au diagnostic de démyélinisation (12).

Il faut insister sur les caractéristiques des symptômes : une névrite optique bilatérale, indolore, non fluctuante, prolongée ou très sévère doit faire rechercher une autre cause d'atteinte visuelle notamment une aquaporinopathie (13).

Pour les atteintes médullaires, un début suraigu, une myélite transverse complète, une rétention aiguë d'urine, un syndrome de la queue de cheval sont des tableaux qui évoquent un autre diagnostic que celui d'une myélite partielle typique de SEP.

Ces symptômes atypiques sont évocateurs soit d'une maladie non inflammatoire, soit d'une encéphalomyélite aiguë disséminée (14).

❖ Les tableaux cliniques typiques :

a) **La Névrite optique et SEP :**

Les névrites optiques sont étroitement associées à la sclérose en plaques puisqu'elles révèlent la maladie dans 25 % des cas; 30 % des patients ayant présenté une Névrite Optique Inflammatoire (NOI) inaugurale auront développé une SEP cliniquement définie cinq ans plus tard, cette proportion atteignant 50 % avec un suivi de 15 ans. Enfin, 75 % des patients suivis pour une SEP ont présenté une NOI au cours de leur vie (15).

Toutes les névrites optiques ne sont pas liées à la SEP (tableau 3) et toutes les baisses de l'acuité visuelle survenant chez les patients suivis pour SEP ne sont pas des névrites optiques.

Le diagnostic de NOI est clinique; le pronostic visuel est bon mais dépend de l'étiologie, et le bilan impose de rechercher une cause spécifique; l'IRM cérébrale tient une place importante puisque, chez un patient présentant une NOI, la présence d'hypersignaux (ZHS) T2 fait passer les risques de SEP à 15 ans de 23 % en l'absence de ZHS à 72 % s'il existe un ou plusieurs de ces hypersignaux.

Étiologies des névrites optiques de l'adulte.

Affections démyélinisantes +++ SEP, Devic, syndromes associés aux Ac anti-MOG Maladies inflammatoires : BBS, Lupus, PAN, Sjögren Inflammations orbitaires idiopathiques ou spécifiques Uvéites Étiologies postvaccinales Causes infectieuses et para-infectieuses : bactériennes (syphilis, tuberculose, Lyme, bartonellose, etc.), virales, mycoses Idiopathiques

BBS : sarcoidose ; PAN : périartérite noueuse ; MOG : *myelin oligodendrocyte glycoprotein*.

Source : Dr C. Vignal-Clermont.

Tableau 03 : Les étiologies des Névrites Optiques de l'adulte.

Source : Dr C. Vignal-Clermont 2017

Sur le plan épidémiologique, Les NOI sont la cause la plus fréquente de la baisse de l'acuité visuelle (BAV) d'origine neurologique chez les patients de moins de 50 ans.

Leur incidence annuelle est variable, de 0,94 à 2,18 cas pour 100 000 habitants par an. Les sujets jeunes de 20 à 49 ans sont les plus concernés et les femmes sont affectées trois fois plus que les hommes.

La NOI liée à la SEP réalise un tableau typique (tableau 4) avec une baisse de l'acuité visuelle (BAV) unilatérale douloureuse, rapidement progressive, s'installant en 48 à 72 heures.

Elle peut aller d'un simple flou sans BAV à l'absence complète de perception lumineuse (3 % des patients de l'Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)). Chez l'enfant, les formes bilatérales ne sont pas exceptionnelles.

La douleur accompagne ou précède (40 % des cas) la BAV, absente chez 10 % des patients, localisée en périorbitaire ou rétrobulbaire, d'intensité variable, et généralement accentuée par les mouvements oculaires. Elle serait le résultat de la proximité de la gaine du nerf optique enflammé et de l'anneau de Zinn sur lequel s'insèrent les muscles oculomoteurs.

Signes cliniques et symptômes des neuropathies optiques inflammatoires typiques et atypiques ^a.

Névrite optique	Typique	Atypique
Âge	Adulte jeune	50 ans et < 12 ans
Mode d'installation	Rapidement progressif	Brutal, ou progressif sur plus de 2 semaines
Origine ethnique	Caucasien	Africain, indien
Latéralité	Unilatéral avec DPAR du côté atteint	Bilatéral ou rapidement séquentiel
Douleur	Péri- et rétrobulbaire	Indolore
Vision initiale et évolution	Baisse d'acuité visuelle modérée, récupération visuelle	Absence de PL. Absence de récupération. Récidives multiples
Fond d'œil	Normal ou OP modéré	OP volumineux, exsudats, hémorragies multiples, aspect de neurorétinite
Autre		Antécédent de néoplasie, histoire familiale de neuropathie

OP : œdème papillaire ; PL : perception lumineuse.

^a Les NOI typiques sont souvent associées à la SEP. L'existence d'atypies cliniques constitue un « drapeau rouge » qui doit faire évoquer une NOI spécifique (Devic, sarcoidose, infection, etc.), une neuropathie optique d'un autre mécanisme (vasculaire, compressif, héréditaire, etc.) ou une autre cause de baisse visuelle (atteinte rétinienne).

Source : Dr C. Vignal-Clermont.

Tableau 4 : Signes cliniques et symptômes des neuropathies optiques inflammatoires typiques et atypiques.

Source : Dr C. Vignal-Clermont 2017

Dans le cadre du bilan ophtalmologique (16), on doit réaliser et explorer les éléments suivants :

➤ **La vision des couleurs :**

Elle peut être explorée par un album d'Ishihara qui peut montrer une désaturation des couleurs du côté atteint (88 % des patients inclus dans l'ONTT).

➤ **Le champ visuel :**

Il est au mieux étudié en périmétrie statique automatisée utilisant une technique de seuil (Humphrey SITA standard ou Octopus G2).

Tous les déficits peuvent être retrouvés (déficit diffus, scotomes centraux, paracentraux, arciformes, etc.) avec une diminution variable des seuils dans l'intégralité des 24 ou 30 degrés centraux, confirmant qu'il n'y a pas de groupe de fibres visuelles plus vulnérable que d'autres au regard de l'inflammation (figure 7).

➤ **La tomographie par cohérence optique ou OCT :**

Elle permet de mesurer l'épaisseur de la couche des fibres ganglionnaires péripapillaires non myélinisées (RNFL) ou du complexe ganglionnaire (couches des fibres ganglionnaires (RNFL) et des cellules ganglionnaires (GCL) et la couche plexiforme interne (IP); cette mesure peut être couplée à celle du volume maculaire dont 34 % est constitué de cellules ganglionnaires (figures 7 et figures 8 a, b, c, d, e, f).

L'OCT n'a pas d'intérêt dans le diagnostic de NOI mais peut objectiver un déficit en fibres optiques asymptomatique controlatéral (17, 18).

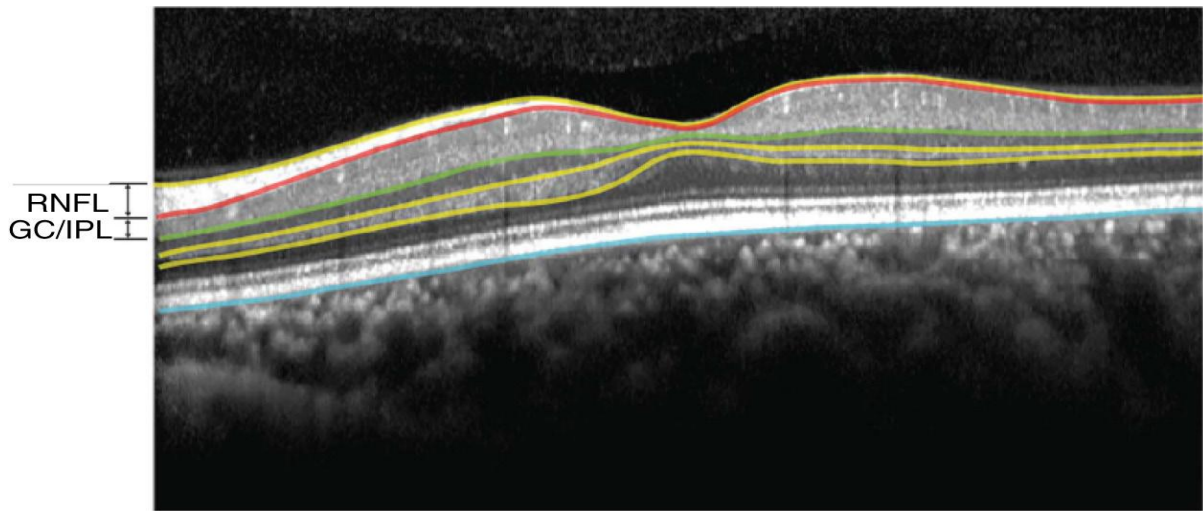


Figure 7. Coupe OCT normale passant par la macula et individualisant la couche des fibres ganglionnaires (RNFL) et le complexe ganglionnaire comprenant les cellules ganglionnaires (GC) et la plexiforme interne (IPL). Source : collection personnelle C. Vignal-Clermont 2017. (6)

a



Figure 8. (a) Névrite optique gauche. Au stade initial, l'acuité visuelle est inférieure à 1/10 : la papille est normocolorée et oedémateuse (a) Source : collection personnelle C. Vignal-Clermont 2017. (6)

b

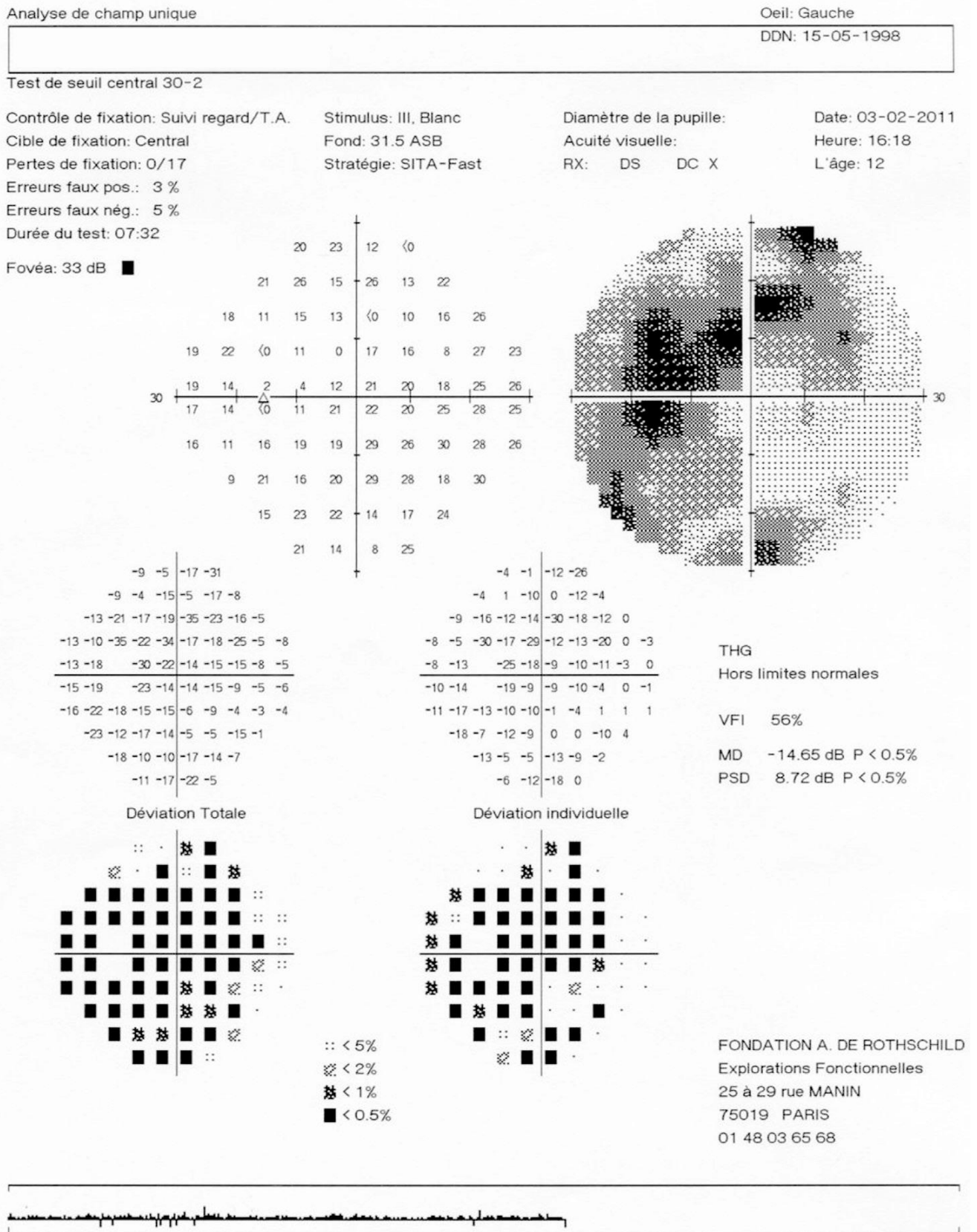


Figure 8. (b) Névrite optique gauche. Au stade initial, l'acuité visuelle est inférieure à 1/10 : le champ visuel automatique (b) Source : Dr C. Vignal-Clermont 2017 (6).

C

Figure 8. (c) Névrite optique gauche. Au stade initial, l'acuité visuelle est inférieure à 1/10 : Humphrey 30° montre un déficit diffus avec un abaissement du seuil fovéal à 33 dB, et l'OCT RNFL (c) retrouve un discret épaissement. Source : collection personnelle C. Vignal-Clermont. Source : collection personnelle C. Vignal-Clermont 2017. (6)

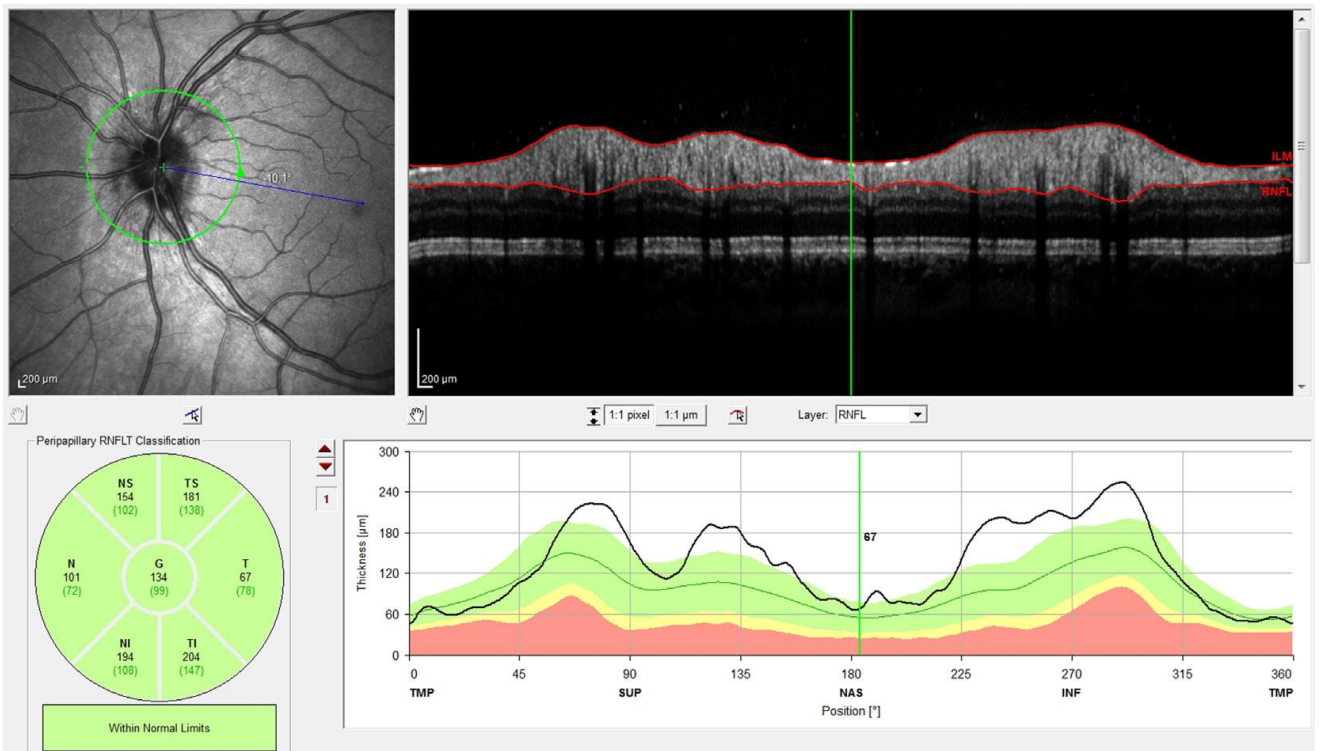
d

Figure 8. (d) Névrite optique gauche. Au stade initial, l'acuité visuelle est inférieure à 1/10 : Quatre mois plus tard, l'acuité visuelle s'est améliorée à 9/10, la papille est pâle (d). Source : collection personnelle C. Vignal-Clermont 2017. (6)

e

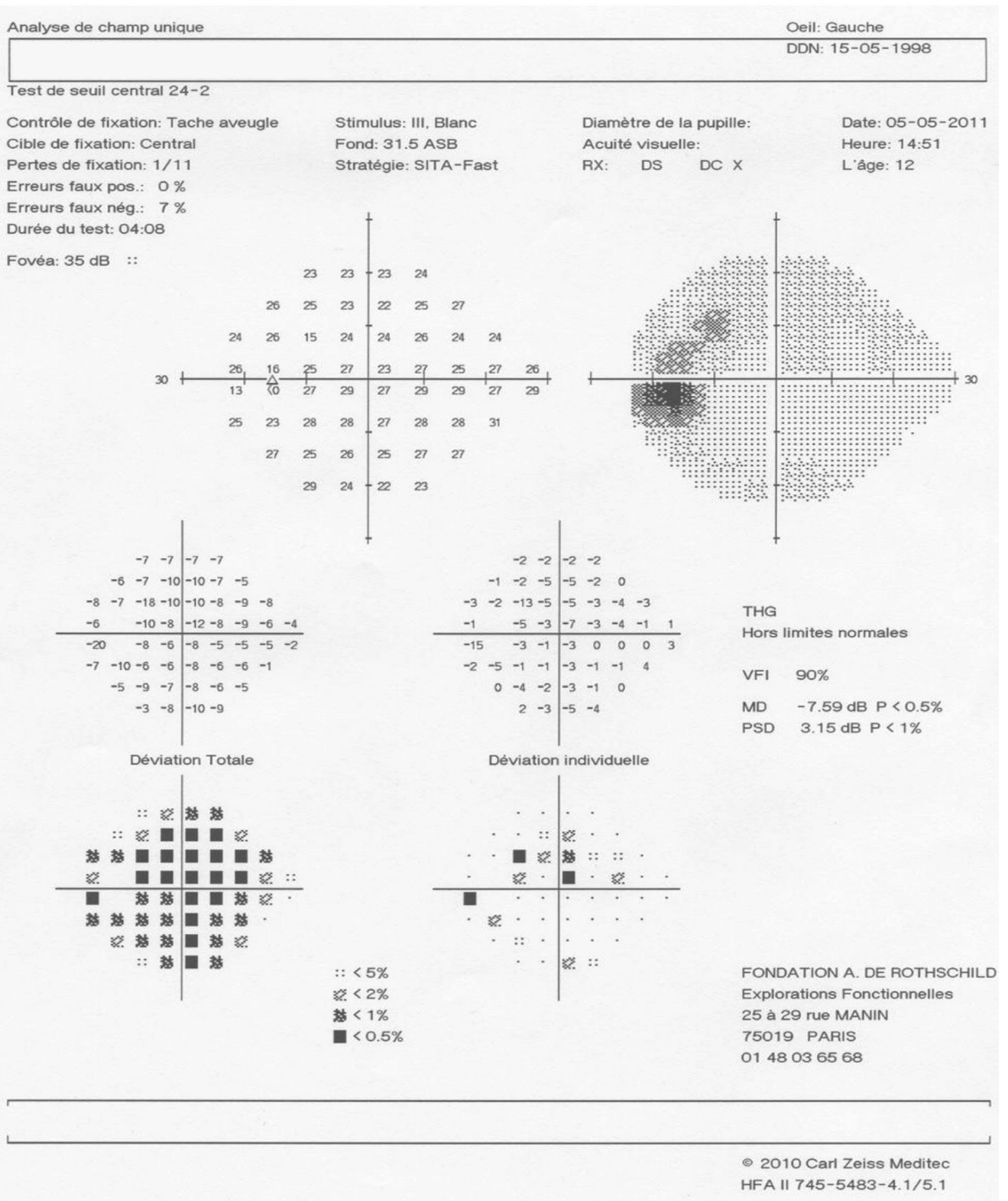


Figure 8. (e) Névrite optique gauche. Au stade initial, l'acuité visuelle est inférieure à 1/10 : Quatre mois plus tard, le champ visuel (e) s'est amélioré. Source : collection personnelle C. Vignal-Clermont 2017. (6)

f

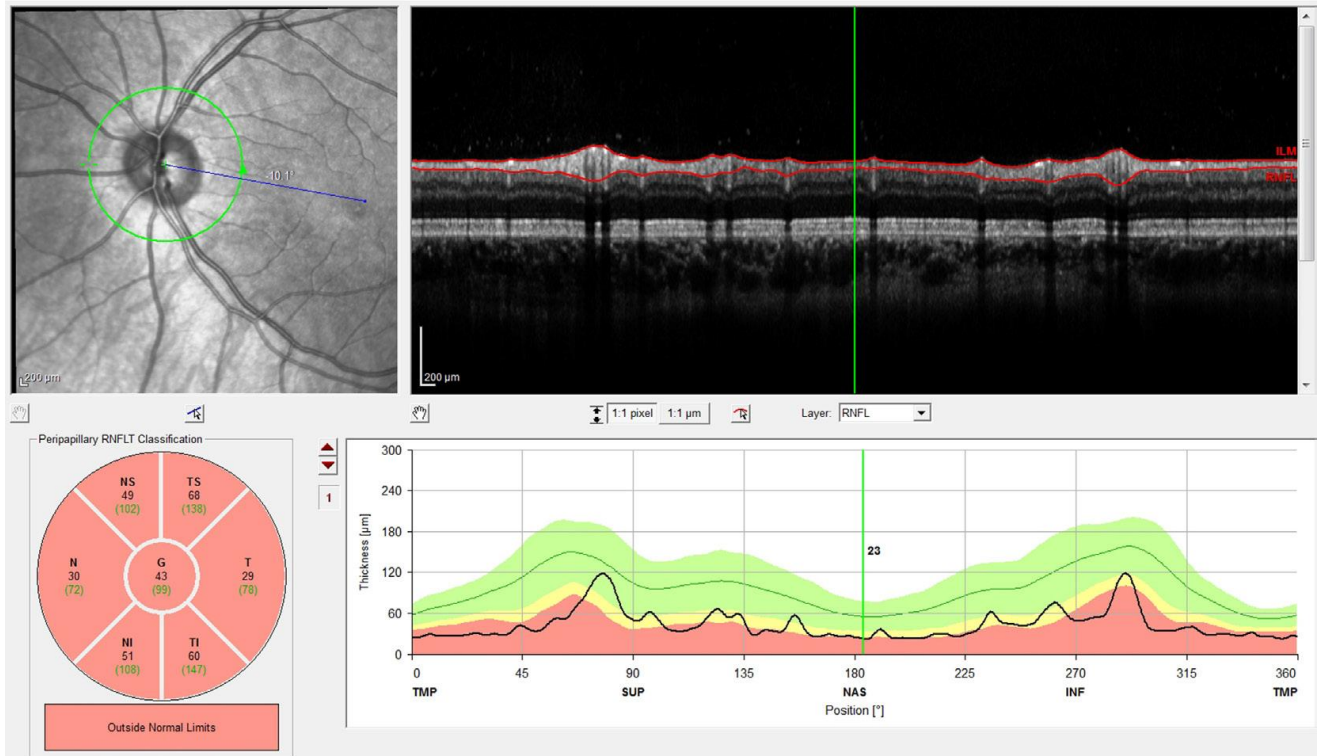


Figure 8. (f) Névrite optique gauche. Au stade initial, l'acuité visuelle est inférieure à 1/10 : Quatre mois plus tard, l'OCT (f) retrouve une perte en fibres ganglionnaires péripapillaires. Source : collection personnelle C. Vignal-Clermont 2017. (6)

➤ **Les potentiels évoqués visuels (PEV) :**

Ils retrouvent un allongement de la latence et/ou une diminution de l'amplitude de l'onde P100. Leur intérêt réside surtout dans le dépistage d'une atteinte peu ou pas symptomatique. La sensibilité aux contrastes est un test très sensible mais non spécifique de neuropathie optique. Elle est précocement altérée, elle n'a pas d'intérêt dans le diagnostic positif, mais constitue un argument supplémentaire en cas de NOI passée inaperçue ou encore dans le dépistage de l'œil asymptomatique.

➤ **L'IRM :**

L'IRM orbito-cérébrale est l'examen clé dans le diagnostic et le bilan des NOI. Elle doit comporter des images cérébrales sans et avec injection de gadolinium à la recherche de zones d'hypersignaux et des clichés orbitaires en coupes fines sans et avec injection de gadolinium et suppression du signal de la graisse, qui permettent d'éliminer les autres mécanismes de neuropathie optique, comme une compression et de visualiser la taille et la localisation de l'hypersignal.

La douleur ressentie au cours de la NOI disparaît en quelques jours. La récupération visuelle est assez bonne, indépendante du traitement, et le seul élément pronostique est la profondeur de la BAV initiale.

La récupération spontanée commence après 15 jours, elle est presque complète entre quatre et six semaines mais peut se prolonger sur six mois à un an. Des récurrences peuvent survenir sur l'œil atteint ou sur l'autre œil.

L'absence de récupération visuelle doit faire évoquer une étiologie autre que la SEP, principalement une compression, une granulomatose et une neuromyéélite optique de Devic. L'acuité visuelle serait moins bonne chez les patients ayant développé une SEP que dans les NOI isolées.

b) La Myélite :

La sclérose en plaques fait partie des étiologies de myélopathies les plus étudiées (19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26). Une myélopathie est caractérisée par un syndrome sous-lésionnel avec atteinte des voies longues se manifestant par un déficit moteur et/ ou sensitif qui peut concerner les quatre membres en épargnant la face, et/ou des troubles sphinctériens, et/ou des signes dysautonomiques.

L'atteinte radiculaire définit le syndrome lésionnel. Le syndrome rachidien associe des douleurs à la mobilisation des épineuses et/ou des contractures des muscles paravertébraux. Le niveau sensitif, signe d'une souffrance médullaire, ne correspond pas toujours au niveau de la lésion médullaire visible en imagerie par résonance magnétique nucléaire.

Une myélite aiguë (MA) correspond à une atteinte inflammatoire aiguë de la moelle épinière. Parmi les causes des MA, les plus fréquentes sont représentées par la SEP, les myélites infectieuses ou post- ou para-infectieuses, les maladies de système avec les maladies granulomateuses, la maladie de Devic ou neuromyéélite optique et les maladies du spectre NMO, les MA isolées ou idiopathiques (MAI), et plus rarement les syndromes paranéoplasiques.

Dans le cadre de la SEP, la myélite peut être soit inaugurale dans le cadre d'un syndrome cliniquement isolé dans moins d'un tiers des cas (27), soit fréquemment retrouvée au cours de l'évolution de la pathologie.

Dans la série lilloise de 79 patients inclus après une myélopathie aiguë (21), 43 % des sujets ont eu un diagnostic de SEP au cours d'un suivi moyen de 21 mois en utilisant les critères de Poser (28).

Devant un Syndrome Cliniquement Isolé (SCI) médullaire, la démarche diagnostique initiale a été précisée en 2008 par un groupe d'experts en insistant sur l'élimination des diagnostics différentiels avant de suspecter une SEP (29). La règle reste celle de « pas de meilleure explication », avant de poser le diagnostic de SEP.

Les Signes typiques d'une myélite en faveur d'une SEP :

Dans le SCI, l'atteinte médullaire est retrouvée dans 25 à 30 % des cas (30, 31, 32, 33).

Dans la série lilloise de myélopathies aiguës, 94 % des patients présentaient une myélite aiguë partielle (MAP) et seulement 6 % une myélite aiguë transverse (MAT) (21).

L'absence de choc spinal (34), la présence de symptômes sensitifs initiaux (21) et l'absence d'atteinte sphinctérienne sévère (23) sont en faveur d'une MAP dans le cadre d'une SEP. Le signe de Lhermitte fait partie des signes cliniques de myélite évocateurs de SEP, même s'il n'est pas spécifique à cette pathologie (29).

Les troubles vésicosphinctériens sont très fréquents au cours de la SEP et concernent jusqu'à 60 à 70 % des patients après 15 à 20 ans d'évolution, mais sont rarement inauguraux de façon isolée (5 à 10 % des cas) (35).

En cas d'hypersignaux évocateurs de lésions inflammatoires à l'IRM encéphalique initiale, 60 à 90 % des patients présentant une MAP ont eu un diagnostic de SEP dans les deux à cinq ans de suivi (29).

En cas d'IRM encéphalique initiale normale, 20 à 30 % des patients ont eu le diagnostic de MAP à l'issue d'une période de suivi de cinq ans (36, 25).

Il faut retenir que les MAT sont rarement retrouvées au cours de la SEP et doivent faire éliminer les diagnostics différentiels de type NMO, maladie de système.

c) Autres tableaux cliniques :

La sémiologie des poussées de sclérose en plaques peut être extrêmement polymorphe.

En dehors des NOI et des syndromes médullaires, les poussées causées par les lésions du tronc cérébral et du cervelet constituent les principales manifestations pour lesquelles il est possible d'établir une systématisation et une corrélation anatomoclinique robuste.

Certaines manifestations, moins fréquentes, telles que l'épilepsie, les céphalées ou les troubles cognitifs sont parfois retrouvées.

Il reste difficile d'un point de vue méthodologique de déterminer la fréquence exacte de ces différents tableaux cliniques. Seules quelques séries rétrospectives de la littérature permettent d'obtenir une estimation approximative (31).

On peut observer :

- Des troubles de l'oculomotricité
- Des atteintes du nerf trijumeau
- Une surdité
- Des vertiges
- Des symptômes d'origine bulbaire : la dysarthrie et la dysphagie
- Une ataxie cérébelleuse

Prévalence des symptômes en rapport avec une atteinte infratentorielle, à la phase initiale de la maladie et au cours du suivi

	Prévalence à la phase initiale de la maladie (%)	Prévalence au cours du suivi (%)
Ataxie	11	82
Diplopie	8	51
Dysarthrie	0,6	37
Vertiges	4,3	36
Douleur faciale et névralgie du nerf V	2	35
Surdité	0,6	17
Paralysie faciale	1	16
Dysphagie	0,3	13
Agueusie	0,3	6

^a Dans cette cohorte, le diagnostic de sclérose en plaques reposait sur les critères de Poser et les patients avaient une durée d'évolution de la maladie longue, expliquant la prévalence plus élevée de certains symptômes en comparaison aux séries récentes basées sur les critères de McDonald.
Source : Dr M. Cohen.

Tableau 05 : Prévalence des symptômes en rapport avec une atteinte infratentorielle, à la phase initiale de la maladie et au cours du suivi. Source : Dr M. Cohen 2017.

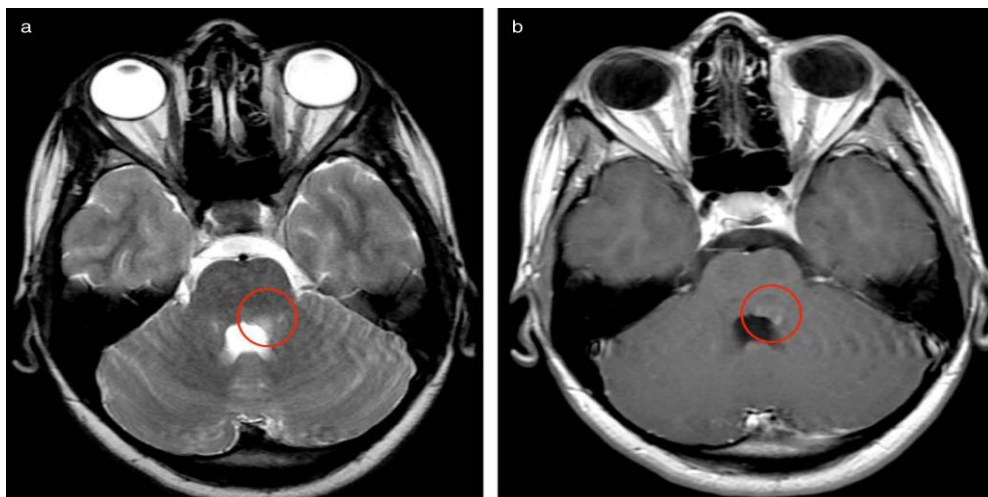


Figure 9. Exemple d'une patiente présentant une poussée caractérisée par une ophtalmoplégie internucléaire droite. Les séquences pondérées en T2 FSE (a) et T1 avec injection de gadolinium (b) montrent une lésion siégeant au niveau du plancher du quatrième ventricule en région paramédiane gauche, prenant le contraste après injection, expliquant la symptomatologie clinique (cercles). Source : collection personnelle Dr M.Cohen 2017 (6)



Figure 10. Patient présentant un déficit sensitif hémifacial droit.
L'IRM en séquence T2 FSE révèle une lésion à l'émergence du nerf trijumeau droit (cercle). Source : collection personnelle Dr M. Cohen 2017. (6)

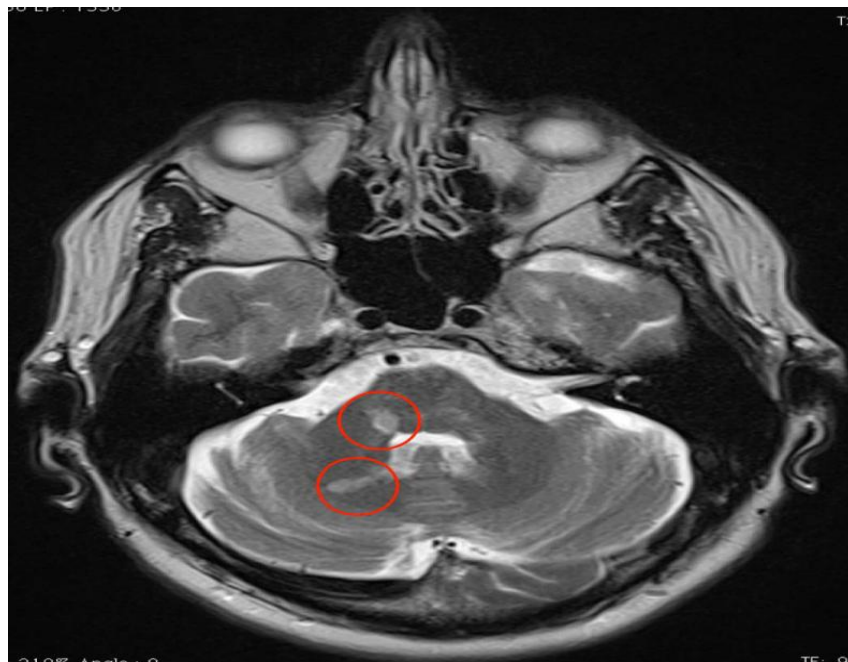


Figure 11. Exemple de lésions en séquence T2 FSE siégeant au niveau du pédoncule cérébelleux moyen droit et de l'hémisphère cérébelleux droit (cercles). Source : collection personnelle Dr M. Cohen 2017. (6)

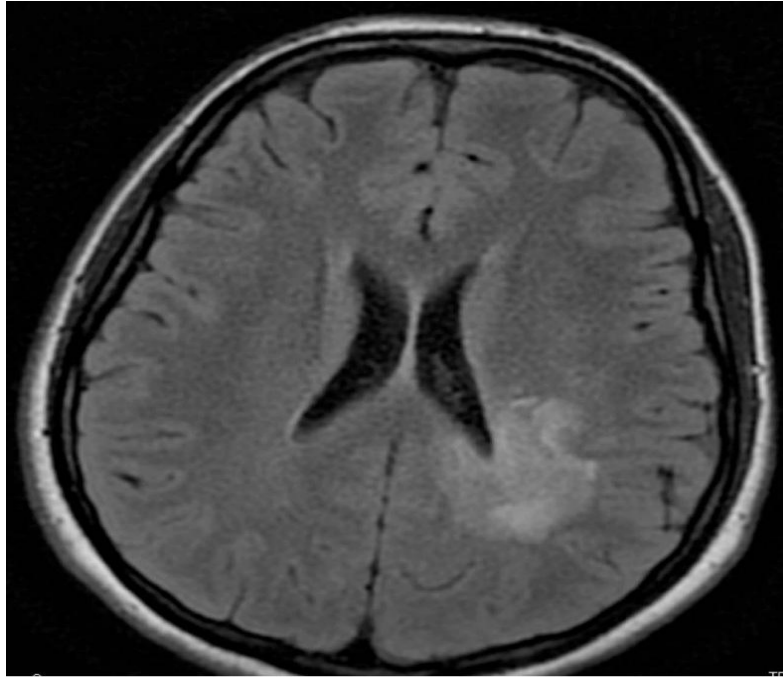


Figure 12. Exemple d'une patiente admise pour un état de mal épileptique partiel inaugural, symptomatique d'une lésion démyélinisante pseudotumorale visualisée ici en séquence FLAIR.
Source : collection personnelle Dr M. Cohen 2017. (6)

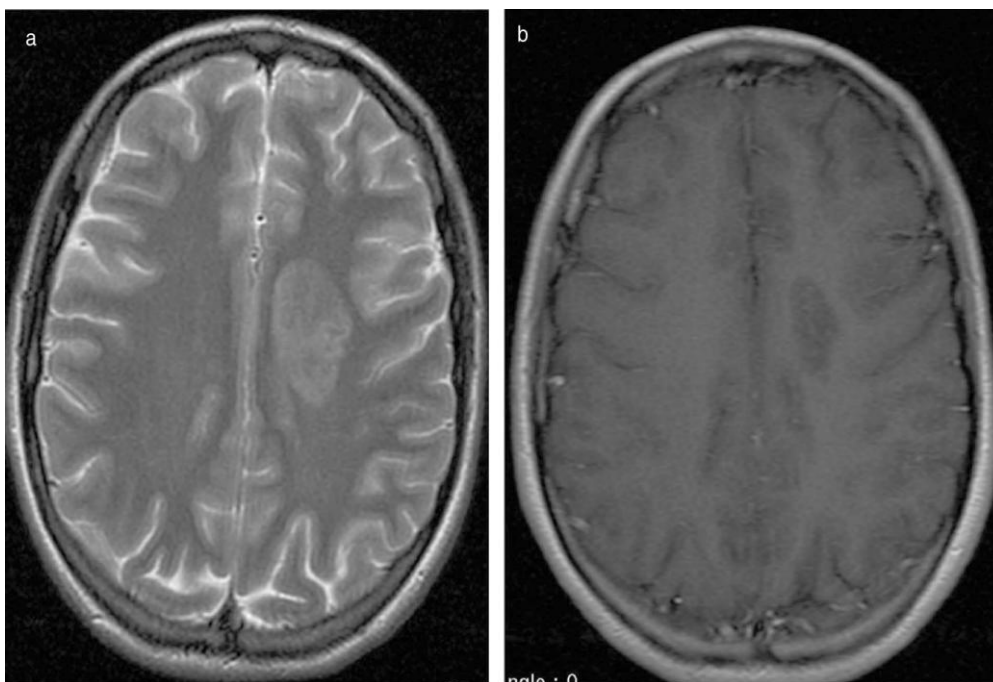


Figure 13. Exemple d'une patiente âgée de 18 ans, admise devant un tableau inaugural d'hémiplégie droite proportionnelle et aphasie d'expression survenu au réveil. L'imagerie révèle une lésion démyélinisante pseudotumorale en séquence T2 FSE (a), non rehaussée par le gadolinium (b). Le bilan permettra par la suite de retenir le diagnostic de sclérose en plaques rémittente. Source : collection personnelle Dr M. Cohen 2017. (6)

B. Les tableaux cliniques des formes progressives :

Des travaux ont permis de montrer que la physiopathologie de la phase progressive de la sclérose en plaques est en partie différente de celle de la phase rémittente (37).

Des travaux épidémiologiques ont montré l'existence de deux phases, une associée aux poussées et l'autre à la progression (38, 39).

Ces données ont suggéré que l'inflammation a un rôle essentiellement dans la première phase alors que la progression serait dégénérative induisant une atrophie cérébrale et médullaire.

Il a été mis en évidence une inflammation diffuse au cours des formes progressives qui semble indépendante des passages de cellules mononuclées à travers la barrière hématoencéphalique.

Cette inflammation associe des nodules de cellules microgliales activées au sein du parenchyme et des infiltrats sous-arachnoïdiens de lymphocytes (40, 41, 42).

Il a été observé une corrélation entre l'activité de ces cellules inflammatoires et l'atteinte axonale (41).

De même, il y a une corrélation spatiale entre les infiltrats méningés et les zones de démyélinisation corticales qui sont nombreuses dans les formes progressives (40).

En fin, la physiopathologie de la phase progressive est en partie différente de celle de la phase rémittente, justifiant de différencier les stades évolutifs en fonction de l'existence ou non d'une progression.

❖ La SEP progressive primaire :

La forme progressive primaire de sclérose en plaques est définie par une évolution d'emblée progressive, dès le début de la maladie, responsable de la constitution d'un handicap qui s'installe et s'aggrave de façon continue.

Il s'agit de la forme évolutive de SEP la plus rare puisque 10 à 20 % seulement des patients vont débiter la maladie de façon d'emblée progressive.

L'âge de début de la maladie est plus élevé que dans la forme rémittente puisqu'il est en moyenne de 40 ans.

Contrairement à la forme rémittente dans laquelle il y a une surreprésentativité féminine, le sex-ratio est globalement équivalent entre hommes et femmes (1:1).

Le diagnostic de la SEP progressive primaire est posé dans des circonstances bien différentes que celui de la SEP rémittente. Il impose un recul clinique de l'évolution progressive (aggravation progressive sur une période d'au moins un an) associé soit à la présence des critères de dissémination dans l'espace validés à l'IRM ainsi qu'à l'existence de bandes oligoclonales, soit à l'existence d'une synthèse intrathécale à l'étude du liquide cébrospinal. Des critères diagnostiques spécifiques ont été proposés (43), qui ont été adaptés pour être intégrés aux critères de McDonald (44, 45, 46).

La dernière version des critères de McDonald (45, 46) a simplifié ces critères (tableau 6, tableau 7).

Critère 1 : un an de progression de la maladie (déterminée de façon rétrospective ou prospective)
+ 2 des 3 critères suivants ^a
A. Dissémination dans l'espace cérébral reposant sur la présence d'au moins une lésion cérébrale en IRM T2 dans une des zones caractéristiques de la SEP (périvericulaire, juxtacorticale, ou sous-tentorielle) ^b
B. Dissémination dans l'espace médullaire reposant sur la présence d'au moins deux lésions médullaires
C. LCS positif (mise en évidence par iso-électro-focalisation de bandes oligoclonales et/ou d'un index IgG élevé)

^a Si le sujet a un syndrome médullaire ou du tronc cérébral, aucune des lésions symptomatiques ne peut être comptabilisée dans les critères.

^b La présence d'une prise de contraste n'est pas requise.

Tableau 6 : Critères diagnostiques des SEP progressives primaires.

Source : Pr B. Brochet 2017.

Number of lesions with objective clinical evidence		Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

If the 2017 McDonald Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is multiple sclerosis. If multiple sclerosis is suspected by virtue of a clinically isolated syndrome but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is possible multiple sclerosis. If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is not multiple sclerosis. An attack is defined in panel 1. *No additional tests are required to demonstrate dissemination in space and time. However, unless MRI is not possible, brain MRI should be obtained in all patients in whom the diagnosis of multiple sclerosis is being considered. In addition, spinal cord MRI or CSF examination should be considered in patients with insufficient clinical and MRI evidence supporting multiple sclerosis, with a presentation other than a typical clinically isolated syndrome, or with atypical features. If imaging or other tests (eg, CSF) are undertaken and are negative, caution needs to be taken before making a diagnosis of multiple sclerosis, and alternative diagnoses should be considered. †Clinical diagnosis based on objective clinical findings for two attacks is most secure. Reasonable historical evidence for one past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristic for a previous inflammatory demyelinating attack; at least one attack, however, must be supported by objective findings. In the absence of residual objective evidence, caution is needed. ‡The MRI criteria for dissemination in space are described in panel 5. §The MRI criteria for dissemination in time are described in panel 5. ¶The presence of CSF-specific oligoclonal bands does not demonstrate dissemination in time per se but can substitute for the requirement for demonstration of this measure.

Table: The 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack at onset

Tableau 7 : Critères de McDonald 2017 révisés pour le diagnostic de la SEP. Source : Alan J Thompson 2018.

La forme progressive primaire est une forme évolutive particulière de la SEP, caractérisée, pas seulement par sa rareté, mais aussi par son évolution rapide en termes de handicap et l'absence actuelle de prise en charge thérapeutique spécifique.

La place de cette forme évolutive de SEP a fait l'objet de nombreux travaux, notamment, les mécanismes impliqués dans la phase progressive, et en particulier le rôle de l'inflammation, restent l'objet de controverses.

Elle est considérée comme une forme dégénérative de la maladie, parfois différenciée de la forme inflammatoire qui caractérise la forme rémittente classique.

Toutefois, des travaux récents semblent montrer que les formes rémittentes et progressives (qu'elles soient primaires ou secondaires) font partie de la même entité sous-tendue par des

mécanismes physiopathologiques communs qui associent inflammation, démyélinisation et atteinte axonale.

La forme progressive primaire pourrait correspondre à la phase secondairement progressive d'une forme rémittente de SEP d'évolution infra-clinique (absence de poussée identifiée durant la phase rémittente).

L'aggravation progressive du handicap peut être grevée de phases de plateaux et d'aggravations ponctuelles pouvant correspondre à des poussées, qui sont en rapport avec l'aggravation de symptômes antérieurement présents.

La forme progressive primaire peut donc regrouper à la fois une évolution progressive sans poussée et une évolution progressive avec poussées surajoutées.

Certains auteurs incluent dans cette forme évolutive les formes transitionnelles représentées par une poussée unique précédant ou accompagnant la phase progressive (figure 14).

Si le critère clinique d'évolution d'emblée progressive reste l'élément majeur, différents phénotypes peuvent être rencontrés durant son évolution dans le temps : poussées et IRM (nouvelles lésions) associée à la progression du handicap, poussées et IRM en l'absence de progression du handicap, absence de poussées cliniques et IRM associée à la progression du handicap, absence d'activité clinique et IRM associée à l'absence de progression du handicap.

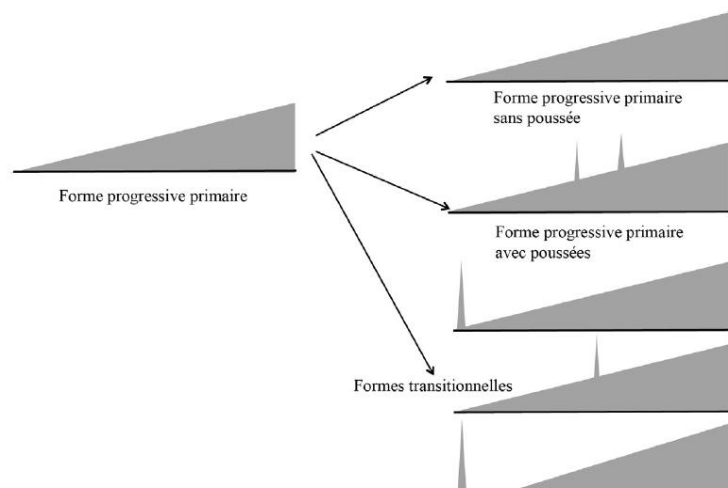


Figure 14. Classification des formes progressives primaires. Source : collection personnelle J. Pelletier 2017. (6)

La forme progressive primaire est une forme rare de SEP mais dont l'évolution semble plus péjorative que dans la forme rémittente classique.

Le tableau clinique le plus fréquemment rencontré est celui d'une myélopathie d'évolution progressive.

Le diagnostic de certitude, outre l'apport de l'IRM et de la ponction lombaire, repose sur la nécessité d'avoir un recul suffisant pour confirmer le caractère effectivement progressif de l'aggravation du handicap.

Le diagnostic et la prise en charge de cette forme évolutive de la maladie apparaissent donc fortement liés, à la fois à ces limitations, mais aussi aux connaissances imparfaites des mécanismes impliqués dans la constitution du handicap.

Phase initiale	Phase secondaire	Nom(s)
1 poussée	Progression	SEP transitionnelle progressive ^a
1 poussée	Progression + poussées surajoutées	SEP secondairement progressive ou SEP transitionnelle progressive ^a à poussées surajoutées ?
Poussées	Progression	SEP secondairement progressive (SP)
Poussées	Progression + poussées surajoutées	SEP secondairement progressive avec poussées
Progression	Pas de poussée	SEP progressive primaire
Progression	1 Poussée surajoutée	SEP transitionnelle progressive ^a
Progression	Poussées surajoutées	SEP progressive à rechutes
Progression précédée immédiatement d'une poussée	Pas de poussées surajoutées	SEP transitionnelle progressive ^a ou SEP progressive primaire après poussée unique

^a Le terme de forme transitionnelle est parfois utilisé pour désigner les patients ayant eu un début par poussées et pour lesquels un passage en forme secondairement progressive est suspecté mais non établi.

Phénotypes selon la classification de 1996		Phénotypes selon la classification de 2014	
Formes par poussées			
SEP rémittente	Avec récupération complète des poussées	Syndrome cliniquement isolé	Inactif ^a
	Avec séquelles ou déficits résiduels par récupération incomplète	SEP rémittente	Actif ^{a,b}
Formes progressives			
SEP progressive	Accumulation progressive de l'incapacité depuis le début avec ou non des phases de plateau temporaire, des rémissions ou améliorations minimales	Accumulation progressive de l'incapacité depuis le début	Active ^a et avec progression ^c Active ^a et sans progression ^c Inactive et avec progression ^c Inactive ^a et sans progression ^c (maladie stable)
	Accumulation progressive de l'incapacité après une phase initiale par poussées avec ou sans des poussées occasionnelles et des rémissions minimales	Accumulation progressive de l'incapacité après une phase initiale par poussées	Active ^a et avec progression ^c Active ^a et sans progression ^c
	Accumulation progressive de l'incapacité depuis le début mais avec des poussées aiguës clairement identifiables avec ou sans récupération complète		Inactive et avec progression ^c Inactive ^a et sans progression ^c (maladie stable)

^a Activité déterminée par présence de poussée(s) clinique(s) et/ou d'une activité IRM (lésions prenant le contraste, lésion nouvelle ou s'étendant sans équivoque en T2, par évaluation au moins annuelle).
^b SCl actif : un cas de SCl développant une activité clinique remplissant les critères actuels de diagnostic de SEP entre alors dans la catégorie SEP rémittente.
^c La progression est mesurée par l'évaluation clinique au moins annuelle. Si les évaluations ne sont pas réalisées, l'activité et la progression sont indéterminées.

Tableau 8 : Formes progressives de SEP-Phénotypes cliniques de SEP. Source : B. Brochet 2017 (6)

❖ *La forme progressive secondaire* :

Elle correspond à l'évolution naturelle d'une forme récurrente rémittente (évoluant par poussée) vers une forme progressive.

La progression secondaire est représentée par une accumulation progressive du handicap, soit de façon linéaire dans le temps, soit grevée de poussées surajoutées.

La phase progressive secondaire pourrait être en rapport avec des mécanismes impliqués dans la neuro-dégénérescence (atteinte axonale) (47).

Pour différencier la forme rémittente de la forme progressive secondaire, il faut définir la progression du handicap. La progression est une aggravation continue des symptômes neurologiques sur une période qu'il convient de définir. Un délai de six mois pour considérer que le handicap est irréversible est actuellement recommandé, permettant notamment d'être à distance suffisante d'une poussée (et de sa récupération).

Le passage de la forme rémittente à la forme progressive secondaire est donc dans la majorité des cas représentée par une aggravation insidieuse et progressive du handicap fonctionnel, en dehors et à distance de toute poussée évolutive (figure 15) (48, 49).

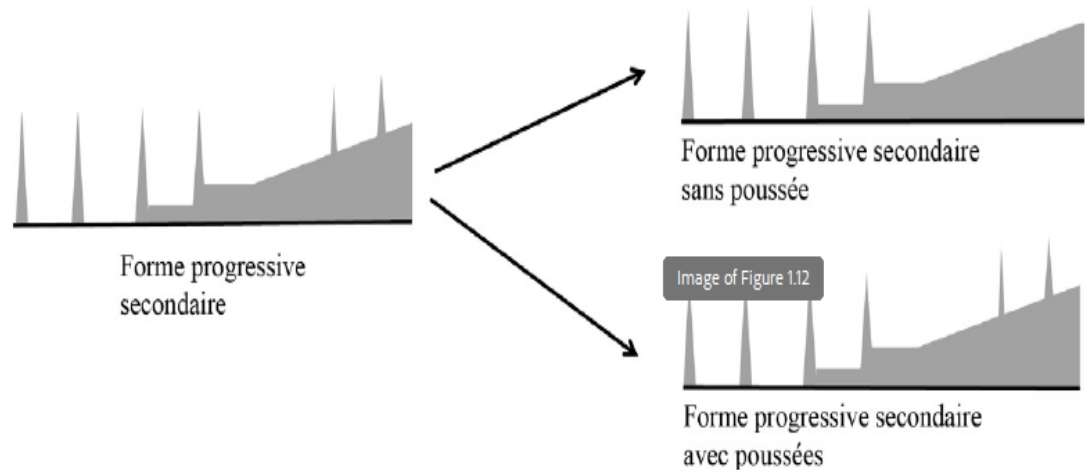


Figure 15 : Classification des formes progressives secondaires. Source : collection personnelle J. Pelletier 2017 (6)

Il n'existe pas de critères diagnostiques spécifiques de la phase progressive secondaire. L'évolution progressive doit faire suite à la phase rémittente de la maladie qui répond aux critères définis en 2017(46).

En revanche, le passage à la forme progressive secondaire nécessite d'identifier que le handicap progresse de façon linéaire en dehors de séquelles liées aux poussées.

Le diagnostic de forme progressive secondaire repose donc uniquement sur des arguments cliniques et celui-ci est fréquemment retenu de façon rétrospective, en rapport avec la constatation a posteriori d'une accentuation progressive du handicap fonctionnel.

Il n'existe actuellement aucun élément para-clinique (biologique et/ou radiologique) permettant de valider le passage en forme progressive secondaire (49).

Mais il est classique de constater à l'IRM que l'évolution progressive secondaire s'accompagne, d'une part, d'une augmentation de la charge lésionnelle (cérébrale et médullaire) en séquence T2 (50, 51), et d'autre part, d'une diminution de l'activité inflammatoire en séquence T1 après injection de gadolinium (52).

L'activité inflammatoire apparaît donc moindre à l'IRM dans la phase progressive secondaire que dans la phase rémittente.

En revanche, l'accumulation de lésions en séquence T1 (considérée comme en faveur d'une atteinte dégénérative) est plus marquée dans la phase progressive secondaire que dans la phase rémittente (53).

De la même façon, la composante atrophique (cérébrale et médullaire) est plus marquée dans la forme progressive secondaire que dans la forme rémittente (54) et son aggravation est plus rapide (55).

Cliniquement, la phase progressive secondaire est représentée dans la majorité des cas par une atteinte médullaire d'évolution progressive (56).

La symptomatologie est représentée par l'installation insidieuse d'une paraparésie spastique associée à des troubles sphinctériens urinaires. Une aggravation progressive sur le versant cérébelleux ou proprioceptif est moins fréquente. Une atteinte visuelle uni- ou bilatérale progressive est plus exceptionnelle. Des perturbations des fonctions cognitives d'aggravation progressive sont fréquentes, et le rôle de l'atrophie cérébrale (diffuse et focale) pourrait être déterminant de l'existence des atteintes cognitives et de leur aggravation (57, 58).

La forme progressive secondaire peut être définie comme une forme d'évolution naturelle qui fait suite à la forme rémittente d'entrée dans la maladie. Elle marque un tournant péjoratif dans l'évolution de la maladie.

Le diagnostic reste difficile, souvent rétrospectif, rendant ainsi la prise en charge thérapeutique difficilement efficace.

V. Formes cliniques de la Sclérose en plaques :

Citant les travaux de Charcot effectués plus d'un siècle plus tôt, Poser publiait les critères diagnostiques les plus utilisés du XXe siècle.

Ces critères associaient le phénotype clinique aux examens para cliniques, issus de la biologie (étude du LCR) ou de l'électrophysiologie (potentiels évoqués visuels) (1, 2).

En 1996, un consensus définissait quatre formes évolutives de la sclérose en plaques, intégrant le profil évolutif extrêmement variable des patients (3):

- La forme qui évolue par *poussées* ou *récurrente rémittente* (R-R) : elle est définie par la survenue de poussées caractérisées par des symptômes neurologiques nouveaux ou déjà connus et des signes qui pourront complètement ou incomplètement récupérer (80 % des patients initialement diagnostiqués).
- La *forme primaire progressive* : la progression de la maladie dès le début se fait sur un mode continu et peut être accompagnée de périodes de plateau ou d'amélioration minime temporaire (10 % des patients).
- La forme *secondairement progressive* : les formes qui évoluent initialement par poussées sont généralement suivies d'une phase de progression secondaire avec ou sans poussées surajoutées, avec ou sans période de rémission clinique ou de plateau.
- La forme *rémittente progressive ou progressive à rechutes* : il existe clairement, dès le diagnostic, une évolution progressive mais avec d'authentiques poussées surajoutées avec ou sans récupération et des périodes entre les poussées où il existe clairement une aggravation continue.

En 2008, des experts ont permis de mieux appréhender les diagnostics différentiels et les formes frontières des maladies démyélinisantes (4).

Le point majeur de la description de nouveaux phénotypes reposait à la fois sur l'intégration de l'IRM cérébrale et médullaire, et des biomarqueurs biologiques, comme certains anticorps.

Dans les nombreux algorithmes élaborés apparaissaient de nouveaux sous-types de la SEP:

- *Le syndrome radiologiquement isolé* : il sera défini ultérieurement par la découverte fortuite d'anomalies de signal de la substance blanche sur l'IRM cérébrale ou médullaire, sans antécédent neurologique en rapport avec une maladie démyélinisante, ou de signes cliniques de localisation neurologique.
- *Le syndrome cliniquement isolé* : il correspond au premier épisode clinique démyélinisant suggestif d'une première poussée de sclérose en plaques.
- *Les formes bénignes de sclérose en plaques* : On parle généralement de forme bénigne de sclérose en plaques pour un patient qui ne garde pas de séquelles sur les différents paramètres fonctionnels testés après 15 ans d'évolution.
- *Les formes agressives de sclérose en plaques* : elles sont habituellement définies par la survenue de fréquentes poussées avec séquelles.

- *Les formes malignes ou fulminantes de sclérose en plaques* : il s'agit de formes qui ont une évolutivité très rapide et qui vont conduire à un handicap significatif dans plusieurs systèmes fonctionnels neurologiques, voire au décès dans un temps relativement court après le diagnostic.
- *La forme poussée unique puis la progression* : il s'agit d'une situation rare, généralement apparentée à un sous-type de forme secondairement progressive.
- *La forme transitionnelle de sclérose en plaques* : il s'agit d'une forme où le patient a clairement des antécédents de poussées identifiées et pour lequel le diagnostic de forme secondairement progressive ne peut pas encore être clairement retenu.

En 2013, l'ensemble des sociétés européennes et nord-américaines de SEP ont évalué à nouveau la terminologie des formes cliniques (5).

Les termes de formes rémittente et progressive ont été conservés mais en tenant compte de l'activité de la maladie, mesurée par la survenue de manifestations cliniques ou en IRM, et de l'évaluation fonctionnelle pouvant mettre en évidence une progression du handicap.

Dans cette classification, il existe uniquement deux formes de sclérose en plaques, dans lesquelles sont intégrées les notions de poussées cliniques ou IRM (activité) et d'aggravation du handicap (progression) sur une durée de temps considérée (6 mois, 1 an, etc.):

- *La forme récurrente rémittente (R-R)* : elle débute par le syndrome cliniquement isolé, inactif ou actif si l'IRM met en évidence, au moment de l'événement clinique, une lésion T2 récente ou une prise de contraste. Ce stade de la maladie n'est pas obligatoirement synonyme de sclérose en plaques rémittente comme l'a définie la dernière version des critères de McDonald. Après la survenue d'autres poussées, la forme rémittente peut être elle aussi classifiée en active ou non active.
- *La forme progressive* : qu'elle soit primaire ou secondaire, elle intègre:
 - La forme active avec progression : intégrant à la fois la survenue de poussées et d'aggravation du handicap.
 - La forme active sans progression : avec une poussée dans la période de temps considérée mais sans aggravation du handicap.
 - La forme non active mais avec progression : pas de poussée mais aggravation du handicap.
 - La forme stable : pas de poussée ni de progression.

Cette nouvelle classification a pour but de mieux orienter la conduite thérapeutique et de mieux guider la méthodologie des futurs essais thérapeutiques ou de recherche de biomarqueurs. Elle ne reconnaît pas la définition du syndrome radiologiquement isolé qui peut cependant être intégré dans une réflexion diagnostique courante (figure 16, 17, 18).

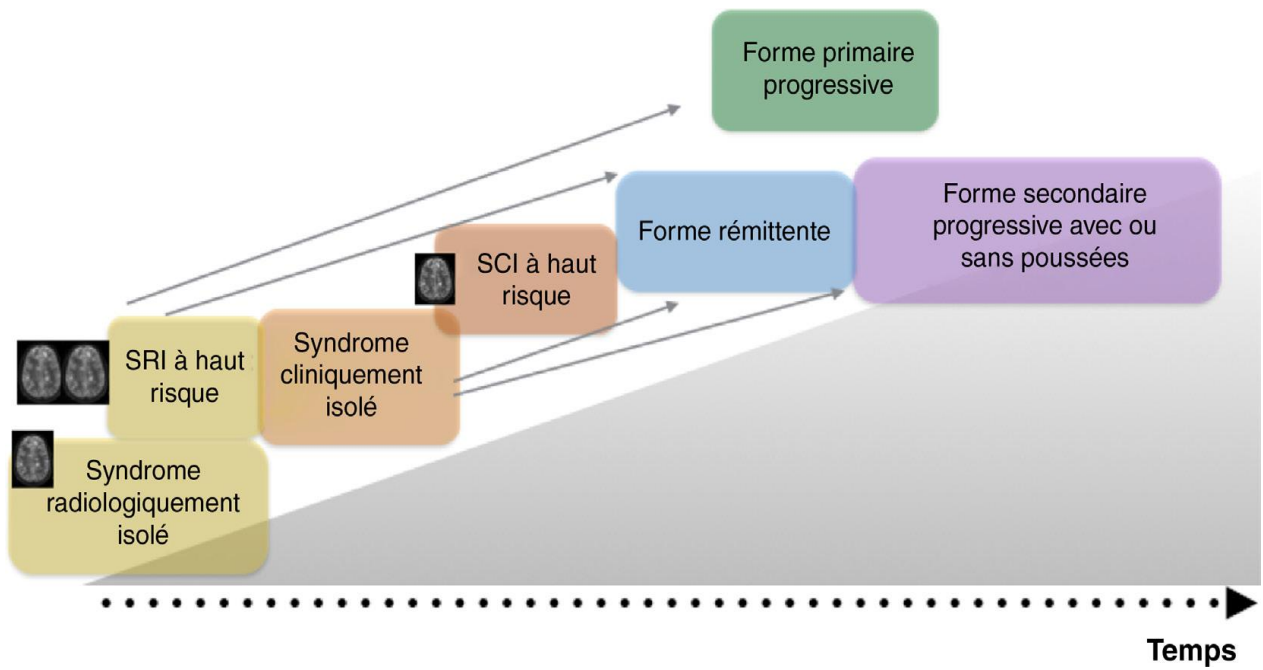


Figure 16 : Continuum des formes de sclérose en plaques. Source : Dr Lebrun-Frény 2017. (6)

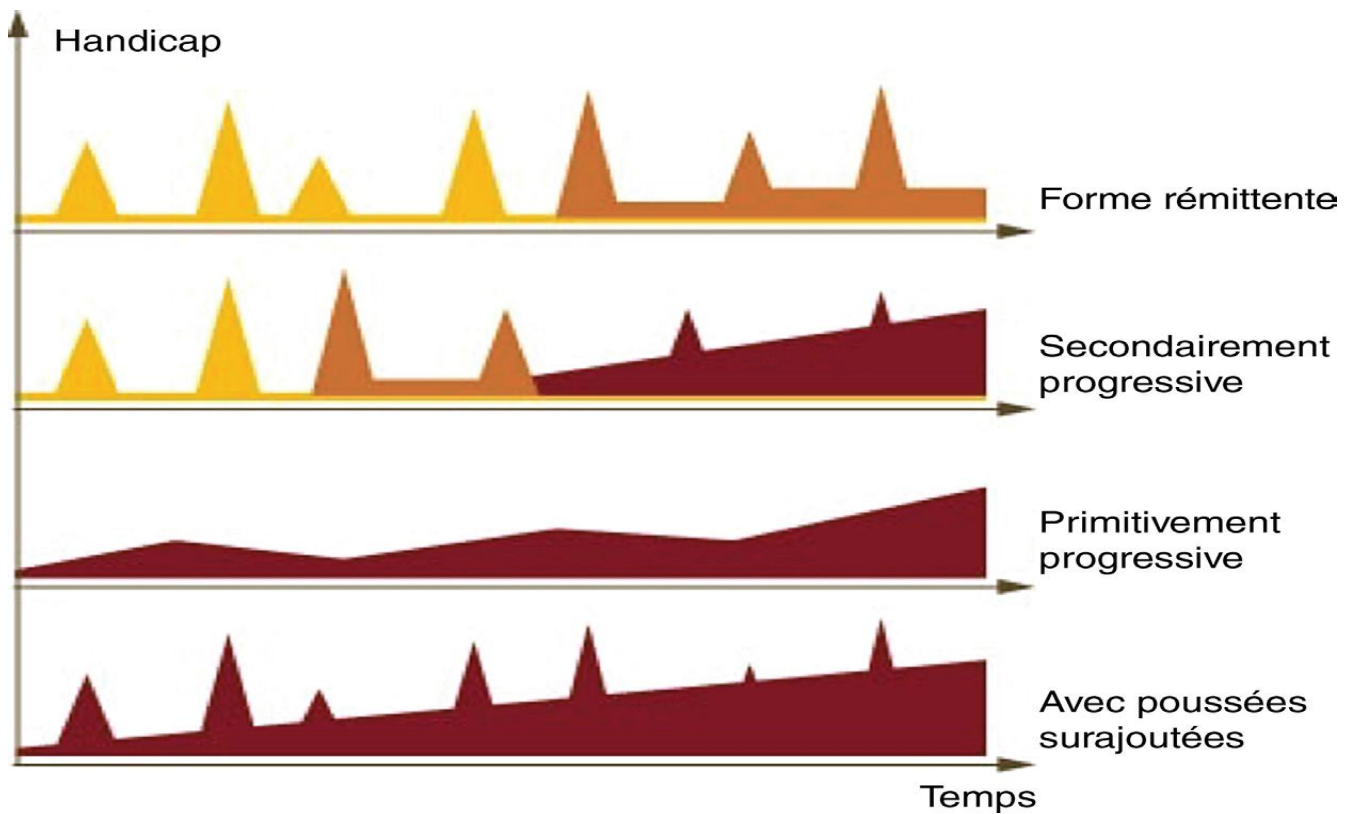


Figure 17 : Différentes formes évolutives de sclérose en plaques. Source : Midi-Pyrénées Sclérose en plaques, mipsep.org. (6)

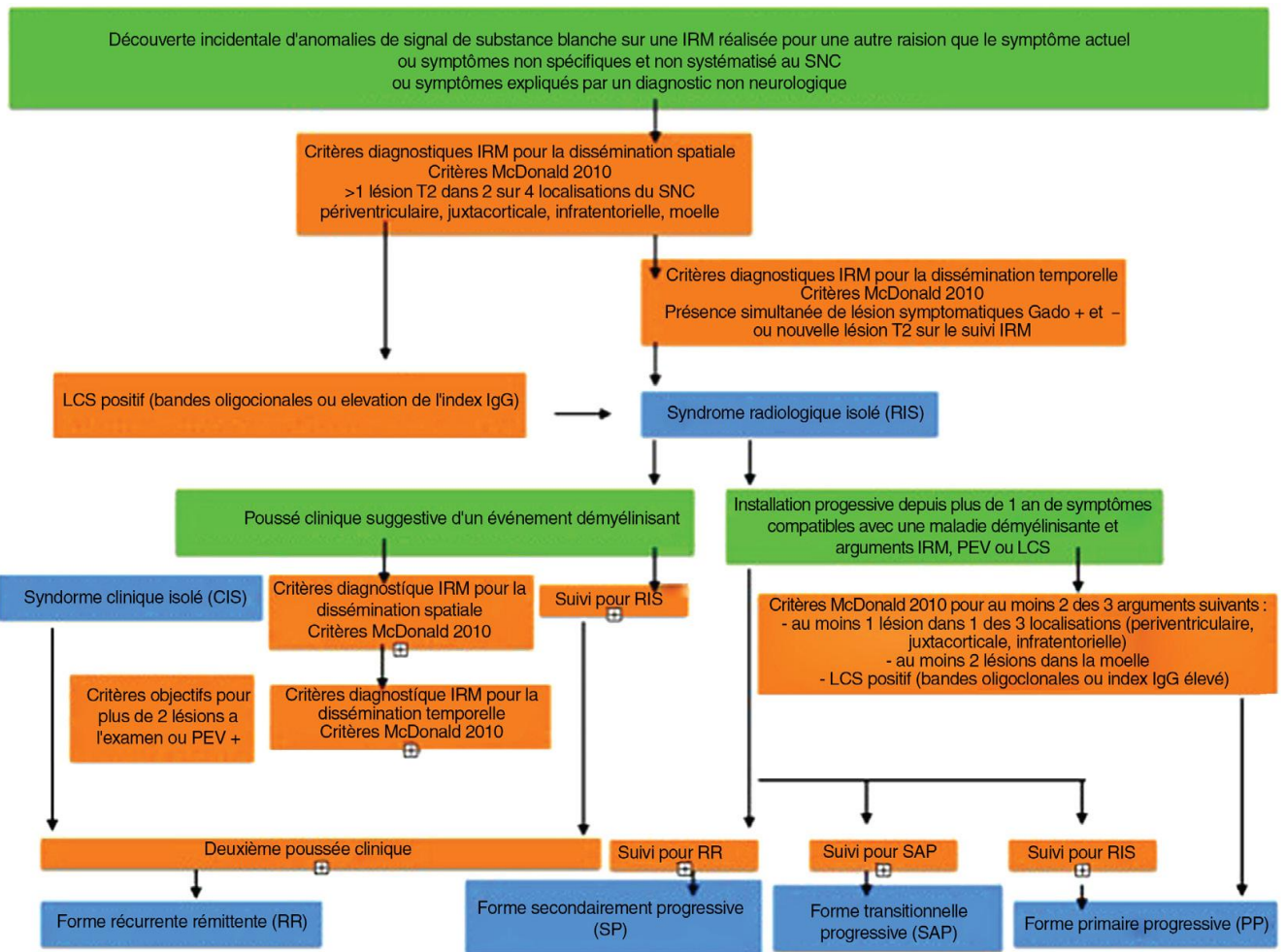


Figure 18 : Proposition d’algorithme diagnostique de sclérose en plaques qui reprend l’ensemble des réflexions des différents critères publiés. Source : Dr Lebrun-Frénay 2017. (6)

VI. Diagnostic positif de la Sclérose en plaques:

Le diagnostic de la SEP repose depuis toujours sur la mise en évidence d'une dissémination temporelle et spatiale, et il ne faut surtout pas poser le diagnostic par excès devant une symptomatologie fonctionnelle associée à des anomalies à l'IRM peu évocatrices; ni par défaut notamment devant un tableau clinique peu évocateur.

Du fait de l'absence de marqueurs diagnostiques spécifiques de la SEP, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, para cliniques et évolutifs. Il suppose aussi l'absence de toute autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.

Jusqu' en 2010 les critères de Mac Donald révisés en 2005 étaient utilisés en pratique courante. Depuis, les critères de 2011(1), révisés en 2017 (2) ont été proposés par un groupe d'experts afin de faciliter le diagnostic, surtout permettant de poser le diagnostic de SEP dès la première IRM dans certaines formes.

Les critères incluent notamment :

- L'absence de syndrome inflammatoire sérique.
- Une dissémination dans l'espace des lésions: il convient donc de démontrer que le malade présente au moins deux lésions distinctes dans son système nerveux central.
- Une dissémination dans le temps des lésions correspondant à la survenue d'au moins de deux épisodes ou foyers lésionnels séparés dans l'espace. Chaque poussée peut donner des signes neurologiques différents des précédentes poussées dans cette dissémination.
- Une analyse du liquide céphalorachidien (LCR) à la recherche d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines.

Il n'existe pas de tests biologiques ou radiologiques spécifiques de la SEP, son diagnostic repose sur plusieurs éléments: cliniques, para cliniques et évolutifs.

A. Clinique :

L'examen clinique et l'interrogatoire restent les meilleurs outils pour l'évaluation de la dissémination temporo-spatiale, critère central du diagnostic.

Deux points sont importants à considérer, l'âge de début des symptômes et le sexe du patient.

B. Examens para-cliniques :

❖ Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :

La place de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est primordiale dans la SEP, tant pour le diagnostic et le suivi des patients que pour l'approche des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la maladie ainsi que pour l'évaluation des nouvelles thérapeutiques (3).

L'IRM est l'examen complémentaire le plus approprié; il occupe donc une place fondamentale dans le diagnostic. Selon la réunion internationale de consensus sur la SEP (4), elle permet de mettre en évidence à la fois la dissémination spatiale et temporelle. Elle sera ainsi effectuée

dès le premier évènement clinique, sans attendre la survenue d'une seconde poussée, pour affirmer la dissémination temporelle.

L'enjeu est donc de permettre un traitement précoce.

Au début de la maladie, l'IRM est normale dans un tiers des cas.

Cet examen permet non seulement d'exclure d'autres diagnostics, mais aussi de surveiller l'évolution de la maladie sous traitement, de détecter une éventuelle aggravation, et de contrôler les effets des thérapeutiques en cours d'évaluation.

a) IRM conventionnelle (IRMc) :

L'IRM conventionnelle (IRMc), à 1.5 Tesla ou plus, est l'examen complémentaire utile pour le diagnostic de la SEP et pour décrire son histoire naturelle.

L'IRM cérébrale est intégrée dans le diagnostic de la SEP en démontrant la dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace. Elle permet de mettre en évidence des lésions œdémateuses, démyélinisantes ou gliotiques sous la forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées T2/FLAIR. Les lésions très démyélinisées ou celles qui sont très œdémateuses apparaissent en hyposignal sur les séquences pondérées en T1.

Les lésions caractéristiques de la SEP qu'on retrouve sur l'IRM sont : Dawson fingers, les lésions ovoïdes, les lésions sur le corps calleux et les lésions asymptomatiques de la moelle épinière.

Toutes les lésions visualisées n'ont pas forcément une expression clinique, ce qui peut permettre dans le cas de signe neurologique isolé d'obtenir le critère de dissémination spatiale. La dissémination temporelle des lésions, quant à elles, est recherchée en T1, après injection de Gadolinium. L'existence d'un rehaussement du signal traduit l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique et donc la constitution de lésions inflammatoires récentes. Celles-ci peuvent donc coexister avec des lésions anciennes confirmant un processus étalé dans le temps.

L'IRM médullaire est recommandée en cas d'atteinte clinique spinale afin d'éliminer d'autres diagnostics.

Environ 40% des lésions médullaires sont de siège thoraco – lombaire. Les lésions du nerf optique à l'IRM sont représentées principalement par une augmentation du diamètre interne avec une diminution de la taille des espaces sous arachnoïdiens et un œdème en hypersignal T2. L'atteinte du nerf optique peut être segmentaire ou globale voire une atteinte du chiasma, uni ou bilatérale, et il existe une prise de contraste plus ou moins important.

b) IRM non conventionnelle :

Les nouvelles techniques sont plus sensibles et plus spécifiques que l'IRMc (5).

Dans la SEP, elles précisent le mécanisme lésionnel et montrent des anomalies du tissu en apparence normale en IRMc, qui semblent corrélées au phénotype clinique de la maladie.

Les nouvelles techniques comprennent l'imagerie de diffusion (ID), l'imagerie de transfert d'aimantation (ITA), la spectroscopie par résonance magnétique (SRM), et l'IRM fonctionnelle (IRMf) (5).

❖ Etude du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) :

L'étude du LCR peut jouer un rôle très important dans le diagnostic de la SEP si les critères cliniques et radiologiques ne sont pas remplis, lorsque l'IRM manque de spécificité (chez les

sujets âgés), ou lorsque la présentation clinique de la maladie est atypique, ou lorsqu'elle objective un liquide inflammatoire surtout à l'occasion d'une poussée.

Les anomalies fréquemment retrouvées sont une synthèse intrathécale d'immunoglobuline G (IgG) par la présence de bandes oligoclonales (BOC) et une augmentation de l'index IgG (6). Les bandes oligoclonales sont présentes dans 95% des cas et elles doivent être absentes dans le sérum.

L'augmentation de l'index IgG signifie qu'il y a une synthèse intrathécale d'immunoglobuline G (IgG) et témoigne de la rupture de la barrière hématoencéphalique (6).

Deux paramètres principaux orientent vers une SEP:

✓ ***Un profil oligoclonal des IgG dans le LCR :***

Le principe de l'analyse est basé sur la comparaison des profils de migration électrophorétique des IgG du LCR et du sérum. La prolifération préférentielle d'un nombre limité de clones lympho-plasmocytaires se traduit par l'apparition de plusieurs bandes distinctes d'IgG dans le LCR (aspect dit d'oligoclonalité), non retrouvées au niveau du profil sérique correspondant.

Cette synthèse est stable dans le temps et non modifiée par les traitements par les corticoïdes ou l'IFN-beta.

✓ ***L'index IgG :***

Cet index permet d'évaluer une présence anormalement élevée d'IgG dans le LCR (estimation quantitative d'une synthèse intrathécale). Un index d'IgG supérieur à 0.70 est considéré comme traduisant une synthèse intrathécale d'IgG.

Cet index permet de tenir compte des anomalies éventuelles des taux d'albumine et d'IgG dans le sérum.

En revanche, la biologie n'apporte aucune notion de dissémination dans le temps et dans l'espace. Lors d'un mécanisme inflammatoire, on aura une augmentation du nombre de lymphocytes et une modification des gammaglobulines.

Le LCR est anormal dans 90 % des cas de sclérose en plaques. De plus, selon le consensus de 2001 par l'international Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis (4), on recherchera essentiellement la présence des anticorps IgG sous formes de bandes oligoclonales, témoins de l'inflammation du système nerveux central, ainsi que l'élévation de l'index Ig. Ces anomalies sont retrouvées chez 95% des patients atteints.

La recherche des BOC est utile pour la dissémination temporo-spatiale notamment dans les formes progressives.

➤ **L'apport du dosage des chaînes légères Kappa et Lambda dans le diagnostic de la SEP :**

La mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines à partir de la détection de bandes oligoclonales de type immunoglobulines G dans le liquide céphalorachidien par isoélectrofocalisation représente le « gold standard » pour le diagnostic biologique de sclérose en plaques.

Cette recherche constitue une aide indiscutable au diagnostic de sclérose en plaques, justifiant son intégration aux critères de McDonald, révisés en 2017.

Cette technique est très sensible et spécifique mais elle reste fastidieuse et son interprétation, opérateur dépendante, est parfois difficile.

Une alternative consiste à doser les chaînes légères libres kappa et lambda sécrétées par les plasmocytes dans le liquide céphalorachidien et le sérum. Le dosage, effectué par immunonéphélométrie ou immunoturbidimétrie est quantitatif et plus rapide que la recherche de bandes oligoclonales en s'affranchissant de la subjectivité de lecture.

Plusieurs études ont montré des performances équivalentes aux bandes oligoclonales mais d'autres études sont toutefois nécessaires pour confirmer cette approche diagnostique (7).

La mesure des chaînes légères libres kappa et de l'index kappa semblent être un marqueur diagnostique d'intérêt dans la sclérose en plaques. Si l'analyse est plus rapide que la recherche de bandes oligoclonales, sa spécificité semble néanmoins un peu inférieure.

Bien que la mesure des chaînes légères libres kappa et de l'index kappa permette une analyse automatisée dont le compte rendu est plus simple et plus rapide, se pose le problème de son réel apport par rapport à la recherche de bandes oligoclonales.

Le principal problème de cette analyse semble être une moindre spécificité. La mesure des chaînes légères libres et de l'index kappa ont une meilleure sensibilité mais une moindre spécificité que la recherche de bandes oligoclonales (8).

➤ **Autres marqueurs biologiques :**

Le dosage aussi bien dans le liquide céphalo-spinal (LCS) (9) que dans le sérum des chaînes légères de neurofilaments (NfL), protéines du cytosquelette neuronal, Escal et al. (10) ont montré un intérêt comme marqueur non spécifique de la dégénérescence dans de nombreuses pathologies neurologiques centrales ou périphériques.

Dans la SEP, les études réalisées jusqu'à présent tendent à montrer que (10, 11, 12, 13) :

- les patients atteints de SEP ont des concentrations de NfL plus élevées que les personnes non atteintes.
- une valeur élevée de NfL est associée à un risque plus élevé de SEP chez les personnes qui présentent un syndrome cliniquement isolé.
- en cas de diagnostic d'une SEP, une concentration élevée de NfL est corrélée à une évolution plus sévère de la maladie et un risque accru de survenue de handicaps et de troubles cognitifs.
- la concentration de NfL diminue chez les patients sous traitement efficace, et une élévation des taux de NfL semble précéder une rechute de la maladie (symptômes cliniques et/ou nouvelles lésions à l'IRM).

Les NfL pourraient représenter un marqueur biologique de l'efficacité thérapeutique (13, 14).

❖ **Tomographie par Cohérence Optique (OCT) :**

L'OCT est un examen non invasif permettant d'obtenir in vivo des images des différentes couches de la rétine, en particulier, au niveau de la macula et de la papille.

Dans la SEP, elle permet de mettre en évidence une modification de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes traduisant un processus inflammatoire et dégénératif chronique.

Les symptômes visuels peuvent être difficiles à caractériser et à déceler.

Cependant, l'importance de la vision dans le contexte de la SEP ne peut être négligée : au moins 50 % des voies nerveuses sont dédiées d'une façon ou d'une autre à la vision.

La SEP est actuellement diagnostiquée à l'aide des critères de McDonald 2017 (15).

Le nerf optique en tant que site de lésion n'en fait pas encore partie, même si les altérations visuelles constituent une manifestation clé de la SEP, mais ces dernières années, des experts ont proposé le nerf optique comme cinquième élément anatomique, comme localisation pour répondre aux critères IRM d'une dissémination dans l'espace.

En 2017, une discussion a eu lieu concernant les avantages et les inconvénients des examens IRM, des potentiels évoqués visuels et de l'OCT pour démontrer une atteinte du nerf optique objectivement et étayer une suspicion clinique de maladie actuelle ou névrite optique antérieure, y compris des modifications de la sensibilité des trois tests dans le temps par rapport à l'événement optique de névrite (35).

La prévalence de la névrite optique (NO) aiguë dans le contexte de la SEP est de 50 % ; au cours de leur maladie, environ 80 % des patients présentent des symptômes visuels. Il serait donc intéressant d'ajouter le nerf optique en tant que site de lésion dans les critères diagnostiques de la SEP.

À ce jour, le principal obstacle à cette prise en compte du nerf optique est le fait que les examens d'IRM n'ont pas été en mesure de documenter ses lésions de manière fiable.

La tomographie par cohérence optique (Optical Coherence Tomography, OCT) est utile pour surveiller la progression de la maladie et de détecter la dégénérescence clinique et sub-clinique du nerf optique, y compris chez les patients sans antécédents cliniques de NO aiguë. L'OCT est une technique de plus en plus utilisée pour quantifier les lésions rétiniennes dans le contexte de la SEP et d'autres maladies neurologiques. Elle repose sur l'interférométrie spectrale et utilise la lumière infrarouge à faible cohérence pour générer des images spatiales à haute résolution de la rétine.

L'OCT est considérée comme non invasive, peu coûteuse, fiable et reproductible.

De ce fait, elle est devenue un marqueur d'imagerie permettant d'examiner le diagnostic différentiel ainsi que la progression de la maladie dans le contexte de la SEP.

En réalisant une imagerie spatiale de la rétine avec une résolution micrométrique, l'OCT peut contribuer à identifier et à qualifier la plupart des couches rétiniennes individuelles.

Par exemple, la couche des fibres nerveuses rétiniennes (Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL), constituée d'axones non myélinisés des cellules ganglionnaires de la rétine qui convergent vers le disque optique et forment le nerf optique.

Les premières données sur les patients atteints de SEP ont été publiées il y a plus de 20 ans.

Les premières études OCT dans le contexte de la SEP ont été réalisées à l'aide de l'OCT dans le domaine temporel (TD-OCT) et portaient sur la RNFL péri-papillaire (pRNFL), dérivée

d'un balayage circulaire autour du disque optique et sur le volume maculaire total (VMT) de toutes les couches rétiniennes.

Par la suite, l'OCT dans le domaine spectral (SD-OCT), plus perfectionnée, a amélioré la résolution, a raccourci les temps d'acquisition et a fourni une capacité de numérisation et de capture vidéo en trois dimensions.

La SD-OCT est une méthode sensible et fiable pour quantifier la perte axonale et neuronale de la rétine : la perte axonale se manifeste par un amincissement, et la perte neuronale par un amincissement de la couche des cellules ganglionnaires et de la couche plexiforme interne (GCIPL). Les pertes d'axones et de neurones rétiniens sont associées aux fonctions visuelles, aux troubles cognitifs, à une qualité de vie réduite et à une atrophie cérébrale.

Comment la SD-OCT et son balayage oculaire non invasif pourraient permettre d'identifier les lésions du nerf optique chez les patients atteints de SEP ou suspectés d'être atteints de SEP : Des études ont visé à évaluer le potentiel des différences inter-oculaires mesurées par OCT en tant que critère diagnostique supplémentaire de la SEP. Ces études ont évalué l'utilité diagnostique de divers seuils de différences inter-oculaires dans l'épaisseur de la pRNFL et de la GCIPL, lesquels ont permis d'identifier précisément les patients ayant des antécédents de névrite optique (NO) unilatérale aiguë.

L'identification de la NO était une première étape pour déterminer dans quelle mesure les résultats de l'OCT pouvaient distinguer les patients présentant une lésion du nerf optique. L'objectif global était donc d'établir des critères pour définir la présence d'une lésion unilatérale du nerf optique.

Une étude monocentrique antérieure a suggéré que des différences inter-oculaires de 5 à 6 microns dans l'épaisseur de la pRNFL pouvaient être optimales pour distinguer les patients atteints de SEP ayant des antécédents de NO.

Les données ont confirmé le seuil de 5 microns de différence d'épaisseur inter-oculaire de la pRNFL suggéré dans l'étude monocentrique pour la détection d'une NO unilatérale.

Le risque relatif pour un patient atteint de SEP ayant ou n'ayant pas d'antécédents de NO unilatérale aiguë était de 2,6 ($p < 0,0001$) pour le seuil de différence inter-oculaire d'épaisseur de pRNFL de 5 microns, et de 3,1 ($p < 0,0001$) pour le seuil de différence inter-oculaire d'épaisseur de GCIPL de 4 microns.

Ces données contribuent en réponse à la question relative à l'application du balayage OCT pour identifier une lésion du nerf optique chez une personne atteinte de SEP, d'autant plus que les études antérieures de l'IRM n'avaient pas abouti à des données utiles permettant d'identifier le nerf optique en tant que site de lésion. Chez une personne suspectée de sclérose en plaques, il est possible qu'un épisode antérieur soit déjà survenu à son insu, notamment sous la forme d'une névrite optique subclinique.

Si les résultats de l'OCT pour ce type de patient démontrent une différence inter-oculaire de 5 microns ou plus de l'épaisseur de la pRNFL et/ou de 4 microns ou plus de l'épaisseur de la GCIPL, la probabilité d'une lésion optique est alors élevée.

Chez les sujets jeunes en particulier, ces seuils représentent une asymétrie inter-oculaire considérable en l'absence d'événement oculaire non lié dans l'enfance. Cela peut être considéré comme un élément diagnostique supplémentaire, facilitant un diagnostic plus précoce de la maladie chez des patients à l'échelle individuelle.

Les critères diagnostiques de la SEP reposent en grande partie sur les résultats de l'IRM. Toutefois, celle-ci n'a pas clairement démontré son utilité jusqu'à présent pour identifier une atteinte asymptomatique du nerf optique.

L'OCT a une résolution environ 1 000 fois supérieure à celle de l'IRM et détecte de manière fiable l'atteinte asymptomatique du nerf optique.

La présence d'une lésion du nerf optique, définie par l'examen clinique, l'IRM, l'OCT ou le potentiel évoqué visuel (PEV), a récemment été recommandée pour être incluse en tant que critère diagnostique de la SEP comme preuve de la dissémination dans l'espace.

Étant donné que l'amincissement de la rétine atteint son maximum 3 à 4 mois après un épisode aigu de NO, l'identification des seuils d'OCT proposés chez les patients suspectés d'être atteints de SEP peut être considérée comme un marqueur d'une dissémination dans l'espace et dans le temps.

En conclusion, les différences inter-oculaires de 5 microns d'épaisseur en ce qui concerne la pRNFL et de 4 microns d'épaisseur en ce qui concerne la GCIPL constituent des seuils fiables permettant de déterminer un antécédent de NO unilatérale aiguë, et donc de lésion du nerf optique, dans une cohorte de personnes atteintes de SEP. Ces seuils peuvent être utilisés pour établir la présence de lésions du nerf optique chez les patients atteints de SEP **(15)**.

Des lésions du nerf optique peuvent provoquer une névrite optique (NO) chez les personnes atteintes de SEP, ce qui aboutit à un handicap visuel dû à la dégénérescence axonale et à l'atrophie de la couche de fibres nerveuses rétiniennes (Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL). Certaines personnes atteintes de SEP sont considérées comme asymptomatiques lorsqu'elles présentent des lésions du nerf optique sans NO.

Les résultats de cette étude aideront à comprendre la fréquence des lésions du nerf optique chez des personnes asymptomatiques atteintes de SEP. Une lésion asymptomatique du nerf optique a été détectée dans la moitié des yeux des personnes SEP-NO.

Les auteurs ont conclu que les lésions asymptomatiques du nerf optique étaient sous-estimées chez les personnes atteintes de SEP-NO **(16)**.

Associer des examens d'IRM et d'OCT peut contribuer à l'exploration des voies optiques dans leur intégralité.

De nombreuses études portant sur la SEP ont fait appel à l'OCT et à l'IRM, mais nombre d'entre elles n'ont pas tenu compte de la durée écoulée après un épisode clinique de SEP. Les résultats de ces études attestent des modifications structurelles à long terme observées chez les personnes atteintes de SEP associée ou non à une NO clinique.

Les personnes ayant un seul antécédent de névrite optique unilatérale présentaient des lésions structurelles à long terme de la rétine et de la radiation optique, ce qui suggère une dégénérescence neuro-axonale rétrograde et antérograde **(17)**.

L'amincissement de la couche plexiforme interne des cellules ganglionnaires maculaires (CPICGm) était un marqueur prédictif de progression après un traitement de fond chez les personnes atteintes de la forme rémittente-récurrente de la SEP (SEP-RR).

Les auteurs ont conclu que l'amincissement de la couche plexiforme interne des cellules ganglionnaires maculaires était un bon prédicteur de progression après l'instauration d'un traitement de fond et pourrait potentiellement être utilisé en contexte clinique pour évaluer l'échec du traitement.

L'amincissement de la couche de fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires (pRNFL) et de la couche plexiforme interne des cellules ganglionnaires maculaires (CPICGm) constituent des marqueurs de lésions neuroaxonales qui peuvent être mesurés par l'OCT. Cet amincissement pourrait être associé à la progression de la maladie, et il serait réduit en réponse au traitement de fond (18).

Les mesures obtenues par l'OCT et par l'IRM sont corrélées au handicap et à la neurodégénérescence liés à la SEP. Toutefois, l'OCT présente de meilleures performances que l'IRM pour prédire le handicap.

L'utilisation de mesures de l'OCT comme biomarqueur de la neuro-dégénérescence pourrait constituer un outil utile dans la pratique clinique, offrant une alternative potentielle aux paramètres d'IRM dans le suivi du handicap.

Une couche des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires moins épaisse et des volumes de la couche plexiforme interne des cellules ganglionnaires moindres ont été associés à une durée de la maladie plus longue, à un score plus élevé sur l'échelle EDSS, à un âge plus avancé, à une fraction du parenchyme cérébral inférieure et à une région de la moelle épinière inférieure.

La fraction du parenchyme cérébral, la fraction de la substance grise et la région de la moelle épinière étaient corrélées avec une durée de la maladie plus longue et un score plus élevé sur l'échelle EDSS.

La fraction du parenchyme cérébral, la fraction de la substance blanche et la fraction de la substance grise étaient associées à un âge plus avancé.

Les analyses de régression logistique multivariées ont révélé que seuls les volumes de la couche des fibres nerveuses rétiniennes péripapillaires et de la couche plexiforme interne des cellules ganglionnaires étaient associés de manière significative au handicap.

Les auteurs ont conclu que chez les personnes atteintes de SEP récurrente, les mesures de l'OCT sont corrélées avec l'atrophie du cerveau et de la moelle épinière, et que les performances de l'OCT surpassent celles de l'IRM pour prédire le handicap (19).

❖ **Potentiels évoqués visuels (PEV) :**

Au cours de la SEP, les symptômes sont nombreux et non spécifiques, l'enregistrement des potentiels évoqués permet d'objectiver un symptôme difficile à analyser cliniquement et de détecter des anomalies de conduction nerveuse.

Avant l'IRM, les potentiels évoqués visuels, somesthésiques, moteurs et auditifs étaient utilisés à la recherche de lésions cliniquement indétectables, et l'atteinte axonale consécutive à la démyélinisation permettait de mettre en évidence ces lésions cliniquement silencieuses.

Les potentiels évoqués visuels, auditifs, sensoriels et moteurs mesurent la vitesse de conduction des diverses parties du système nerveux.

Cette méthode permettra ainsi de localiser un ralentissement de la vitesse de conduction de l'influx nerveux, donc la lésion de la myéline sur un point précis de la voie visuelle, auditive, sensitive ou motrice.

A présent, les potentiels évoqués et notamment les potentiels évoqués visuels, sont réservés aux situations pour lesquelles le diagnostic est difficile à poser (dissémination spatiale des formes progressives secondaires).

Cependant, bien qu'aspécifiques, les potentiels évoqués sont anormaux dans 80 % des cas. Les potentiels évoqués auditifs (PEA) permettent de révéler des lésions du tronc cérébral qui peuvent échapper à l'IRM.

Les potentiels évoqués somesthésiques (PES) mesurent la vitesse de l'influx nerveux dans les voies nerveuses sensibles, qui transmettent les sensations tactiles au cerveau passant dans la moelle et le tronc cérébral (toucher).

Les potentiels évoqués peuvent détecter des anomalies infra-cliniques, éliminer une atteinte anorganique, apprécier la sévérité et la bilatéralité de l'atteinte.

Selon les Critères de McDonald de 2001, le diagnostic de la SEP repose sur une association de symptômes cliniques et de lésions en IRM. Les potentiels évoqués visuels étaient également inclus dans les critères, avec plusieurs cas de figure suivant le nombre de poussées cliniques.

En 2005, après révision, la principale différence repose sur la définition de la dissémination spatiale et temporelle sur l'IRM. Le délai du contrôle de l'IRM cérébrale est variable suivant les situations, et les PEV ont toujours gardé leurs intérêts diagnostiques de la dissémination spatiale pour la SEP progressive primaire dans les critères de McDonald.

Par rapport à l'imagerie, dans laquelle l'information fournie est essentiellement structurale, les informations rapportées par les explorations électrophysiologiques sont strictement liées à la fonction et expriment des corrélations significatives avec l'examen clinique, le handicap et la qualité de vie (20).

Les critères diagnostiques de la sclérose en plaques ont énormément évolué depuis les premiers établis par Poser en 1983 (21).

Néanmoins, ils reposent toujours sur la dissémination temporelle et spatiale de la maladie, initialement définies sur des données cliniques (2 poussées et 2 sites anatomiques différents), confirmant le caractère chronique de la pathologie inflammatoire, ce qui le différencie des syndromes cliniquement isolés (22).

Depuis les années 70, de grands travaux scientifiques ont été consacrés aux potentiels évoqués visuels, qu'il s'agisse de la névrite optique, de lésions chiasmatiques et rétrochiasmatiques, des lésions occipitales et d'un certain nombre d'autres affections.

L'atteinte aiguë se traduit par un allongement des latences puis une diminution d'amplitude de la réponse évoquée puis l'on assiste à une normalisation rapide en quelques jours.

Il existe une corrélation entre l'importance de la baisse d'amplitude et celle de l'acuité visuelle. Depuis le travail d'Halliday et al. (1972), beaucoup de travaux ont été réalisés concernant l'instauration de cette technique dans le dépistage précoce et dans la surveillance de l'évolution de la maladie (23).

C. Critères Diagnostiques révisés McDonald 2017:

Les critères de McDonald de 2010 pour le diagnostic de la SEP sont largement utilisés dans la recherche et dans la pratique quotidienne clinique (24, 25, 21, 26, 27, 28).

Cependant, les avancées scientifiques et les experts internationaux lors des deux réunions (en novembre 2016 à Philadelphie (États-Unis), et en mai 2017 à Berlin (Allemagne) suggèrent un examen minutieux des critères diagnostiques de McDonald de 2010 et ont recommandé des révisions (29).

Les critères McDonald de 2017 (tableau 7, 9) s'appliquent principalement à des patients présentant un syndrome cliniquement isolé typique. Ils définissent les éléments nécessaires à la recherche d'une dissémination temporo-spatiale des lésions dans le système nerveux central (SNC), et s'appuient sur l'absence d'explication alternative au tableau clinique.

Les modifications suivantes ont été apportées :

- Devant un Syndrome cliniquement isolé ne remplissant pas les critères de dissémination spatiale, la présence de bandes oligoclonales à la ponction lombaire est nécessaire pour le diagnostic.
- Les lésions symptomatiques ou asymptomatiques à l'IRM cérébrale et médullaire sont nécessaires pour déterminer la dissémination spatiale ou temporelle.

➤ **Les Bandes oligoclonales dans le LCR :**

De nombreuses études ont montré que, chez les adultes présentant un syndrome cliniquement isolé, la présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR est un prédicteur indépendant du risque de seconde poussée, en contrôlant les variables démographiques, cliniques, thérapeutiques et de l'IRM.

Les experts internationaux ont recommandé que, dans le contexte d'un syndrome cliniquement isolé typique, la présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR permette le diagnostic de la SEP, même si les critères d'IRM pour une dissémination temporelle ne sont pas remplis (21).

➤ **Les lésions symptomatiques comme preuves de dissémination temporo-spatiale :**

Les lésions symptomatiques n'étaient pas prises en compte comme preuve IRM de dissémination dans l'espace (DIS) ou dans le temps (DIT) dans les critères précédents pour éviter les "doubles comptages".

Cependant, des études récentes montrent que leur inclusion améliore la sensibilité diagnostique sans réduire significativement la spécificité (30, 31).

➤ **Les lésions corticales équivalentes aux lésions juxta-corticales :**

La substance blanche juxtacorticale est une localisation caractéristique des lésions de sclérose en plaques et les lésions de cette région ont été intégrées dans les critères IRM d'une dissémination dans l'espace dans les critères radiologiques de Barkhof de 1997 (32).

Des études Histopathologiques ont montré que les lésions corticales et juxtacorticales s'étendant dans le cortex sont typiques de SEP (33, 34).

Les experts ont recommandé qu'en plus des lésions juxta-corticales, les lésions corticales peuvent être utilisées pour répondre aux critères IRM d'une dissémination dans l'espace, bien qu'il ait reconnu que l'IRM standard a actuellement une capacité limitée à détecter des lésions corticales ou à distinguer des lésions corticales dans la SEP par rapport à celles présentes dans d'autres pathologies du système nerveux central.

➤ **L'intégration du système visuel antérieur dans les critères :**

Les signes visuels sont souvent un signe précoce de la SEP. Le Panel reconnaît l'importance de l'implication du nerf optique, des recherches ont été réalisées pour valider le rôle de ce dernier dans le diagnostic de la SEP.

Le système visuel fournit souvent un signe clinique précoce de la SEP (35).

Les critères du groupe the European Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis (MAGNIMS) de 2016 (29) proposaient le nerf optique comme cinquième élément anatomique, comme localisation pour répondre aux critères IRM d'une dissémination dans l'espace.

En 2017, une discussion substantielle a eu lieu concernant les avantages et les inconvénients de l'IRM, des potentiels évoqués visuels et de l'OCT pour démontrer une atteinte du nerf optique objectivement et étayer une suspicion clinique de maladie actuelle ou névrite optique antérieure, y compris des modifications de la sensibilité des trois tests dans le temps par rapport à l'événement optique de névrite (35).

L'analyse du groupe MAGNIMS (36) a, en ajoutant une atteinte du nerf optique mise en évidence par une IRM ou des potentiels évoqués visuels comme cinquième site anatomique, conduit à une légère amélioration de la sensibilité de la prédiction de développer une deuxième poussée au 36^{ème} mois, de 0,91 à 0,92, mais avec une spécificité réduite de 0,33 à 0,26. L'analyse n'incluait pas l'OCT.

La validation de l'IRM, des potentiels évoqués visuels (PEV) et de l'OCT en tant qu'outils permettant de démontrer une dissémination spatiale et temporelle des lésions constitue une priorité majeure pour renforcer le diagnostic de la sclérose en plaques.

Number of lesions with objective clinical evidence		Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

If the 2017 McDonald Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is multiple sclerosis. If multiple sclerosis is suspected by virtue of a clinically isolated syndrome but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is possible multiple sclerosis. If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is not multiple sclerosis. An attack is defined in panel 1. *No additional tests are required to demonstrate dissemination in space and time. However, unless MRI is not possible, brain MRI should be obtained in all patients in whom the diagnosis of multiple sclerosis is being considered. In addition, spinal cord MRI or CSF examination should be considered in patients with insufficient clinical and MRI evidence supporting multiple sclerosis, with a presentation other than a typical clinically isolated syndrome, or with atypical features. If imaging or other tests (eg, CSF) are undertaken and are negative, caution needs to be taken before making a diagnosis of multiple sclerosis, and alternative diagnoses should be considered. †Clinical diagnosis based on objective clinical findings for two attacks is most secure. Reasonable historical evidence for one past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristic for a previous inflammatory demyelinating attack; at least one attack, however, must be supported by objective findings. In the absence of residual objective evidence, caution is needed. ‡The MRI criteria for dissemination in space are described in panel 5. §The MRI criteria for dissemination in time are described in panel 5. ¶The presence of CSF-specific oligoclonal bands does not demonstrate dissemination in time per se but can substitute for the requirement for demonstration of this measure.

Table: The 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack at onset

Taleau 7 : Les critères Diagnostiques révisés McDonald 2017. Source : Alan J Thompson 2018.
(24)

Les critères Diagnostiques révisés McDonald 2017 :

Il faut remplir les critères suivants (37) :

- Devant un Syndrome cliniquement isolé ne remplissant pas les critères de dissémination spatiale, la présence de bandes oligoclonales à la ponction lombaire est nécessaire pour le diagnostic.
- Les lésions symptomatiques ou asymptomatiques à l’IRM sont nécessaires pour déterminer la dissémination spatiale ou temporelle.
- Les lésions corticales et juxtacorticales peuvent être utilisées pour remplir les critères IRM de dissémination spatiale.
- Les critères diagnostiques McDonald 2017 de la SEP primitivement progressive sont identiques à ceux de 2010.
- Au moment du diagnostic, une évaluation provisoire et périodique de la maladie est nécessaire.

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaire au diagnostic de sclérose en plaques.
≥ 2 poussées cliniques	Aucune
Preuve clinique de ≥ 2 lésions	
≥ 2 poussées cliniques	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM
Preuve clinique d'une lésion	
1 poussée clinique	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique ou par IRM
Preuve clinique de ≥ 2 lésions	ou
	BOC spécifiques dans le LCS
1 poussée clinique	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM
Preuve clinique d'une lésion	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique ou par IRM
	ou
	BOC spécifiques dans le LCS
DIS : Dissémination dans l'espace ; DIT : dissémination dans le temps ; BOC : Bandes oligoclonales ; LCS : liquide cébrospinal ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; SNC : système nerveux central.	

Tableau 9 : Les critères diagnostiques de McDonald 2017(révisés). Source : Alan J Thompson 2018. (38)

D. Echelle Expanded Disability Status Scale (EDSS):

Après une poussée, le patient peut garder des séquelles (atteinte motrice, sensitive ou autre...). Ces séquelles sont évaluées grâce à l'échelle EDSS (39).

Cette échelle de référence est aujourd'hui la plus utilisée, elle permet de décrire les atteintes liées à la maladie et d'évaluer l'évolution du handicap.

Elle repose sur un examen neurologique standardisé, dans lequel, huit paramètres sont évalués:

- La fonction visuelle
- La fonction du tronc cérébral
- La fonction cérébrale (ou mentale)
- La fonction cérébelleuse
- La fonction pyramidale (testing musculaire des membres)
- La fonction sensitive
- La fonction urinaire et du transit intestinal
- Autres fonctions

Cette échelle EDSS permet d'évaluer le handicap généré par la SEP, il est coté de 0 à 10.

VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

1. Les drapeaux rouges :

Le diagnostic de la SEP est défini à partir de la notion de dissémination temporo-spatiale. Les différents critères diagnostiques proposés depuis Poser jusqu'à McDonald (2001, 2005, 2010, 2017) ont eu pour but de diminuer de plus en plus le temps qui s'écoule entre les premiers symptômes et la confirmation du diagnostic, afin de pouvoir proposer un traitement le plus tôt possible (1).

Le diagnostic de SEP ne doit être posé qu'en l'absence de meilleure explication des symptômes, laissant au neurologue l'appréciation du degré de certitude qu'il doit apporter. Les « drapeaux rouges » de la SEP permettront au neurologue d'être plus précis sans pour autant retarder le diagnostic positif ni multiplier les examens inutiles.

Ces drapeaux rouges sont résumés dans (tableau 10) et sont de trois ordres, démographique, clinique et para-clinique (2).

A. Démographiques :

- Un âge inférieur à 10 ans et supérieur à 60 ans lors de la survenue des premiers symptômes représente moins de 1 % des patients.
- Une origine asiatique est rare, l'origine africaine noire est exceptionnelle.

Ces âges extrêmes et ces origines non caucasiennes doivent faire évoquer un diagnostic de neuromyéélite optique ou une autre maladie systémique.

B. Cliniques :

Les symptômes cliniques exceptionnels retrouvés dans la SEP sont : la cécité bilatérale, les troubles de vigilance, les crises d'épilepsie, l'hémiplégie, la tétra-ou une quadriplégie complète, l'aphasie.

D'autres sont rares mais peuvent être observés au début de la maladie: la surdité brusque, la paralysie faciale et les vertiges rotatoires.

C. Para-cliniques : Deux examens clés encadrent le diagnostic positif de la SEP :

- **L'IRM** pour laquelle les critères de dissémination spatiale (deux lésions dans deux régions stratégiques différentes) et temporelle (au moins deux lésions d'âge différent, traduite par une prise de contraste de l'une d'entre elle et pas de l'autre) est requise.

Un diagnostic de SEP peut être posé avec une IRM normale mais cela reste atypique, environ 20 % des patients atteints de névrite optique dans l'étude Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) ont développé une SEP avec une IRM cérébrale normale. Dans ce cas, l'IRM médullaire peut compléter l'approche diagnostique mais avec une rentabilité assez faible.

- **La ponction lombaire** est pour appréhender le diagnostic différentiel de la SEP même si cet examen ne fait pas partie des critères diagnostiques.

Ainsi :

- Une hypercytose supérieure à 50 globules blancs/mm³ ou une hyperprotéinorachie supérieure à 1 g/l sont autant d'éléments à l'encontre du diagnostic de la SEP.
- L'absence de profil oligoclonal à l'électrophorèse des protéines du liquide céphalo-spinal (LCS) (anomalie présente dans 90 % des cas) sera également suspect, notamment si l'IRM est normale.

Enfin un taux élevé d'anticorps antinucléaire conduira à rechercher attentivement des signes cliniques de maladies auto-immunes (syndrome sec, syndrome de Raynaud, photosensibilité, arthralgies, etc.).

	Drapeaux rouges
Démographiques	Ethnie : Noir africain +++, Asiatique + Âges : inférieur à 10 ans/supérieur à 60 ans
Cliniques	Rare : surdité brusque/paralysie faciale/aphasie Exceptionnelle : crise d'épilepsie/cécité bilatérale/hémi- para- ou tétraplégie/troubles de conscience
Paracliniques	IRM : cérébrale et médullaire normale Ponction lombaire : > 50 éléments/ mm ³ ; protéines 1g/l, absence de bandes oligoclonales Biologie : augmentation des anticorps antinucléaires 1/320 dans un contexte de signes cliniques extraneurologiques (syndrome sec, arthralgies, syndrome de Raynaud, photosensibilité, etc.)

Source : Pr J. de Sèze.

Tableau 10 : Drapeaux rouges pour le diagnostic de la SEP. Source : Pr J. de Sèze 2017.

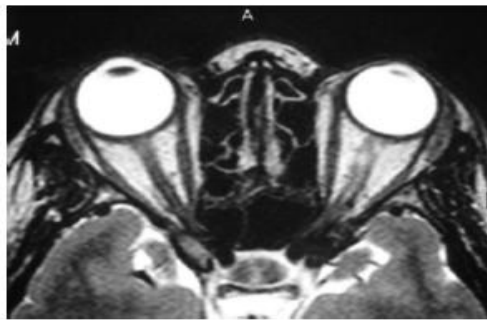
2. Syndromes monophasiques :

Les deux présentations monophasiques les plus fréquentes de la SEP sont la névrite optique et la myélite.

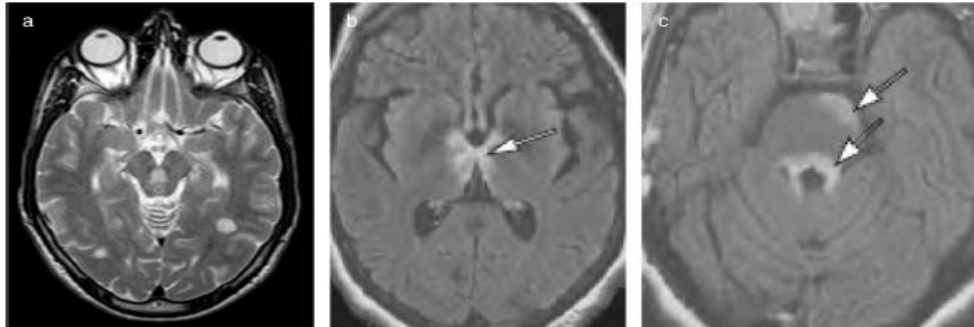
Ces modes d'entrée représentent à eux seuls près de 50 % de la sémiologie initiale de la SEP et vont donc faire évoquer en premier lieu une SEP.

- Cependant, dans l'étude ONTT, 50 % seulement des patients ont développé une SEP 15 ans après la survenue d'une névrite optique, ce qui signifie que de nombreux autres diagnostics pourront être évoqués devant un tel tableau.
- De même, concernant les myélites, le diagnostic le plus évoqué est celui de la SEP, notamment en cas de myélite partielle clinique et radiologique, mais l'existence d'une myélite transverse ne sera associée que dans 10 à 20 % des cas à ce diagnostic et d'autres étiologies devront être évoquées : ischémie médullaire, myélites post-infectieuses, neuromyélite optique, myélite associée à une maladie systémique (syndrome de Sjögren, lupus, syndrome des antiphospholipides).

Le caractère étendu de la lésion à l'IRM (plus de 3 segments vertébraux dans le plan sagittal et plus de la moitié de la moelle dans le plan axial) est un élément important contre le diagnostic de la SEP sans pouvoir forcément discriminer les autres étiologies de myélites.



Hypersignal étendu du nerf optique gauche dans le cadre d'une NMO.
Source : collection personnelle Pr J. de Sèze.



Lésion du tronc cérébral dans le cadre d'un SEP (a), d'une NMO (b) et d'une maladie de Behçet (c). Lésion protubérentielle évocatrice d'une SEP (a). Lésions périaqueduales dans le cadre d'une NMO (b). Lésions infiltrantes (pseudotumorales) évocatrice d'une maladie de Behçet (c).
Source : collection personnelle Pr J. de Sèze.

Figure 20 et 21 : Atteinte du nerf optique (NMO) – Lésion du tronc cérébral (SEP, NMO, maladie de Behçet).
Pr J. de Sèze 2017.

3. Encéphalomyélite aiguë disséminée ou Acute Disseminated Encephalomyelitis (EMAD, ADEM):

L'Encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD, ADEM) est une atteinte inflammatoire du système nerveux central diffuse présumée d'origine auto-immune sous forme d'un épisode aigu, souvent monophasique unique, dans 50% des cas environ après un épisode infectieux identifié, principalement viral des voies aériennes supérieures.

La symptomatologie encéphalique est typiquement riche: troubles de la conscience et de la vigilance, crises d'épilepsie.

L'IRM cérébrale montre une atteinte de la substance grise, en particulier des noyaux gris centraux, caractéristique de l'encéphalomyélite aiguë disséminée, et figurant dans les critères diagnostiques.

La physiopathologie reste hypothétique, dans 50% des cas, un épisode infectieux passé (3, 4), souvent viral, des voies aériennes supérieures, typiquement avec un intervalle d'environ de 15 jours (6 jours à 6 semaines). L'hypothèse d'un mécanisme auto-immun est couramment mise en avant.

Cliniquement, Le début est très rapidement progressif en quelques heures à quelques jours, poly-symptomatique avec installation de signes d'encéphalopathie ou plus spécifiquement de troubles de la conscience.

Ces troubles cliniques d'atteinte cérébrale diffuse « encéphalitiques » sont indispensables pour remplir les critères diagnostiques bien qu'ils soient inconstants dans les séries publiées, notamment chez l'adulte (3).

L'absence de réflexes serait un élément péjoratif sur le plan pronostique pour la réponse au traitement par échanges plasmatiques (5).

Les formes associées à des atteintes périphériques seraient plus sévères, avec un risque également plus important de rechute (3, 6). L'atteinte des nerfs optiques peut survenir de manière souvent bilatérale.

L'évolution est marquée par une bonne récupération dans 80 % des cas, souvent spectaculaire, notamment dans les cas les plus typiques.

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRMn) montre des lésions typiquement diffuses, mal limitées, « floconneuses », prédominant dans la substance blanche, touchant le cortex et surtout les noyaux gris centraux (ce dernier élément étant discriminant dans les séries comparées à la sclérose en plaques), en particulier le thalamus et le putamen, cette dernière atteinte semble la plus spécifique (4), fréquentes également dans le tronc cérébral (surtout le mésencéphale), le cervelet et la moelle (4, 6).

Les prises de contrastes après injection de gadolinium sont inconstantes (3, 4) (complètement absentes même dans plus de la moitié des cas (3)) et ce critère n'a pas montré de valeur discriminative (7).

Les lésions médullaires, si présentes, sont aussi extensives et atypiques pour des lésions de SEP.

La biologie sérique est normale. La ponction lombaire retrouve le plus souvent une méningite discrète bien qu'elle puisse aussi être absente dans 25 à 33 % des cas (3).

Une synthèse intrathécale d'IgG est plus en faveur d'une SEP plutôt qu'une EMAD mais est retrouvée néanmoins dans 20 à 30 % des cas (3, 4).

La rupture de la barrière hémato-méningée appréciée par les rapports de l'albumine LCS/sang et le diagramme de Rieber est particulièrement fréquente (6).

La recherche d'anticorps anti-MOG a été décrite positive dans près de 40 % des cas dans certaines séries d'EMAD (4).

Plus rarement, les anticorps anti-AQP4 ou anti-NMDA-R (8) peuvent être associés à des tableaux d'EMAD.

Pour la **Neuropathologie**, Il existe un infiltrat lymphocytaire et macrophagique diffus. Un infiltrat de polynucléaires neutrophiles ou de plasmocytes est décrit dans certains cas.

La démyélinisation est le plus souvent limitée en manchon péri-veinulaire où prédomine l'infiltration macrophagique et n'entraîne pas de plaques à bords nets comme dans les lésions de SEP (9, 7).

Pour les critères diagnostiques, on retrouve, les critères de De Sèze (2007) (10) mettant en avant les « signes cliniques atypiques », l'absence de synthèse intrathécale d'IgG et l'atteinte de la substance grise à l'IRM cérébrale (tableau 11, 12).

Les critères de l'international Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) issus de séries pédiatriques ont été définis en 2007 et revus en 2012 (tableau 11) (11). Ils exigent une présentation clinique de type « encéphalopathique ».

Pour les Thérapeutiques, Aucune étude de niveau de preuve satisfaisant ne permet à ce jour d'établir l'efficacité des traitements qui restent en grande partie empiriques.

- **Perfusions de méthylprednisolone à haute dose.**
- **Échanges plasmatiques.**
- **Perfusions d'immunoglobuline intraveineuses.**

Diagnostic d'après [] (au moins 2 des 3 critères ci-dessous)

1. Symptômes cliniques atypiques pour poussée de sclérose en plaques. Au moins un symptôme parmi les suivants :
 - troubles de la conscience
 - hypersomnie
 - crises d'épilepsie
 - troubles cognitifs
 - hémiplégie ou tétraplégie, ou aphasie, ou névrite optique bilatérale
2. Absence de bandes oligoclonales d'IgG dans le LCS
3. Atteinte de la substance grise (noyaux de la base ou lésions corticales)

Diagnostic d'après []

1. Premier événement clinique de cause présumée inflammatoire ou démyélinisante à début aigu ou subaigu multifocal du système nerveux central. La présentation clinique doit être polysymptomatique et doit inclure une encéphalopathie définie par un ou plusieurs des éléments suivant :
 - changement de comportement, confusion, irritabilité excessive
 - altération de la conscience, léthargie, comaL'événement doit être suivi d'une amélioration clinique ou IRM mais des déficits résiduels sont possibles
2. Absence d'événement clinique antérieur évocateur d'événement démyélinisant. Les symptômes ou signes cliniques nouveaux ou fluctuants, ou une évolution des lésions à l'IRM survenant au cours des 3 premiers mois sont considérés comme faisant partie de l'événement aigu initial
3. Absence d'autres étiologies
4. L'IRM montre des lésions diffuses prédominant dans la substance blanche sans éléments d'allure anciens séquellaires. L'IRM en séquence FLAIR ou T2 retrouve des lésions de grande taille (1 à 2 cm) qui sont multifocales, mal limitées, hyperintenses, supra- ou infratentorielles. La substance grise, particulièrement les noyaux de la base et le thalamus, est fréquemment atteinte. Il n'y a pas habituellement de lésion hypo-intense franche sur les séquences pondérées T1. Dans de rares cas, l'IRM montre une lésion solitaire unique de grande taille (1 à 2 cm) située de manière prédominante dans la substance blanche. L'IRM de la moelle épinière peut montrer une lésion confluyente intramédullaire avec un rehaussement variable.

Source : Dr J.-C. Ouallet.

Tableau 11 : Critères diagnostiques de l'EMAD (ADEM). Source : Dr J.-C. Ouallet 2017.

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

Source : Dr J.-C. Ouallet.

Tableau 12 : Caractéristiques différentielles de l'EMAD (ADEM) et de la SEP. Source : Dr J.-C. Ouallet 2017.

4. Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) :

C'est en 1870 que les premiers cas ont été publiés, par Sir Alburt Clifford qui décrit une association non fortuite d'anomalies visuelles chez des patients atteints de myélites (12). Le professeur Eugène Devic et son étudiant en thèse Fernand Gault, en 1894, rapportent une série de patients atteints de névrites optiques sévères et de myélites étendues (13). C'est, alors, pour la première fois, qu'apparaissent les termes de «neuromyéélite optique aiguë» encore utilisés aujourd'hui.

En l'absence de biomarqueurs, cette pathologie a longtemps été confondue avec la SEP à tropisme optique et médullaire.

La neuromyéélite optique est une pathologie rare, inflammatoire et démyélinisante du SNC, touchant préférentiellement le nerf optique et la moelle épinière.

Des différentes séries de critères diagnostiques ont permis d'individualiser cette maladie, prenant en compte la ponction lombaire et l'IRM en 1999 (14), puis intégrant en 2006 la découverte d'un anticorps spécifique dirigé contre l'aquaporine-4 (AQP4) (tableau 13) (15). Cet anticorps appelé anti-NMO, NMO-IgG, ou anti-AQP4, a pour cible une protéine astrocytaire constituant le principal canal hydrique du SNC. Il s'agit d'une IgG1 sérique qui peut également être retrouvée dans le liquide céphalospinal (LCS).

Critères absolus
Névrite optique Myélite aiguë
Critères relatifs
Lésion médullaire longitudinale étendue sur au moins 3 métamères vertébraux IRM cérébrale initiale ne remplissant pas les critères de Paty pour la SEP Présence d'anticorps anti-AQP4

^a Présence de tous les critères absolus et au moins deux critères relatifs.

Source : Dr N. Collongues d'après [66].

Tableau 13 : Critères diagnostiques de la NMO 2006. Source : N. Collongues 2017, d'après Wingerchuk DM 2006.

Les patients n'ayant pas d'anti-AQP4 peuvent avoir d'autres anticorps dépistés dont les anti-myélin oligodendrocyte glycoprotéine (MOG) dans 15-20 % des cas, qui semblent caractériser des patients moins sévères d'évolution plutôt monophasique (**16, 17, 18**).

➤ **La physiopathologie :**

L'ensemble des données anatomopathologiques et immunologiques font du lymphocyte B un élément central de la réponse immunitaire dans cette pathologie, et dans ce sens, et selon de nombreuses études, il a été rapporté l'association d'un phénotype NMO avec d'autres maladies dysimmunitaires comprenant le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la myasthénie, les dysthyroïdies et les contextes paranéoplasiques (**19, 20, 21, 22**), chez 1 à 16 % des patients.

➤ **Les données épidémiologiques et cliniques :**

La NMO est une pathologie rare, avec une prévalence issue des registres européens, asiatiques et sud-américains variant entre 0,52 et 4,4 cas pour 100 000 habitants (**23**).

La maladie débute autour de 33-40 ans et touche trois à six femmes pour un homme, voir neuf femmes pour un homme dans la population de patients séropositifs pour l'anti-AQP4.

La symptomatologie de la NMO est classiquement sévère, de forme rémittente, avec un pronostic en rapport avec la sévérité des poussées, et exceptionnellement d'aggravation progressive.

Les poussées sont optiques ou médullaires, pouvant conduire à la cécité ou la tétraplégie, et peuvent être mortelles dans 3 à 25 % des cas selon les séries, principalement à cause d'une atteinte de centres cardiorespiratoires du tronc cérébral ou de la moelle épinière cervicale (**24, 25, 26, 27**).

➤ **Les données para-cliniques :**

❖ **Imagerie :** Sur l'IRM médullaire, les patients atteints de NMO ont souvent des myélites longitudinales transverses étendues (MLTE) (figure **22**), définies par des lésions s'étendant sur au moins trois segments vertébraux, qui ne sont présentes que de façon exceptionnelle dans la SEP (**24, 26**).

Les lésions sur le nerf optique semblent moins spécifiques mais peuvent être étendues à l'ensemble du nerf et inclure le chiasma (28).

Des lésions encéphaliques à l'IRM sont rarement retrouvées dans les NMO débutantes.

❖ **Biologie :** L'étude du Liquide Céphalorachidien (LCR) retrouve parfois une pléiocytose supérieure à 50×10^9 leucocytes/l, et des bandes oligoclonales dans 15 à 30 % des cas. Une hyperéosinophilie peut également être retrouvée de façon spécifique dans le LCS des patients NMO comparativement à la SEP (29), soulignant ainsi la présence de lésions astrocytaires chez les patients positifs pour les anti-AQP4 (30, 31).

➤ *L'évolution du concept de NMO : les maladies du spectre de la NMO (NMOSD) :*

À partir de 2007, les maladies du spectre de la NMO s'étendent aux formes monofocales (myélites ou névrites optiques) récurrentes ainsi qu'aux myélites longitudinales transverses étendues (MLTE) (32).

Par la suite, la spécificité de l'anti-AQP4 et l'évolution des connaissances ont permis la description de nouvelles formes cliniques impliquant d'autres structures du SNC parmi lesquelles le tronc cérébral (dont l'area postrema), le diencephale ou encore l'encéphale. Cet anticorps a également permis d'identifier des névrites optiques ou myélites isolées séropositives pour les anti-AQP4 ayant le même pronostic que la NMO.

Ces données ont poussé à établir un nouveau set de critères diagnostiques des maladies appartenant au spectre de la NMO (tableau 14) qui vient remplacer les critères diagnostiques de 2006 (33).

Cette nouvelle approche diagnostique permet de résoudre deux points cruciaux : établir un diagnostic précoce, notamment dès le premier épisode clinique ; et identifier un groupe de manifestations cliniques et radiologiques nécessitant la même démarche thérapeutique.

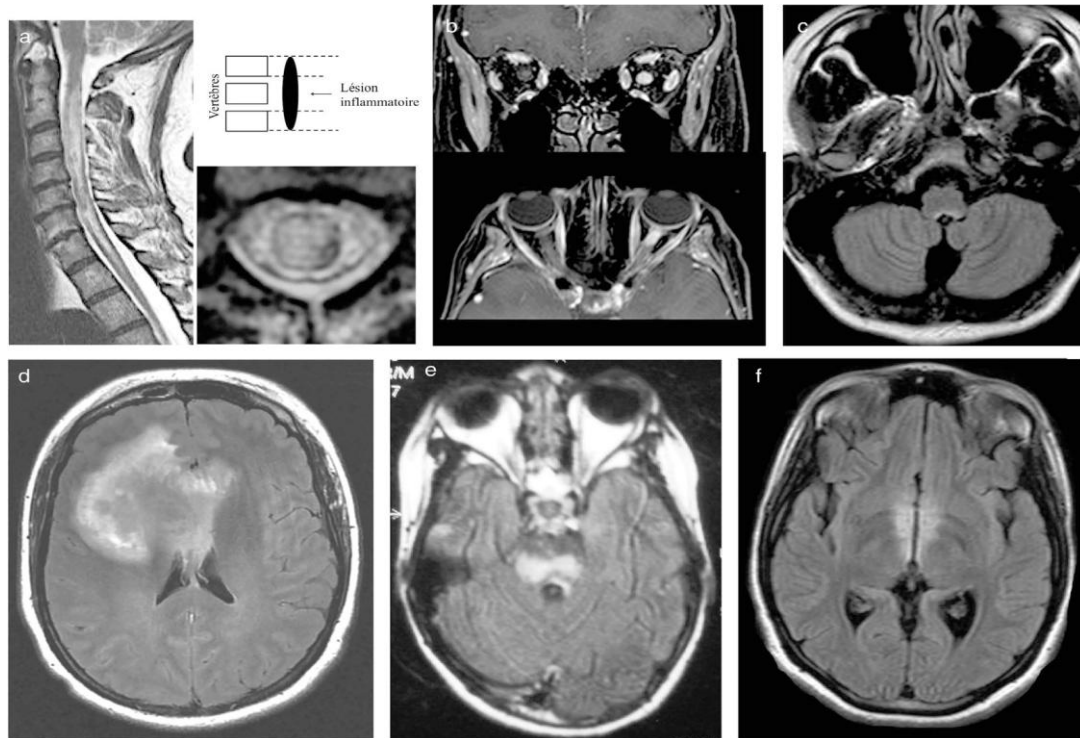


Figure 22. Lésion(s) IRM en rapport avec les manifestations cliniques de NMOSD.

(a) la myélite aiguë est transverse et longitudinalement étendue (3 segments). Une atrophie étendue est aussi acceptée chez un patient aux antécédents de myélite ; (b) les lésions du nerf optique sont supérieures à la moitié de sa longueur ou impliquent le chiasma ; une IRM cérébrale normale ou montrant des lésions aspécifiques est aussi acceptée ; (c) syndrome de l'area postrema ; (d) syndrome encéphalique ; (e) atteinte du tronc cérébral ; l'atteinte doit comporter une lésion périépendymaire ; (f) narcolepsie symptomatique ou syndrome diencephalique aigu. Source : collection personnelle Dr N. Coullongues 2017.

NMOSD avec anticorps anti-AQP4	NMOSD séronégatifs ou sérologie anti-AQP4 inconnue
Au moins une manifestation clinique* de NMOSD	Au moins 2 manifestations cliniques* différentes de NMOSD
	Au moins une névrite optique, une myélite aiguë transverse longitudinale étendue ou un syndrome de l'area postrema
	Lésion(s) IRM en rapport avec les manifestations cliniques (figure 3.5)
Manifestations cliniques de NMOSD	
Névrite optique Myélite aiguë Syndrome de l'area postrema Atteinte du tronc cérébral Narcolepsie symptomatique ou syndrome diencephalique aiguë Syndrome encéphalique symptomatique	

* Ces critères sont appliqués en l'absence d'autre explication pour le syndrome clinique.

Source : Dr N. Coullongues d'après [63].

Tableau 14 : Critères diagnostiques de la NMOSD 2014. Source : Dr N. Coullongues 2017 d'après Wingerchuk DM 2015.

5. Autres Diagnostics différentiels :

❖ Les Leucodystrophies de l'adulte

- La Leucodystrophie vasculaire
- La Leucodystrophie cavitaire
- La Leucodystrophie métabolique

❖ Autres pathologies auto-immunes du système nerveux central :

- Les maladies auto-immunes limitées au SNC : les syndromes de CLIPPERS, de Susac.
- Les vascularites.
- Les syndromes des antiphospholipides.
- Les connectivites.

VIII. TRAITEMENT DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

Au cours des 20 dernières années, l'arsenal thérapeutique pour la SEP s'est considérablement développé, mettant à disposition des neurologues plusieurs traitements.

Il est en fonction de la forme clinique et repose sur le traitement de la poussée et le traitement de fond sans oublier le traitement symptomatique :

1. Traitement de la poussée :

A. *Traitement des poussées de la SEP par corticothérapie* :

Les poussées de la SEP justifient le recours à un traitement par corticoïdes, à fortes doses, pour accélérer la récupération des troubles, et dont le but est la restauration de la Barrière Hémato-Encéphalique(BHE) et la diminution de la synthèse des IgG locales.

Le traitement de référence des poussées jusqu'en 2015 est la corticothérapie à forte dose par l'administration de méthylprednisolone à la dose de 1gr par jour pendant 3 à 5 jours par voie intraveineuse exclusivement, selon la sévérité de la poussée, et comme recommandé dans la conférence de consensus française de 2001 (1) et plus récemment par le GRESEP (2).

L'étude Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) (3, 4, 5, 6) a été considérée comme l'étude de référence, elle incluait près de 400 patients (tableau 15), montrant que le groupe recevant la méthylprednisolone à la dose de 1gr par jour pendant trois jours, suivie d'un relai oral à faible dose pendant dix jours, récupérait plus rapidement que le groupe recevant une faible dose de méthylprednisolone (1 mg/kg/j pendant 14 j).

En 2015, l'étude COPOUSEP (7) a apporté des arguments intéressants en faveur de la corticothérapie orale à forte dose pour le traitement des poussées de SEP, c'est est une étude française multicentrique qui a permis de confirmer l'hypothèse de non-infériorité de la méthylprednisolone à forte dose (1 000 mg/j pendant 3 j) par voie orale versus intraveineuse en termes d'efficacité et de tolérance, tout en respectant les recommandations de la revue Cochrane (8) (tableau 16).

Au-delà du fait de démontrer la comparabilité des deux voies d'administration, l'étude COPOUSEP a apporté des éléments en faveur de l'administration précoce des corticoïdes puisque l'accès au traitement était très rapide : sept jours (4-10) en médiane entre le début de la poussée et des corticoïdes (tableau 17).

Indication	Groupes traités		Groupe contrôle
	IV N = 134	Per os N = 129	Per os N = 126
Patients présentant un premier épisode neurologique à type de NOI	MP 1g/j pendant 3 j + prednisone 1 mg/kg/j pendant 10 j	Prednisone 1 mg/kg/j pendant 14 j	Placebo per os pendant 14 j Pas de placebo IV
Résultats dans le groupe MP IV versus per os et placebo - pourcentage de patients récupérant > 5/10° et > 10/10° à 1 mois, 6 mois, 1 an : NS - récupération d'une AV à 8/10° en 4 j dans le groupe IV versus 15 j dans les groupes per os et placebo - meilleure vision des contrastes, couleurs et CV à j4, j15 et 6 mois mais pas à 1 an - plus de récurrences dans le groupe per os : à 10 ans 44 % versus 29 % dans le groupe MP IV et 31 % dans le groupe placebo			

AV : acuité visuelle ; NOI : neuropathie optique inflammatoire ; MP : méthylprednisolone ; IV : intraveineux ; NS : non significatif.
Source : E. Le Page (d'après [3,6]).

Tableau 15 : Etude ONTT. Source : E. Le Page 2017.

	Groupe MP IV	Groupe MP per os	Caractéristiques de l'étude
[1]	N = 20 500 mg/j pendant 5 j + placebo per os pendant 5 j	N = 15 500 mg /j pendant 5 j + placebo IV/j pendant 5 j	Poussée < 28 j EDSS à j0, j5 et j28 Double aveugle
[15]	N = 20 1 g/j pendant 5 j	N = 20 1 g/j pendant 5 j	Poussée < 14 j IRM + EDSS à j0, j28 Simple aveugle
[18]	N = 24 1 g/j pendant 3 j + placebo per os pendant 3 j	N = 24 1,250 g/j pendant 3 j + placebo IV pendant 3 j	Poussée < 15 j EDSS à j0, j8, j28, 3 mois et 6 mois IRM à j0, j8, j28 Double aveugle
[2]	N = 38 1 g/j pendant 5 j + placebo per os 3 sem (total : 5 000 mg)	N = 42 48 mg/j pendant 7 j puis 24 mg/j pendant 7 j puis 12 mg/j pendant 7 j + placebo IV pendant 5 j (total : 588 mg)	Poussée < 28 j Évaluation clinique à j0, j7, j28 et 3 mois Double aveugle
[17]	N = 8 MP 1 g pendant 1 h	N = 8 Prednisone 1,250 g en 1 prise	Tolérance gastrique à 48 h Évaluation pharmacologique en aveugle

MP : méthylprednisolone ; IV : intraveineux ; sem : semaine.

Source : E. Le Page (d'après [1,2,9,15,17,18]).

Tableau 16 : Cinq essais randomisés inclus dans la Revue Cochrane. Source : E. Le Page 2017.

Âge (années) ^a	35,0 (18,2-62,6)	34,7 (18,3-58,7)
Sexe (femmes)	74 (74 %)	74 (75 %)
Durée d'évolution de la SEP (années) ^a	6,2 (3,4-11,9)	5,7 (3,0-10,7)
Score EDSS avant la poussée d'inclusion ^a	1,0 (0-2,0)	1,5 (1,0-2,0)
Temps depuis le début de la poussée (j) ^a	6,5 (4,0-9,5)	7,0 (4,0-10,0)
Système fonctionnel le plus touché par la poussée (N)		
Pyramidal	25 (25 %)	33 (33 %)
Sensoriel et sensitif	33 (33 %)	26 (26 %)
Cérébelleux	10 (10 %)	14 (14 %)
Visuel	13 (13 %)	13 (13 %)
Tronc cérébral	19 (19 %)	12 (12 %)
Vésicosphinctérien	0	1 (1 %)
EDSS à l'inclusion	3,5 (3,0-4,0)	3,5 (3,0-4,0)
Traitement de fond à l'inclusion (N)	52 (52 %)	55 (55 %)

N = nombre de patients.

^a Médianes (minimum-maximum).

Source : COPOUSEP [12].

Tableau 17 : Etude COPOUSER : les caractéristiques démographiques et de la maladie à baseline. Source : COPOUSEP 2017.

Les avantages du recours à la voie orale pour le traitement des poussées par méthylprednisolone à 1g par jour pendant trois jours sont :

- un mode d'administration moins invasif et plus confortable pour le patient.
- une accélération de l'accès au traitement grâce à une organisation plus simple en termes logistiques (indépendamment de la disponibilité d'une place en hôpital de jour ou des professionnels de la filière de prise en charge à domicile).
- des économies significatives en termes de coûts (pas d'hospitalisation ni de recours aux professionnels et au matériel nécessaires pour les perfusions à domicile, moins de transports).

Comme les corticoïdes ne sont pas dépourvus d'effets indésirables (tableau 18), le diagnostic de poussée doit être confirmé par le neurologue qui décidera si un traitement par corticoïdes est indiqué.

	Groupe MP orale (N = 100)	Groupe MP IV (N = 99)	P
Patients ayant rapporté au moins 1 EI	97 (97 %)	97 (97 %)	
Goût métallique	75 (75 %)	80 (81 %)	0,32
Bouffées de chaleur	63 (63 %)	58 (59 %)	0,52
Céphalées	72 (72 %)	63 (64 %)	0,21
Insomnie	77 (77 %)	63 (64 %)	0,0390
Agitation	42 (42 %)	29 (29 %)	0,06
Anxiété	39 (39 %)	37 (37 %)	0,81
Euphorie	8 (8 %)	11 (11 %)	0,46
Douleur épigastrique	43 (43 %)	45 (45 %)	0,73
Nausées	32 (32 %)	34 (34 %)	0,73
Vomissements	14 (14 %)	12 (12 %)	0,69
Diarrhées	23 (23 %)	16 (16 %)	0,22
Palpitations	36 (36 %)	29 (29 %)	0,31
Douleur thoracique	18 (18 %)	13 (13 %)	0,64
Éruption cutanée	28 (28 %)	30 (30 %)	0,72

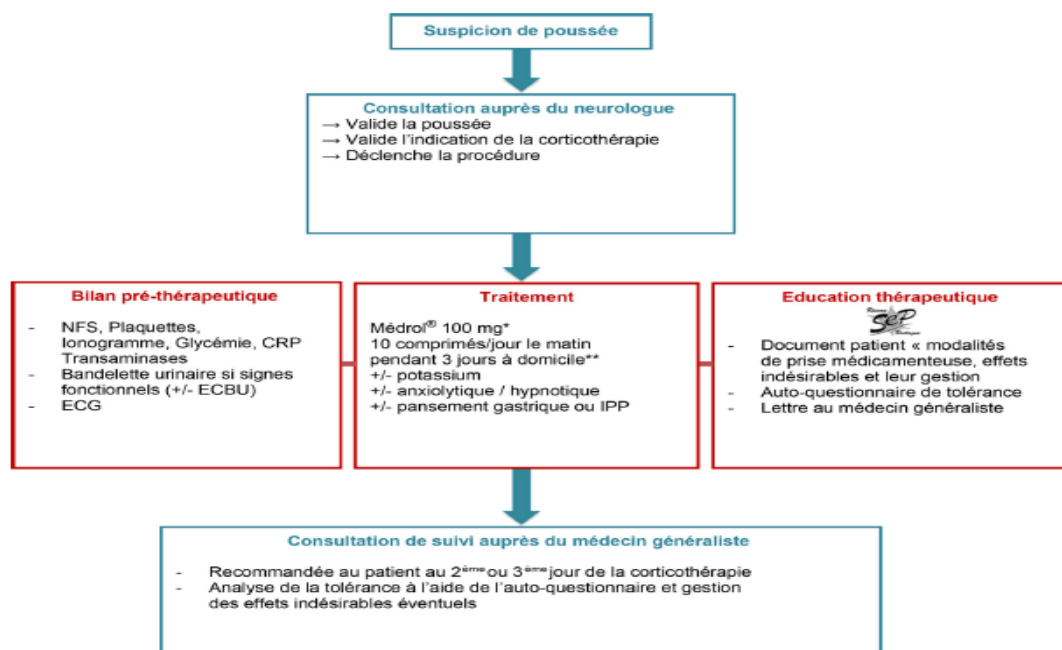
EI : événement indésirable ; N = nombre de patients.

Source : COPOUSEP [12].

Tableau 18 : Etude COPOUSER: effets indésirables liés au traitement par les corticoïdes. Source : COPOUSEP 2017.

La fréquence des poussées reste un indicateur majeur pour orienter la stratégie thérapeutique en complément de l'activité de la maladie en IRM, comme l'illustrent les critères de Rio modifiés et les critères de Sormani (9, 10).

La confirmation d'une poussée sous traitement de fond peut peser dans la discussion en faveur d'un passage à un autre traitement, justifiant le fait que la poussée soit validée après examen clinique (figure 23).



Parcours de soin en cas de poussée de SEP proposé dans le Réseau SEP-Bretagne.

*Le Médrol® 100 mg est délivré sur prescription hospitalière, en officine ou en pharmacie hospitalière.

**Le traitement oral est administré en hospitalisation en cas de poussée trop invalidante pour un retour à domicile, de première poussée ou première cure de corticoïdes à forte dose, de diabète nécessitant un contrôle stricte de la glycémie.

Source : Réseau SEP-Bretagne.

Figure 23 : Parcours de soin en cas de poussée de SEP proposé par le réseau SEP -Bretagne – 2017.

B. Traitement de la poussée réfractaire :

40 % des patients gardent des séquelles significatives des poussées trois mois après l'événement neurologique, et 10 % environ n'ont pas récupéré au minimum un point sur le score fonctionnel le plus altéré par la poussée à 28 jours après un traitement corticoïde à forte dose bien conduit. Un second traitement par la corticothérapie à forte dose semble montrer un résultat dans certains cas (11).

Un traitement complémentaire de la poussée se pose, particulièrement en cas de déficit réfractaire, et de nombreux centres utilisent les échanges plasmatiques (plus rarement des perfusions d'immunoglobulines), le plus souvent après la réalisation de cinq à dix perfusions de méthylprednisolone à haute dose, comme cela a été rapporté par certains avis d'experts dans la littérature (12, 13, 14, 15, 16).

➤ *Echanges plasmatiques et autres techniques de plasmaphèreses :*

C'est le traitement le plus utilisé en cas de poussée réfractaire invalidante malgré une corticothérapie bien conduite (13, 17).

Le protocole comprend le plus souvent cinq à six cycles : habituellement 1,3 fois la masse de plasma sanguin (formule de calcul ajustée sur le poids et le sexe), soit le plus communément deux à trois litres par échange, réalisés un jour sur deux afin de permettre la reconstitution des facteurs sanguins et plus particulièrement du fibrinogène (18).

Les échanges plasmatiques sont plus utilisés et plus efficaces que la perfusion en Immunoglobuline IV en cas de formes sévère et d'échappement.

2. Traitement de fond :

A. Les Immunomodulateurs :

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

❖ Les Interférons-bêta :

Les Interférons (IFN) sont une famille de cytokines découverte en 1957 par Isaac et Lindenman (19). L'IFN-bêta-1b a été le premier traitement commercialisé en 1993 aux États-Unis puis en 1996 en Europe.

Trois formulations d'IFN-bêta sont utilisées pour le traitement de la sclérose en plaques : deux IFN-bêta-1a et un IFN-bêta-1b.

Le mécanisme d'action des IFN-bêta n'est pas complètement connu.

Ces traitements immunomodulateurs inhibent la présentation de l'antigène et induisent une diminution de production par les lymphocytes T d'IFN-gamma.

Les IFN favorisent également le shift des LT-helper-1 vers LT-helper-2 en termes de production de cytokines et réduisent l'entrée des LT dans le système nerveux central (20).

Les trois IFN-bêta commercialisés ont montré contre un placebo une réduction significative du nombre de poussées (d'environ 30 %) et de l'activité IRM (réduction de 50 % du nombre de lésions rehaussées par le gadolinium) (21, 22, 23).

Les effets secondaires comprennent des syndromes pseudogrippaux, des réactions au site d'injection, des leucopénies et des perturbations du bilan hépatique (tableau 19).

	Leucopénie	Thrombopénie	Cytolyse hépatique	
Grade 0	> 4 000	> 100 000		Renforcer contrôle biologique
Grade 1	> 3 000 et < 4 000	< 100 000 et > 75000	< 2,5 fois normale	Mi-dose jusqu'à normalisation
Grade 2	< 3 000 et > 2 000	< 75 000 et > 50 000	< 5 fois normale	Mi-dose jusqu'à normalisation
Grade 3	> 2 000 et < 1 000	< 50 000 et > 25000	> 5 fois normale	Arrêt du traitement
Grade 4	< 1 000	< 25000	> 20 fois normale	Arrêt du traitement

Tableau 19 : Classification de la gravité des anomalies biologiques sous interférons-béta. Source : B Stankoff. La prescription des interférons dans la SEP : connaissances nouvelles. Neurologies 2004, 8;463-468.

❖ Acétate de glatiramère :

L'acétate de glatiramère (Copaxone®) est un ensemble de quatre acides aminés (tyrosine, glutamate, alanine, lysine), administré à la dose de 20 mg par jour en sous-cutané. Il est indiqué dans les formes rémittentes de SEP et pour les syndromes cliniquement isolés. En termes d'efficacité, les études montrent une réduction du taux de poussées de 29 % (24) et du nombre de lésions se rehaussant après injection de gadolinium (25). L'étude PRECISE démontre l'efficacité de l'acétate de glatiramère pour retarder la conversion du syndrome cliniquement isolé en SEP (26).

Le mécanisme d'action est complexe. L'acétate de glatiramère se lie au complexe d'histocompatibilité, interfère avec le processus de présentation de l'antigène et avec l'activation des LT spécifiques dirigés contre la protéine basique de la myéline. Il induit un shift LTh1 vers LTh2, favorise la migration de LT spécifiques dans le système nerveux central et aurait des propriétés neuroprotectrices par l'activation de facteurs neurotrophiques (27, 28).

Les effets secondaires consistent essentiellement en des réactions au site d'injection (indurations, lipodystrophie) et en des réactions systémiques post-injections immédiates avec impression d'oppression thoracique (29).

B. Les immunosuppresseurs :

L'existence de points communs anatomopathologiques et biologiques entre les données de la SEP, décrite comme démyélinisante auto-immune et inflammatoire, également dégénérative aujourd'hui, et les données de l'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE) a conduit à essayer les traitements immunosuppresseurs chez l'être humaine.

Les immunosuppresseurs « large spectre » sont actifs à différents stades de la cascade pathogénique. Ils peuvent interférer avec le cycle cellulaire soit par un mécanisme cytostatique en bloquant la réplication de l'ADN (azathioprine, méthotrexate), soit par un effet cytotoxique induisant la mort cellulaire (cyclophosphamide, mitoxantrone).

❖ **Méthotrexate** :

Le Méthotrexate (MTX) entraîne une inhibition pseudo-irréversible de la dihydrofolate réductase, enzyme clé de la synthèse des acides nucléiques.

L'utilisation du MTX dans la SEP est restreinte aux formes plutôt progressives lorsque la fonction des membres supérieurs est encore satisfaisante, mais cette utilisation est off-label en l'absence de toute autorisation. Nous retiendrons deux études contrôlées versus placebo et en double aveugle ayant testé le MTX dans la SEP (**30, 31**).

Les effets indésirables sont liés à l'inhibition pseudo-irréversible de la dihydrofolate réductase. Sa prescription s'accompagne ainsi d'une prise d'acide folique et d'une surveillance hématologique et hépatique.

❖ **Mitoxantrone** :

C'est une anthracycline qui inhibe l'activation T cellulaire, limite la prolifération B et T cellulaire, diminue la production d'anticorps et inhibe la réaction macrophagique.

Elle est autorisée aujourd'hui, dans les formes agressives de la SEP, les formes rémittentes avec deux poussées avec séquelles dans l'année et les formes secondairement progressives qui auraient progressé de deux points d'EDSS sur un an, avec une prise de gadolinium sur une IRM datant de moins de trois mois dans les deux cas.

Son utilisation peut être réfléchiée comme un moyen d'induction ou comme une thérapeutique de recours dans l'escalade thérapeutique.

Les leucémies aiguës iatrogènes liées à la mitoxantrone sont myéloblastiques et ne sont généralement pas précédées de myélodysplasies. La plupart des cas surviennent dans les deux à quatre ans. Le risque cardiotoxique est également bien documenté pour les patients traités par ce produit pour une SEP.

❖ **Cyclophosphamide** :

Le cyclophosphamide (CYP) est un agent alkylant se liant à l'ADN et interférant avec la mitose et la réplication cellulaire. Le CYP est immunosuppresseur et immunomodulateur. Ces deux propriétés ont permis la possibilité de l'utiliser dans les maladies auto-immunes, il supprime l'autoréactivité T et B en les déplétant.

Dans son utilisation dans la SEP, le CYP diminue la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires T helper-1 (interféron-gamma, interleukine-12) et augmente la sécrétion de cytokines Th2 anti-inflammatoire (interleukine-4 et 10) dans le sang comme dans le liquide cébrospinal (**32**). Le CYP altère l'activité autoréactive T pour l'apparition de cellules T moins inflammatoires. Le CYP n'est pas validée et autorisée dans la prise en charge de la SEP.

❖ **Natalizumab** :

Depuis sa première autorisation de mise sur le marché aux États-Unis en 2004 et en Europe en 2006, le natalizumab a modifié la prise en charge des patients atteints de SEP-RR.

Aujourd'hui, il représente la thérapeutique la plus efficace dans la prise en charge des SEP-RR.

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le very-late activating antigen-4 (VLA4), c'est un anticorps monoclonal recombinant dirigé contre la chaîne α 4 des molécules d'adhésion (CD49).

La chaîne $\alpha 4$ des molécules d'adhésion constitue une des deux parties du VLA4 ($\alpha 4$ - $\beta 1$) et du lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule-1 (LPAM1 ; $\alpha 4$ - $\beta 7$). Le VLA4 est la principale intégrine à l'origine de la domiciliation des lymphocytes au niveau du système nerveux central. Dans la SEP secondairement progressive, le natalizumab a été évalué (étude ASCEND (33)). Les résultats sont malheureusement négatifs quel que soit l'objectif primaire ou secondaire analysé. Il a aussi été montré que le traitement par natalizumab pouvait améliorer la qualité de vie des patients atteints de SEP-RR (34), leur vision des contrastes (35) et peut-être aussi leur vitesse de marche (36).

➤ **Grossesse et natalizumab :**

Si les premières données de suivi d'une exposition foetale et maternelle au natalizumab pendant la grossesse semblent rassurantes, la prudence reste de rigueur (37). Le risque de retour de la maladie à l'arrêt du natalizumab pour un désir de grossesse dans les formes actives de SEP ne semble pas négligeable. Ce risque a poussé certaines équipes à autoriser le début d'une grossesse sous natalizumab.

❖ **Fingolimod :**

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

Son mode d'administration, son mode d'action novateur et son efficacité ont bouleversé, comme le natalizumab quelques années auparavant, la prise en charge des patients atteints de SEP-RR.

La structure du fingolimod est très proche de celle de la sphingosine, constituant important de la membrane cellulaire. Le fingolimod est un dérivé modifié de la myriocine extraite de la souche fongique *Isaria sinclairii* (38). Il n'a pas les mêmes effets secondaires digestifs mais conserve les mêmes propriétés immunosuppressives.

L'effet bradycardisant observé lors de la première prise de fingolimod a été bien décrit, transitoire, maximal à quatre heures et disparaît à six heures. Un œdème maculaire peut survenir au cours d'un traitement par fingolimod. Un effet dose a été observé au cours des essais cliniques.

Le nombre de patientes enceintes exposées au fingolimod reste faible (39). Une contraception efficace est nécessaire lors d'un traitement par fingolimod chez la femme en âge de procréer.

3. **Nouveaux traitements de la SEP :**

➤ **Térfunomide:**

C'est le métabolite actif du léflunomide (Arava®) indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. Il a une action immunosuppressive sélective en inhibant de manière réversible une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine, la dihydro-orotate déhydrogénase (DHO-DH). Ainsi, le térfunomide diminue

l'activation et la prolifération des lymphocytes qui ont besoin de huit fois plus de pyrimidine pour se multiplier que les lymphocytes au repos.

L'AMM du tériflunomide est assez large et concerne le traitement des adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques. Il se pose en alternative thérapeutique par voie orale à l'interféron-bêta et à l'acétate de glatiramère (40).

➤ **Diméthyle fumarate (DMF) :**

Le DMF est un ester de l'acide fumarique utilisé en traitement du psoriasis. Dans la SEP, son action passe en grande partie par une activation de la voie Nrf-2 (*nuclear factor erythroid-2-related factor 2*) qui aurait un rôle anti-inflammatoire et augmenterait l'action de certains gènes antioxydants. Néanmoins, l'étendue des actions du DMF dans la SEP n'est pas totalement élucidée. Un rôle immunosuppresseur semble maintenant admis par l'ensemble de la communauté neurologique. Son utilisation fondée sur le rapport bénéfice/risque situe ce produit en première ligne tout comme le tériflunomide avec qui il partage la même AMM (40).

➤ **Ocrélizumab (OCR) :**

L'OCR est un anticorps monoclonal humanisé d'isotype IgG1 se liant aux protéines CD20 spécifiquement exprimées à la surface des lymphocytes B. L'apoptose des lymphocytes B s'effectue à travers le complément CDC (complement-mediated cytotoxicity) et à médiation cellulaire dépendante des anticorps (antibody-dependent cellular cytotoxicity) pendant un mois et peut durer entre six et 12 mois en fonction de la dose prescrite. Les plasmablastes et les plasmocytes n'expriment pas le CD20 et ne sont donc pas affectés par l'OCR, permettant le maintien d'une sécrétion d'anticorps inchangée.

Dans la SEP, une phase d'induction est recommandée (600 mg tous les 15 jours pendant 1 mois) suivi d'une phase d'entretien (600 mg tous les 6 mois) (40).

L'OCR a montré, pour la première fois dans l'histoire thérapeutique de la SEP, des résultats positifs dans la SEP primaire progressive, avec une réduction du risque relatif de voir progresser son handicap (EDSS confirmé à 3 mois) de 24 % ($p = 0,0321$) à deux ans versus placebo (41).

4. Autres traitements :

➤ **La cladribine:**

C'est un analogue purique qui par un mécanisme complexe agit en ciblant le système immunitaire adaptatif, en inhibant notamment les lymphocytes T. Pour le traitement de la SEP, la cladribine a fait l'objet de plusieurs études ayant permis son enregistrement dans certains pays il y a une dizaine d'années. En raison de sa supposée haute efficacité, notamment sur les formes à haute activité inflammatoire, et du fait de ses propriétés immunosuppressives, il est indiqué dans les formes très actives de SEP-R chez les patients en échec des alternatives thérapeutiques ou inéligibles à ces dernières. Il entraîne des lymphopénies prolongées mais réversibles, et en termes de risque, il expose notamment aux infections virales du groupe Herpès, d'où la nécessité d'une prophylaxie en début de traitement (42).

➤ **Le rituximab :**

C'est un anticorps anti-CD20, en revanche occupe une place à part dans la mesure où il avait initialement fait l'objet d'un développement dans la SEP, développement stoppé de façon précoce pour faire place à son « successeur » l'ocrelizumab. Le rituximab a donc été très largement utilisé hors AMM, offrant une alternative possible notamment chez les patients ne pouvant pas bénéficier du natalizumab en raison de leur statut sérologique et d'une haute activité inflammatoire préalable à ce traitement ou après son arrêt. Les mêmes remarques que pour les autres anticorps monoclonaux anti-CD20 peuvent être faites pour les risques liés à ce traitement (42).

5. Traitement des symptômes :

Une meilleure prise en charge de la SEP nécessite aussi de prendre en charge les différents symptômes, essentiellement la douleur, les troubles cognitifs, la spasticité, les mouvements anormaux, le syndrome cérébelleux, la fatigue, les troubles sphinctériens et sexuels...

IX. APPORT ET INTERET DES POTENTIELS EVOQUES VISUELS (PEV) DANS LE DIAGNOSTIC, LE PROFIL PRONOSTIQUE ET EVOLUTIF DE LA SCLEROSE EN PLAQUES (SEP) ET DE LA NEVRITE OPTIQUE (NO) :

La SEP est une maladie inflammatoire et dégénérative du système nerveux central (SNC) caractérisée par une régression neurologique progressive au fil du temps.

Le besoin de meilleurs « biomarqueurs » pour évaluer et suivre plus précisément les effets de la démyélinisation, de la remyélinisation et des lésions axonales associées, est un défi bien reconnu dans le domaine de la SEP.

La démyélinisation des fibres nerveuses optiques, entraînant un déficit de l'acuité visuelle, est souvent la première manifestation clinique de la sclérose en plaques (1).

Les patients sont appelés à effectuer un examen des potentiels évoqués visuels (PEV) pour confirmer le ralentissement de la vitesse de conduction nerveuse dans le nerf optique.

L'aspect électrophysiologique typique lors de l'examen PEV est l'allongement de la latence de l'onde P100 avec une forme relativement préservée du complexe N-P-N (complexe ondes Négative-Positive-Négative), et une amplitude souvent normale.

Le paramètre le plus sensible est la différence de latence de l'onde P100, d'un côté par rapport à l'autre.

Dans certains cas, l'amplitude des réponses PEV peut être également réduite et le complexe N-P-N est mal reproduit, néanmoins, l'augmentation de la latence de l'onde P100 est présente dans tous les cas.

La sensibilité pour détecter l'atteinte de démyélinisation dans les fibres nerveuses optiques est très élevée, entre 90 % et 100 % dans la littérature (1). Ainsi, les PEV ont un rôle dans l'évaluation de l'étendue de la démyélinisation le long du nerf optique, en tant que région du SNC fonctionnellement évidente.

De plus, les PEV peuvent être utilisés pour prédire l'étendue de la récupération après une névrite optique et évaluer les effets invalidants des lésions de démyélinisation, sur le plan clinique et sub-clinique dans la voie visuelle afférente.

L'atteinte des voies visuelles représente 30% des formes de début de la Sclérose en plaques (SEP). L'étude des potentiels évoqués visuels (PEV) constitue un biomarqueur diagnostique et thérapeutique intéressant.

La SEP touche surtout l'adulte jeune, elle représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune. 70 % des patients suivis pour une SEP présentent une Névrite Optique (2, 3, 4).

Les PEV aident à détecter une pathologie ou une atteinte même lorsque l'examen neuro-ophtalmologique est normal.

Une névrite rétrobulbaire passée peut être détectée par les PEV même après la guérison.

L'examen PEV, grâce à sa sensibilité élevée, a une position fondamentale dans le diagnostic différentiel des troubles de l'acuité visuelle et dans le diagnostic des démyélinisations du nerf optique en tant que déficit cliniquement isolé sous forme de névrite rétrobulbaire.

L'indication correcte et précoce de l'examen PEV joue un rôle important dans la mise en place d'un traitement approprié et la diminution du risque de conséquences irréversibles (1).

Les PEV ont été réalisés en pratique clinique depuis les années 1970 pour évaluer la conduction le long des voies visuelles, dans un but diagnostique et pronostique.

Les recommandations des PEV ont été mises à jour en 2010 par la fédération internationale de Neurophysiologie Clinique (5), et en 2016 par la Société internationale d'électrophysiologie clinique de la vision (ISCEV) (6).

Depuis plusieurs décennies, les PEV sont utilisés pour évaluer des neuropathies optiques et les affections neurologiques y compris la sclérose en plaques (7).

1. Apport des potentiels évoqués visuels dans le diagnostic de la sclérose en plaques et de la névrite optique :

Les PEV sont étudiés pour confirmer une atteinte ou une pathologie des voies visuelles, ou pour détecter une implication asymptomatique, infra-clinique des voies visuelles dans une affection.

L'allongement de latence avec une morphologie et une amplitude conservées des ondes a été considéré comme un signe d'un processus de démyélinisation (8).

Les premières études ont montré une prévalence d'un allongement des latences des PEV dans 50 % à 70 % des patients atteints de SEP sans troubles visuels cliniquement objectivés (9, 10, 11).

Puis récemment, la sensibilité des PEV, chez les patients sans antécédent de névrite optique, a été rapportée dans 20 à 50 % (12, 13).

Cependant, cette sensibilité dépend, d'une part, du moment où les tests ont été effectués.

Jones SJ a rapporté que les PEV sont anormaux chez 90 % des patients, chez lesquels les PEV ont été réalisés dans les 06 mois suivant l'apparition des symptômes de névrite optique, mais dans environ 70% après 02 années depuis le début (14).

Naismith et al (15) ont rapporté une sensibilité de 81% des PEV, dans 96 yeux souffrant de névrite optique, au moins 06 mois auparavant, avec des résultats similaires rapportés par Di Maggio et al (16).

Fredriksen et Petrer (17) ont rapporté que les PEV sont anormaux dans 77% de cas des yeux avec une névrite optique aiguë au début, et dans 89 %, à une ou plusieurs séances de consultation, avec une normalisation observée dans 19% des cas sur un an de suivi.

Globalement, la sensibilité des PEV dans la SEP est de 85 % (18), avec une différence selon la durée et l'évolution de la maladie, atteignant les 90 % dans la SEP progressive (19), et allant de 25 % à 50 % dans le syndrome cliniquement isolé (SCI), quels que soient les signes et les symptômes neurologiques initiaux (20, 21, 22, 23).

Les PEV normaux n'excluent pas une lésion partielle impliquant seulement une partie des fibres nerveuses optiques, ou des lésions avec extension longitudinale courte sans une augmentation significative des latences (18), ou des lésions rétro-chiasmatiques partielles.

Les PEV ont été inclus dans les critères diagnostiques de la SEP progressive selon les critères de McDonald de 2001 (24) et dans la première révision de 2005 (25), mais pas dans les révisions suivantes de 2010 et de 2017 (26, 27).

Les critères de McDonald les plus récents incluent les PEV comme un moyen de détecter un processus de démyélinisation chez les patients présentant des symptômes d'une atteinte visuelle (26, 27).

Plus récemment, des experts soulignent l'intérêt majeur des PEV pour améliorer la sensibilité des critères diagnostiques de la SEP, en ajoutant, l'atteinte du nerf optique mise en évidence aux PEV ou par l'IRM comme cinquième site anatomique (28).

Les PEV multifocaux sont plus sensibles par rapport aux PEV standard (champs complet) à la fois chez les patients SEP avec un tableau visuel symptomatique ou asymptomatique (29, 30) et avec des résultats prometteurs chez les patients présentant un syndrome cliniquement isolé (31).

Chez 26 patients avec une névrite optique unilatérale, les anomalies sont présentes dans 73% des PEV standards, alors c'était dans 89% des PEV multifocaux, avec une meilleure performance dans la détection d'une atteinte minimale ou périphérique du champ visuel (29).

Chez 29 patients ne présentant pas une névrite optique, mais avec un syndrome cliniquement isolé, l'amplitude des PEV multifocaux était anormale dans 48,3 % et la latence dans 20,7 % (31).

Ces caractéristiques ont été confirmées dans une cohorte de 145 patients atteints de SEP avec 65% de réponses anormales chez les patients sans névrite optique, et jusqu'à 90 % chez les patients présentant une névrite optique (32). Des résultats similaires avaient déjà été rapportés par Fraser et al (33) avec un équipement de test différent (Accumap; ObjectiVision, Sydney, Australie), avec des PEV anormaux dans 97,3 % chez les patients avec une névrite optique (antérieures ou aiguës), alors que Nebbioso et al (34) ont trouvé que les PEV standards sont plus sensibles que les PEV multifocaux (en utilisant le Vision Monitor MonPack 120 de Metrovision) dans une cohorte de 24 patients atteints de névrite optique aiguë (90,9 % contre 77,2 %, respectivement).

Ces divergences peuvent être attribuées à des différences d'équipements et de techniques utilisées ainsi qu'à la sélection des patients.

Les PEV ont été utilisés pour différencier la SEP d'autres maladies inflammatoires du SNC telles que les troubles du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD).

Deux études ont montré que la latence de l'onde P100 était plus allongée dans la SEP que dans la NMOSD (les troubles du spectre de la neuromyéélite optique), avec une proportion importante de réponses absentes et une altération subclinique moins fréquente dans ce dernier groupe (35, 36). Ces données ont été obtenues chez des patients d'origine afro-brésilienne et japonaise.

En revanche, une étude sur des patients blancs a trouvé des anomalies aux PEV plus hétérogènes dans les NMOSD (37).

2. Apport des potentiels évoqués visuels dans le pronostic de la Sclérose en Plaques et de la Névrite Optique :

La valeur ou l'apport pronostique des PEV peut être évaluée selon trois axes:

- Prédire le degré de la lésion du nerf optique, et, par conséquent, le résultat visuel à long terme.
- Prédire le risque de développer une SEP chez les patients atteints d'un syndrome cliniquement isolé.
- Et prédire l'invalidité future chez les patients qui ont déjà un diagnostic de SEP.

Après un épisode d'une névrite optique, le résultat final d'une atteinte visuelle n'est pas totalement prévisible par les PEV enregistrés durant la phase aiguë.

Encore, la présence de réponses corticales préservées, et malgré une latence allongée, c'est un indicateur de lésions démyélinisantes partielles suggérant une bonne récupération de l'atteinte visuelle.

Cependant, l'absence des réponses corticales n'est pas nécessairement associée à une atteinte fonctionnelle sévère, elle peut indiquer seulement un bloc de conduction transitoire (38).

La persistance des altérations morphologiques des PEV au-delà de 4 mois est prédictive d'une déficience (atteinte) visuelle à long terme.

La réapparition de formes d'onde initialement absentes, et malgré leur latence allongée, a des implications pronostiques favorables (39).

Bien que les lésions du nerf optique ont tendance à se remyéliniser à une vitesse spécifique, les lésions les plus petites semblent disparaître complètement comme en témoigne la normalisation de la morphologie des ondes des PEV (40).

La plasticité cérébrale semble également jouer un rôle majeur dans la récupération de la vision après une névrite optique (41), compensant peut-être certains des effets des lésions du nerf optique et atténuant les conséquences fonctionnelles du dysfonctionnement du nerf optique.

Plusieurs études au cours des 30 dernières années ont exploré l'association entre les PEV et l'évolution ultérieure de la SEP avec des conclusions variables.

D'après certaines études des années 80 et du début des années 90, une association significative a émergé, entre l'altération des PEV chez les patients présentant diverses manifestations neurologiques initiales et le développement (l'évolution) de la SEP, avec un risque augmentant de 2,5 à 9 fois (42, 43, 44).

Une étude multicentrique prospective portant sur 82 patients suspects de SEP n'a trouvé que des valeurs prédictives légèrement positives et négatives (de 26 % et 62 % respectivement) en ce qui concerne les résultats des PEV et le développement de la SEP, sur un suivi moyen de 2,9 ans (20).

Cependant, l'inclusion d'une proportion non négligeable de patients présentant des symptômes visuels a limité la validation des PEV standards comme biomarqueur de dissémination dans l'espace (20).

Une étude rétrospective de 243 patients atteints de syndrome cliniquement isolé (SCI) diagnostiqués entre 2000 et 2013 a évalué le rôle pronostique des potentiels évoqués multimodaux avec d'autres biomarqueurs multiples, y compris l'IRM et les données sur le liquide céphalo-rachidien.

La fréquence des PEV altérés ne différait pas entre les patients qui ont développé ou non une SEP (48,8 % contre 49,1 %, respectivement) (22).

Certains chercheurs ont également analysé si les caractéristiques spécifiques des réponses des PEV dans la phase précoce de la névrite optique avaient une valeur pronostique.

Deux études utilisant des PEV multifocaux ont trouvé un risque important de conversion de la SEP chez les patients présentant une latence significativement augmentée associée à une réduction d'amplitude (45, 46). En revanche, une autre étude n'a pas retrouvé de lien entre les PEV standards, évalués après un épisode de névrite optique, et le développement ultérieur de la SEP (47).

Chez les patients, avec des résultats d'IRM les plaçant à un risque élevé de SEP (présence de lésions démyélinisantes), ont montré une latence moyenne plus élevée et des valeurs d'amplitude moyenne plus faibles, que chez les patients à faible risque (pas de lésions démyélinisantes à l'IRM) (48).

Cette constatation a été corroborée par une étude portant sur 87 patients atteints de névrite optique, laquelle a mis en évidence une détérioration progressive, au cours des 12 mois suivant l'épisode, tant de l'amplitude que de la latence des réponses, un profil évolutif fortement évocateur d'une SEP (49).

La corrélation transversale et longitudinale entre les PEV et l'handicap global et l'atteinte visuelle a été explorée avec des preuves contradictoires (19, 38, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52). En raison des différences dans la durée de l'évolution de la maladie et de la variation dans la définition de l'altération, en particulier, lors de l'évaluation de la fonction visuelle, une atteinte minimale de la voie visuelle peut ne pas altérer l'acuité visuelle mais affecte d'autres paramètres de la perception visuelle.

Une étude sur 21 patients atteints de névrite optique a trouvé une corrélation entre la persistance d'un ralentissement de la conduction (allongement des latences des PEV) et des anomalies de la perception du mouvement (53).

Concernant le handicap global, il est important de souligner le faible impact de la fonction visuelle sur le score EDSS (54, 55).

3. Apport des potentiels évoqués visuels dans la surveillance et le suivi de l'évolution de la sclérose en plaques et de la névrite optique :

Les PEV, peuvent-ils être utilisés dans la surveillance de l'histoire naturelle de la SEP ?
Peuvent-ils être utilisés pour étudier l'effet des thérapeutiques sur les potentiels évoqués?
La réponse à ces questions doit être interprétée avec prudence en raison de la variabilité physiologique dans le temps des paramètres neurophysiologiques : l'onde P100 a une très bonne reproductibilité dans la population générale, mais il existe une plus grande variabilité test-retest chez les patients atteints de SEP en raison de l'interaction complexe entre les processus de démyélinisation – remyélinisation, et neurodégénératifs (56, 57).

Par conséquent, l'utilisation de critères robustes pour définir les changements longitudinaux de la réponse visuelle est cruciale.

Malgré ces préoccupations, il existe des preuves de la reproductibilité globale des PEV dans les études monocentriques et multicentriques (58, 59).

À cet égard, les PEV multifocaux ont été rapportés comme plus reproductibles que les PEV standards ou à champs complet, en particulier, compte tenu de l'amplitude des ondes avec une implication possible pour leur utilisation en tant que indicateur de lésions axonale, par rapport à la latence, qui est considérée comme une mesure de l'étendue de l'atteinte démyélinisante (59, 60).

Bien que certaines études aient montré l'absence de corrélation, ou des corrélations peu concluantes entre l'évolution des PEV dans le temps et le handicap global ou visuel, (19, 56, 61) d'autres travaux ont mis en évidence de bonnes corrélations entre les paramètres neurophysiologiques et l'état clinique (50, 62, 63, 64).

La divergence entre les résultats observés pourrait s'expliquer par la redondance fonctionnelle du système nerveux central, permettant la compensation de certaines altérations neurophysiologiques sans manifestation clinique concomitante.

Cependant, ces changements peuvent représenter une réduction de la fonction d'une voie donnée et avoir une connotation ou une implication pronostique négative.

De plus, il existe un « effet plafond » (disparition de l'onde), particulièrement évident dans les PEV et limitant leur utilité dans le suivi des patients atteints d'une maladie avancée (19).

Les PEV ont été utilisés comme mesures primaires ou secondaires dans les essais cliniques, testant l'effet d'agents remyélinisants et neuroprotecteurs supposés.

La voie visuelle a été proposée comme modèle fiable pour découvrir les mécanismes des lésions du SNC (65, 66, 67).

Les PEV étaient une mesure secondaire dans un essai en double aveugle, un échantillon choisi au hasard et contrôlé par un placebo testant l'effet des Immunoglobuline IV chez 68 patients atteints de névrite optique aiguë. Aucun effet sur la latence des PEV n'a été retrouvé.

Cependant, seules les valeurs moyennes de latence ont été utilisées entre les 2 groupes (68).

Des PEV standards ont été utilisés pour évaluer l'effet de la Simvastatin administrée dans les 4 semaines suivant l'apparition de la névrite optique, avec un avantage significatif du traitement actif par rapport au placebo sur les valeurs moyennes de la latence et de l'amplitude. Cependant, certaines différences initiales en termes de réponse des PEV ont été déjà soulignées, ce qui pourrait influencer les résultats (69).

L'essai RENEW, ainsi que d'autres études de phase II antérieures portant sur l'érythropoïétine et les cellules souches mésenchymateuses autologues, ont souligné l'importance de la variabilité interindividuelle et de la variation dans le temps de la réponse des PEV dans l'évaluation de l'effet thérapeutique d'un traitement (70, 71, 72).

2^{ème} PARTIE : PARTIE PRATIQUE

X. PROBLEMATIQUE :

La sclérose en plaques (SEP) est l'affection neurologique handicapante la plus fréquente de l'adulte jeune, définie par des atteintes multifocales et diffuses du système nerveux central, par une diversité de ses formes évolutives et une grande variabilité individuelle. Elle peut réunir, chez le même patient, la plus grande variété de symptômes neurologiques.

C'est une maladie auto-immune, chronique, inflammatoire, démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central (SNC) qui affecte le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques (1). C'est une maladie caractérisée par une régression neurologique progressive.

Le diagnostic de la SEP, reposant depuis toujours sur une description clinique essentielle permettant de reconnaître les tableaux cliniques inauguraux caractéristiques, a considérablement évolué ces dernières années, du fait de l'adoption de nouveaux critères s'appuyant largement sur les données de l'imagerie cérébrale et médullaire.

Une des étapes essentielles du diagnostic est de différencier la SEP des autres affections inflammatoires du système nerveux central.

Dans notre pratique quotidienne, le besoin de meilleurs « biomarqueurs », pour évaluer et suivre plus précisément les effets de la démyélinisation, de la remyélinisation et des lésions axonales associées, est un défi bien reconnu dans le domaine de la SEP.

Des études pour valider l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (tableau 20), les potentiels évoqués visuels (PEV) et la Tomographie à Cohérence Optique (OCT), comme preuves d'une dissémination dans l'espace et dans le temps pour étayer le diagnostic d'une SEP, ont été identifiées comme une priorité et objectifs principaux des recherches dans le domaine de la SEP. À ce jour, L'IRM et l'OCT n'ont pas réussi à fournir des paramètres suffisamment sensibles et spécifiques à la remyélinisation.

Le mode d'entrée de la SEP peut être mono-symptomatique (45% des cas) (3), c'est le cas de la névrite optique, ou plutôt poly symptomatique (55% des cas), rarement alarmant.

La névrite optique est étroitement liée à la SEP, puisqu'elle révèle la maladie dans 20 à 25 % des cas; 30 % des patients ayant présenté une névrite optique inflammatoire (NOI) inaugurale auront développé une SEP cliniquement définie cinq ans plus tard, cette proportion atteignant 50 % avec un suivi de 15 ans.

Enfin, 75 % des patients suivis pour une SEP présentent une NOI au cours de leur vie (4).

La démyélinisation des fibres nerveuses optiques, provoquant une diminution de l'acuité visuelle, est souvent la première manifestation clinique de la sclérose en plaques (5).

Les potentiels évoqués visuels (PEV) mesurent la conduction nerveuse le long de la voie visuelle (6). Cette conduction reflète principalement l'état de myélinisation de la voie visuelle (7, 8, 9, 10).

	Brain	Spinal cord	Optic nerve
Suggested MRI parameters			
Field strength	≥1.5 T (preferably 3.0 T)	≥1.5 T (3.0 T has no added value compared with 1.5 T)	≥1.5 T
Slice thickness	For 3D imaging: 1 mm isotropic is preferred but, if over contiguous (through plane and in plane), not >1.5 mm, with 0.75 mm overlap For 2D imaging: ≤3 mm with no gap (except for diffusion-weighted imaging, for which the slice thickness should be ≤5 mm with a 10-30% gap)	Sagittal slices should be ≤3 mm with no gap; axial slices should be ≤5 mm with no gap	≤2-3 mm with no gap
In-plane resolution	≤1 mm × 1 mm	≤1 mm × 1 mm	≤1 mm × 1 mm
Coverage	Whole brain (include as much of cervical cord as possible)	Cervical and thoraco-lumbar spinal cord, to include conus	Optic nerve and optic chiasm
Axial scan orientation	Subcallosal plane to prescribe (i.e., for 2D imaging) or reformat (i.e., for 3D imaging) axial oblique slices	Perpendicular to the sagittal axis of the spinal cord	Aligned to the orientation of the optic nerve and optic chiasm
MRI sequence			
Recommended	Axial T ₂ -weighted (TSE or FSE) sequences ^a Sagittal T ₂ -weighted FLAIR (preferably 3D; fat suppression is optional) Axial T ₂ -weighted FLAIR (unnecessary if a sagittal 3D FLAIR with multiplanar reconstruction is obtained; fat suppression is optional) Axial (or 3D sagittal) T ₁ -weighted sequences after contrast ^b	At least two of: sagittal T ₂ -weighted sequences (TSE or FSE), PD-weighted sequences (TSE or FSE), or STIR Sagittal T ₁ -weighted sequences (TSE or FSE) after contrast ^b	
Optional	Diffusion-weighted imaging DIR or PSIR for detecting cortical or juxtacortical lesions High-resolution T ₁ -weighted sequences (isotropic 3D acquisition; for quantitative assessment of brain volume)	Sagittal 3D heavily T ₁ -weighted sequences (PSIR or magnetisation-prepared rapid acquisition of gradient echoes ^c) only for the cervical segment Axial T ₂ -weighted (TSE or FSE) or gradient-recalled echo ^d Sagittal T ₁ -weighted sequences (TSE or FSE) before contrast Axial T ₁ -weighted sequences (TSE or FSE) after contrast ^b	Axial and coronal fat-suppressed T ₂ -weighted sequences or STIR of optic nerve ^d Axial and coronal fat-suppressed T ₂ -weighted sequences post contrast of optic nerve ^d
<small>Abbreviations: 2D, two-dimensional; 3D, three-dimensional; DIR, double inversion recovery; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; FSE, fast spin echo; PD, proton density; PSIR, phase-sensitive inversion recovery; TSE, turbo spin echo; STIR, short tau inversion recovery. ^aA dual echo (proton density-weighted and T₂-weighted) sequence can be considered as an alternative to a single echo T₂-weighted sequence. ^bStandard doses of 0.1 mmol/kg bodyweight, macrocyclic gadolinium chelates only, with a minimum delay of 5-10 min. ^cOne of these sequences could replace T₂-weighted sequences, proton density-weighted sequences, or short tau inversion recovery. ^dThe acquisition of this sequence can be considered in some clinical situations; 2D or 3D acquisition. ^eTo corroborate, characterize, and confirm lesions detected on sagittal images or to detect lesions in spinal cord segments with high clinical suspicions of involvement.</small>			
Table 3: Recommended standardized brain, optic nerve, and spinal MRI protocols for MS diagnosis.			

Tableau 20 : Les recommandations standards des protocoles IRM cérébrale, médullaire et du nerf optique pour le diagnostic de la SEP. Source : Maria A. Rocca et al 2024 (2)

Le résultat typique de l'examen PEV est l'apparition d'un complexe d'ondes N-P-N (complexe ondes Négative-Positive-Négative), avec la visualisation des ondes N75, P100 et N145 (ou N70, P100 et la N140) de latence, d'amplitude et de morphologie normales normales (figure 24).

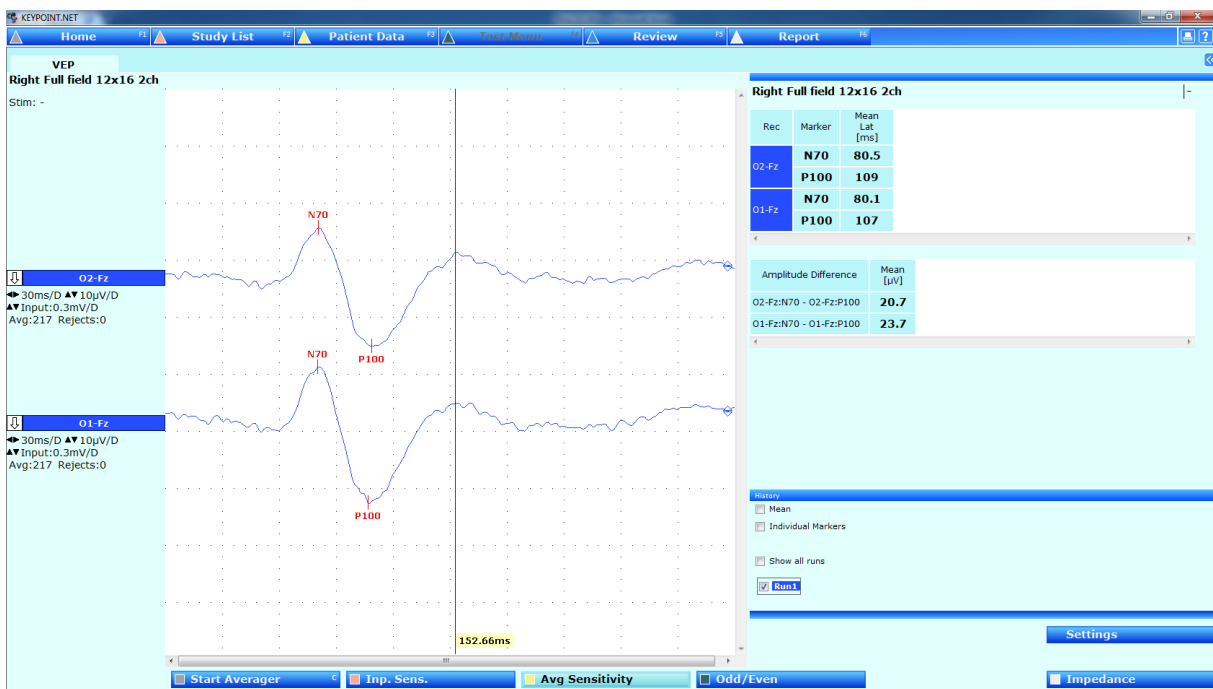


Figure 24 : Les ondes enregistrées aux PEV (N75 ou N70, P100 et la N145) lors de la stimulation de l'œil Droit.

L'onde P100 est le composant le plus culminant (11), sa latence est un paramètre très important pour évaluer la remyélinisation dans la SEP (12, 13).

Une amélioration significative de la latence de l'onde P100, déjà allongée, a été rapportée dans une névrite optique aiguë (NO) dans l'analyse per protocole d'un essai de phase II précoce avec de l'opicinumab (14), dans la NO chronique sous traitement par du clemastine fumarate (15) ainsi que chez des patients avec et sans NO antérieure traités par du l'alemtuzumab (16).

La remyélinisation est une cible thérapeutique essentielle dans la SEP qui restaurera la fonction et protégera les axones démyélinisés (8, 17).

À ce jour, l'IRM n'a pas réussi à fournir des résultats sur des paramètres suffisamment sensibles et spécifiques à la remyélinisation.

Étant donné que la névrite optique constitue une manifestation fréquente de la sclérose en plaques (SEP), les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été suggérés comme outil potentiel pour détecter les processus de démyélinisation au cours de la phase aiguë de la maladie ainsi que les phénomènes de remyélinisation subséquents. Toutefois, cette hypothèse reste à confirmer de manière formelle (8, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23).

En septembre 2024, à Kopenhagen au Danemark, une nouvelle révision des critères diagnostiques a été proposée par (the International Advisory Committee on Clinical Trials in MS) (24), incluant la contribution de 55 experts internationaux avec une grande expérience dans la prise en charge clinique, radiologique, méthodologique et épidémiologique, et perspectives des patients atteints de la SEP, et pour la première fois, il a été inclus 17 anciens et 38 nouveaux contributeurs dans les critères de McDonald, 16 pays ont été représentés de l'Amérique du Nord, de l'Afrique, de l'Asie, de l'Europe, du Moyen Orient... (figure 25).

Proposed Revisions

- RIS is MS in specific situations
- Optic nerve as a fifth topography
- DIT is not longer needed
- Updated DIS criteria
- kFLCs as a tool for diagnosis
- Same criteria for PPMS and RMS diagnosis
- Need of paraclinical evidence to diagnose MS
- More strict features for confirming diagnosis in individuals over 50 years, or with headache disorders (including migraine), or with vascular disorders
- Addition of CVS and PRLs as optional tools for diagnosis in certain situations
- Laboratory tests (MOG-IgG Ab) for confirming diagnosis in children and adolescents



International Advisory
Committee on Clinical
Trials in MS

ECTRIMS
EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

MS
National
Multiple Sclerosis
Society

Figure 25 : Les révisions proposées lors de l'initiative of the international Advisory Committee on Clinical Trials in MS. September 2024- Kopenhagen. Danemark.

Concernant le système visuel, les principes généraux et les recommandations sont résumés comme suit :

- Le nerf optique peut servir de cinquième localisation anatomique pour démontrer une dissémination dans l'espace, s'il n'existe pas de meilleure explication à l'atteinte du nerf optique.
- Une ou plusieurs lésions intrinsèques typiques du nerf optique sans meilleure explication identifiée par l'IRM peuvent servir de preuve d'une atteinte du nerf optique pour démontrer une dissémination dans l'espace.
- Une latence anormale (allongée) essentiellement de l'onde P100 aux potentiels évoqués visuels peut servir de preuve d'une atteinte du nerf optique pour démontrer une dissémination dans l'espace.

Le nerf optique ne fait pas partie des topographies du système nerveux central (SNC) qui peuvent être utilisées pour démontrer la dissémination dans l'espace (DIS) selon les critères de McDonald de 2017 pour le diagnostic de la SEP.

Une étude longitudinale, prospective et multicentrique a été réalisée par le professeur Angela Vidal-Jordana du centre Hospitalo-Universitaire Vall d'Hebron à Barcelone en Espagne (figure 26), dont les objectifs étaient d'évaluer si l'IRM du nerf optique, l'OCT et les PEV peuvent détecter l'atteinte du nerf optique dans le syndrome cliniquement isolé (CIS), et d'évaluer la contribution de la topographie du nerf optique aux critères diagnostiques actuels dans une cohorte prospective multicentrique (25).

Optic nerve as a fifth topography

- **Optic neuritis** represents the first manifestation of MS in **25-35% of CIS patients**
- **Different rates of optic nerve involvement** have been reported in established MS patients, based on the **sequence used**, and **MS disease duration** (ranging from **72.7%** to **100%** in eyes with **prior history of ON**, and from **8.8%** to **72%** in **asymptomatic eyes**)
- Involvement of the optic nerve can be assessed by **MRI, VEP** and **OCT**
- Considerable evidence supports the minimal threshold of at least **one lesion in at least 2 out of the 5 topographies after including the optic nerve** (Brownlee WJ et al. Neurology. 2018; Vidal-Jordana A et al. Neurology. 2021; Bsteh G et al. Neurology. 2023; Vidal-Jordana A et al. Neurology. 2024).

Table 1. Optic nerve lesion detection by test.

Study population	Technique for optic nerve evaluation	Main results
Optic nerve MRI		
Acute/subacute ON		
Berg et al. ²⁸ First ON episode (CIS), n = 104 (73% with abnormal brain MRI; median time since ON: 5 days)	Coronal fat-saturated T2 turbo and T1 post-Gd spin echo (1.5 T or 3.0 T)	T2 lesion: 79.8% T1 Gd+ lesion: 74% Both (T2 and T1-Gd+): 69.2%
Soelberg et al. ³⁰ First ON episode (CIS), n = 31 (80.6% with abnormal brain MRI; median time since ON: 21 days)	3D FLAIR, or 2D FLAIR, or 2D STIR (1.5 T)	T2 lesion: 80.6% in first MRI
Cellini et al. ³¹ First ON episode (CIS), n = 37 (51.4% with abnormal brain MRI; time since ON: 7 days; corticosteroids allowed)	3D transversal STIR, and transversal T1 spin echo fat-saturated post-Gd (1.5 T)	T2 lesions: 65.8% T1 Gd+ lesion: 34.1%
Ilusztyn et al. ³² First ON episode (CIS), n = 92 (median time since ON: 11.5 days)	Coronal fat-saturated T2 turbo and coronal and axial fat-saturated T1 post-Gd (1.5 T or 3.0 T)	T2 lesion: 73.9% T1 Gd+ lesion: 78.3% Any (T2 and/or T1-Gd+): 83.7% Both (T2 and T1-Gd+): 69.6%
MS patients		
Hedel et al. ²⁹ ON confirmed clinically and with VEP, can include MS patients, n = 31 (no clinical information provided)	2D coronal STIR FLAIR, 3D DIR sequence: 2D coronal and multi planar reconstruction, axial and coronal T1 post-Gd (3.0 T)	2D STIR FLAIR: 84% 2D DIR coronal: 88% 3D DIR multiplanar: 95%
Sartoretti et al. ²⁶ MS patients with no ON history, n = 95 (disease duration: 8.9 years); control group with other diseases, n = 50	3D sagittal DIR with coronal reconstruction (3.0 T)	Asymptomatic ON lesion detection: 72% in MS patients; 0% in control group
Riederer et al. ²⁴ CIS/RRMS/SPMS patients, n = 39 (53.8% with ON; might be acute); control group, n = 17	3D-DIR sequence	Whole cohort: 58.9% Patients with ON history: 100% Patients without ON history: 9.5% T2 lesion in ON-CIS: 100% T2 lesion in non-ON-CIS: 22.7%
London et al. ²⁵ CIS patients, n = 66 (33.3% with ON; 92.4% DIS fulfillment)	Multiplanar 3D DIR reconstruction (3.0 T)	Whole cohort: 61.2% T2 lesion in ON eyes: 82.2% T2 lesion in non-ON eyes: 48.8%
Davion et al. ²⁷ MS patients, n = 98 (median disease duration: 11.6 years); analysis conducted at an eye level	3D DIR and 3D FLAIR (3.0 T)	Whole cohort: 61.2% T2 lesion in ON eyes: 82.2% T2 lesion in non-ON eyes: 48.8%

Vidal-Jordana et al. Mult Scler J 2024

Figure 26: Angela Vidal-Jordana, Adding the Optic Nerve in Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria. January 9, 2024.

Des critères révisés de dissémination dans l'espace ont été proposés en intégrant la topographie du nerf optique, identifiée par chacun des examens complémentaires de manière indépendante ou combinée, en tant que cinquième localisation anatomique du système nerveux central.

Une analyse d'évaluation des risques et la performance des différents critères d'une dissémination dans l'espace ont été analysées en utilisant, le diagnostic de SEP selon les critères de McDonald 2017 comme critère principal, et de nouvelles lésions T2 et/ou une deuxième rechute comme critère secondaire.

L'étude a porté sur un échantillon de 157 patients présentant un syndrome cliniquement isolé, recrutés à partir de cinq centres MAGNIMS. Parmi eux, 60 patients (soit environ 38,2 %) présentaient une névrite optique.

Une atteinte du nerf optique sur l'IRM a été constatée chez 40,2 % des patients à l'entrée dans l'étude et chez 72,5 % des patients atteints déjà de névrite optique.

Au suivi (moyenne de 27,9 mois), 111 patients des 157 (70,7 %) ont été diagnostiqués de maladie SEP selon les critères de McDonald 2017.

Le fait de remplir les critères de 2017 d'une dissémination dans l'espace ou tout autre critère d'une dissémination dans l'espace modifié conférait un risque élevé similaire d'atteindre les critères primaires et secondaires.

Les critères d'une dissémination dans l'espace modifiés avaient une sensibilité plus élevée (92,5 % [avec atteinte à l'IRM] contre 88,2 %), mais une spécificité légèrement inférieure, avec une précision globalement similaire (86,6 % [avec atteinte à l'IRM] contre 86,5 %) que les critères d'une dissémination dans l'espace de 2017. Des résultats cohérents ont été trouvés pour les critères secondaires.

Au final, chez les patients atteints de syndrome cliniquement isolé, la présence d'une lésion du nerf optique définie par l'IRM, l'OCT ou les PEV est fréquemment détectée, en particulier, en cas de névrite optique, ce qui soutient l'ajout du nerf optique comme cinquième topographie pour remplir les critères d'une dissémination dans l'espace (25).

En termes des différents résultats des différentes études, on se pose une question principale : Les PEV pourraient constituer un biomarqueur pertinent dans les futurs essais cliniques sur la SEP, en tant qu'outil de mesure de la remyélinisation, laquelle représente un objectif thérapeutique et diagnostique majeur ?

Les résultats peuvent ouvrir la voie à l'intégration des potentiels évoqués visuels comme outil principal pour quantifier cette remyélinisation.

Cette dernière fournit également un soutien pour le développement de nouveaux traitements ciblant la restauration de la myéline afin d'améliorer les résultats cliniques pour les patients atteints de SEP et d'autres troubles neurodégénératifs.

XI. METHODOLOGIE :

1- Présentation du projet d'étude :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune, chronique, inflammatoire, démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central (SNC) qui affecte le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques (1).

La SEP touche surtout l'adulte jeune, c'est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte de 20 à 40 ans, et elle est plus fréquente chez la femme (2) (3).

Elle est responsable des troubles hétérogènes et invalidants des fonctions sensorielles, végétatives et neurocognitives.

C'est la dissémination des lésions dans l'espace et dans le temps qui sont à la base des critères diagnostiques de la maladie.

Le diagnostic de la SEP a énormément évolué ces dernières années, en raison de l'adoption de nouveaux critères s'appuyant largement sur les données de l'imagerie cérébrale et médullaire, mais reposant depuis toujours sur la description clinique permettant de reconnaître les tableaux cliniques inauguraux et caractéristiques.

Les critères diagnostiques ont un impact sur le dialogue patient-médecin, les décisions, thérapeutiques, les essais cliniques et le pronostic de la SEP (4).

La remyélinisation constitue une cible thérapeutique majeure dans la SEP dans la mesure où elle permet de restaurer la fonction nerveuse et protéger les axones démyélinisés.

Les essais cliniques de médicaments présumés favorisant la remyélinisation dépendent de paramètres et de résultats valides, robustes et non invasifs (5).

L'IRM et l'OCT, comme preuves d'une dissémination dans l'espace et dans le temps pour étayer le diagnostic d'une SEP, ont été toujours utilisés comme outils principaux des recherches dans le domaine de la SEP. À ce jour, L'IRM et l'OCT n'ont pas réussi à fournir des paramètres suffisamment sensibles et spécifiques à la remyélinisation (5).

Actuellement, le besoin de meilleurs « biomarqueurs », pour évaluer et suivre plus précisément les effets de la démyélinisation, de la remyélinisation et des lésions axonales associées, est un défi bien reconnu dans le domaine de la SEP.

La névrite optique révèle la maladie dans 20 à 25 % des cas; 30 % des patients ayant présenté une névrite optique inflammatoire (NOI) inaugurale auront développé une SEP cliniquement définie cinq ans plus tard, cette proportion atteignant 50 % avec un suivi de 15 ans. 75 % des patients suivis pour une SEP présentent une NOI au cours de leur vie (6).

Cette névrite optique se présente cliniquement par une diminution de l'acuité visuelle, secondaire à la démyélinisation des fibres nerveuses optiques.

Les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été proposés pour identifier la démyélinisation pendant la phase aiguë et la remyélinisation ultérieure.

Les PEV mesurent la conduction nerveuse le long de la voie visuelle (7), explorant ainsi, l'état de myélinisation du nerf optique.

Les latences des ondes enregistrées aux PEV sont fortement corrélées aux modifications de l'état de la myéline du nerf optique. Cela suggère que les PEV représentent un marqueur de substitution robuste et non invasif pour la remyélinisation (5).

Les PEV pourraient être utilisés pour évaluer l'efficacité de nouveaux médicaments favorisant la remyélinisation dans la SEP.

Dans des essais cliniques récents de remyélinisation (8, 9), utilisant les PEV comme outil principal, les preuves directes de remyélinisation restaient limitées.

L'étude de Moones Heidari fournit les données expérimentales nécessaires pour confirmer que le raccourcissement des latences observées dans les PEV reflète effectivement une remyélinisation (5).

Il a observé une amélioration par rapport aux méthodes existantes, contrairement aux approches d'imagerie conventionnelles telles que l'IRM ou la tomographie par émission de positons (TEP), les PEV offrent une méthode plus sensible, spécifique et directement liée aux propriétés fonctionnelles de la myéline (5).

Il a conclu à une corrélation directe entre les PEV et la myélinisation. L'allongement des latences des ondes enregistrées aux PEV est un indicateur fiable de la démyélinisation, tandis que leur raccourcissement reflète une remyélinisation, tant que celle-ci est complète (5).

La SEP est caractérisée par des phases de démyélinisation et de remyélinisation, et les PEV pourraient offrir une méthode pratique pour évaluer l'efficacité de nouveaux traitements favorisant la remyélinisation.

Le nerf optique, en tant que structure facilement accessible et fonctionnellement importante, est une cible idéale pour de tels essais (5).

Les résultats renforcent l'utilisation des PEV comme un paramètre valide et reproductible pour les essais cliniques dans des pathologies affectant la myéline, y compris la SEP.

Ce qui ouvre la voie à l'intégration des PEV dans les essais cliniques comme outil principal pour quantifier la remyélinisation.

Les PEV fournissent également un soutien pour le développement de nouveaux traitements ciblant la restauration de la myéline afin d'améliorer les résultats cliniques pour les patients atteints de SEP et d'autres troubles neurodégénératifs (5).

Notre étude consiste à réaliser des PEV chez des patients consultant pour une BAV non connus SEP (inaugurant une SEP), mais aussi chez des patients déjà diagnostiqués et suivis pour SEP, dans le but de diagnostiquer une atteinte de type démyélinisation ou axonale inaugurale ou progressive, mais aussi une atteinte infra-clinique, et suivre la remyélinisation du nerf optique.

2- Objectifs de l'étude :

A. Objectif principal :

L'objectif principal de notre travail est d'étudier l'apport des Potentiels Evoqués Visuels dans le profil pronostique et évolutif de la Sclérose En Plaques, notamment, les formes récurrente-rémittente (R-R), et le Syndrome Cliniquement Isolé (SCI), chez les patients se présentant en consultation au service de Neurologie du Centre Hospitalo-Universitaire NEDIR Mohamed de Tizi Ozou, et dont le diagnostic de la SEP est confirmé.

B. Objectifs secondaires :

- Déterminer l'apport et l'intérêt des potentiels évoqués visuels dans l'étude du profil pronostique et évolutif de la sclérose en plaques et de la névrite optique.
- L'utilité des PEV pour déterminer les effets et les avantages thérapeutiques des traitements émergents de la sclérose en plaques sous différentes formes (les formes récurrente-rémittente et progressive).
- Les PEV peuvent-ils être un marqueur de remyélinisation ?
- Les PEV peuvent-ils être un élément prédictif d'une progression secondaire ?
- Les PEV peuvent-ils être un élément prédictif :
 - D'une récupération : une bonne remyélinisation ou une mauvaise remyélinisation pour le pronostic à long terme.
 - D'une persistance des anomalies, avec des latences allongées, après une récupération clinique.
- Définir la nature physiopathologique de l'atteinte du nerf optique retrouvée aux PEV (atteinte demyélinisante ou axonale).

3- Matériels et méthodes :

Les PEV sont réalisés sur des patients reçus en urgence au service de Neurologie du Centre Hospitalo-Universitaire NEDIR Mohamed de Tizi Ozou pour une baisse de l'acuité visuelle, et dont le diagnostic de SEP était confirmé (patient connu SEP) ou confirmé ultérieurement selon les critères de McDonald 2017 (10), après hospitalisation et exploration.

A. Taille de l'échantillon :

L'étude a concerné 230 patients reçus en urgence. Les patients sont, soit suivis et diagnostiqués SEP qui se sont présentés pour une baisse de l'acuité visuelle, soit ils se présentent pour un premier épisode de baisse de l'acuité visuelle. Les données cliniques et para-cliniques seront standardisées à l'aide d'une fiche descriptive remplie par un médecin neurologue.

B. Type de l'étude :

C'est une étude descriptive et prospective, allant du 01 Mars 2022 au 31 Décembre 2024 menée aux services Laboratoire d'Exploration Neuromusculaire et de Neurologie du Centre Hospitalo-Universitaire NEDIR Mohamed de Tizi Ozou.

Les PEV sont réalisés sur des patients hospitalisés ou suivi en consultation au sein du service de Neurologie et dont le diagnostic de SEP est confirmé selon les critères de McDonald 2017 (10).

C. Population et région géographique de l'étude :

L'étude est menée sur une population de patients des deux sexes et de tout âge confondu, présentant une baisse de l'acuité visuelle.

Les patients sont issus de la Wilaya de Tizi ousou, et aussi des quatre coins et régions de notre pays (du Nord, Sud, Ouest et Est d'Algérie), se présentant en urgence et puis hospitalisés au service de Neurologie du CHU connu par la compétence des équipes médicales et paramédicales dans la prise en charge de la SEP, ce qui explique le recrutement assez conséquent de patients provenant de tout le territoire national.

a/ Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans l'étude, sont les patients dont le diagnostic de la SEP est confirmé suivant les critères de McDonalds révisés 2017, remplissant des critères cliniques et radiologiques, reçus aux urgences de neurologie.

b/ Critères d'exclusion :

Les patients dont le diagnostic de SEP n'est pas confirmé.

D. Déroulement de l'étude :

Dans une chambre d'examen calme à température ambiante, les sujets sont installés de façon confortable sur une chaise à une distance de 1m50 de l'écran damier, pour effectuer chez eux un test électrophysiologique enregistrant les potentiels évoqués visuels avec une stimulation monoculaire respectivement de l'œil droit puis de l'œil gauche, ou binoculaire si nécessaire. Le patient doit porter sa compensation optique adaptée à la distance de vision de la structure (environ 1,50 m) et garder la possibilité d'accommoder. La stabilité de sa fixation est assurée par un point placé au centre de la stimulation (11), pour éviter une asymétrie de réponses en relation avec l'anatomie des voies visuelles (figure 27, 28).

Sur un appareil de marque NATUS avec les paramètres adaptés pour l'étude des Potentiels Evoqués Visuels (PEV) (figure 27), notamment la bande passante, la sensibilité, la vitesse de balayage, et la fréquence de stimulation.

Les PEV sont enregistrés à partir du cuir chevelu occipital. C'est l'emplacement le plus proche du cortex visuel primaire (aire 17 de Brodmann). Le système commun pour placer des électrodes est le système international 10-20, qui est basé sur des mesures de la taille de la tête (Jasper 1958) (12).

L'emplacement de l'électrode médio-occipitale (OZ) sur la ligne médiane, comme électrode active. La distance au-dessus de l'inion est de 10 % de la distance entre l'inion et le nasion, qui est de 3 à 4 cm chez la plupart des adultes. L'inion est la projection proéminente de l'os occipital à la partie postéro-inférieure du crâne.

L'emplacement frontal supérieur (Fpz) comme électrode de référence.

Les électrodes occipitales latérales (O1, O2) sont à des distances égales de la ligne médiane. Un autre réseau d'électrodes est le système Queen Square, dans lequel l'électrode médio-occipitale est placée à 5 cm au-dessus de l'inion sur la ligne médiane avec les électrodes occipitales latérales à 5 cm latéralement de la ligne médiane (13).

Les emplacements Queen Square, plus éloignés de la ligne médiane, peuvent latéraliser mieux les anomalies telles que lors de l'utilisation de la stimulation héli-champ.

Certains laboratoires et applications uniques enregistrent à partir d'autres emplacements du cuir chevelu.

Une électrode de référence est généralement placée sur le lobe de l'oreille, le sommet de la ligne médiane de la tête ou sur le front. Le patient doit disposer d'une électrode de mise à la terre pour l'isoler de l'environnement électrique de la pièce et pour sa sécurité.

La vitesse de balayage analysée est généralement comprise entre 200 et 500 ms après le début de chaque stimulus visuel. La bande passante est de 1 à 100 Hz. La sensibilité est de 10 μ V, parfois, la sensibilité doit être modifiée pour s'adapter aux tracés EEG, surtout du rythme de fond.

La fréquence de stimulation est de 3c/sec ou plus (≥ 3 Hz), (Voir les normes ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) pour l'enregistrement des PEV (14).

Le stimulus utilisé est le damier qui s'inverse (Damier alternant avec lui-même). L'inversion du damier est le stimulus le plus utilisé car il y a plus de fiabilité des PEV inter-sujet, moins de variabilité entre les individus, qu'avec des stimuli flash.

Le damier couvre une surface de 10 à 15 degrés, ses cases carrées passent successivement d'une luminance maximale à minimale, donnant l'impression de cases qui alternent avec elles-mêmes. Entre deux changements de configuration, la structure est vue stable.

On enregistre une onde négative de latence à la pointe d'environ 75 ms (N75), une onde positive d'amplitude plus importante à environ 100 ms (P100), et une autre onde négative plus variable à environ 140 ms (N140 ou N145) (figure 24, 29).

La composante principale des PEV est l'onde positive culminante à environ 100 ms. Cette onde « P100 » est fiable et stable de l'âge de 5 ans à 60 ans environ.

La forme (la morphologie), l'amplitude et les latences des ondes des PEV dépendent des paramètres du stimulus.

L'amplitude mesurée est celle de l'onde P100, habituellement la plus ample; elle s'effectue de pic au pic, entre N75 et P100, Elle varie entre 5 et 10 μ V.

La latence est prise pour chaque onde au début de la première phase (négative ou positive).

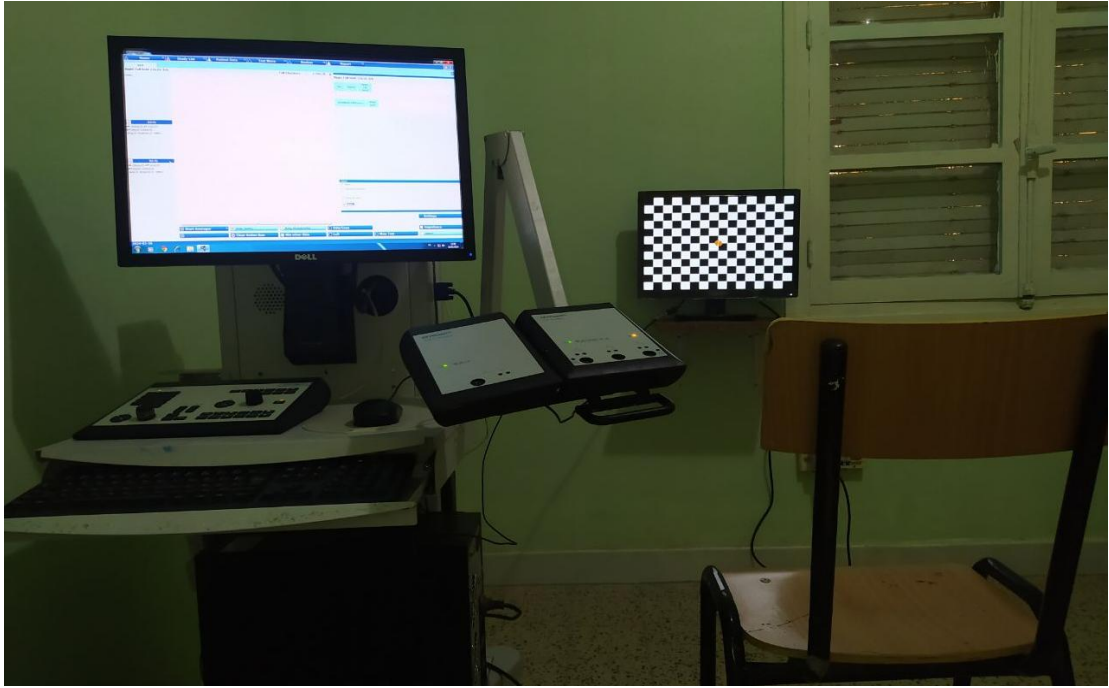


Figure 27 : Matériels d'enregistrements des PEV (appareil NATUS) au service d'exploration neuromusculaire, CHU NEDIR Mohammed de Tizi ousou

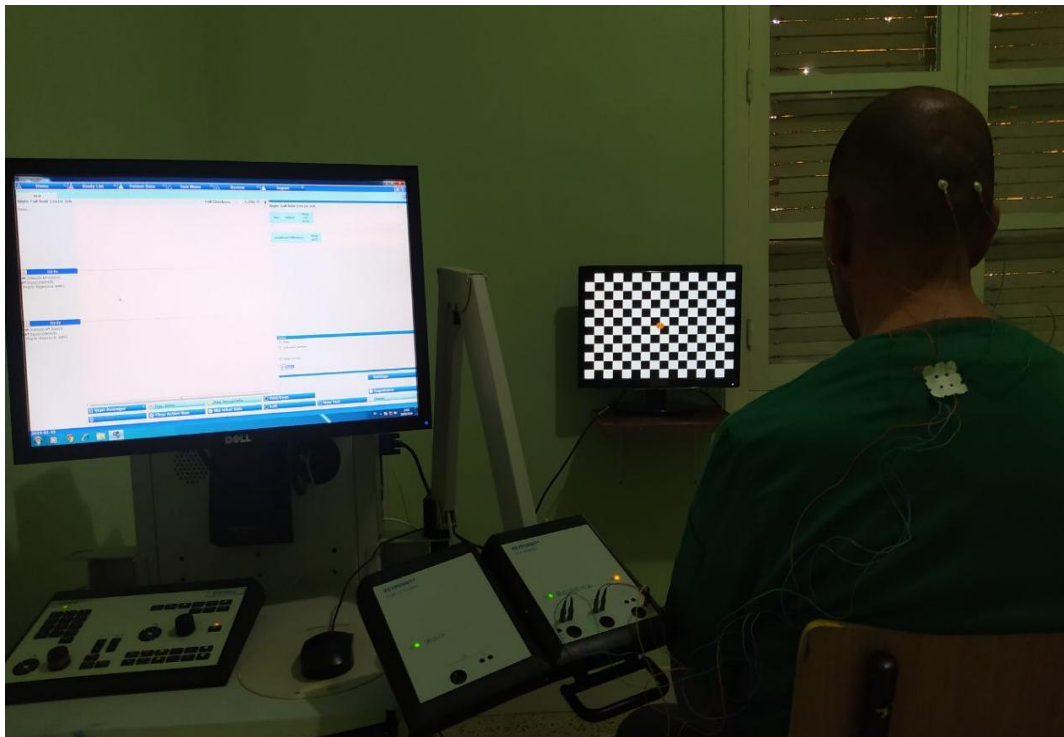


Figure 28 : Enregistrement des PEV chez un patient au niveau du service d'exploration neuromusculaire, CHU NEDIR Mohammed de Tizi ousou

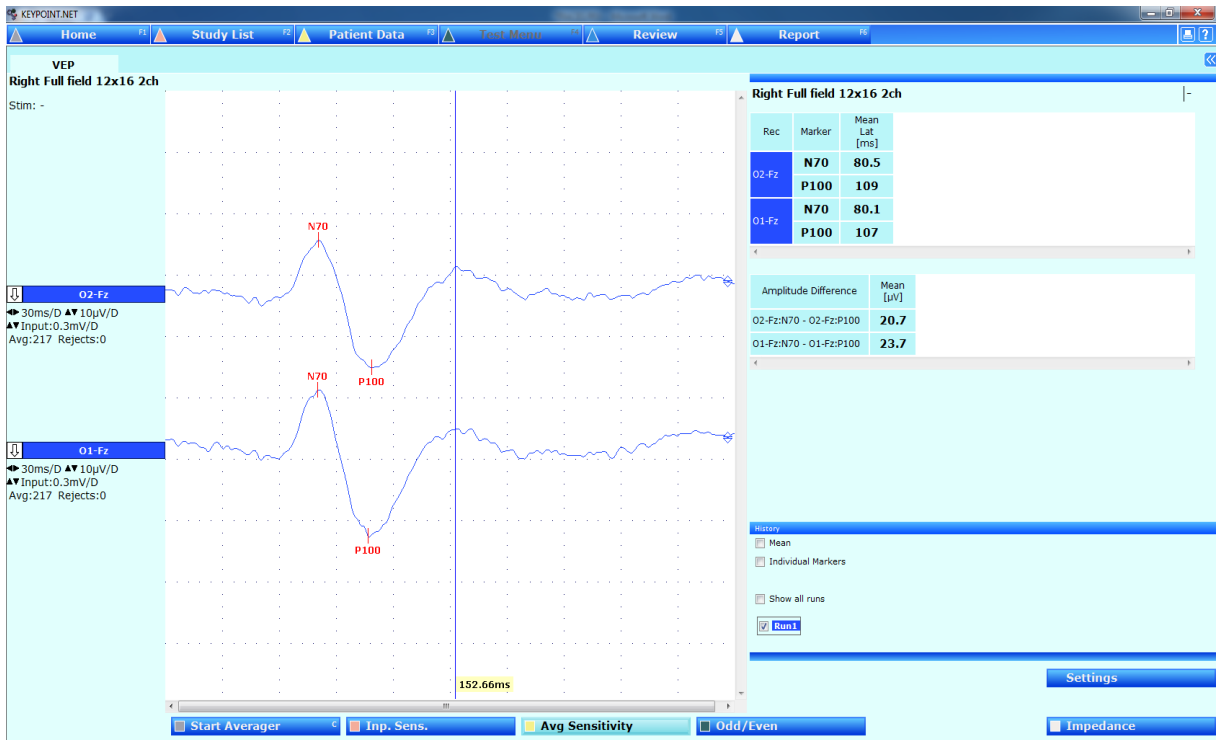


Figure 24 : Les ondes enregistrées (N75 ou N70, P100 et la N145) lors de la stimulation de l'œil Droit. (sujet normal).



Figure 29 : Les ondes enregistrées (N75 ou N70, P100 et la N145) lors de la stimulation de l'œil Gauche. (sujet normal).

D'autres examens complémentaires ont été, systématiquement, réalisés chez les patients, L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la Tomographie à Cohérence Optique (OCT).

On a retenu 04 groupes principaux :

- **1^{er} groupe** : les patients ont présenté des PEV altérés et des anomalies à l'IRM (cérébrale et/ou médullaire) (PEV +, et, IRM +).
- **2^{ème} groupe** : les patients ont présenté des PEV altérés et une IRM normale (cérébrale et médullaire) (PEV +, et, IRM -).
- **3^{ème} groupe** : les patients ont présenté des PEV normaux et des anomalies à l'IRM (cérébrale et/ou médullaire) (PEV -, et, IRM +).
- **4^{ème} groupe** : les patients ont présenté des PEV normaux et une IRM normale (cérébrale et médullaire) (PEV -, et, IRM -).

Les résultats des l'OCT ont été récupérés et analysés aux cotés des résultats des PEV et de l'IRM.

E. Mode de recueil des données:

La collecte des données a été effectuée sur la base d'une fiche technique pré- établie mise à la disposition du médecin et commune à tous les malades. Elle est constituée de deux parties:

- la première partie pour l'identification du patient.
- la deuxième partie comporte plusieurs volets avec une évaluation démographique (âge, sexe, état civil...), une évaluation clinique et para-clinique.

F. Considérations éthiques :

La participation à cette étude est entièrement volontaire. Chaque participant recevra une information claire, complète et compréhensible sur les objectifs de la recherche, les procédures prévues, ainsi que ses droits, notamment le droit de refuser ou de se retirer à tout moment, sans justification, et sans conséquence sur la qualité de sa prise en charge.

L'étude respecte les principes éthiques fondamentaux, à savoir, le respect de la personne par un consentement libre et éclairé, la justice en assurant une sélection équitable des participants et un accès équilibré aux éventuels bénéfices de la recherche.

Les données personnelles recueillies seront traitées de manière confidentielle et sécurisée, les résultats de l'étude pourront être publiés, mais de façon anonyme, sans permettre d'identifier les participants.

En collaboration avec un spécialiste en statistique, toutes les données et paramètres ont été analysés principalement sous Excel et PYTHON.

XII. RESULTATS :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique chronique caractérisée à la fois par une inflammation et une dégénérescence du système nerveux central (SNC) (1, 2).

La plupart des patients atteints de SEP présentent initialement une évolution de la maladie sous la forme rémittente-récurrente (SEP-RR). En deux décennies, 80 % des patients non traités se transforment en sclérose en plaques progressive secondaire (SEP-SP) (3).

L'atteinte visuelle est fréquente dans la SEP et survient chez environ 80 % des patients (4).

La névrite optique (NO) est la présentation initiale de la maladie dans 21 % des cas (5).

Les potentiels évoqués visuels (PEV) sont utilisés en pratique clinique depuis les années 1970 pour évaluer la conduction le long des voies visuelles à des fins diagnostiques, de surveillance et de pronostic (6).

Les PEV fournissent des informations sur l'intégrité fonctionnelle de la voie visuelle et sont utilisés pour mettre en évidence une atteinte visuelle dans la SEP (7).

I. Caractéristiques de la population étudiée :

Notre étude a porté sur une population de 230 patients qui se sont présentés aux urgences de Neurologie du CHU de Tizi Ouzou pour un trouble visuel, ils étaient hospitalisés pour diagnostic, exploration et traitement.

➤ Répartition de la population étudiée selon quatre (04) groupes proposés:

Sur les 230 patients reçus, 138 sujets ont présenté une altération des potentiels évoqués visuels, dont 117 patients ont des images à l'IRM cérébrale et/ou médullaire (85%), et 21 patients sans images radiologiques (IRM cérébrale et médullaire normale) (15%).

Les potentiels évoqués visuels de 92 patients étaient normaux, dont 70 sujets avaient des anomalies radiologiques à l'IRM cérébrale et/ou médullaire, 22 sujets se sont présentés avec une IRM cérébrale et médullaire normale (tableau 21, figure 30, 31).

Groupe	Nombre de patients	Pourcentage (%)
PEV+ IRM +	117	51
PEV+ IRM -	21	9
PEV- IRM +	70	30
PEV- IRM -	22	10
Total	230	100

Tableau 21 : Répartition de la population étudiée selon les quatre (04) groupes proposés

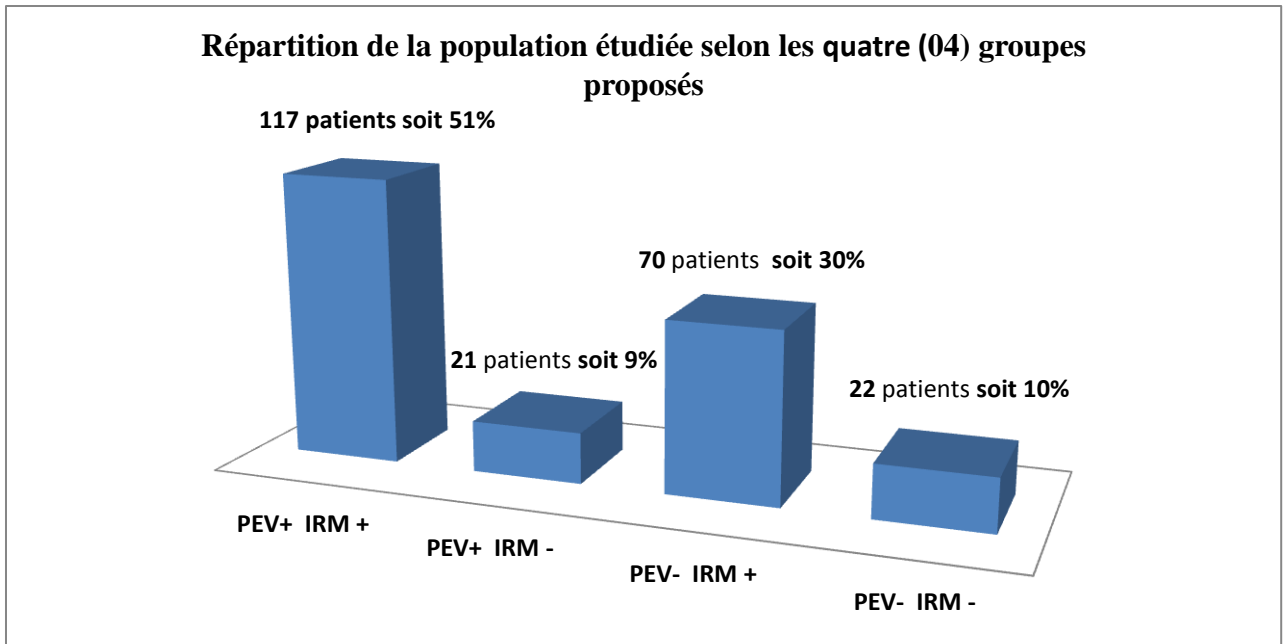


Figure 30 : Répartition de la population étudiée selon les quatre (04) groupes proposés

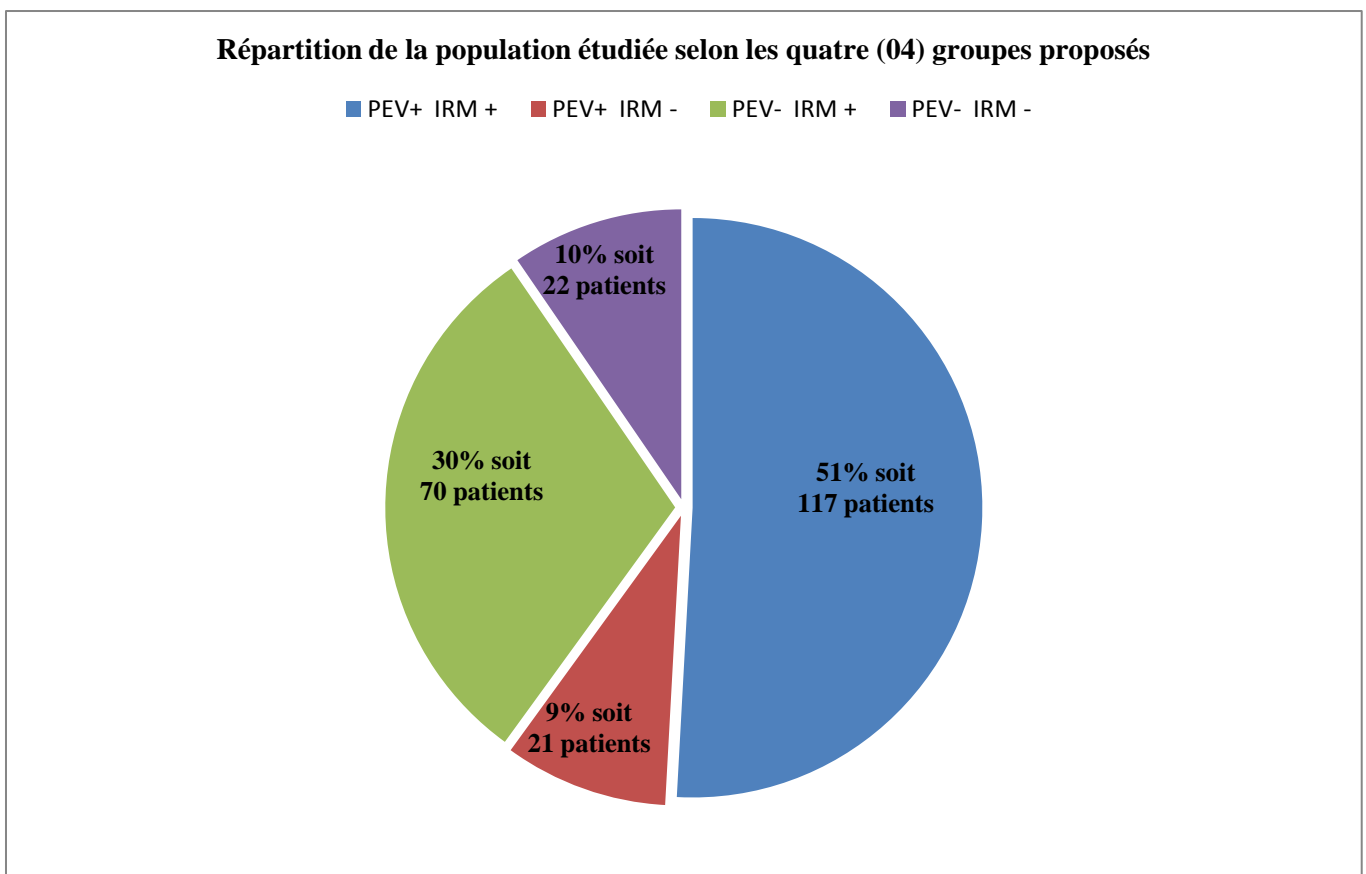


Figure 31 : Répartition de la population étudiée selon les quatre (04) groupes proposés

➤ **Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV :**

Des PEV ont été enregistrés chez les 230 patients reçus, 138 cas avaient des potentiels évoqués visuels altérés (60%), 92 patients avaient des PEV normaux (40%) (tableau 22. figure 32, 33).

Groupe	Nombre de patients	Pourcentage (%)
PEV+	138	60
PEV -	92	40
Total	230	100

Tableau 22 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV

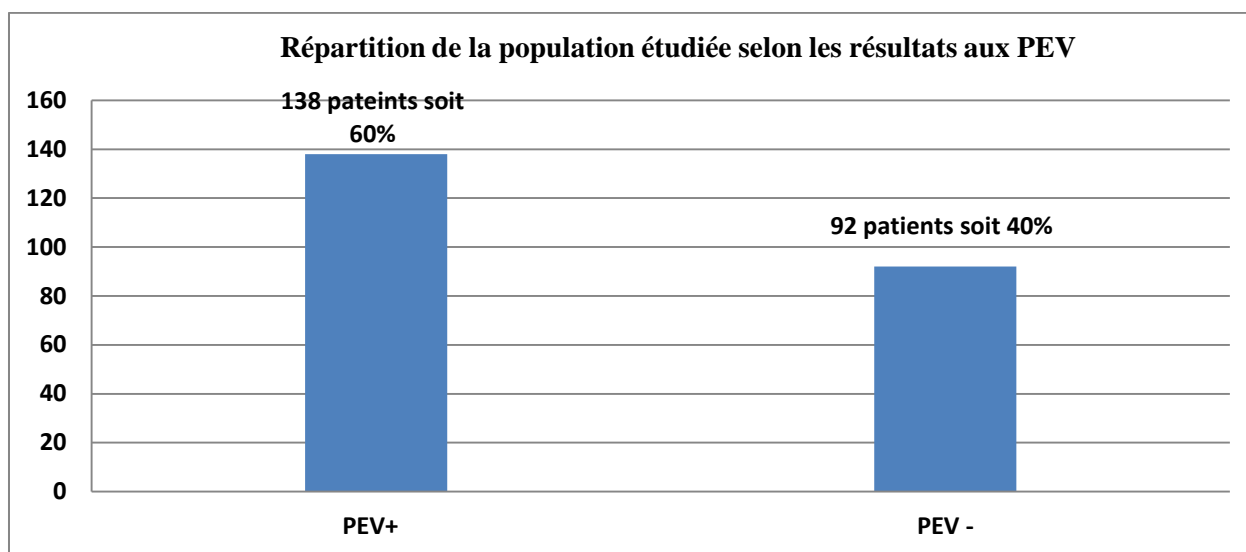


Figure 32 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV

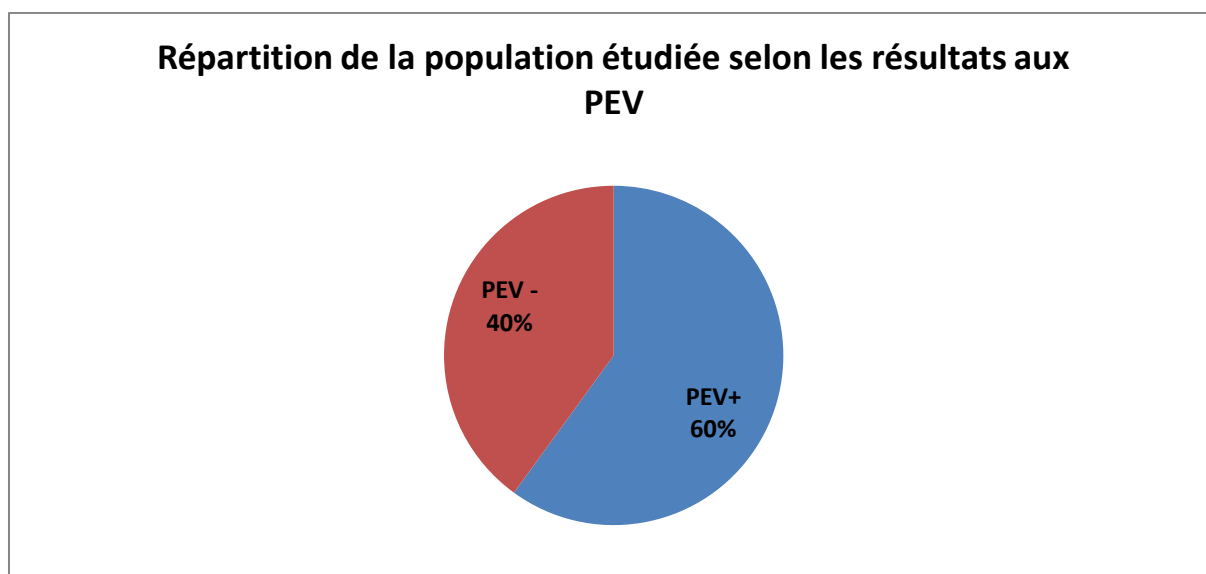


Figure 33 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV

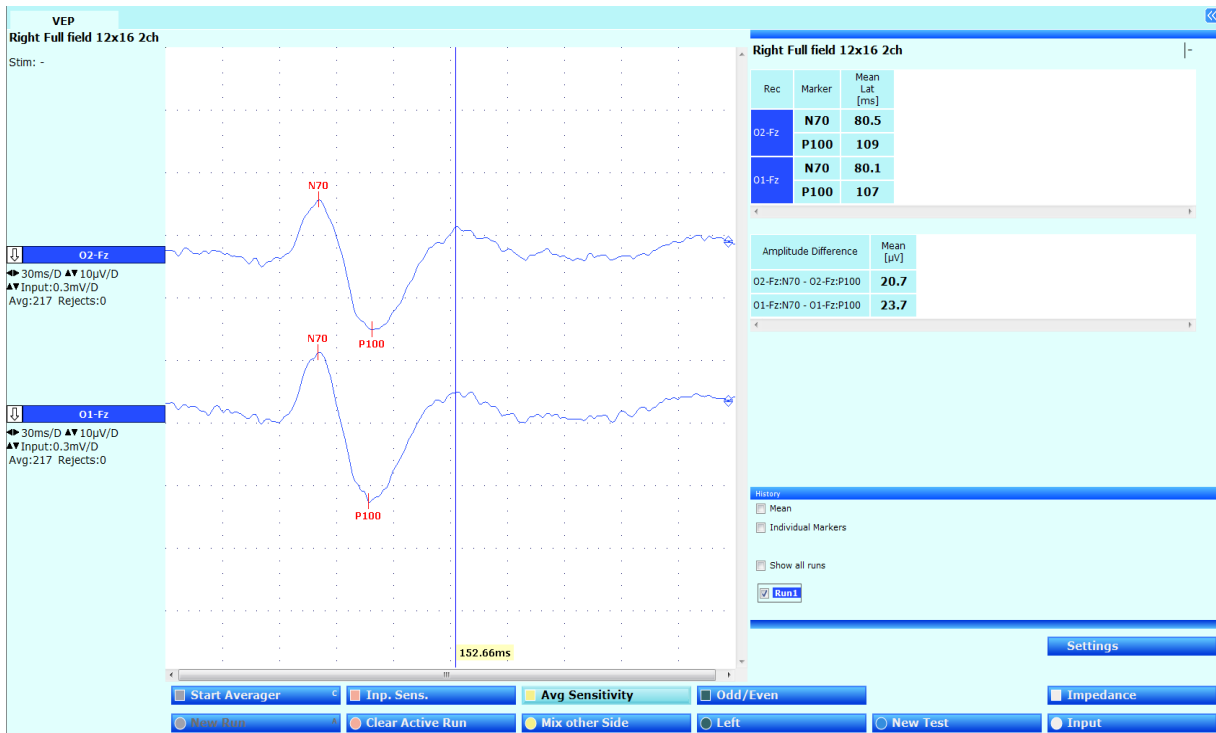


Figure 34 : Enregistrement des ondes N75 ou N70, P100 et la N145 lors de la stimulation de l'œil Gauche (coté sain) chez un patient avec troubles visuels.



Figure 35 : Enregistrement des ondes N75 ou N70, P100 et la N145 lors de la stimulation de l'œil Droit (coté atteint) chez un patient avec troubles visuels.

➤ **Répartition de la population étudiée selon les résultats à l'IRM :**

Sur les 230 patients étudiés, 187 sujets ont présentés des anomalies à l'IRM (cérébrale et/ou médullaire) (soit 81%), et 43 patients avaient une IRM sans anomalie (cérébrale et médullaire) (soit 19%) (tableau 23, figure 36, 37).

Groupe	Nombre de patients	Pourcentage (%)
IRM +	187	81
IRM -	43	19
Total	230	100

Tableau 23 : Répartition de la population étudiée selon les résultats à l'IRM

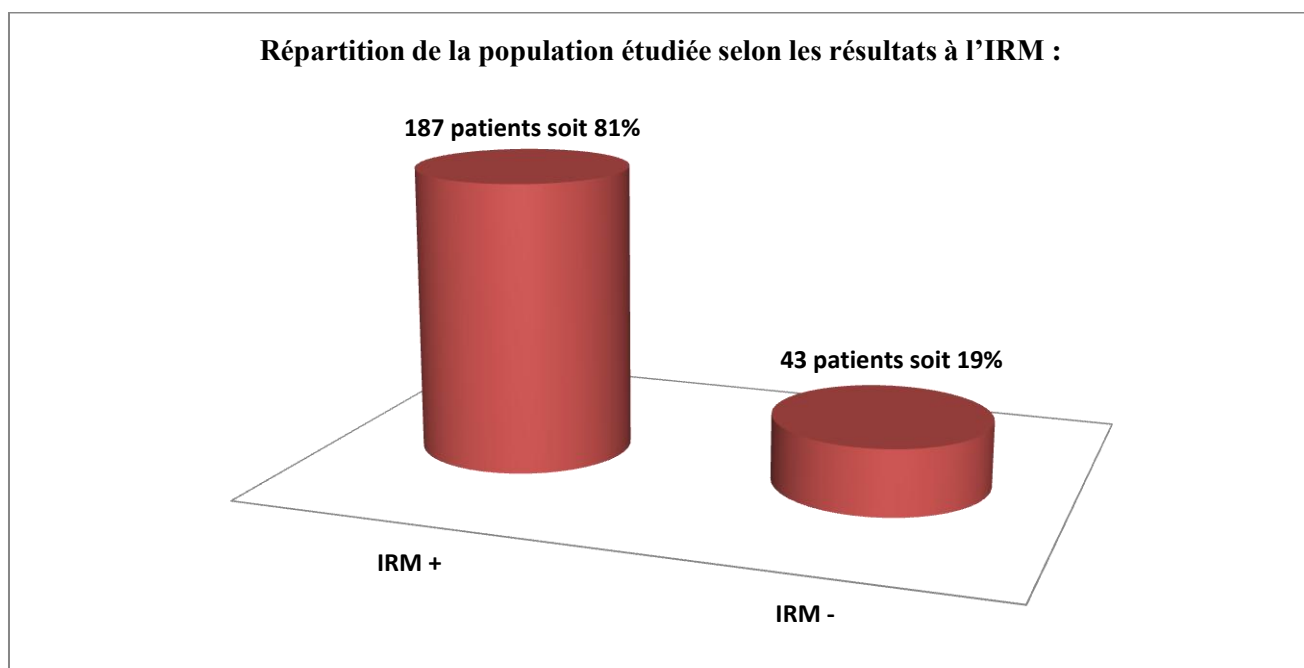


Figure 36 : Répartition de la population étudiée selon les résultats à l'IRM

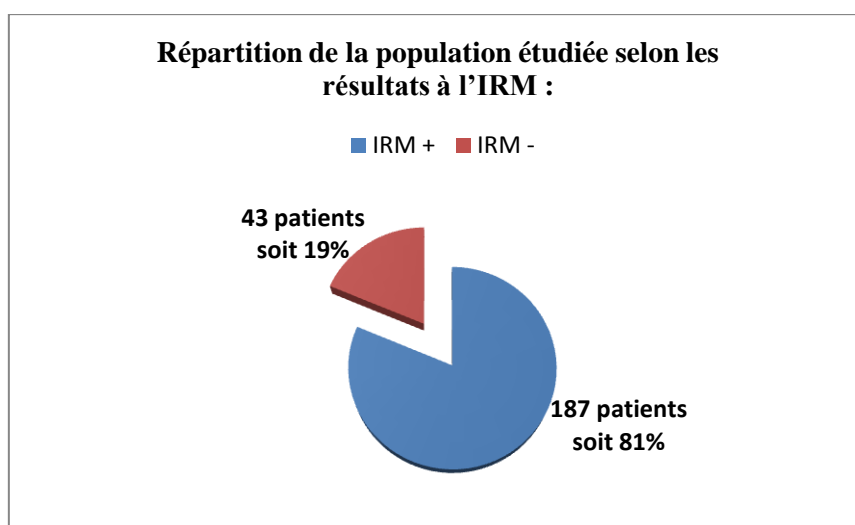


Figure 37 : Répartition de la population étudiée selon les résultats à l'IRM

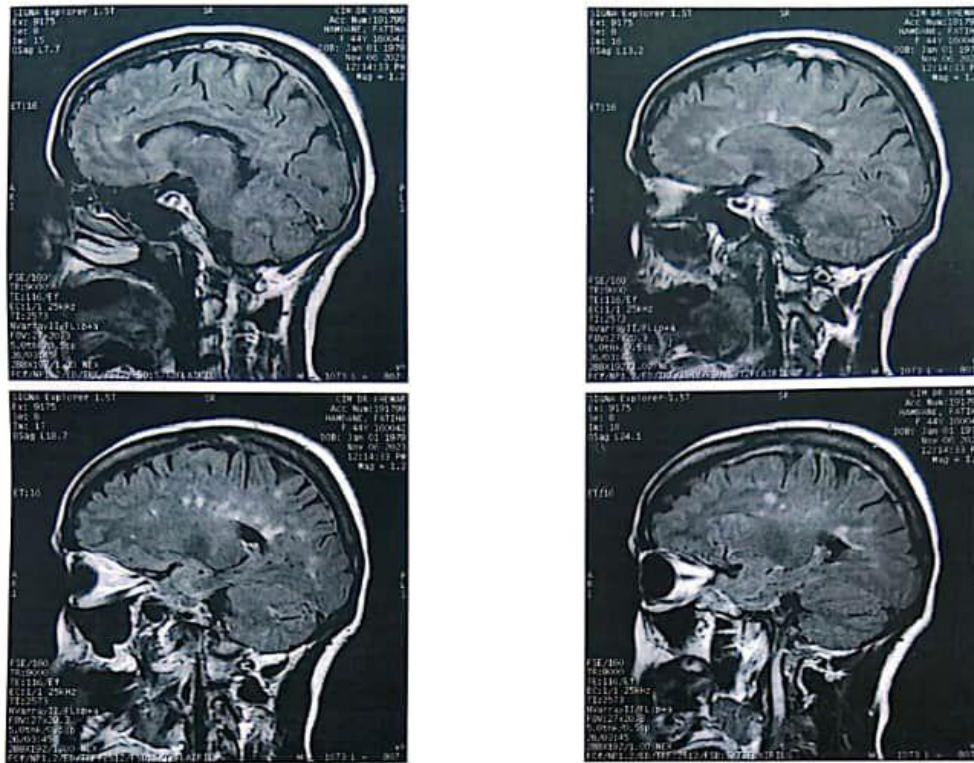


Figure 38 : IRM cérébrales: coupes sagittales séquence Flair, présences de lésions inflammatoires de la substance blanche



Figure 39 : Une lésion médullaire cervicale: séquence Flair, présences de lésions inflammatoires de la substance blanche

1- Caractéristiques démographiques de la population étudiée :

A. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen au premier examen PEV est de 37,8 ans. Plus de 70% des patients ont plus de 30 ans (30 ans et plus), et 13% (30 patients) représente les sujets de plus de 55 ans (tableau 24, 25. figure 40, 41, 42, 43).

La tranche d'âge la plus représentée dans notre population étudiée est celle entre 40-55 ans (71 sujets, soit 31%), et la moins représentée est celle entre 15-18 ans (8 patients, soit 3%).

Les enfants (sujets de moins de 15 ans) représentent 7% de la population étudiée, soit 15 cas.

A noter que l'âge de moins de 18 ans représente 10% de la population étudiée.

Tranches d'âge (ans)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
0-15	15	7
15-18	8	3
18-29	46	20
30-40	60	26
40-55	71	31
+ 55	30	13
Total	230	100

Tableau 24 : Répartition selon l'âge de la population étudiée

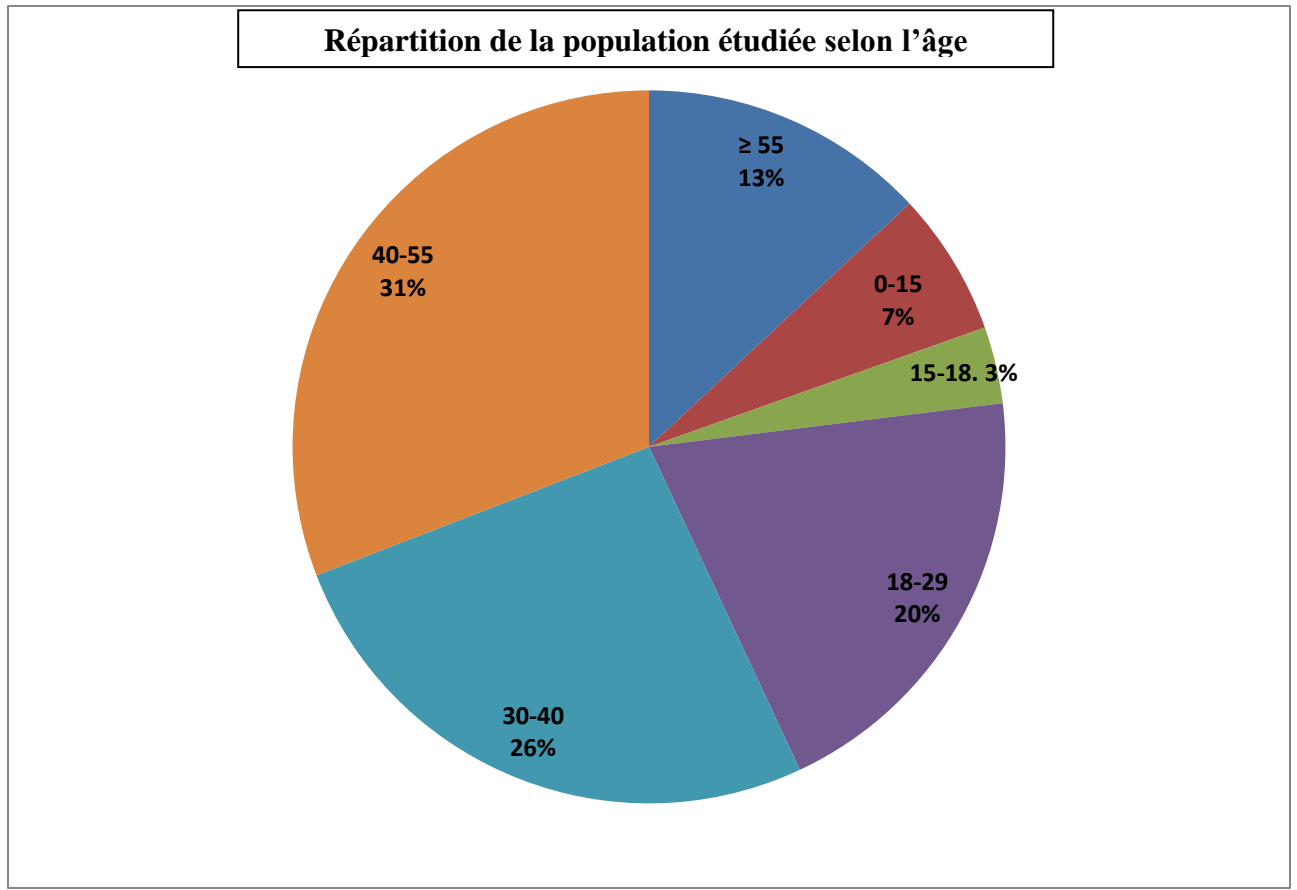


Figure 40 : Répartition selon l'âge de la population étudiée selon des tranches d'âge.

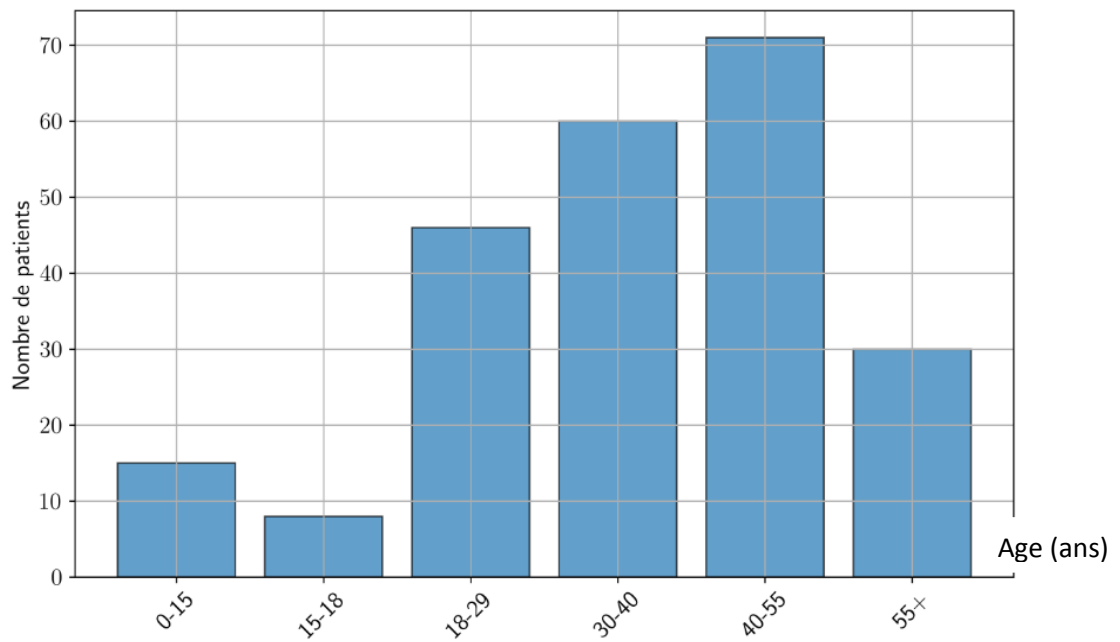


Figure 41 : Répartition selon l'âge de la population étudiée selon des tranches d'âge.

Tranches d'âge (ans)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
5-29	69	30
30-54	131	57
55-79	30	13
Total	230	100

Tableau 25 : Répartition selon l'âge de la population étudiée

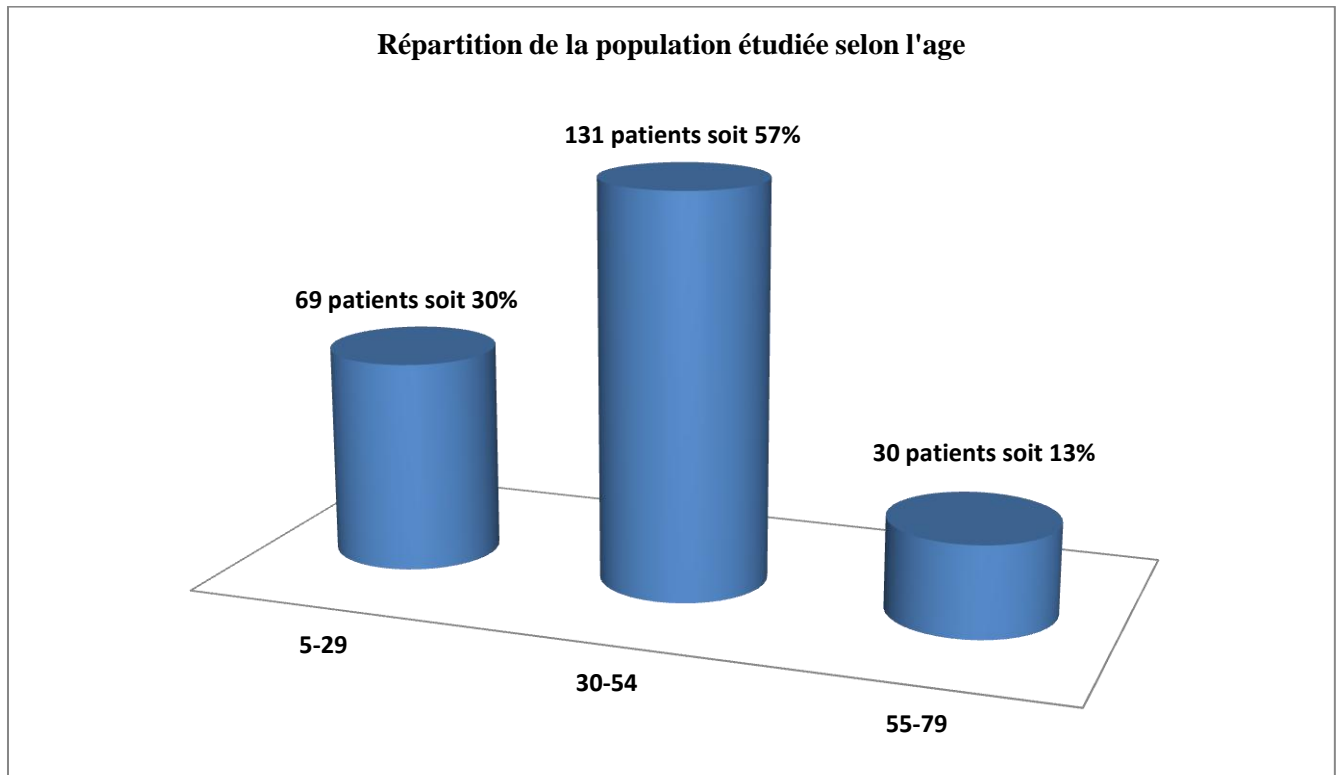


Figure 42 : Répartition selon l'âge de la population étudiée selon des tranches d'âge.

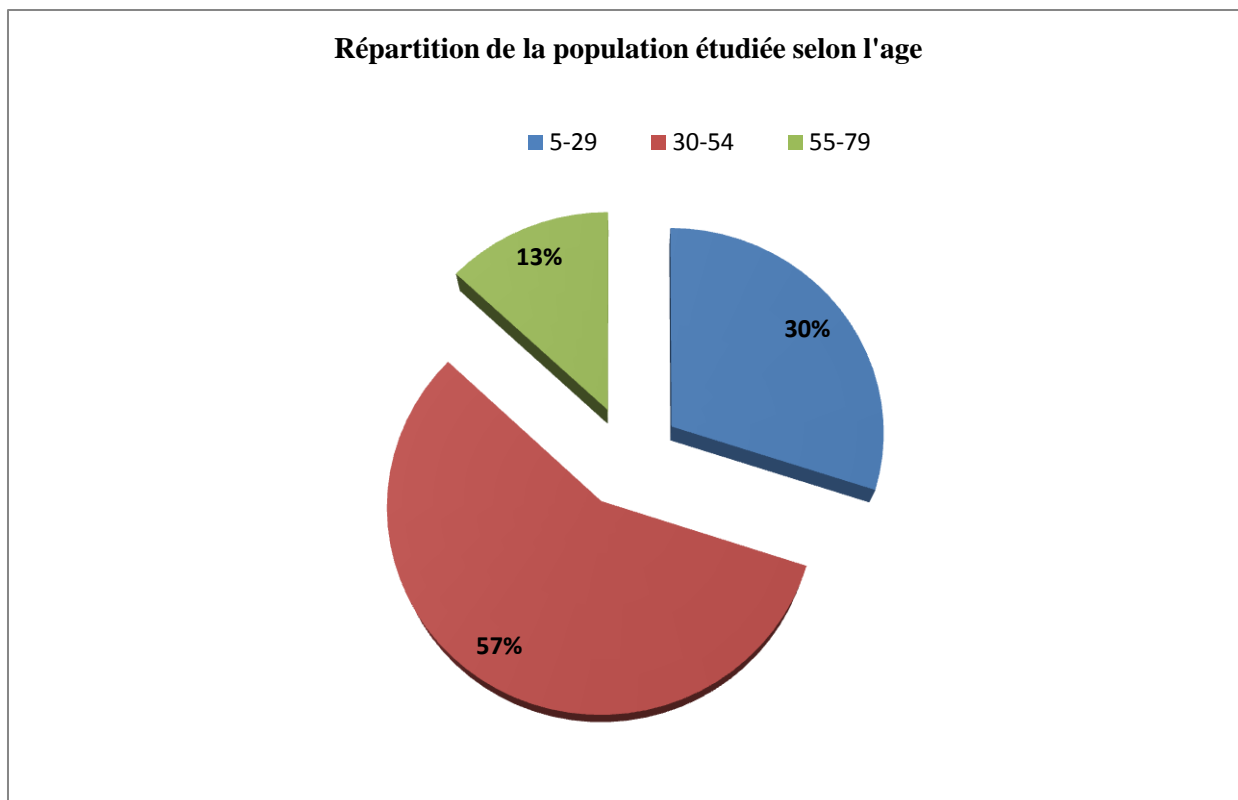


Figure 43 : Répartition selon l'âge de la population étudiée selon des tranches d'âge.

➤ **Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des anomalies aux Potentiels évoqués visuels :**

Sur les 138 sujets qui ont présenté une altération des potentiels évoqués visuels, l'âge moyen au premier examen PEV est de 38,25 ans. 54% des patients (soit 74 sujets) ont entre 30 à 54 ans, 21 patients (soit 15%) représentent les sujets de plus de 55 ans (**tableau 26, figure 44**).

Les sujets de moins de 30 ans représentent 31% de la population étudiée avec une altération des PEV.

Tranches d'âge (ans)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
5-29	43	31
30-54	74	54
55-79	21	15
Total	138	100

Tableau 26 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des anomalies aux Potentiels évoqués visuels

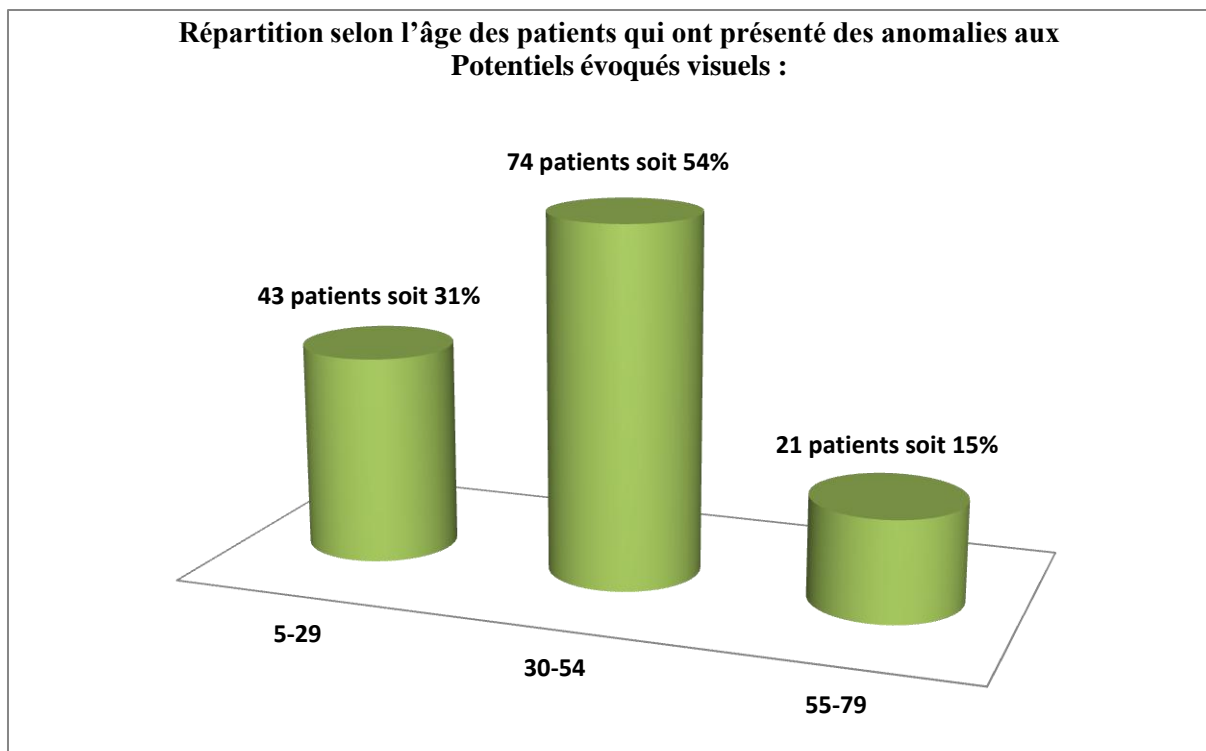


Figure 44 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des anomalies aux Potentiels évoqués visuels

➤ **Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des Potentiels évoqués visuels normaux:**

Sur les 92 sujets avec des PEV normaux, l'âge moyen au premier examen PEV est de 37,14 ans. 62% des patients (soit 57 sujets) ont entre 30 à 54 ans, 9 patients (soit 10%) représentent les sujets de plus de 55ans (tableau 27, figure 45).

Les sujets de moins de 30 ans représentent 26% de la population étudiée avec une des PEV normaux.

Tranches d'âge (ans)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
5-29	26	28
30-54	57	62
55-79	9	10
Total	92	100

Tableau 27 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des Potentiels évoqués visuels normaux

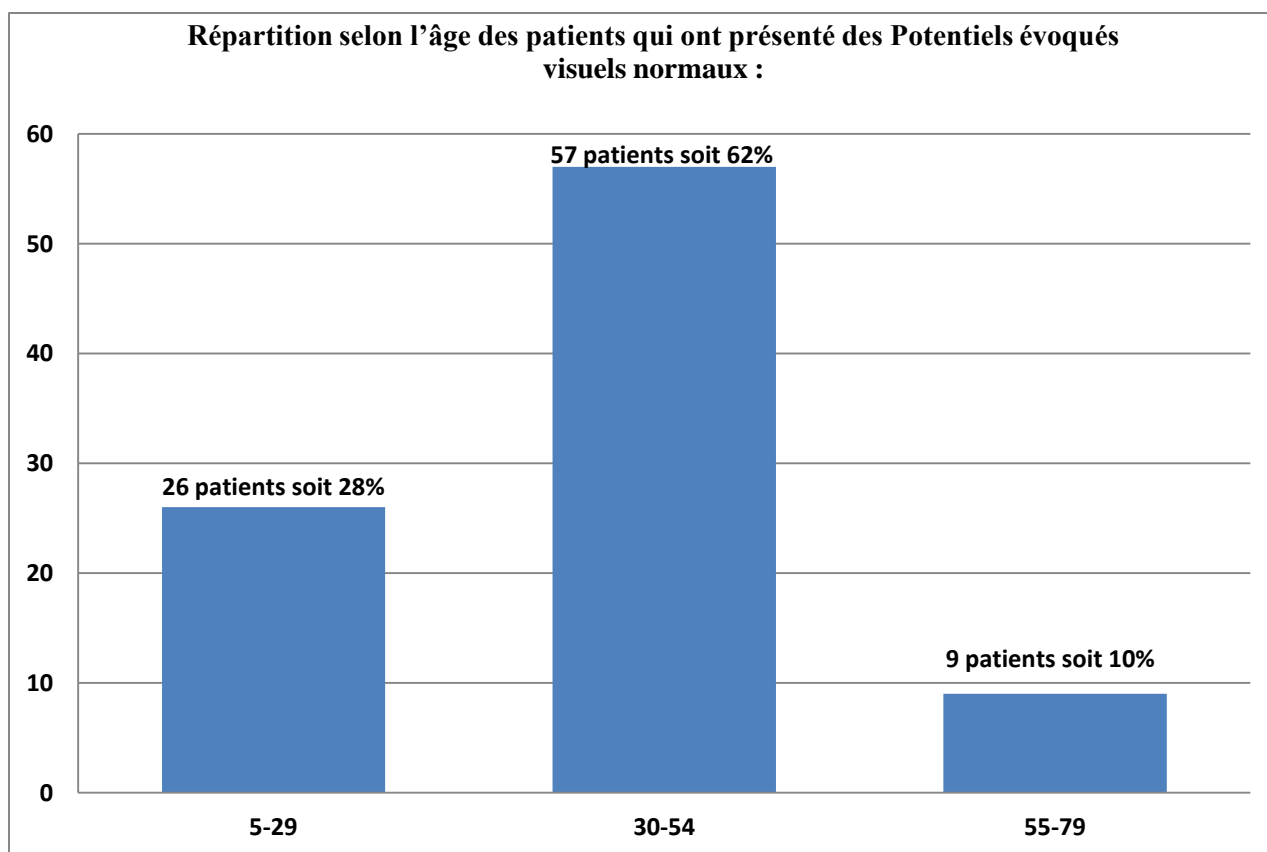


Figure 45 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des Potentiels évoqués visuels normaux

➤ **Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM :**

Sur les 187 sujets, l'âge moyen au premier examen PEV est de 38,13 ans. 58% des patients (soit 108 sujets) ont entre 30 à 54 ans, 23 patients (soit 12%) représentent les sujets de plus de 55ans (tableau 28, figure 46, 47).

Les sujets de moins de 30 ans représentent 30% de la population étudiée avec des anomalies radiologiques.

Tranches d'âge (ans)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
5-29	56	30
30-54	108	58
55-79	23	12
Total	187	100

Tableau 28 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM

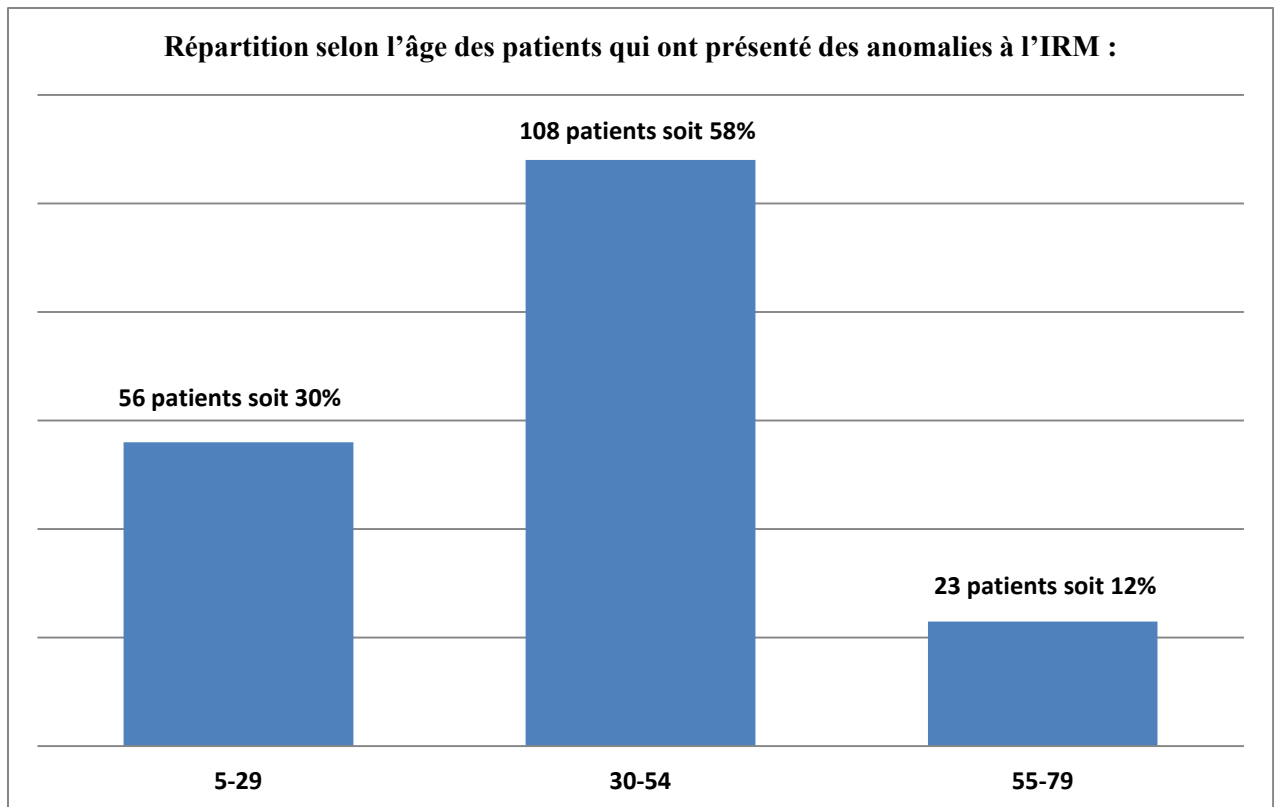


Figure 46 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM

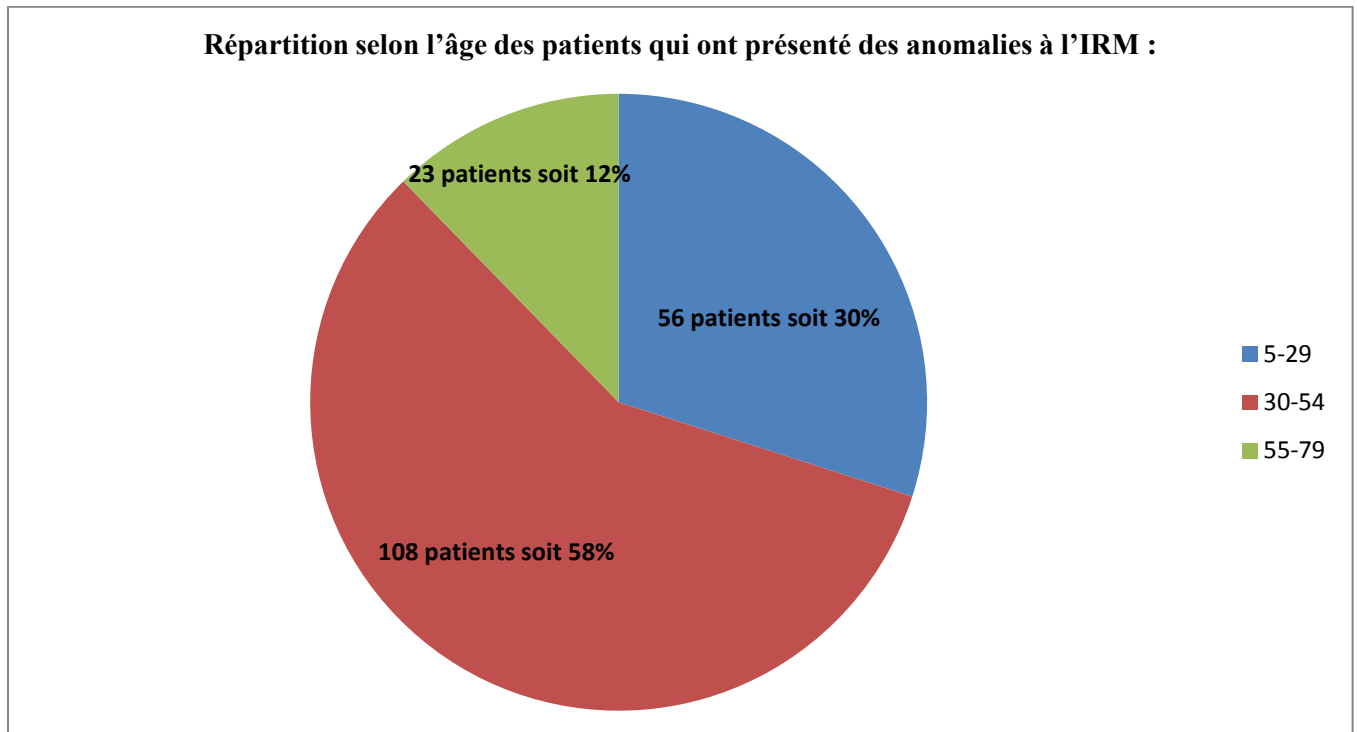


Figure 47 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM

➤ **Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté une IRM normale:**

Sur les 43 sujets, l'âge moyen au premier examen PEV est de 36,37 ans. 54% des patients (soit 23 sujets) ont entre 30 à 54 ans, 7 patients (soit 16%) représentent les sujets de plus de 55ans (tableau 29, figure 48, 49).

Les sujets de moins de 30 ans représentent 30% de la population étudiée avec des anomalies radiologiques.

Tranches d'âge (ans)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
5-29	13	30
30-54	23	54
55-79	7	16
Total	43	100

Tableau 29 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté une IRM normale

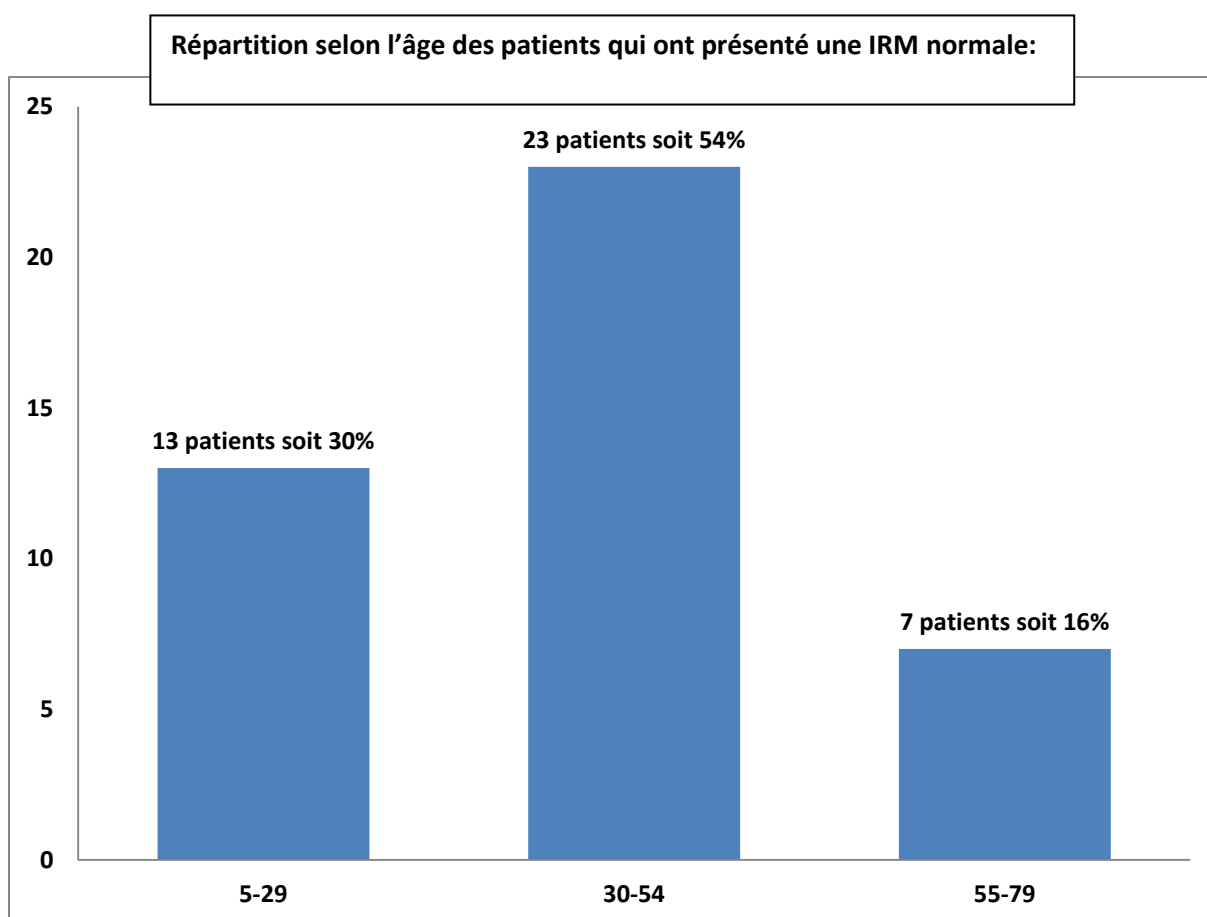


Figure 48 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté une IRM normale

Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté une IRM normale:

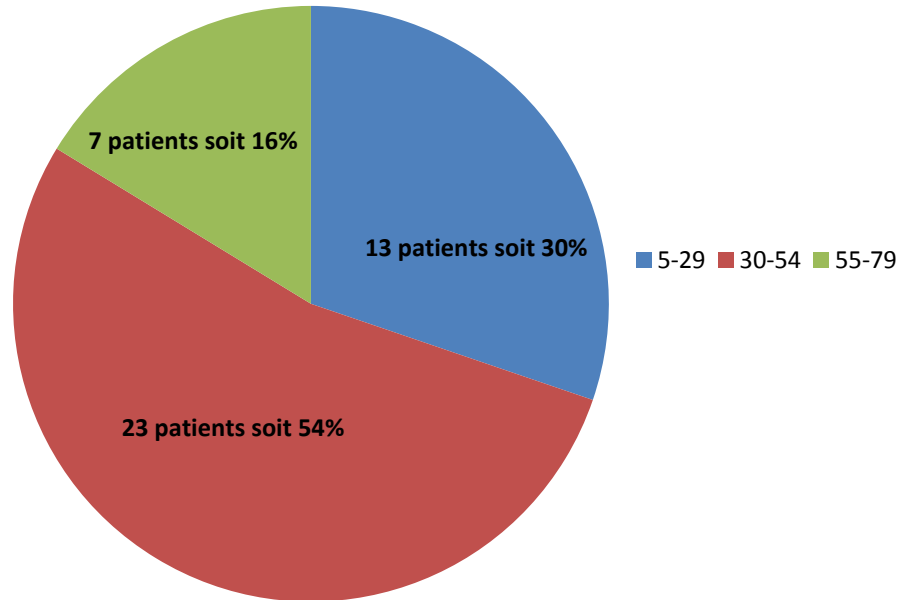


Figure 49 : Répartition selon l'âge des patients qui ont présenté une IRM normale

B. Répartition selon le sexe :

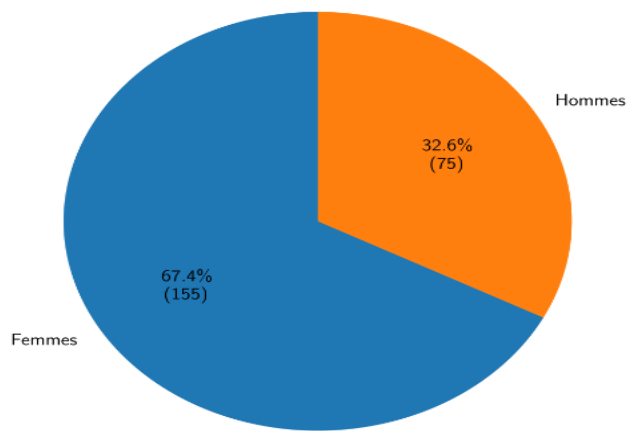
La répartition de la population étudiée selon le sexe a montré une prédominance féminine nette. 67.4% étaient des femmes contre 32.6% hommes (tableau 30, figure 50, 51).

Le sexe ratio étant estimé à 0.48 (soit 2,08 femmes pour 1 homme).

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Femme (F)	155	67.4
Homme (H)	75	32.6
Total	230	100

Tableau 30 : Répartition de la population étudiée selon le sexe

Répartition de la population étudiée selon le sexe



Distribution des sexes
Ratio (Femmes:Hommes): 31:15

Figure 50 : Répartition de la population étudiée selon le sexe

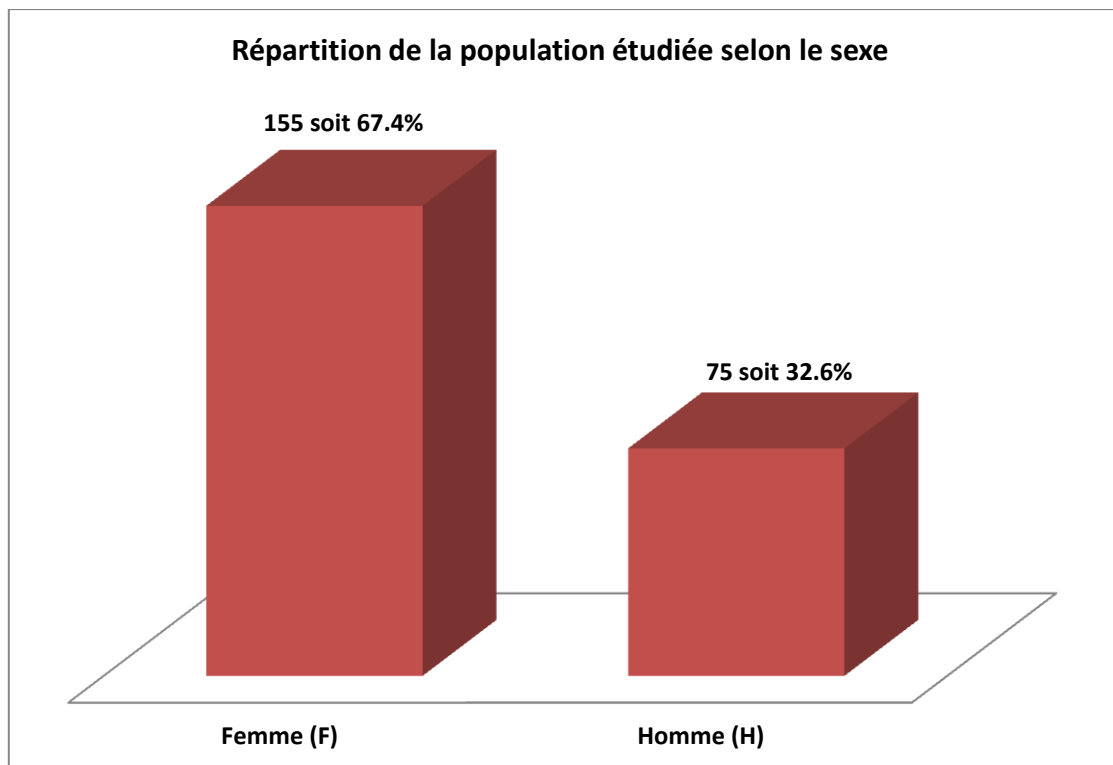


Figure 51 : Répartition de la population étudiée selon le sexe

➤ **Répartition de la population étudiée selon le sexe et les résultats des PEV :**

Sur les 230 patients reçus, 138 sujets ont présenté une altération des potentiels évoqués visuels, 92 patients étaient sans anomalies.

• **Répartition du groupe de patients avec des PEV altérés selon le sexe :**

Sur les 138 patients qui ont présenté des potentiels évoqués visuels altérés, 88 sujets étaient de sexe féminin (soit 64%), 50 patients étaient des hommes (36%) (tableau 31, figure 52, 53).

Le sexe ratio étant estimé à 0.57 (soit 1.75 femmes pour 1 homme).

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Femme (F)	88	64
Hommes (H)	50	36
Total	138	100

Tableau 31 : Répartition du groupe de patients avec des PEV altérés selon le sexe

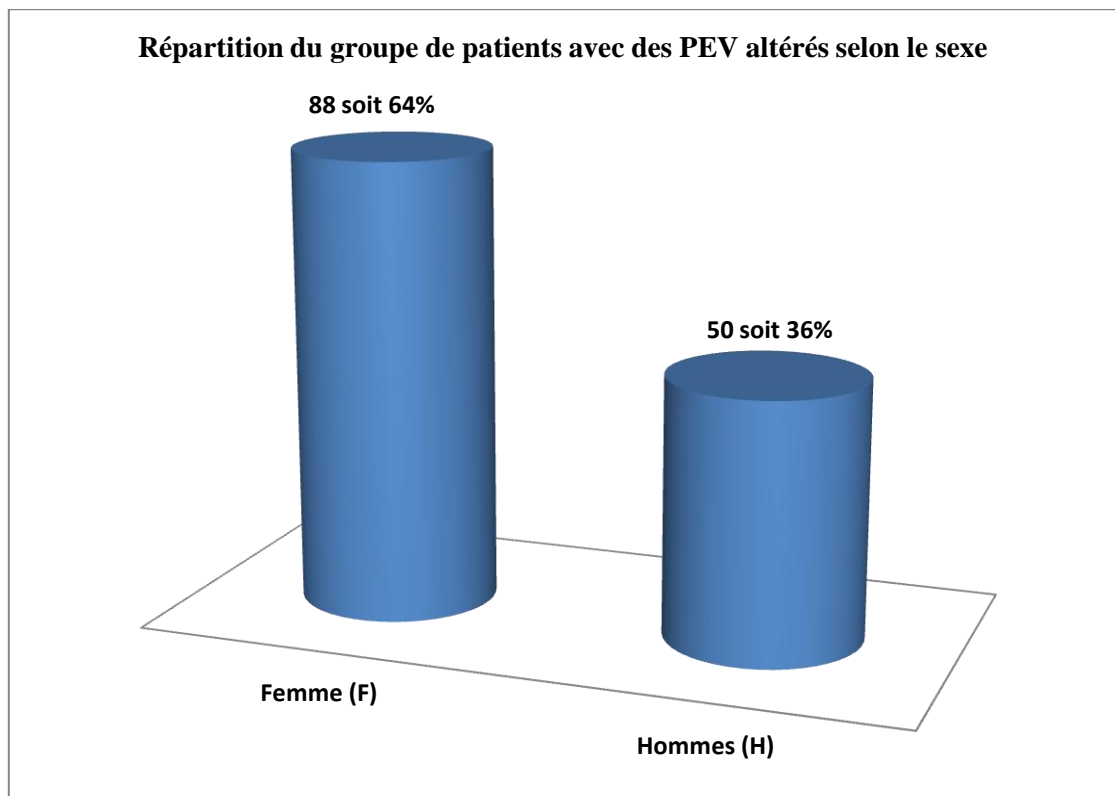


Figure 52 : Répartition du groupe de patients avec des PEV altérés selon le sexe

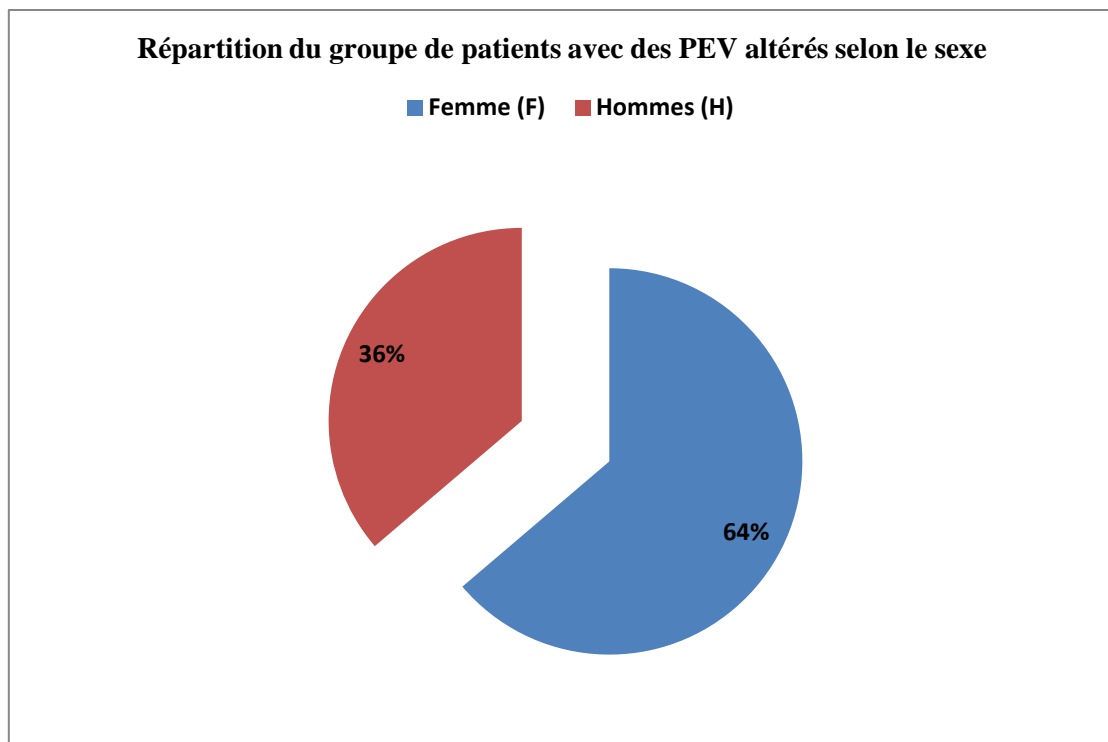


Figure 53 : Répartition du groupe de patients avec des PEV altérés selon le sexe

- **Répartition du groupe de patients avec des PEV normaux selon le sexe :**

Sur les 92 patients qui ont présenté des potentiels évoqués visuels normaux, 67 sujets étaient des femmes (soit 73%), 25 patients étaient des hommes (27%) (tableau 32. figure 54,55).

Le sexe ratio étant estimé à 0.37 (soit 2,7 femmes pour 1 homme).

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Femme (F)	67	73
Hommes (H)	25	27
Total	92	100

Tableau 32 : Répartition du groupe de patients avec des PEV normaux selon le sexe

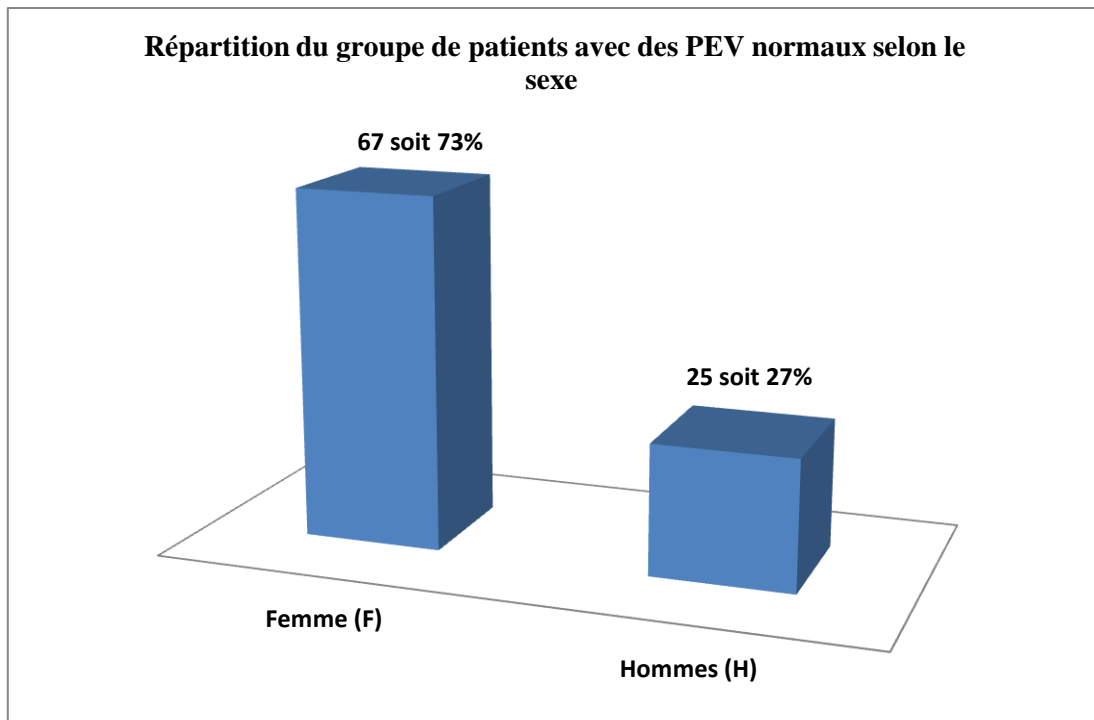


Figure 54 : Répartition du groupe de patients avec des PEV normaux selon le sexe

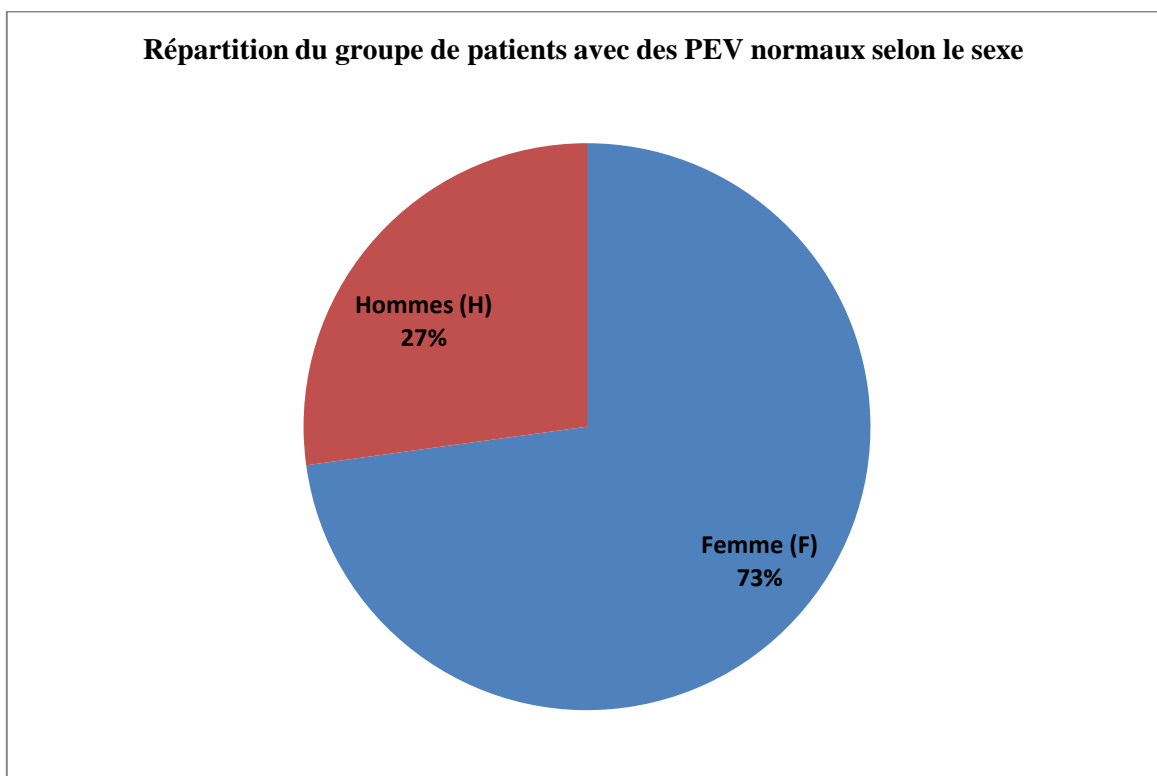


Figure 55 : Répartition du groupe de patients avec des PEV normaux selon le sexe

➤ **Répartition de la population étudiée selon le sexe et les résultats de l'IRM :**

Sur les 230 patients étudiés, 187 sujets ont présentés des anomalies à l'IRM (soit 81%), et 43 patients avaient une IRM sans anomalie (19%) (tableau 33. figure 56).

Groupe	Nombre de patients	Pourcentage (%)
IRM +	187	81
IRM -	43	19
Total	230	100

Tableau 33 : Répartition de la population étudiée selon le sexe et les résultats de l'IRM

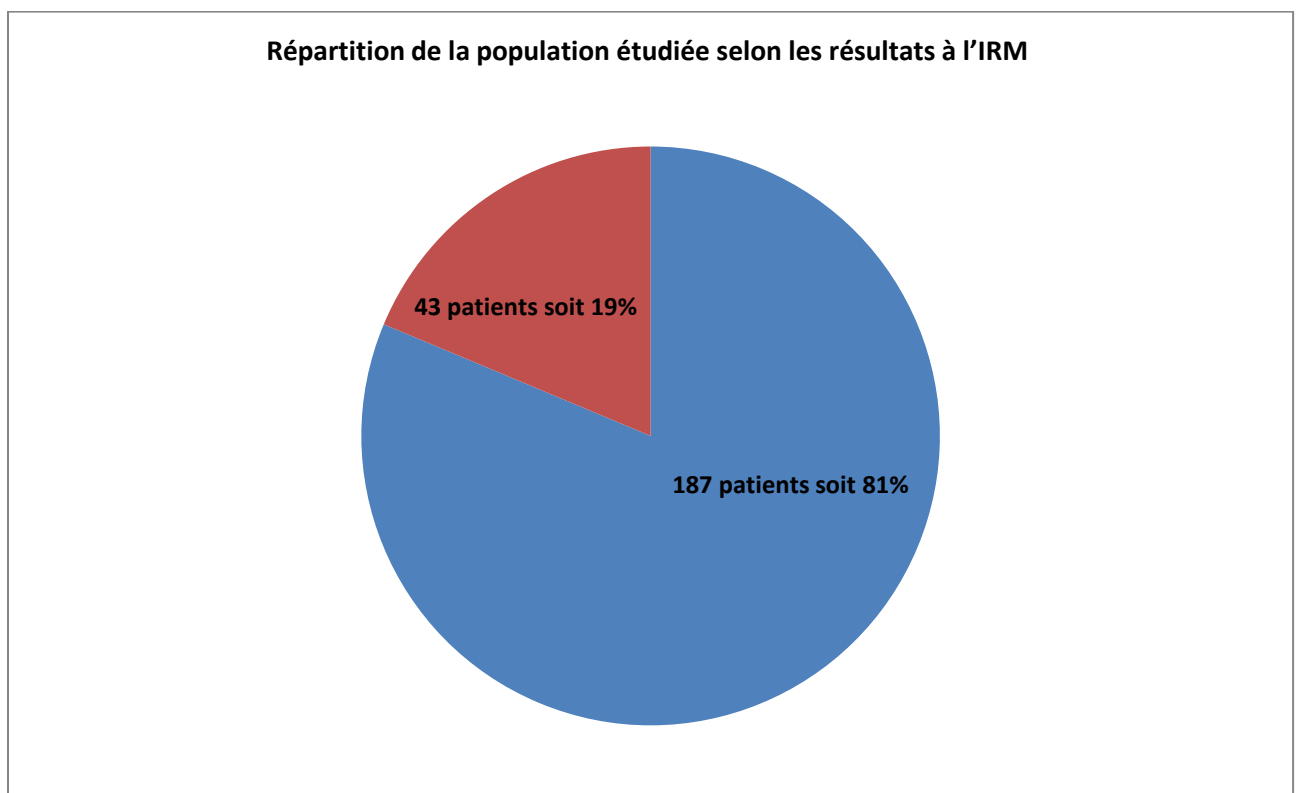


Figure 56 : Répartition de la population étudiée selon le sexe et les résultats de l'IRM

• **Répartition des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM selon le sexe :**

Sur les 187 patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM, 126 sujets étaient de sexe Féminin (soit 67%), et 61 sujets étaient de sexe Masculin (soit 33%) (tableau 34. figure 57, 58). Le sexe ratio étant estimé à 0.48 (soit 2,08 femmes pour 1 homme).

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Femme (F)	126	67
Hommes (H)	61	33
Total	187	100

Tableau 34 : Répartition des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM selon le sexe

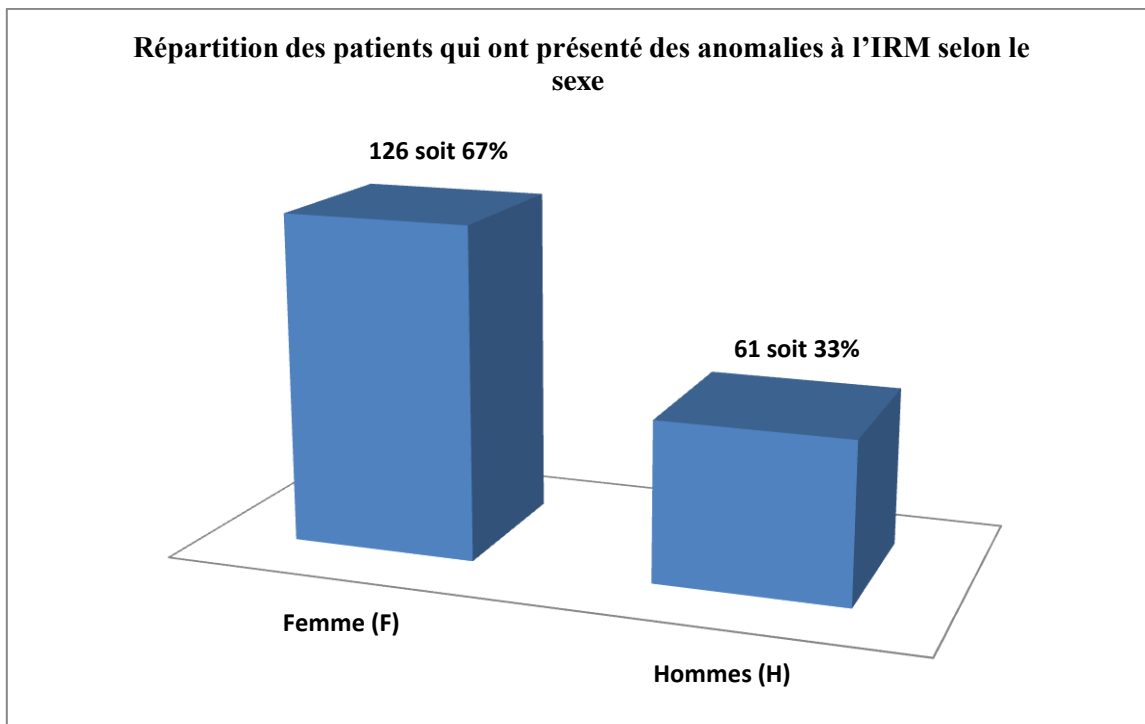


Figure 57 : Répartition des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM selon le sexe

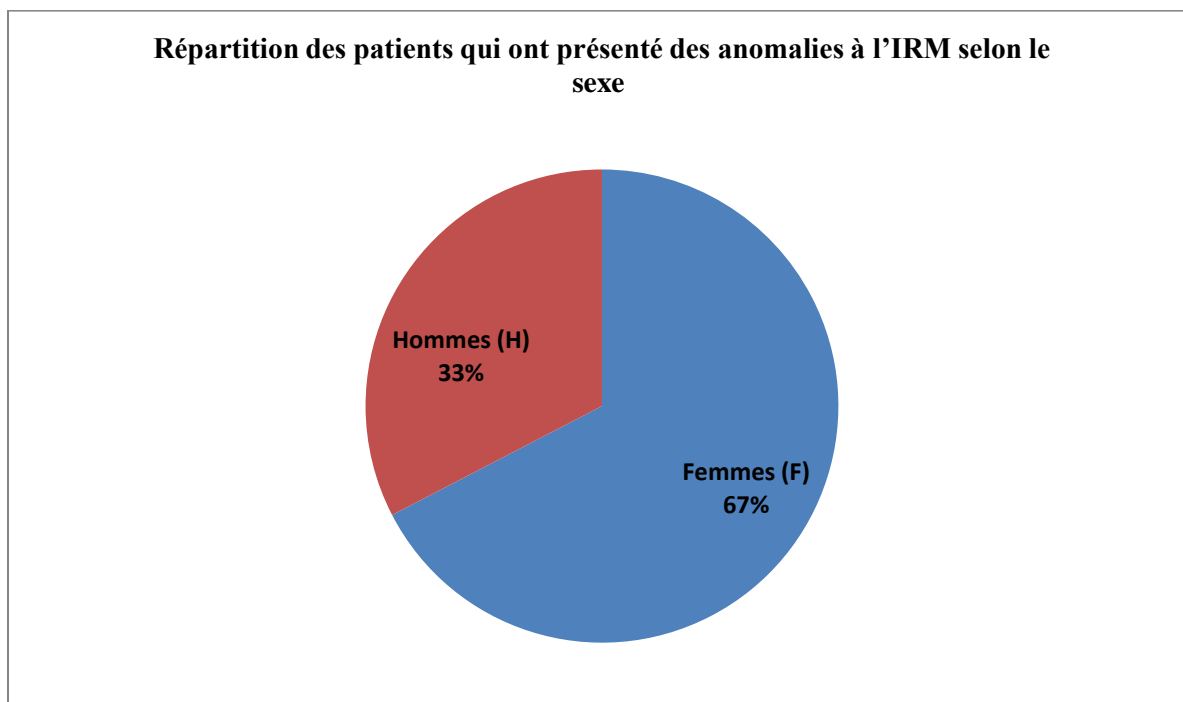


Figure 58 : Répartition des patients qui ont présenté des anomalies à l'IRM selon le sexe

- **Répartition des patients qui ont présenté une IRM normale selon le sexe :**

Sur les 43 patients qui ont présenté une IRM normale, 29 sujets étaient de sexe Féminin (soit 67%), et 14 sujets étaient de sexe Masculin (soit 33%) (tableau 35. figure 59, 60). Le sexe ratio étant estimé à 0.48 (soit 2,08 femmes pour 1 homme).

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Femmes (F)	29	67
Hommes (H)	14	33
Total	43	100

Tableau 35 : Répartition des patients qui ont présenté une IRM normale selon le sexe

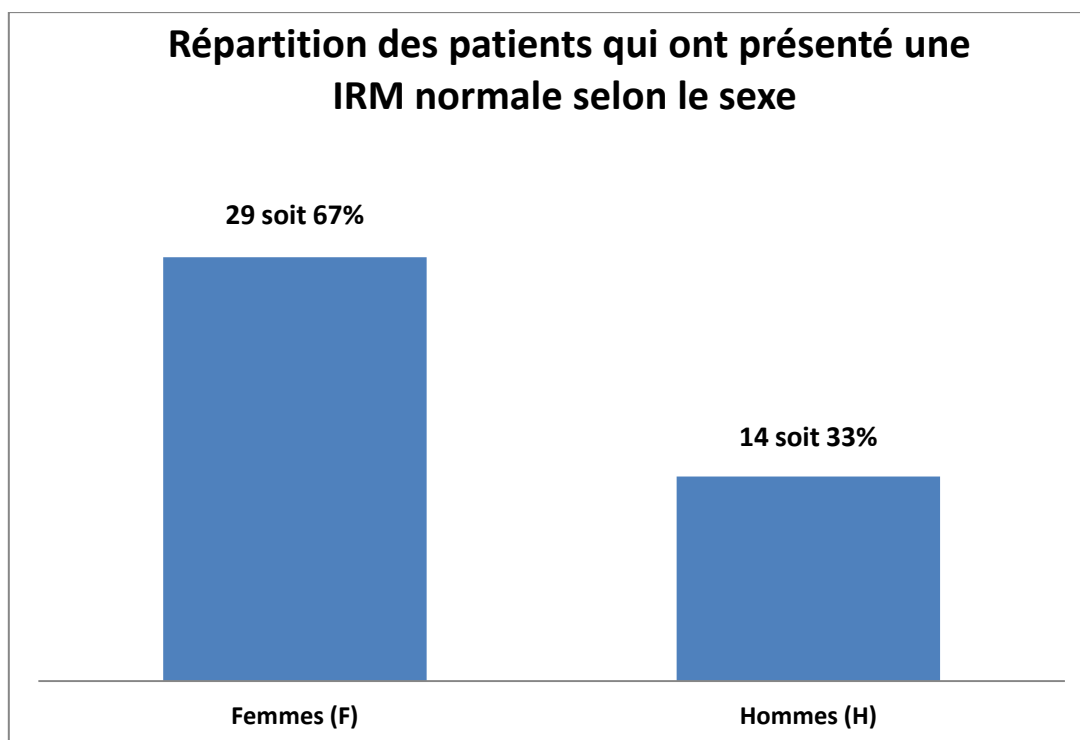


Figure 59 : Répartition des patients qui ont présenté une IRM normale selon le sexe

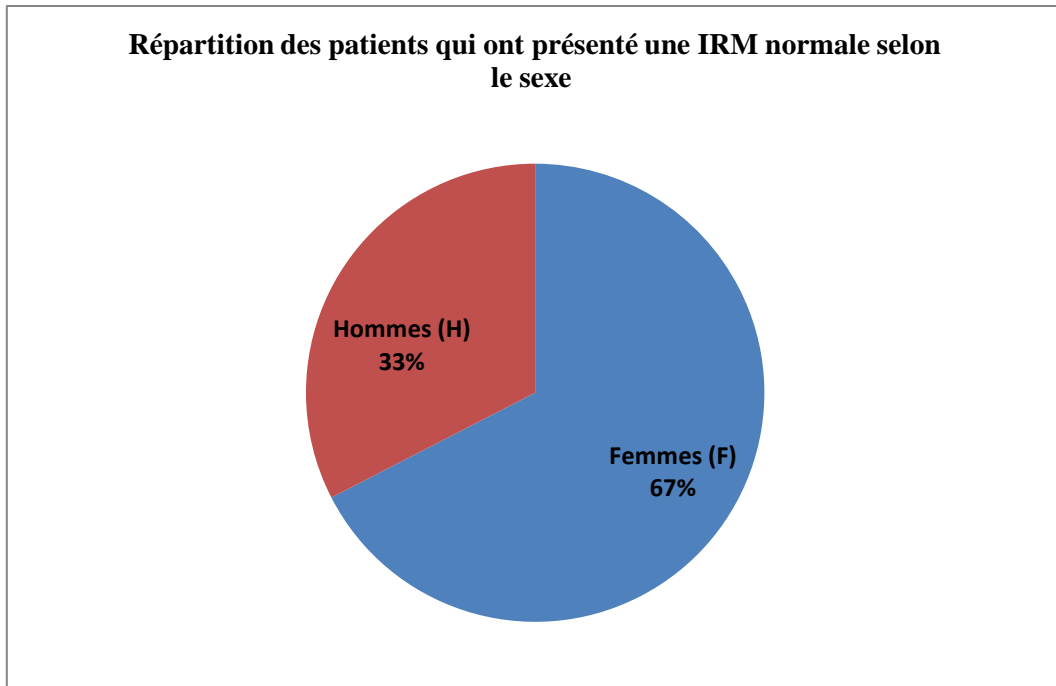


Figure 60 : Répartition des patients qui ont présenté une IRM normale selon le sexe

- **Répartition de la population étudiée en quatre (04) groupes proposés selon le sexe :**

/	/	PEV+ IRM +	PEV+ IRM -	PEV- IRM +	PEV- IRM -
FEMME (F)	Nombre de cas	76 cas	12 cas	50 cas	17 cas
	Pourcentage (%)	65%	57%	71%	77%
HOMME (H)	Nombre de cas	41 cas	9 cas	20 cas	5 cas
	Pourcentage (%)	35%	43%	29%	23%
Total	/	117 cas	21 cas	70 cas	22 cas

Tableau 36 : Répartition de la population étudiée en quatre (04) groupes proposés selon le sexe

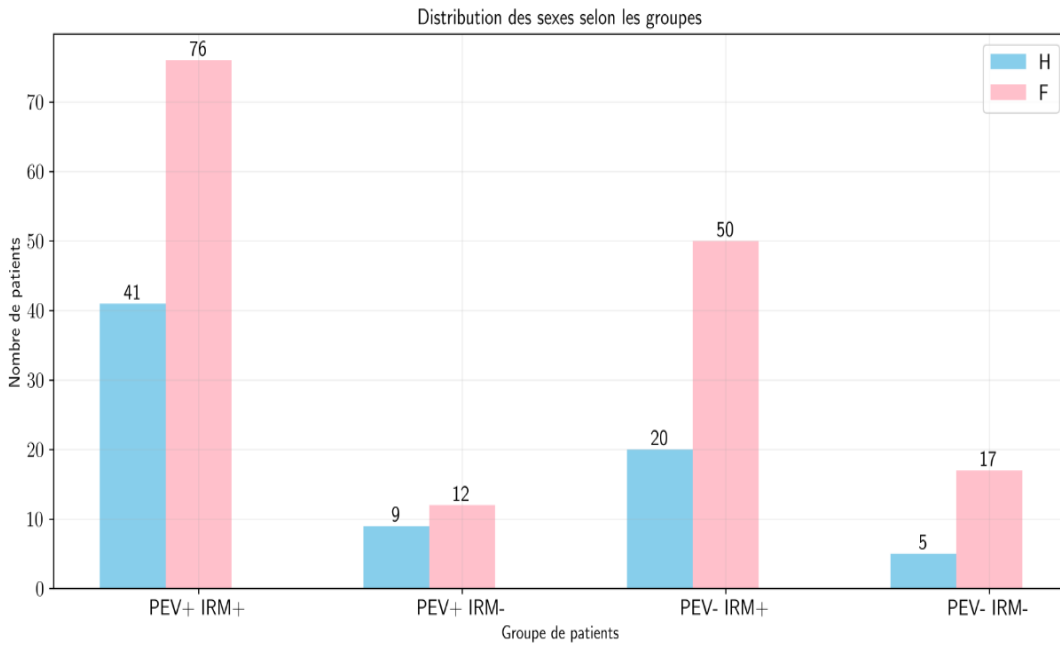


Figure 61: Répartition de la population étudiée en quatre (04) groupes proposés selon le sexe

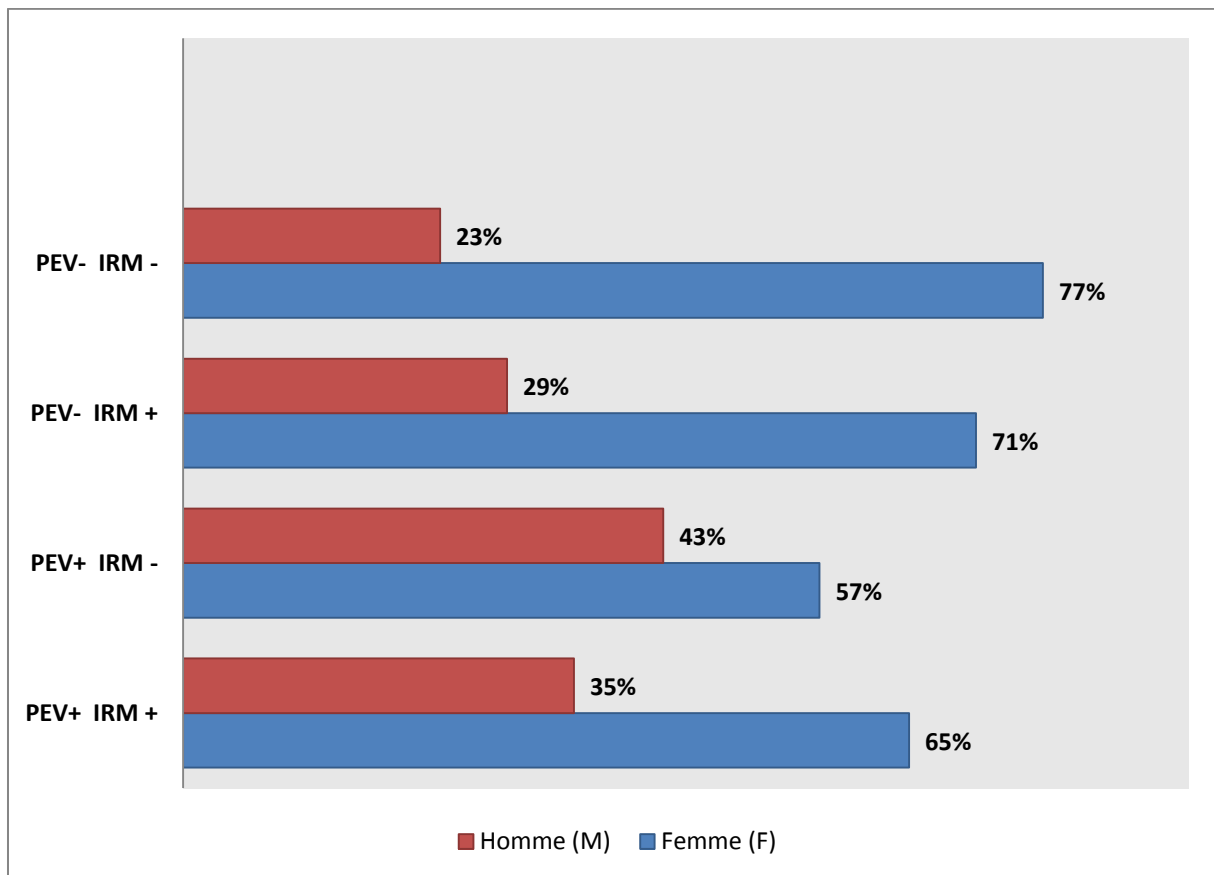


Figure 62 : Répartition de la population étudiée en quatre (04) groupes proposés selon le sexe

2- Caractéristiques cliniques et para-cliniques de la population étudiée :

A. Répartition de la population étudiée selon le diagnostic retenu :

Sur les 230 patients étudiés, 134 sujets avaient été diagnostiqués SEP confirmée selon les critères de McDonald 2017 révisés (8), anciens et nouveaux patients, soit 58% de la population étudiée, 49 patients ont été diagnostiqués de Névrite Optique idiopathique (NO), soit 21% de la population étudiée, 10 patients étaient diagnostiqués de l'Hypertension IntraCranienne (HIC), soit 4%, 8 patients diagnostiqués de Myélite, soit 3% de la population étudiée, 5 cas de NMO soit 2.1%, 4 sujets diagnostiqués de MOGAD soit 1.8% de la population étudiée. Le reste des sujets ont été diagnostiqués de différentes pathologies : Encéphalopathie, Vascularite, NeuroGougerot et de processus tumoraux... (figure 63). Rappelant que, sur les 230 cas étudiés, 3 patients étaient sortis sans diagnostic retenu mais avec une amélioration clinique spontanée, soit 1.3%.

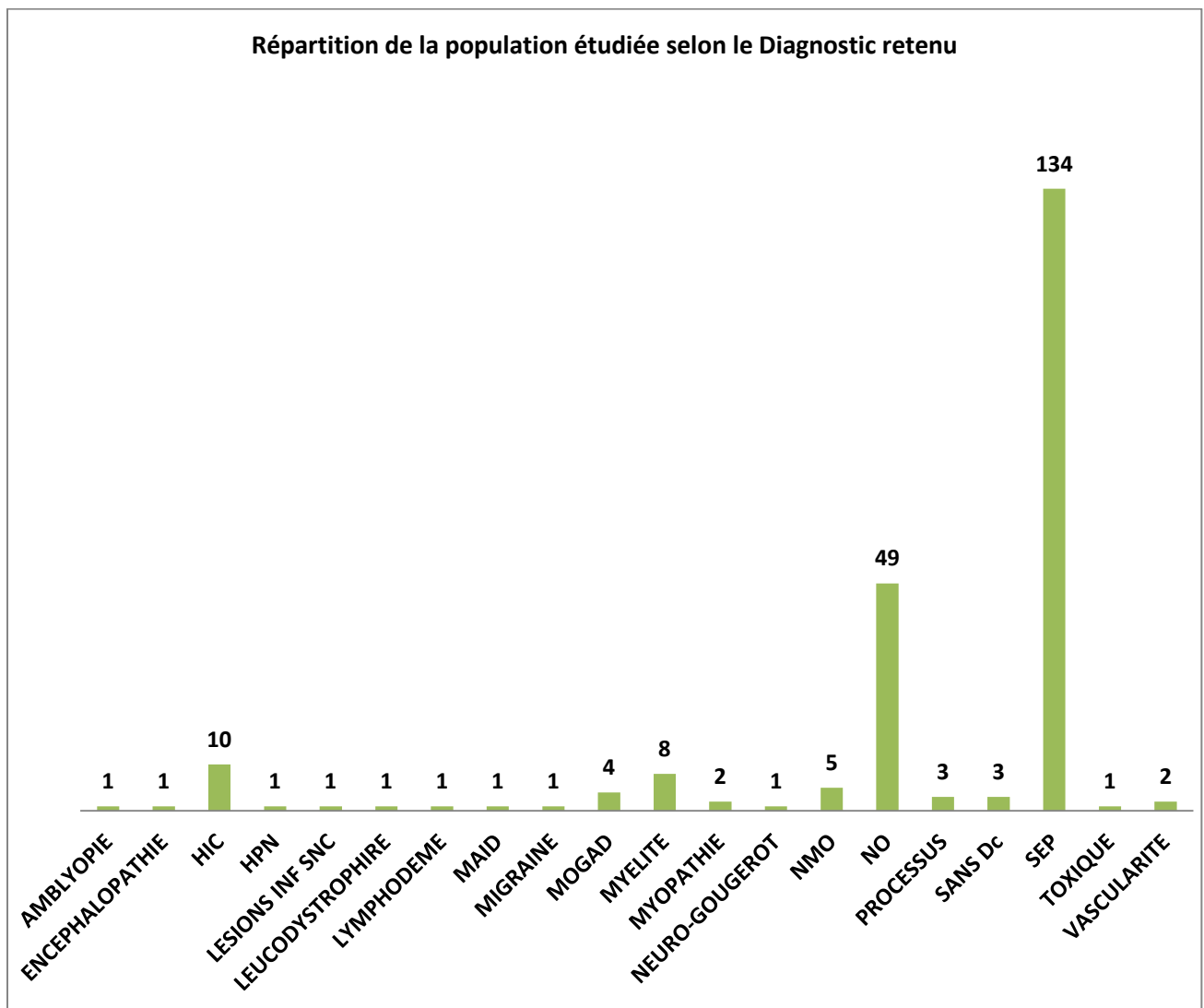


Figure 63 : Répartition de la population étudiée selon le diagnostic retenu

B. Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV et de l'IRM, et le diagnostic retenu :

La répartition de la population étudiée en 04 groupes principaux selon les résultats des PEV et de l'IRM est représentée dans le tableau suivant : (tableau 37)

Groupe	PEV+ IRM +	PEV+ IRM -	PEV- IRM +	PEV- IRM -
Nombre de patients	117 cas	21 cas	70 cas	22 cas

Tableau 37 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV et de l'IRM

➤ **Répartition du groupe avec des PEV altérés et des résultats à l'IRM, et le diagnostic retenu :**

Pour ce groupe, sur les 117 cas avec des PEV altérés et une IRM (cérébrale et/ou médullaire) avec des anomalies, 84 sujets avaient été diagnostiqués SEP confirmée selon les critères de McDonald 2017 révisés (8), soit 72% des patients de ce groupe. 17 patients ont été diagnostiqués de Névrite Optique idiopathique (NO), soit 15%. 3 patients diagnostiqués de MOGAD, et de NMO, pour chacune des pathologies, soit 2.6% de ce groupe. 02 patients étaient diagnostiqués de l'Hypertension IntraCranienne (HIC), de Myélite et de processus tumoraux, pour chacune des pathologies, soit 1.7%. et un cas pour les autres pathologies : Leucodystrophie, Lésions inflammatoires du système nerveux... (figure 64).

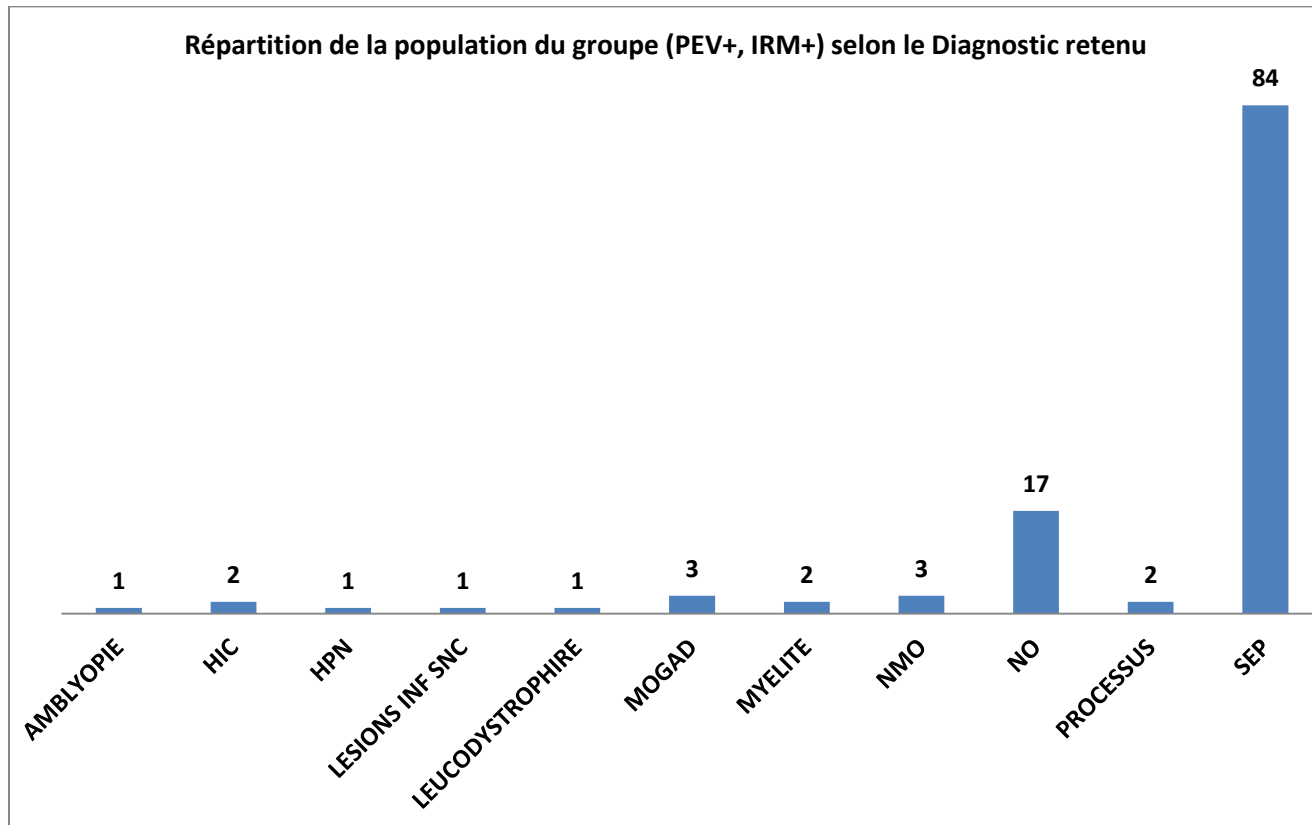


Figure 64 : Répartition du groupe avec des PEV altérés et des résultats à l'IRM, et le diagnostic retenu

➤ **Répartition du groupe avec des PEV altérés et une IRM normale, et le diagnostic retenu :**

Pour le groupe, sur les 21 cas, 5 sujets avaient été diagnostiqués SEP confirmée selon les critères de McDonald 2017 révisés (8), soit 24% des patients de ce groupe. 10 patients ont été diagnostiqués de Névrite Optique idiopathique (NO), soit 48%. 01 patient diagnostiqué de l'Hypertension IntraCranienne (HIC), Myélite, NeuroGougerot, Vascularite ..., pour chacune des pathologies, soit 4.8% de ce groupe. (figure 65).

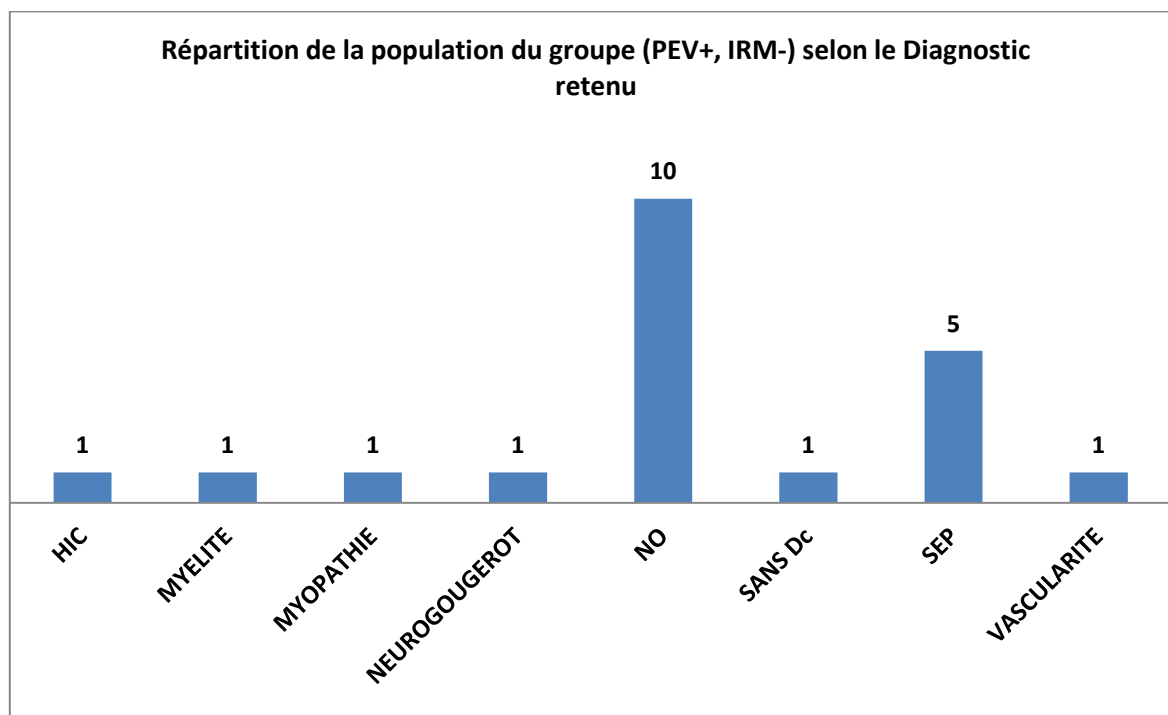


Figure 65 : Répartition du groupe avec des PEV altérés et une IRM normale, et le diagnostic retenu

➤ **Répartition du groupe avec des PEV normaux et des résultats à l'IRM, et le diagnostic retenu :**

Pour le groupe de population étudiée qui ont présenté des PEV normaux, avec une IRM pathologiques, sur les 70 cas, 40 sujets avaient été diagnostiqués SEP confirmée selon les critères de McDonald 2017 révisés (8), soit 57% des patients de ce groupe. 14 patients ont été diagnostiqués de Névrite Optique idiopathique (NO), soit 20%. 03 patients diagnostiqués de l'Hypertension IntraCranienne (HIC) et de Myélite, pour chacune des pathologies, soit 4.3% de ce groupe. 02 patients ont été diagnostiqués de NMO, soit 2.9%. (figure 66).

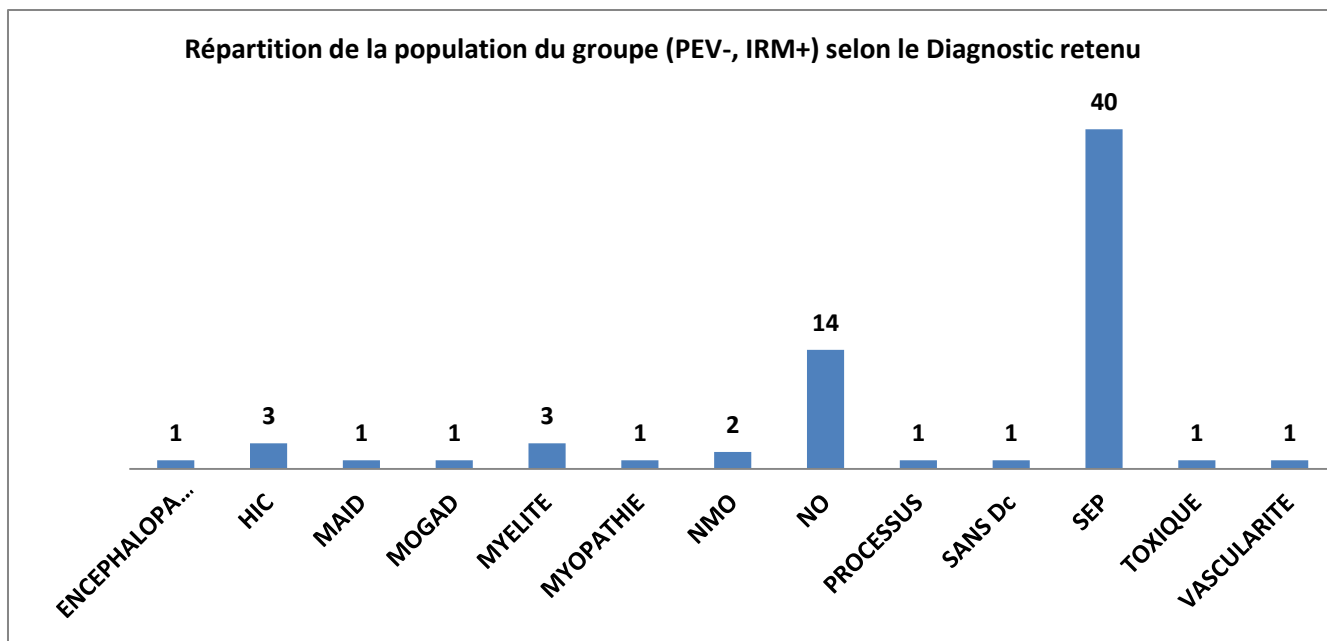


Figure 66 : Répartition du groupe avec des PEV normaux et des résultats à l'IRM, et le diagnostic retenu

➤ **Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV et le diagnostic retenu :**

Sur les 230 patients examinés, 138 cas avaient des PEV altérés (tableau 38).

Groupe	PEV+
Nombre de patients	138 cas

Tableau 38 : Répartition de la population étudiée selon les résultats des PEV

Pour ces patients présentant des PEV altérés, sur les 138 cas, 84 sujets avaient été diagnostiqués SEP confirmée selon les critères de McDonald 2017 révisés (8), soit 69.9% des patients de ce groupe. 32 patients ont été diagnostiqués de Névrite Optique idiopathique (NO), soit 23.2%. 03 patients diagnostiqués de l'Hypertension IntraCranienne (HIC), Myélite, MOGAD, et NMO soit 2.2% (figure 67).

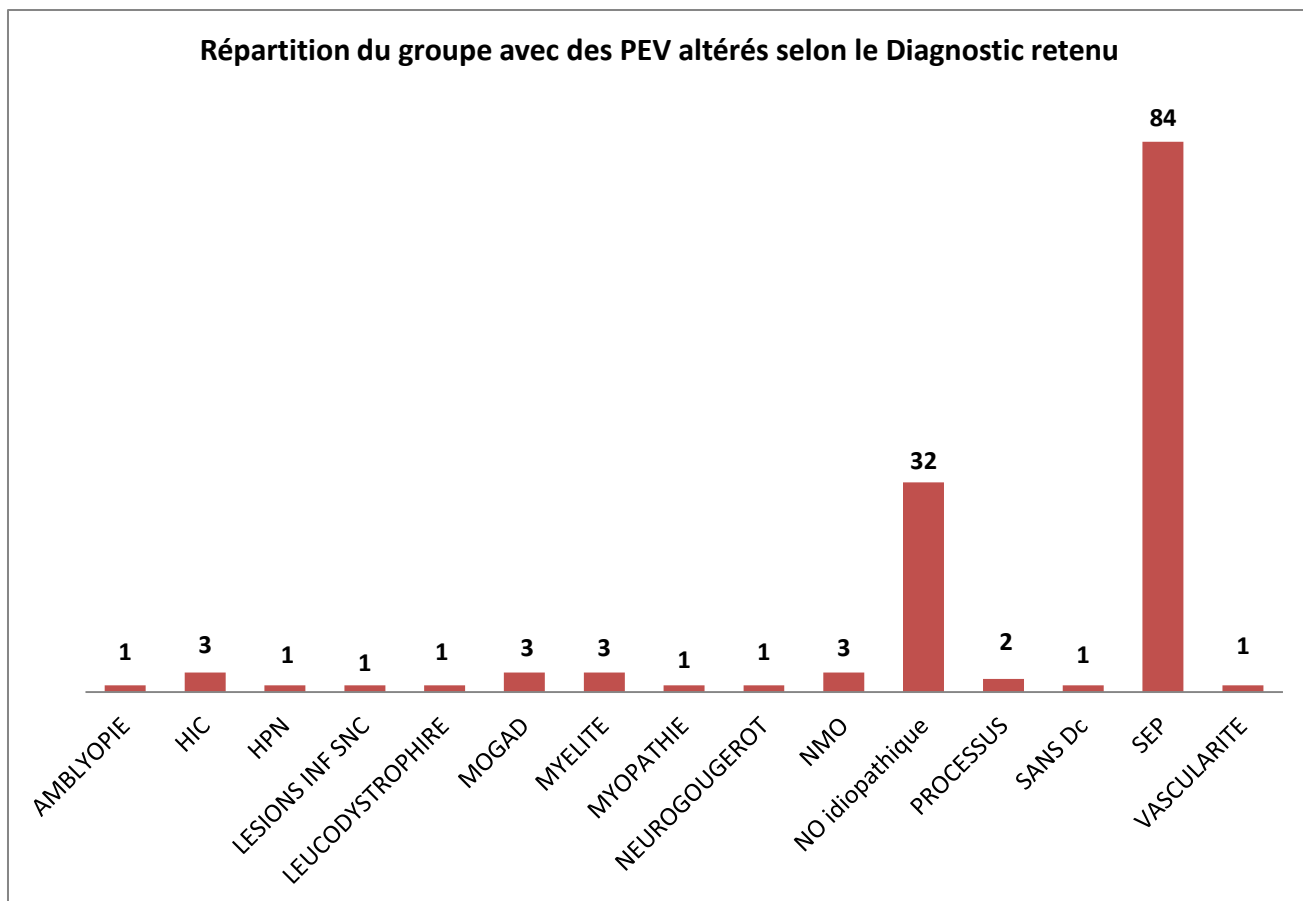


Figure 67 : Répartition de la population étudiée avec des PEV altérés et le diagnostic retenu

3- Résultats électrophysiologiques de la population étudiée:

Des PEV ont été enregistrés chez 230 patients reçus, 138 cas avaient des potentiels évoqués visuels altérés (60%), 92 patients avaient des PEV sans anomalies (40%). (tableau 39. figure 68).

Groupe	Nombre de patients	Pourcentage (%)
PEV+	138	60
PEV -	92	40
Total	230	100

Tableau 39 : Répartition de la population étudiée selon les résultats aux PEV

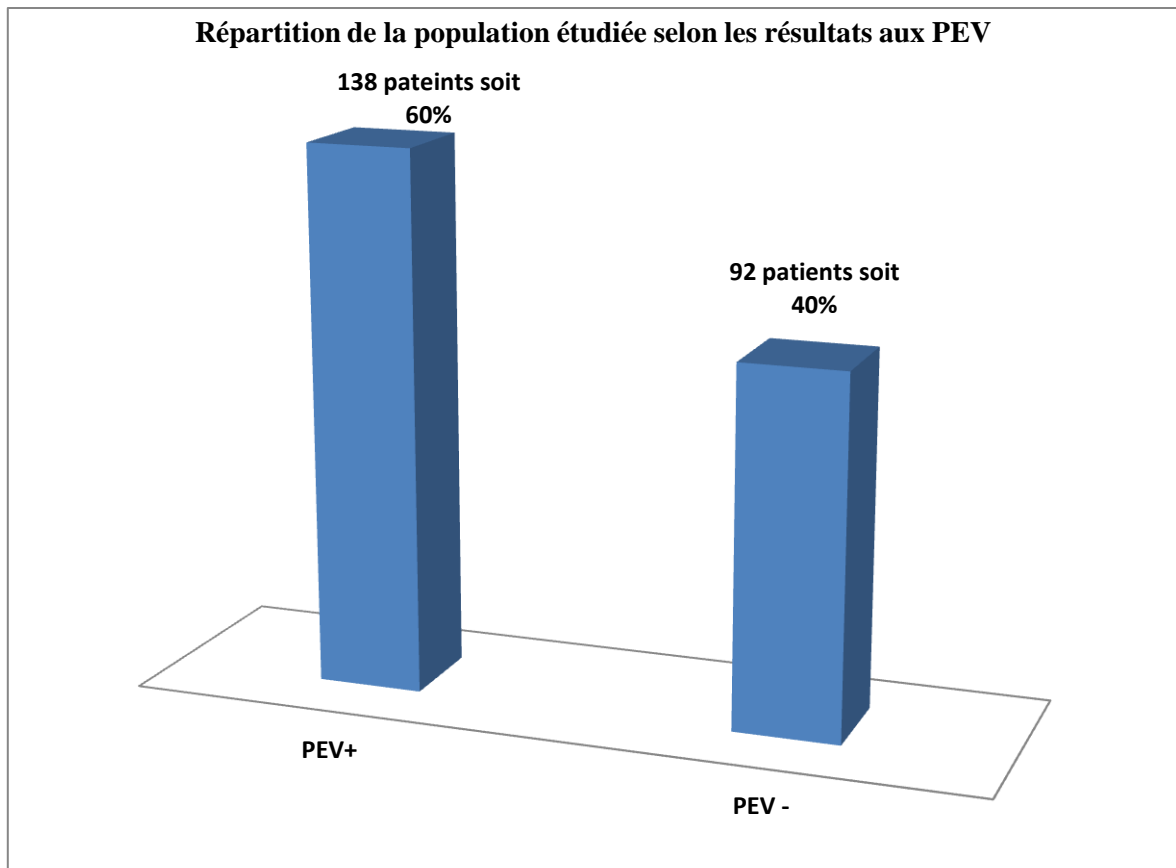


Figure 68 : Répartition de la population étudiée selon les résultats aux PEV

Lors de la réalisation de l'examen PEV, on enregistre une première onde négative de latence à la pointe d'environ 75 ms (N75), suivie d'une onde positive d'amplitude plus importante à environ 100 ms (P100), et une autre onde négative plus variable à environ 140 ms (N140 ou N145).

La composante principale des PEV est l'onde positive culminante à environ 100 ms. Cette onde « P100 » est fiable entre individus et stable de l'âge de 5 ans à 60 ans environ.

L'amplitude mesurée est celle de l'onde P100, habituellement la plus ample; elle s'effectue de pic au pic, entre la N75 et la P100.

La latence est prise pour chaque onde au début de la première phase (négative ou positive).

A. Résultats électrophysiologiques chez les cas avec des PEV normaux :

92 patients reçus sur les 230 avaient des PEV sans anomalies (40%), 67 sujets étaient des femmes (soit 73%), et 25 patients étaient des hommes (27%). (tableau 40. figure 69)

Le sexe ratio étant estimé à 0.37 (soit 2,7 femmes pour 1 homme).

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Femme (F)	67	73
Hommes (H)	25	27
Total	92	100

Tableau 40 : Répartition de la population étudiée selon le sexe, les PEV normaux

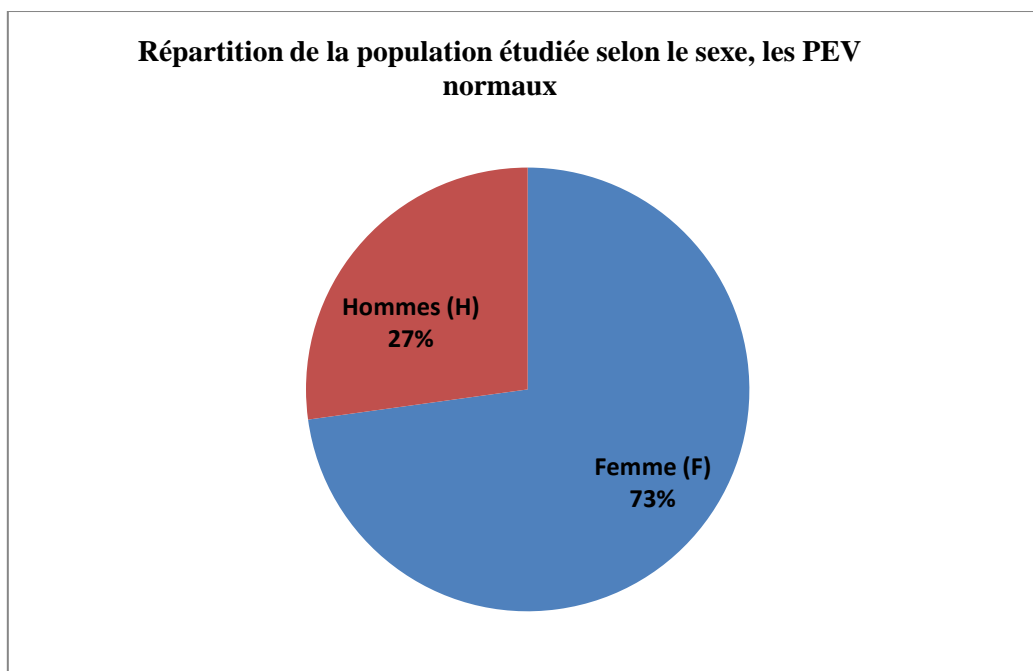


Figure 69 : Répartition de la population étudiée selon le sexe, les PEV normaux

On a identifié sur l'ensemble des examens PEV réalisés les paramètres électrophysiologiques à étudier, les latences des ondes (N75, P100 et N145), principalement le pic positif (P100), le premier pic négatif (N75), et enfin le dernier pic négatif (N145).

L'amplitude mesurée est celle de l'onde P100; entre le pic de la N75 et le pic de la P100 elle-même.

On a réalisé des stimulations monoculaires (stimulation de l'œil droit, puis stimulation de l'œil gauche) avec un enregistrement au niveau des deux aires occipitales pour chaque œil (O1, O2) (figure 70, 71).

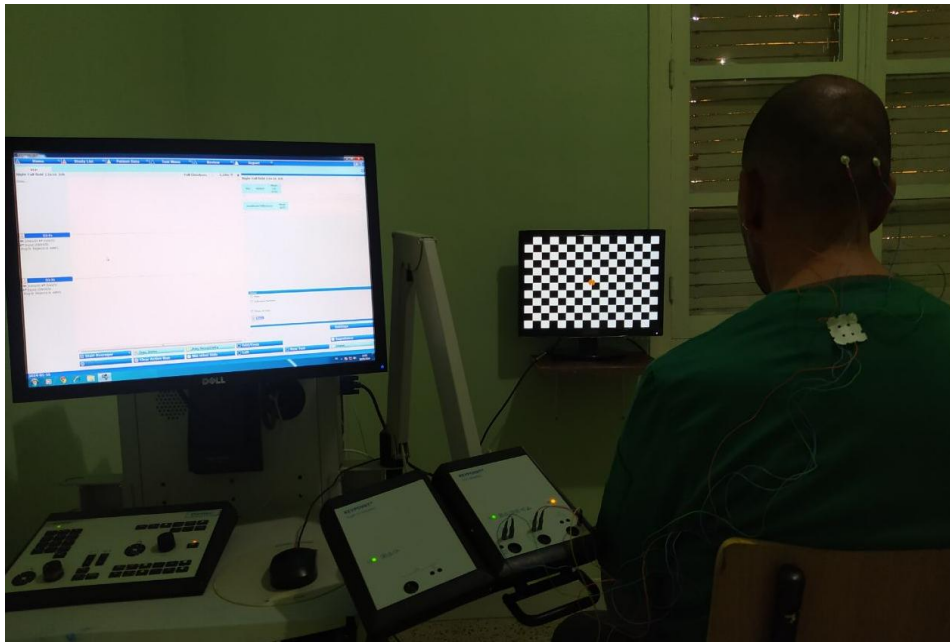


Figure 70 : Enregistrement des PEV sur un patient.



Figure 71 : Les paramètres enregistrés, les latences des ondes (N75 ou N70, P100 et la N145) et l'amplitude (N75/P100) lors de la stimulation de l'œil Droit.

Sur les 184 yeux étudiés (92 patients), la latence moyenne de la P100 était de 108.9 ms (SD=4.09).

Avant l'onde P100, un pic négatif a été identifié, c'est la N75, sa latence moyenne était de 79.9 ms (SD=4.26).

Après l'onde P100, un autre pic négatif a été enregistré, c'est la N145, sa latence moyenne était de 145, 6 ms (SD=4.99).

Pour l'amplitude (N75-P100), la moyenne était de 7.33 (SD=3.73) (tableau 41).

Ondes	Latence N75 (ms)	Latence P100 (ms)	Latence N145 (ms)	Amplitude N75/P100 (µV)
Moyenne	79.9	108.9	145.6	7.3
DS	4.3	4.09	4.99	3.7
Médiane	79.7	109	146	6.5
Valeur max (3DS)	92.7	121.2	160.6	/

Tableau 41 : Résultats électrophysiologiques chez les cas avec des PEV normaux (184 yeux)

➤ **Les différences de paramètres entre le côté Droit et le côté Gauche :**

On a comparé les paramètres électrophysiologiques entre les deux côtés, la différence était non significative (tableau 42, 43).

A Droite				
Ondes	Latence N75 (ms)	Latence P100 (ms)	Latence N145 (ms)	Amplitude N75/P100 (µV)
Moyenne	79.7	109.09	145.9	7.2
DS	4.2	4.4	4.6	3.8
Médiane	79.7	109	146.5	6.3
Valeur max (3DS)	92.3	122.3	159.7	/

Tableau 42 : Résultats électrophysiologiques chez les cas avec des PEV normaux à droite (92 yeux)

A Gauche				
Ondes	Latence N75 (ms)	Latence P100 (ms)	Latence N145 (ms)	Amplitude N75/P100 (µV)
Moyenne	80.02	108.8	145.4	7.4
DS	4.3	3.8	5.4	3.7
Médiane	79.5	109	145	6.6
Valeur max (3DS)	92.9	120.2	161.6	/

Tableau 43 : Résultats électrophysiologiques chez les cas avec des PEV normaux à gauche (92 yeux)

En prenant l'ensemble des valeurs : 368 valeurs (les deux stimulations avec les deux enregistrements, 92 patients x 4 valeurs chacun des patients), on obtient les résultats suivants: (tableau 44)

Ondes	Latence N75 (ms)	Latence P100 (ms)	Latence N145 (ms)	Amplitude N75/P100 (μ V)
Moyenne	79.9	109.9	145.6	7.5
DS	4.33	4.73	4.99	3.8
Médiane	79.7	109	146	6.7
Valeur max (3DS)	92.9	124.09	160.6	/

Tableau 44 : Résultats électrophysiologiques chez les cas avec des PEV normaux (368 valeurs)

B. Résultats électrophysiologiques chez les patients avec des PEV altérés :

Sur les 138 patients qui ont présenté des potentiels évoqués visuels altérés, 88 sujets étaient de sexe féminin (soit 64%), et 50 patients étaient des hommes (36%), d'âge moyen de 38,25 ans. (tableau 45. figure 72, 73). Le sexe ratio étant estimé à 0.57 (soit 1.75 femmes pour 1 homme).

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Femme (F)	88	64
Hommes (H)	50	36
Total	138	100

Tableau 45 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le sexe

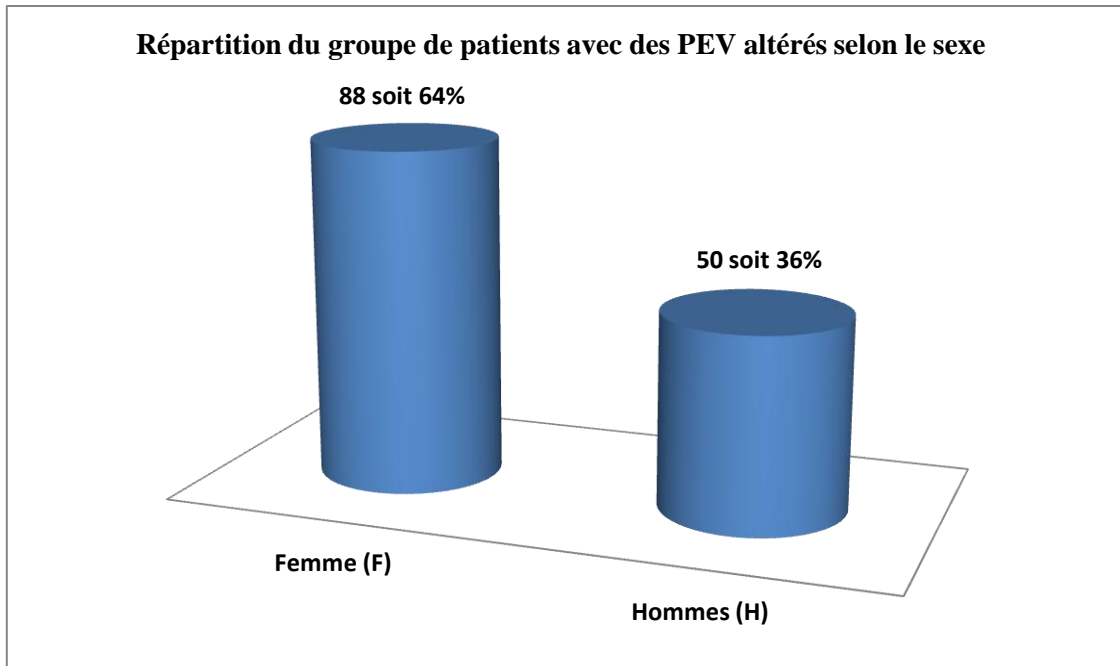


Figure 72 : Répartition des cas en nombre avec des PEV altérés selon le sexe

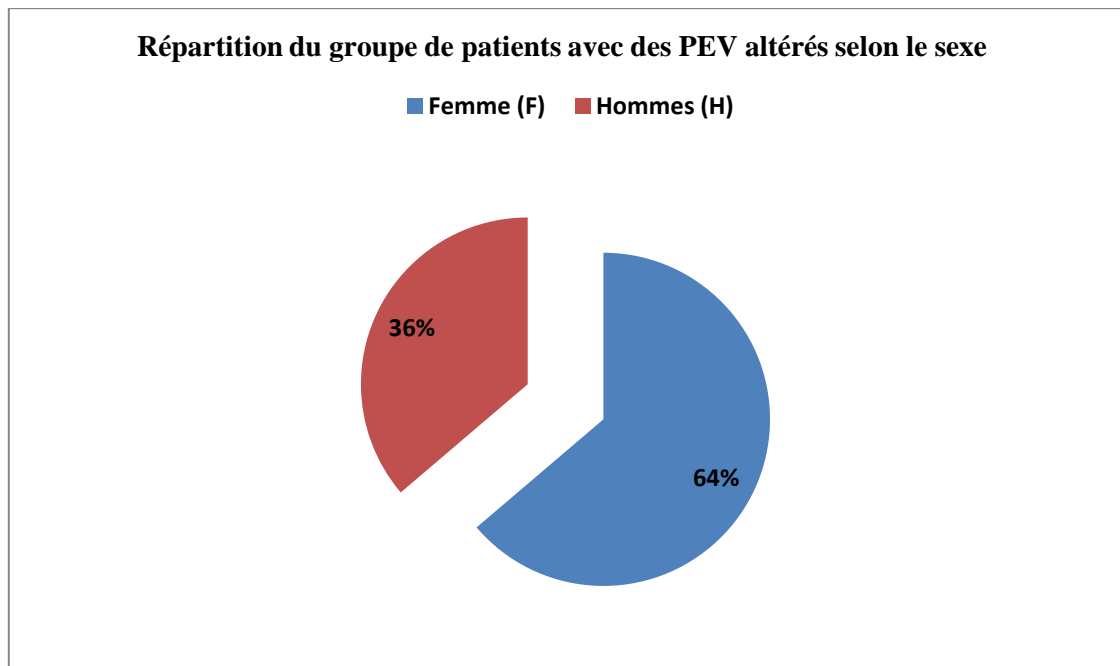


Figure 73 : Répartition des cas en pourcentage avec des PEV altérés selon le sexe

On a identifié sur l'ensemble des examens PEV réalisés, chez ces patients, les paramètres électrophysiologiques à étudier, les latences des ondes (N75, P100 et N145), principalement le pic positif (P100), le premier pic négatif (N75), et enfin le dernier pic négatif (N145), et l'amplitude mesurée est celle de l'onde P100; entre le pic de la N75 et le pic de la P100 elle-même.

On a réalisé des stimulations monoculaires (stimulation de l'œil droit, puis stimulation de l'œil gauche) avec un enregistrement au niveau des deux aires occipitales pour chaque œil (O1, O2).

- **Les atteintes Uni et bilatérale :**

On a défini 02 groupes essentiels :

- Un groupe qui a présenté une atteinte bilatérale.
- Un groupe qui a présenté une atteinte unilatérale.

Sur les 138 patients, 77 sujets ont présenté une atteinte bilatérale, et 61 cas avaient une atteinte unilatérale (tableau 46, figure 74).

Type de l'atteinte	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Atteinte bilatérale	77	56
Atteinte unilatérale	61	44
Total	138	100

Tableau 46 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon l'atteinte (uni ou bilatérale)

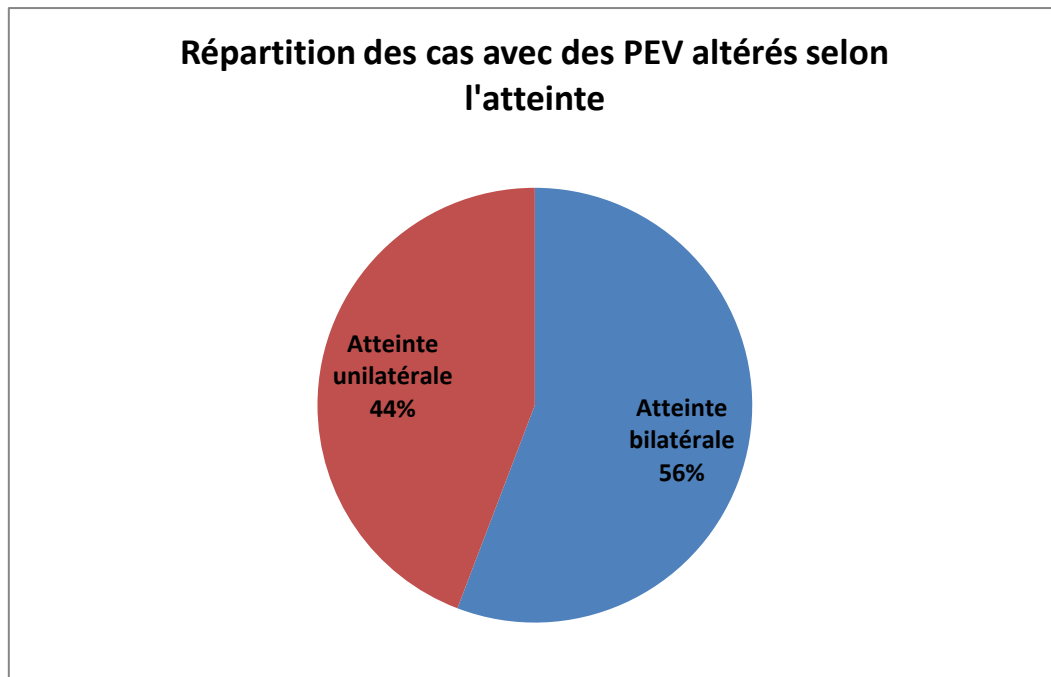


Figure 74 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon l'atteinte (uni ou bilatérale)

Parmi les 77 sujets avec une atteinte bilatérale, 08 patients avaient présenté des PEV qui ne montraient pas d'ondes (N75, P100 et N145) individualisées des deux cotés (absence des trois ondes à leurs premiers examens PEV), donc la prédominance électrophysiologique d'un coté ou de l'autre n'était pas évidente.

Sur les 69 sujets qui ont présenté une atteinte bilatérale, dans 39 cas, l'atteinte était plus marquée à Gauche, et dans 30 cas, l'atteinte était plus marquée à Droite (tableau 47, figure 75).

L'atteinte bilatérale	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Plus marquée à Gauche	39	57
Plus marquée à Droite	30	43
Total	69	100

Tableau 47 : Répartition des cas avec des PEV altérés des deux cotés selon le coté le plus atteint

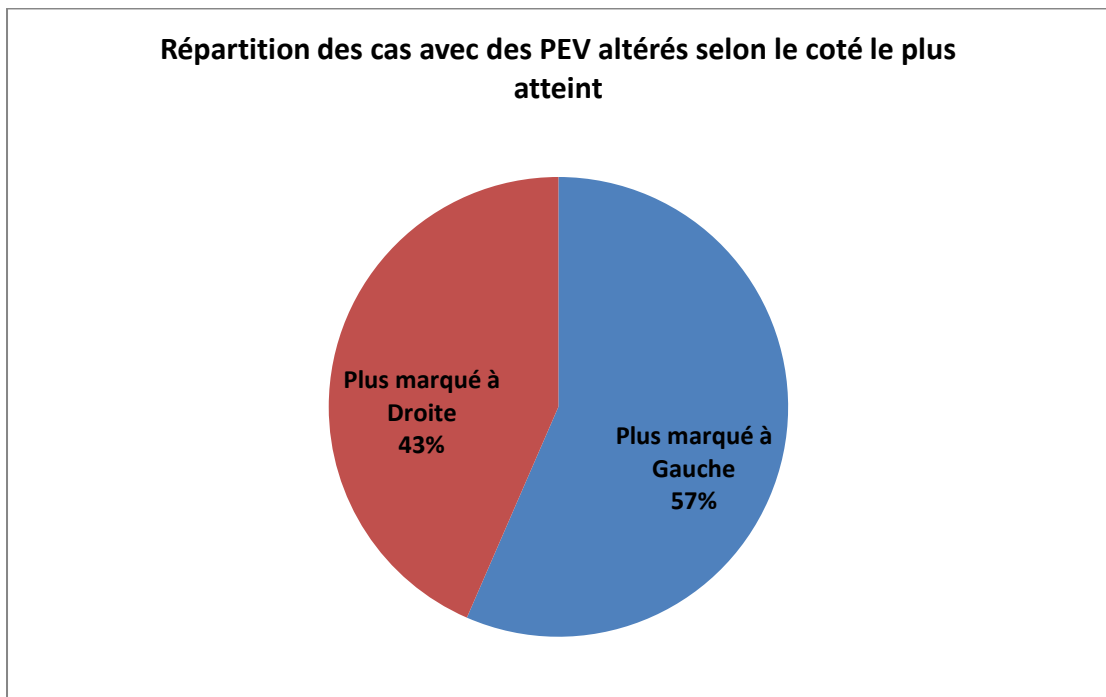


Figure 75 : Répartition des cas avec des PEV altérés des deux cotés selon le coté le plus atteint

Sur les 61 patients qui ont présenté une atteinte unilatérale, chez 31 cas, l'atteinte était à Gauche, et dans 30 cas, l'atteinte était à Droite (tableau 48, figure 76).

Le coté atteint	Nombre de cas	Pourcentage (%)
L'atteinte à Gauche	31	52
L'atteinte à Droite	30	48
Total	61	100

Tableau 48 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le coté atteint

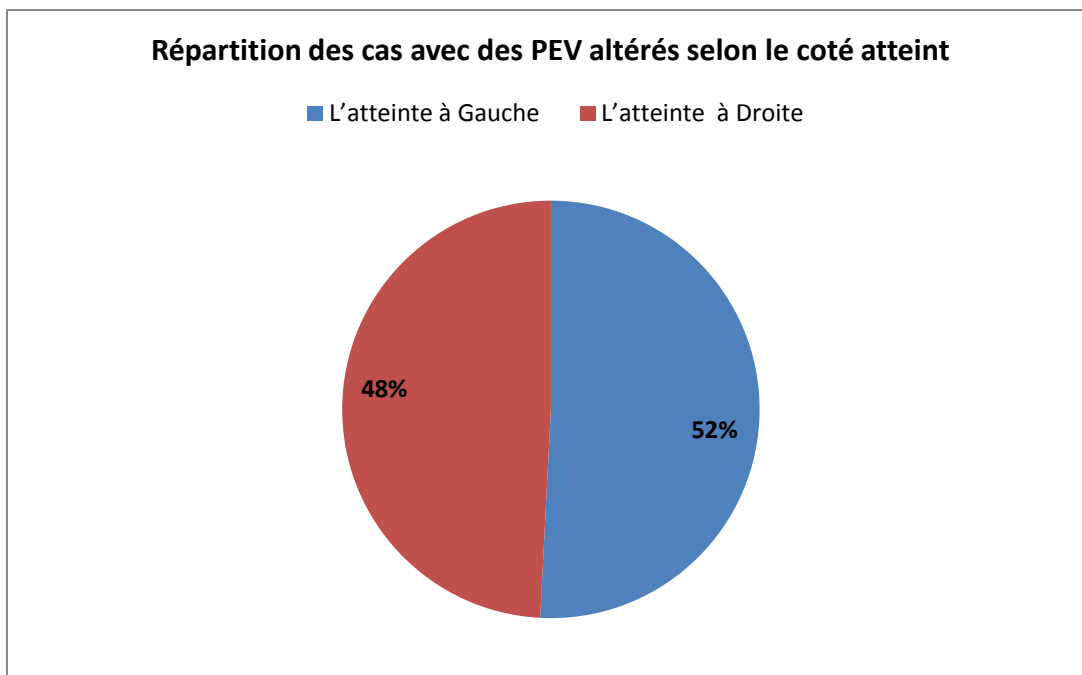


Figure 76 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le coté atteint

- **Répartition des cas avec des PEV altérés selon le type physiopathologique de l'atteinte (démýélinisante ou axonale) :**

Sur les 138 patients avec des PEV altérés, 109 cas ont présenté une atteinte démýélinisante, et 21 cas ont présenté une atteinte de type axonale, en plus des 08 patients qui avaient présenté des PEV qui ne montraient pas d'ondes (N75, P100 et N145) individualisées des deux cotés (absence des trois ondes à leurs premiers examens PEV), donc, le type physiopathologique de l'atteinte n'était pas évident. (tableau 49. figure 77, 78)

Le type de l'atteinte	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Atteinte démýélinisante	109	79
Atteinte axonale	21	15
Absence d'ondes individualisées	8	6
Total	138	100

Tableau 49 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le type physiopathologique de l'atteinte (démýélinisante ou axonale)

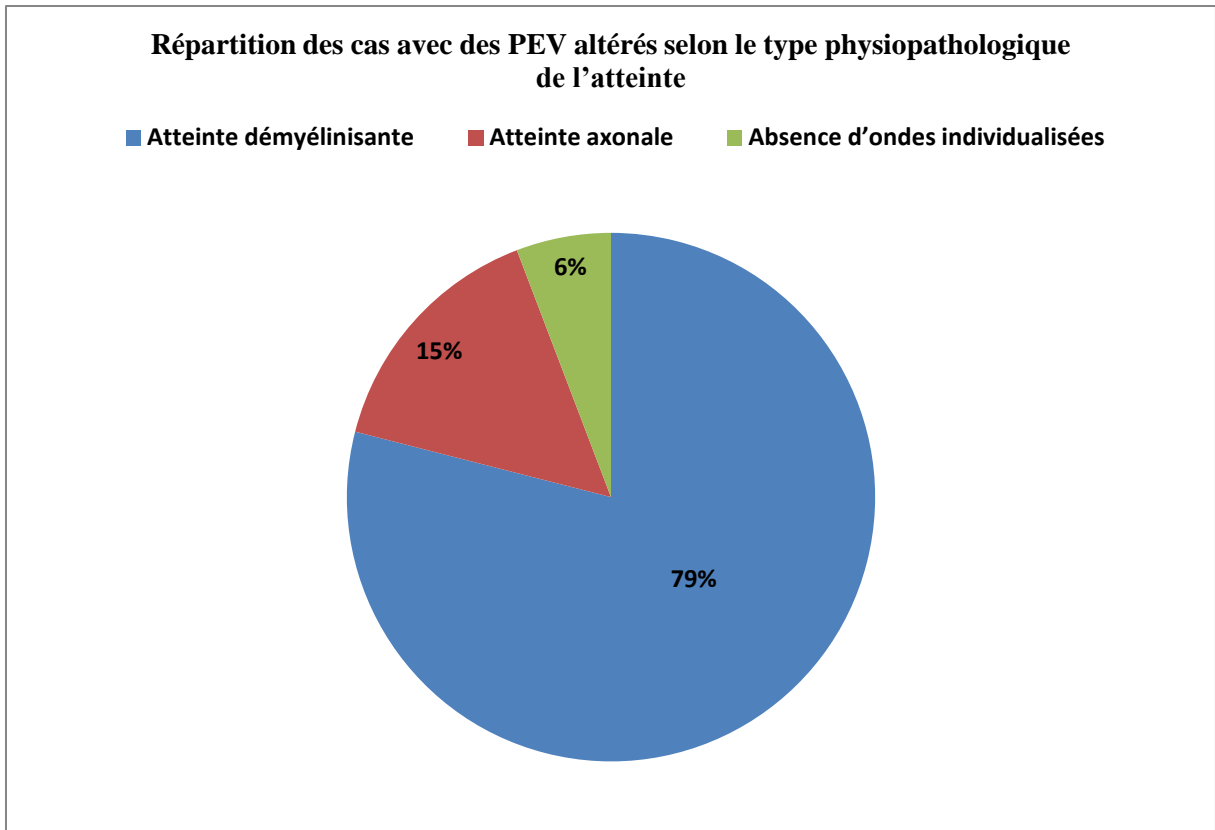


Figure 77 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le type physiopathologique de l'atteinte (démyélinisante ou axonale)

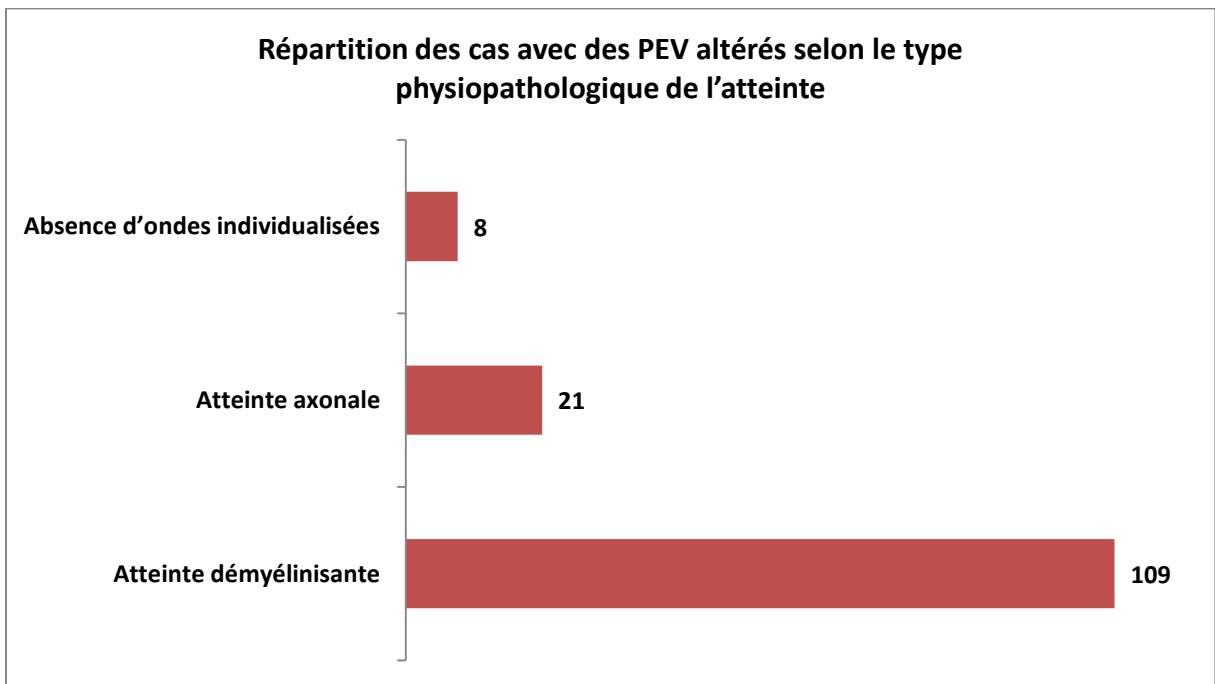


Figure 78 : Répartition des cas avec des PEV altérés selon le type physiopathologique de l'atteinte (démyélinisante ou axonale)

Sur les 109 patients qui ont présenté une atteinte démyélinisante, 63 sujets avaient une atteinte bilatérale, et 46 cas avaient une atteinte unilatérale (tableau 50. figure 79)

L'atteinte démyélinisante	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Atteinte bilatérale	63	58
Atteinte unilatérale	46	42
Total	109	100

Tableau 50 : Répartition des cas avec une atteinte demyélinisante selon l'atteinte (uni ou bilatérale)

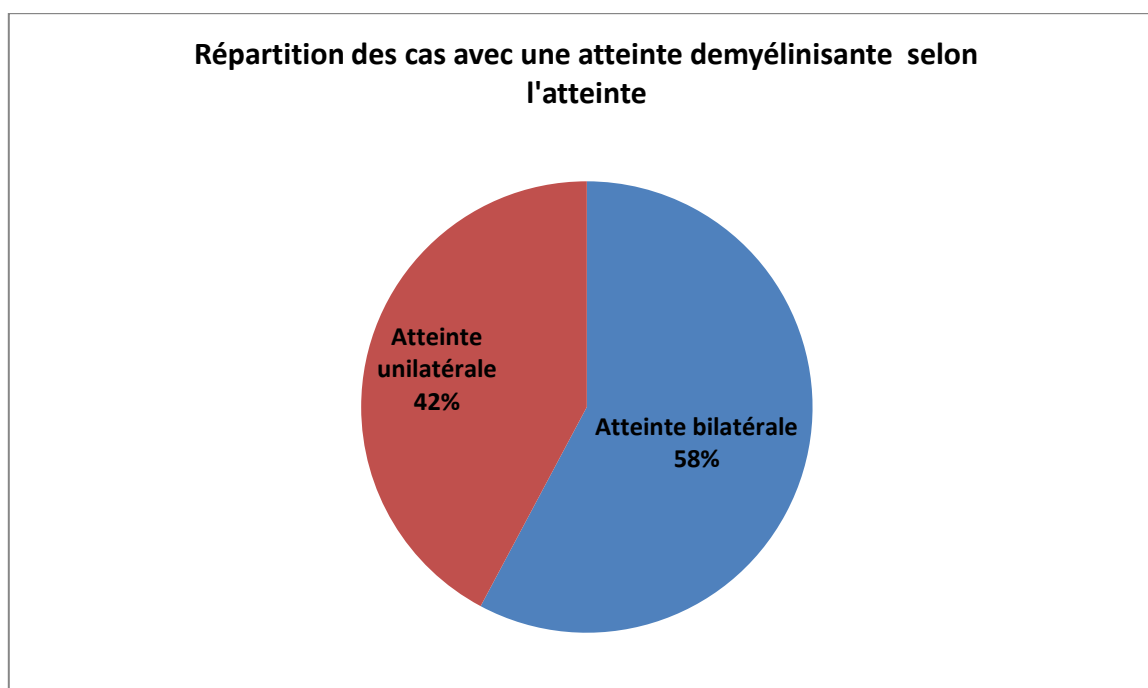


Figure 79 : Répartition des cas avec une atteinte demyélinisante selon l'atteinte (uni ou bilatérale)

Sur les 21 patients qui avaient une atteinte de type axonale, 6 cas ont présenté une atteinte bilatérale, et 15 cas avaient une atteinte unilatérale (tableau 51. figure 80).

L'atteinte axonale	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Atteinte bilatérale	6	29
Atteinte unilatérale	15	71
Total	21	100

Tableau 51 : Répartition des cas avec une atteinte axonale selon l'atteinte (uni ou bilatérale)

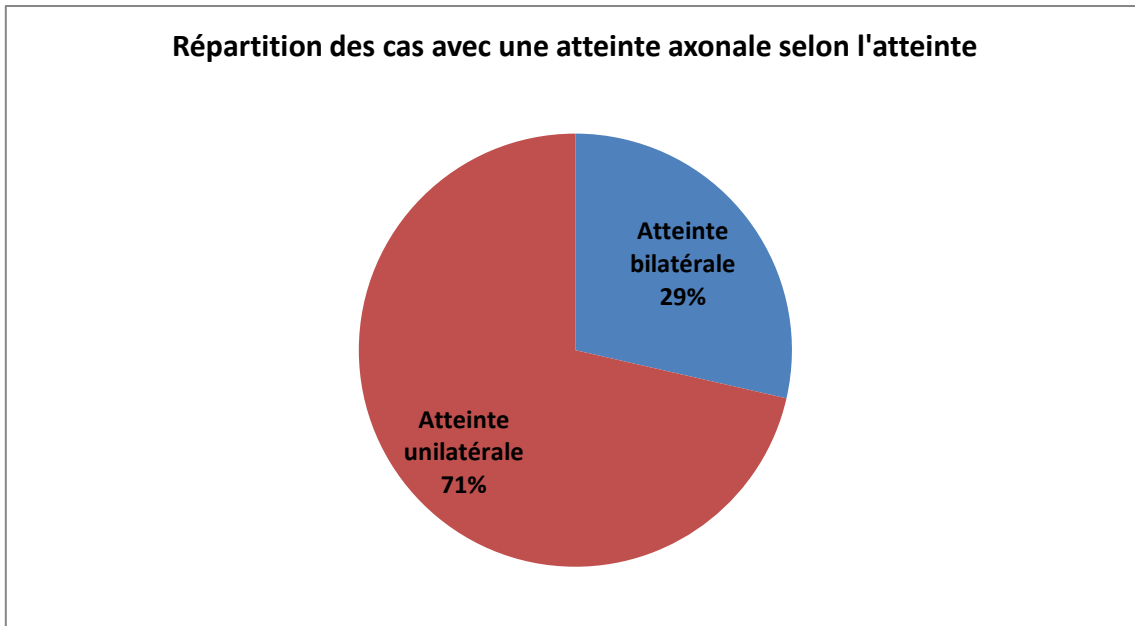


Figure 80 : Répartition des cas avec une atteinte axonale selon l'atteinte (uni ou bilatérale)

C. Présentation de résultats de patients :

Nous allons présenter quelques cas de figures de patients qui ont bénéficié de PEV dans le cadre de l'exploration d'une baisse de l'acuité visuelle au niveau de notre service Laboratoire d'exploration neuromusculaire (figure **81** à la figure **92**).

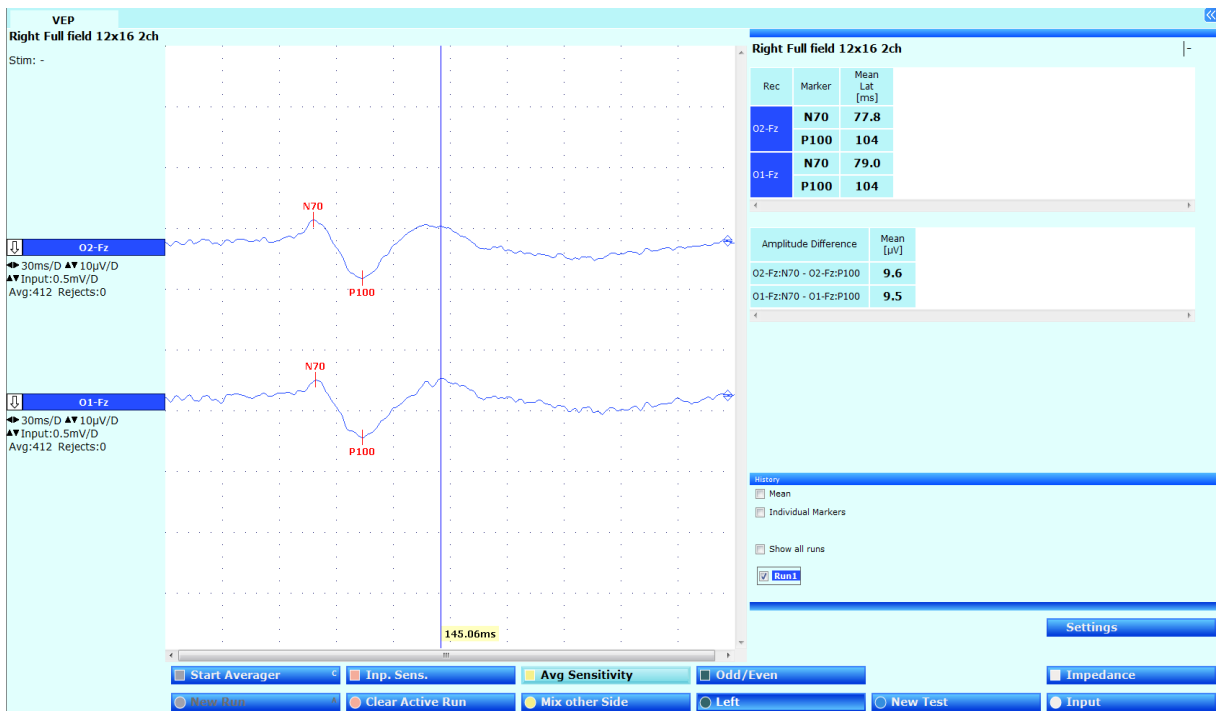


Figure 81 : Des PEV normaux lors de la stimulation de l'œil gauche (les latences et l'amplitude sont normales) (patient 01).

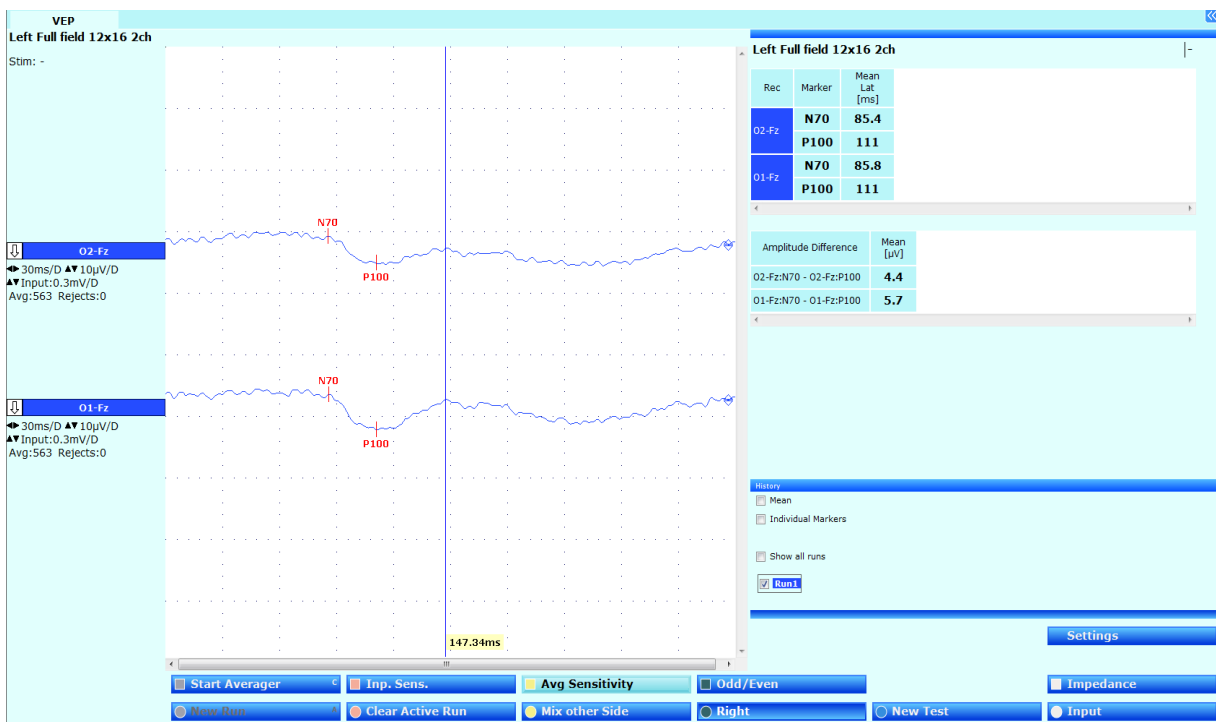


Figure 82 : Des PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit, comparativement au côté gauche, c'est une atteinte Axonale (patient 01).

Des PEV altérés, l'atteinte est unilatérale, à droite, de type Axonal.

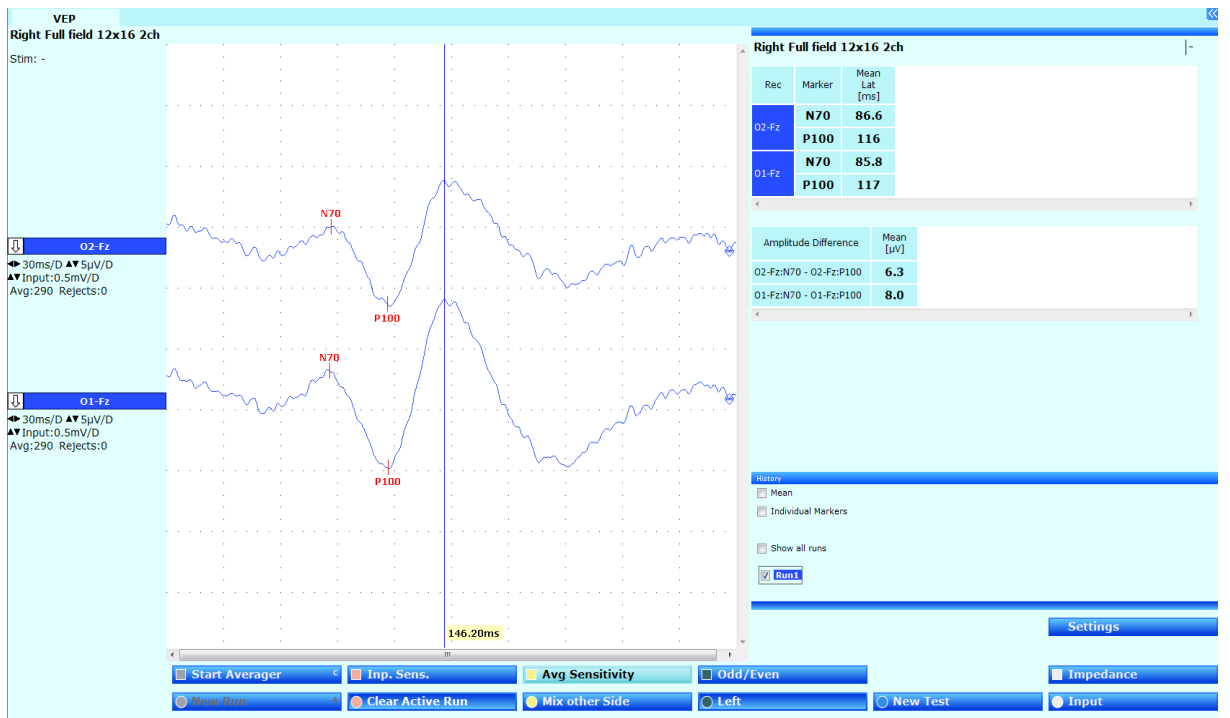


Figure 83 : Des PEV normaux lors de la stimulation de l'œil gauche (les latences et l'amplitude sont normales) (patient 02).

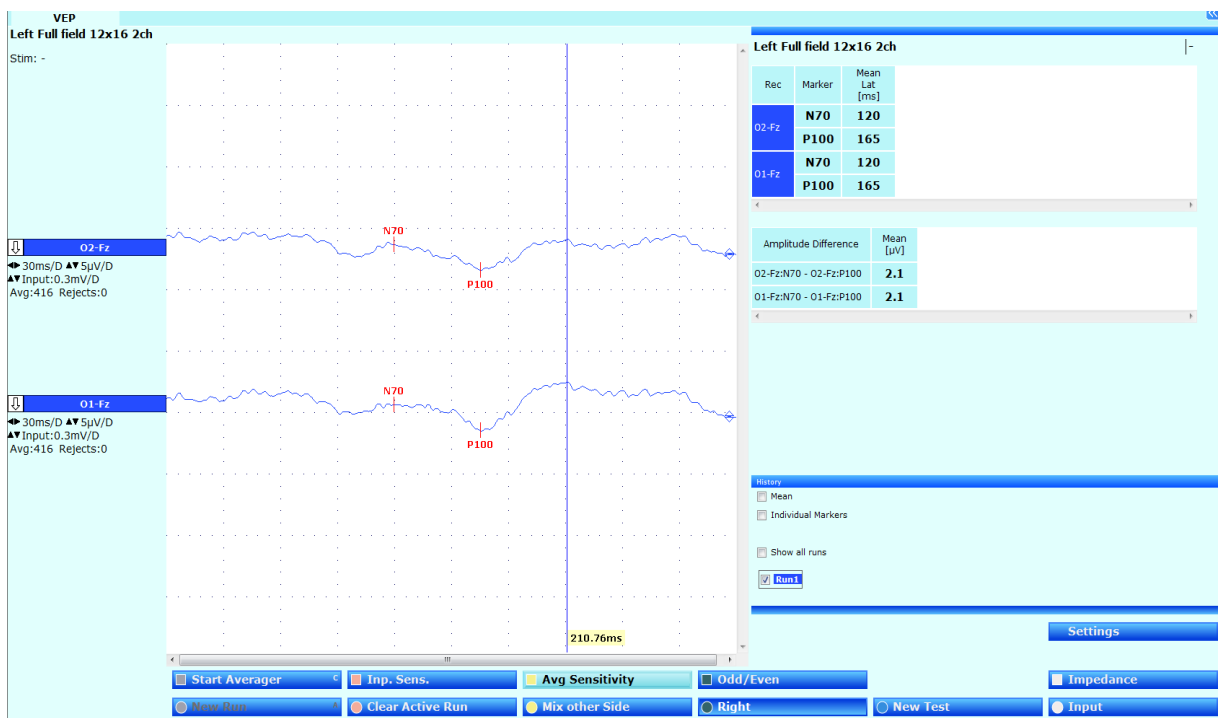


Figure 84 : Des PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (une atteinte Demyélinisante) (patient 02).

Des PEV altérés, l'atteinte est unilatérale, à droite, de type Demyélinisation.

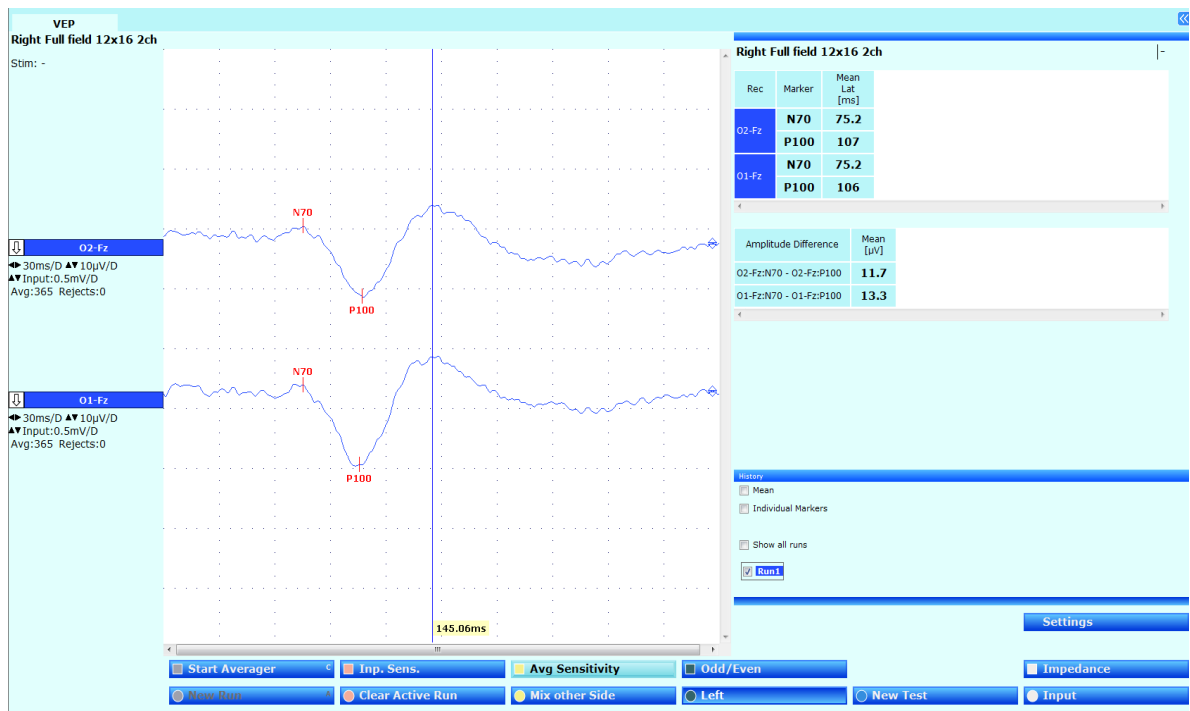


Figure 85 : Des PEV normaux lors de la stimulation de l'œil gauche (les latences et l'amplitude sont normales) (patient 03).

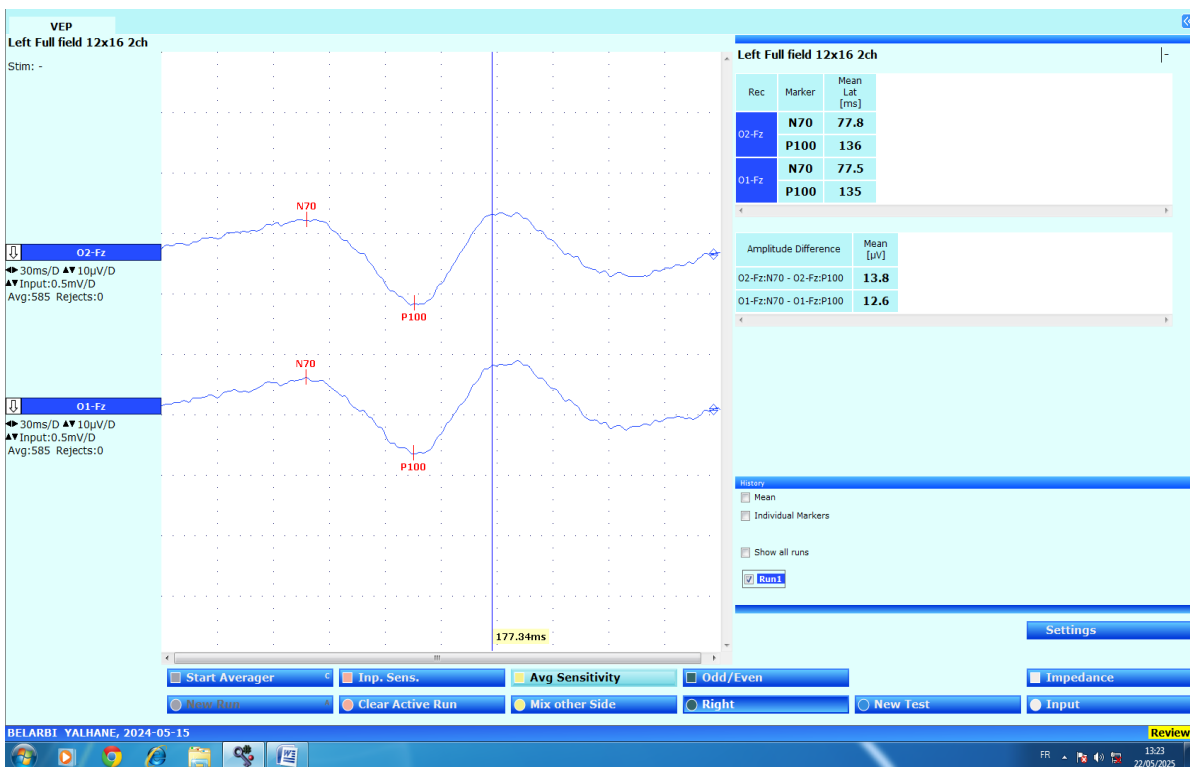


Figure 86 : Des PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (une atteinte Demyélinisante) (patient 03).

Des PEV altérés, l'atteinte est unilatérale, à droite, de type Demyélinisation avec conservation de l'amplitude N75 ou N70/P100.

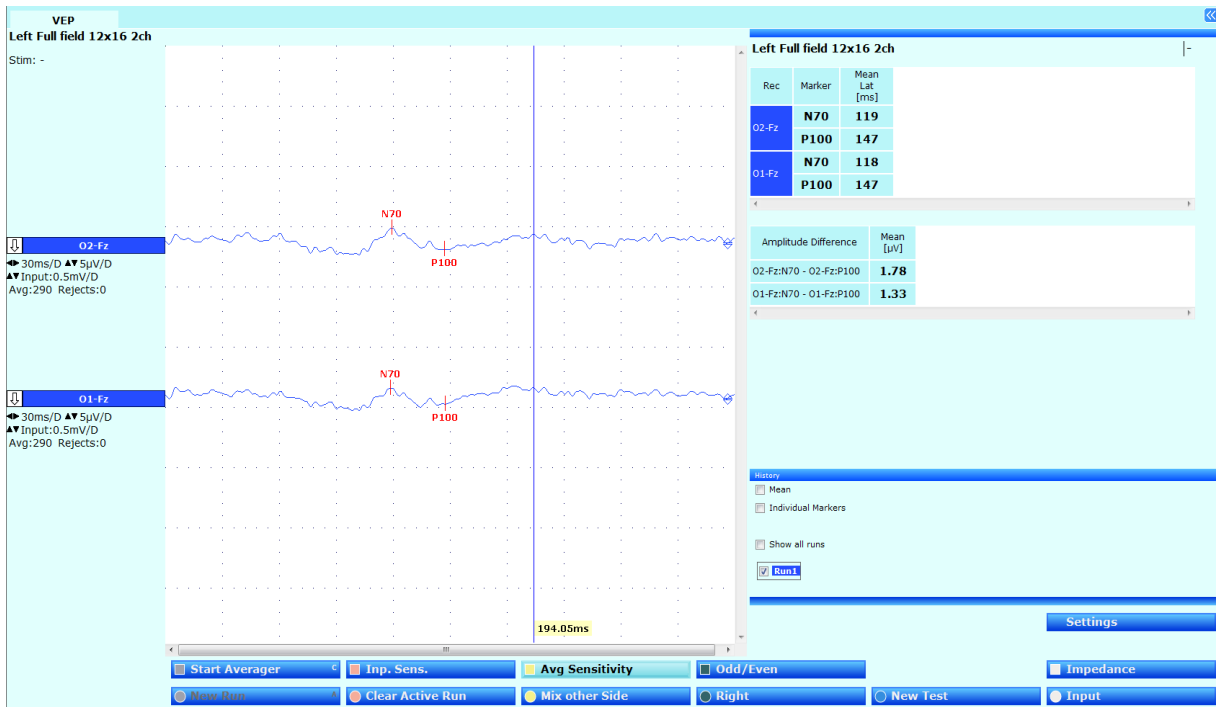


Figure 87 : Des PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (une atteinte Demyélinisante) (patient 04).

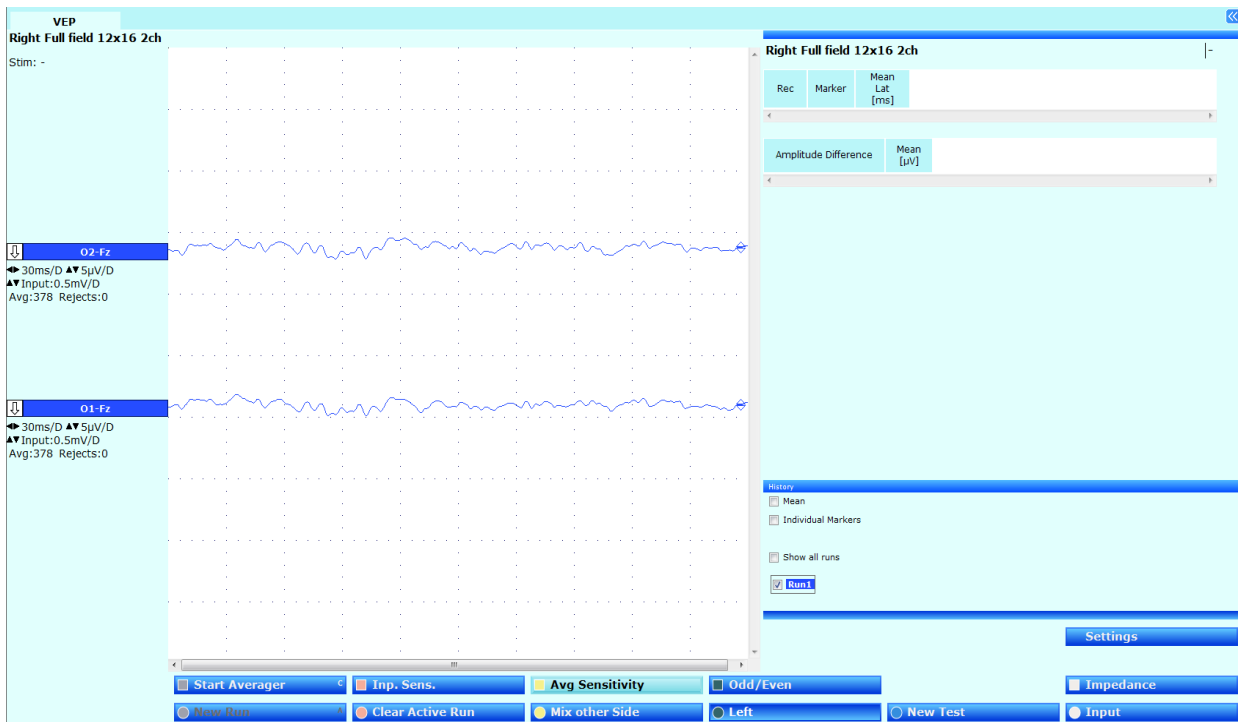


Figure 88 : Des PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (une atteinte Demyélinisante) (patient 04).

Des PEV altérés, l'atteinte est bilatérale, plus marquée à gauche, de type Demyélinisation.

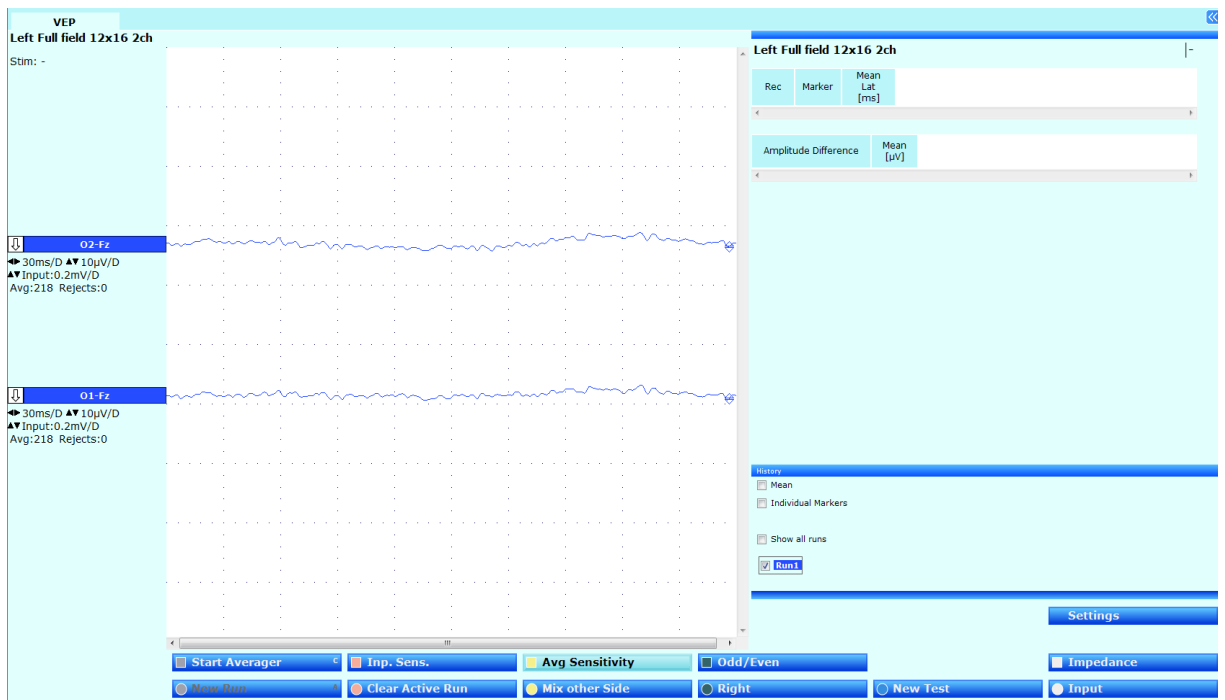


Figure 89 : Des PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (absence d'ondes lors de l'enregistrement) (patient 05).

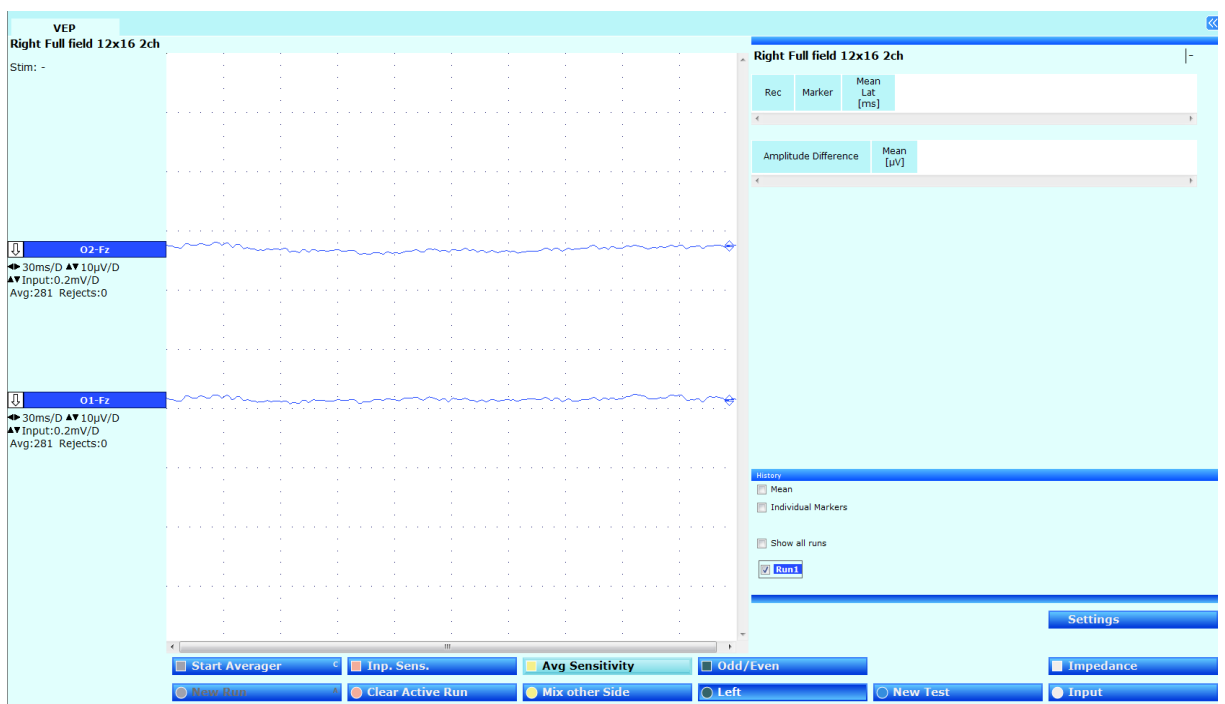


Figure 90 : Des PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (absence d'ondes lors de l'enregistrement) (patient 05).

Des PEV altérés, l'atteinte est bilatérale.

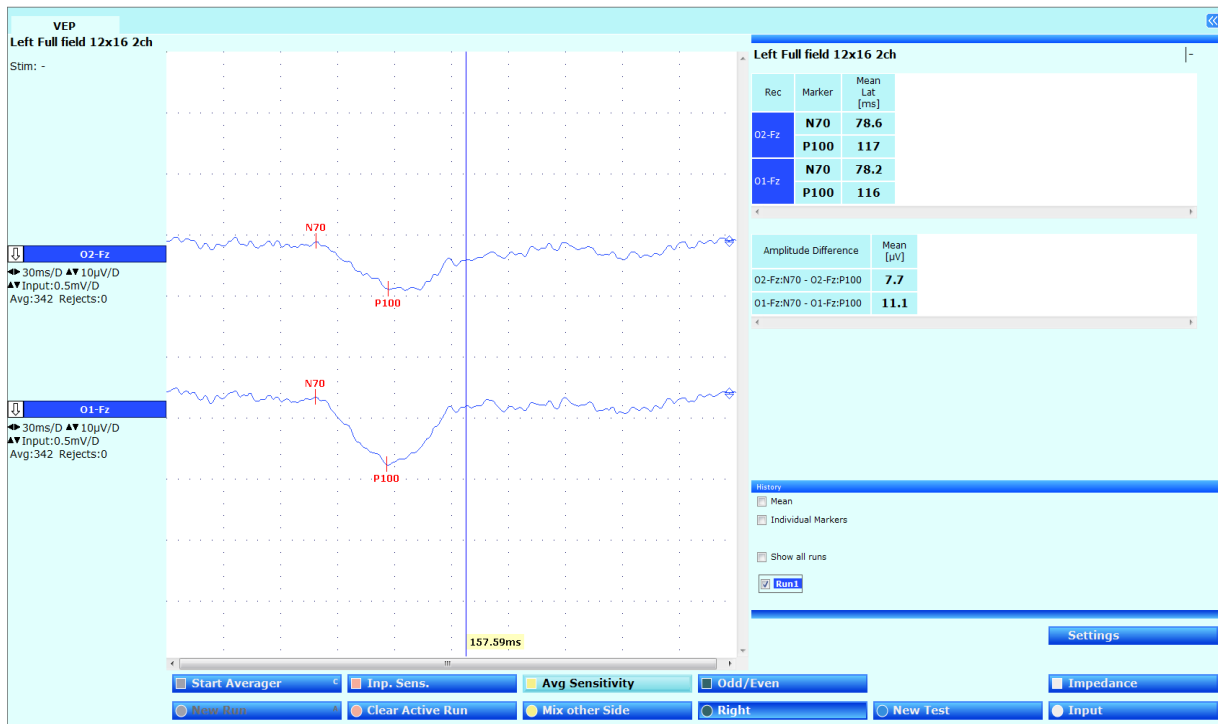


Figure 91 : Des PEV normaux lors de la stimulation de l'œil droit (les latences et l'amplitude sont normales) (patient 06).

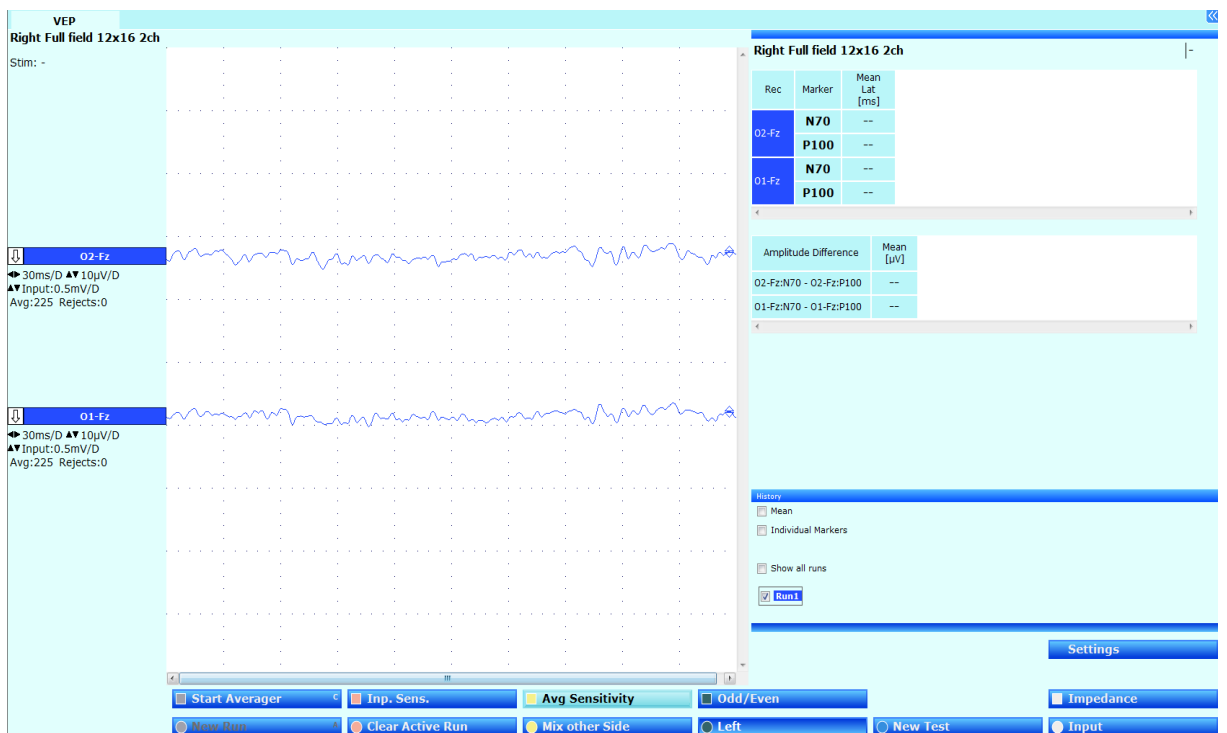


Figure 92 : Des PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (absence d'ondes lors de l'enregistrement) (patient 06).

Des PEV altérés, l'atteinte est unilatérale, à gauche, de type Axonal.

II. Résultats chez les patients suivis par les Potentiels Evoqués Visuels (PEV) :

Chez les 138 patients avec des PEV altérés, 84 sujets ont été diagnostiqués SEP confirmés selon les critères de McDonald 2017 (10), soit 60.9% de la population étudiée.

1- Caractéristiques démographiques des patients diagnostiqués SEP confirmée :

A. Répartition selon le sexe :

La répartition de ce groupe selon le sexe a montré une prédominance féminine nette. 71% étaient des femmes contre 29% hommes (tableau 52, figure 93).

Le sexe ratio étant estimé à 0.4 (soit 2,5 femmes pour 1 homme).

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Femme (F)	60	71
Homme (H)	24	29
Total	84	100

Tableau 52 : Répartition selon le sexe des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV

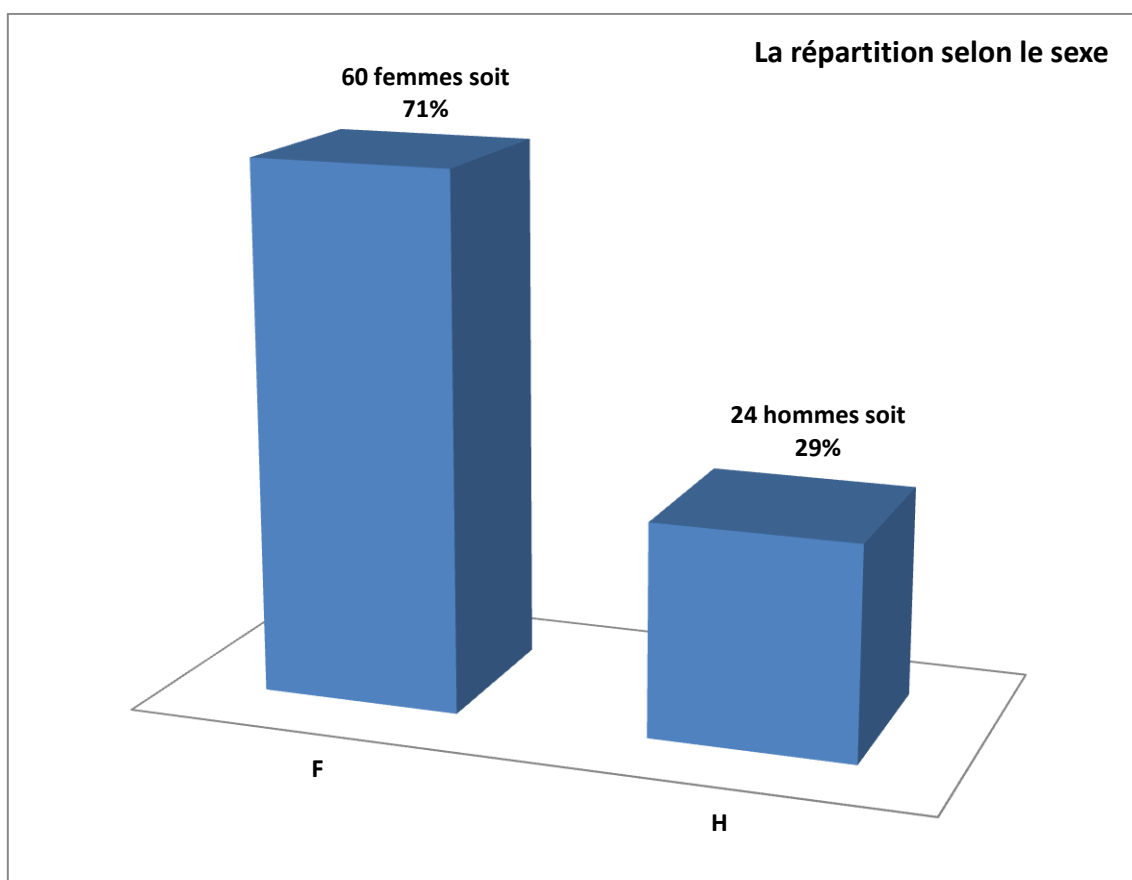


Figure 93 : Répartition selon le sexe des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV

B. Répartition selon l'âge :

Sur les 84 sujets qui ont été diagnostiqués SEP confirmée, l'âge moyen au premier examen PEV était de 37,91 ans. 44.04% des patients (soit 37 sujets) ont entre 30 à 45 ans, 29.8% des patients (soit 25 sujets) ont entre 14-29 ans, 19.05% des patients ont entre 46-61 ans (soit 16 patients), et seulement 7.1% des sujets ont plus de 62 ans (entre 62-77 ans, soit 6 patients) (tableau 53, figure 94).

Tranches d'âge (ans)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
14-29	25	29.8
30-45	37	44.04
46-61	16	19.05
62-77	6	7.1
Total	84	100

Tableau 53 : Répartition selon l'âge des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV

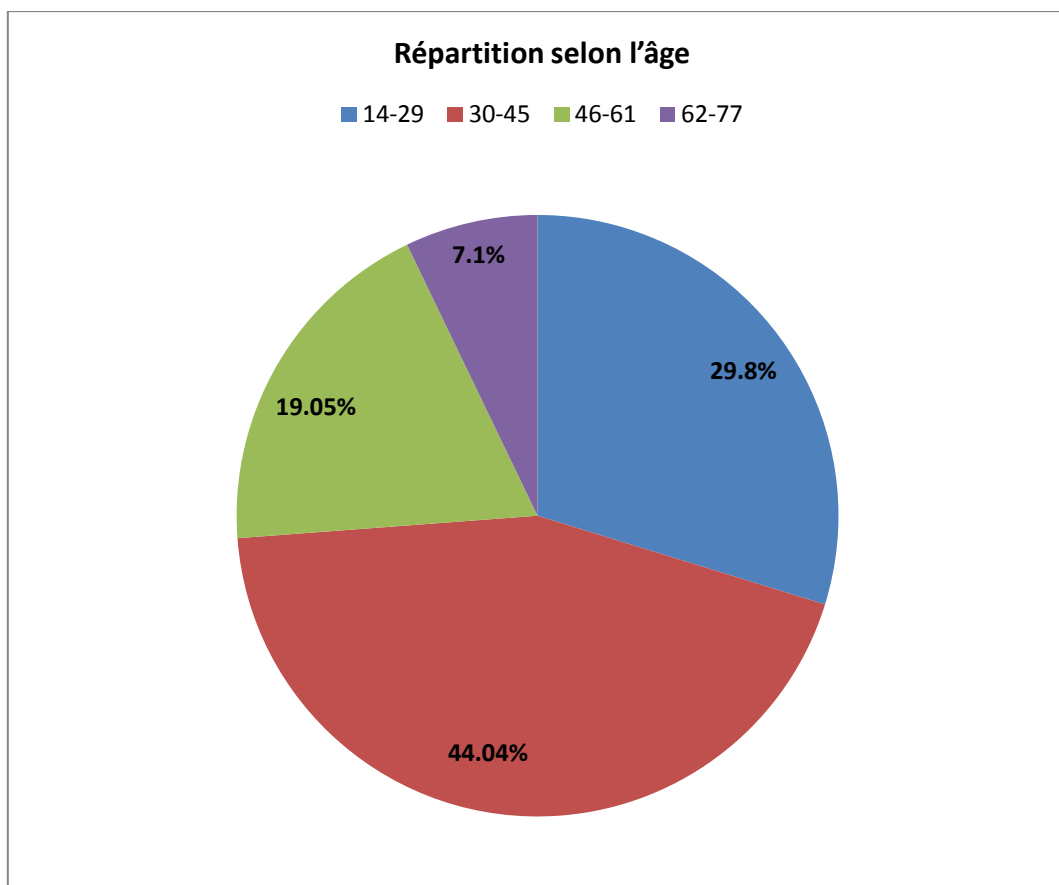


Figure 94 : Répartition selon l'âge des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV

2. Résultats électrophysiologiques chez les patients diagnostiqués SEP confirmée :

On a identifié sur l'ensemble des examens PEV réalisés, chez ces patients, les paramètres électrophysiologiques à étudier, les latences des ondes (N75, P100 et N145), principalement le pic positif (P100), le premier pic négatif (N75), et enfin le dernier pic négatif (N145), et l'amplitude mesurée est celle de l'onde P100; entre le pic de la N75 et le pic de la P100 elle-même.

On a réalisé des stimulations monoculaires (stimulation de l'œil droit, puis stimulation de l'œil gauche) avec un enregistrement au niveau des deux aires occipitales pour chaque œil (O1, O2).

• Les atteintes Uni et bilatérale :

On a défini 02 groupes essentiels :

- Un groupe qui a présenté une atteinte bilatérale.
- Un groupe qui a présenté une atteinte unilatérale.

Sur les 84 patients, 53 sujets ont présenté une atteinte bilatérale, et 31 cas avaient une atteinte unilatérale. (tableau 54, figure 95).

Type de l'atteinte	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Atteinte bilatérale	53	63.1
Atteinte unilatérale	31	36.9
Total	84	100

Tableau 54 : Répartition selon l'atteinte uni ou bilatérale des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV

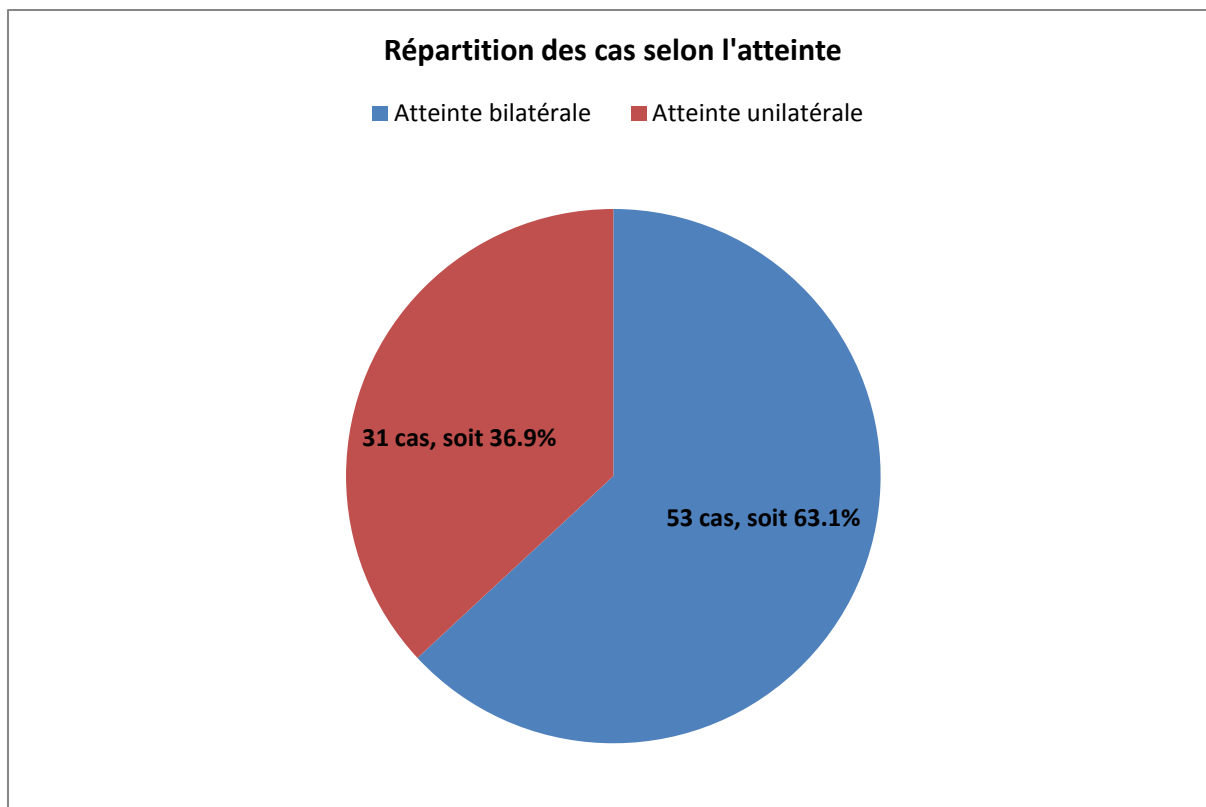


Figure 95 : Répartition selon l'atteinte uni ou bilatérale des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV

Parmi les sujets avec une atteinte bilatérale, 5 patients avaient présenté des PEV qui ne montraient pas d'ondes (N75, P100 et N145) individualisées des deux cotés (absence des trois ondes à leurs premiers examens PEV), donc la prédominance électrophysiologique d'un coté ou de l'autre n'était pas évidente.

Sur les 48 sujets qui ont présenté une atteinte bilatérale avec la présence des ondes, dans 27 cas, l'atteinte était plus marquée à Gauche, et dans 21 cas, l'atteinte était plus marquée à Droite (tableau 55, figure 96).

L'atteinte bilatérale	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Plus marquée à Gauche	27	56.25
Plus marquée à Droite	21	43.75
Total	48	100

Tableau 55 : Répartition selon le coté le plus atteint des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte bilatérale

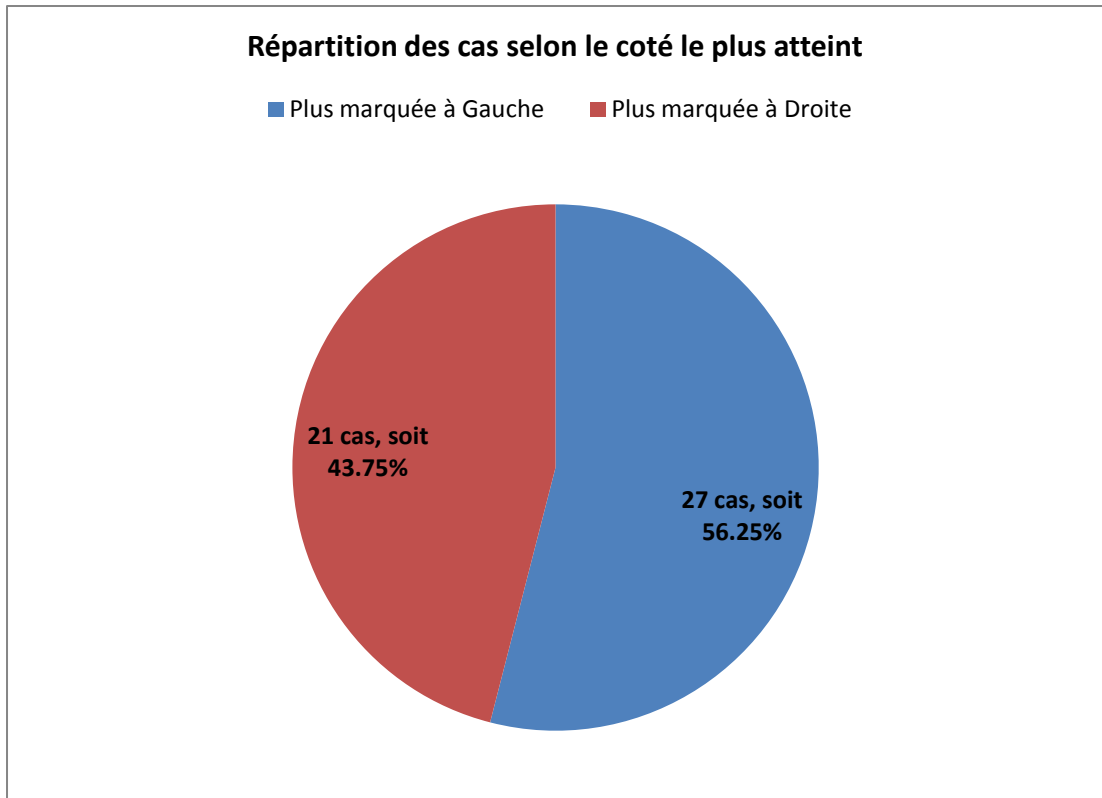


Figure 96 : Répartition selon le coté le plus atteint des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte bilatérale

Sur les 31 patients qui ont présenté une atteinte unilatérale, chez 15 cas, l'atteinte était à Gauche, et dans 16 cas, l'atteinte était à Droite (tableau 56, figure 97).

Le coté atteint	Nombre de cas	Pourcentage (%)
L'atteinte est à Gauche	15	48.4
L'atteinte est à Droite	16	51.6
Total	31	100

Tableau 56 : Répartition selon le coté atteint des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte unilatérale

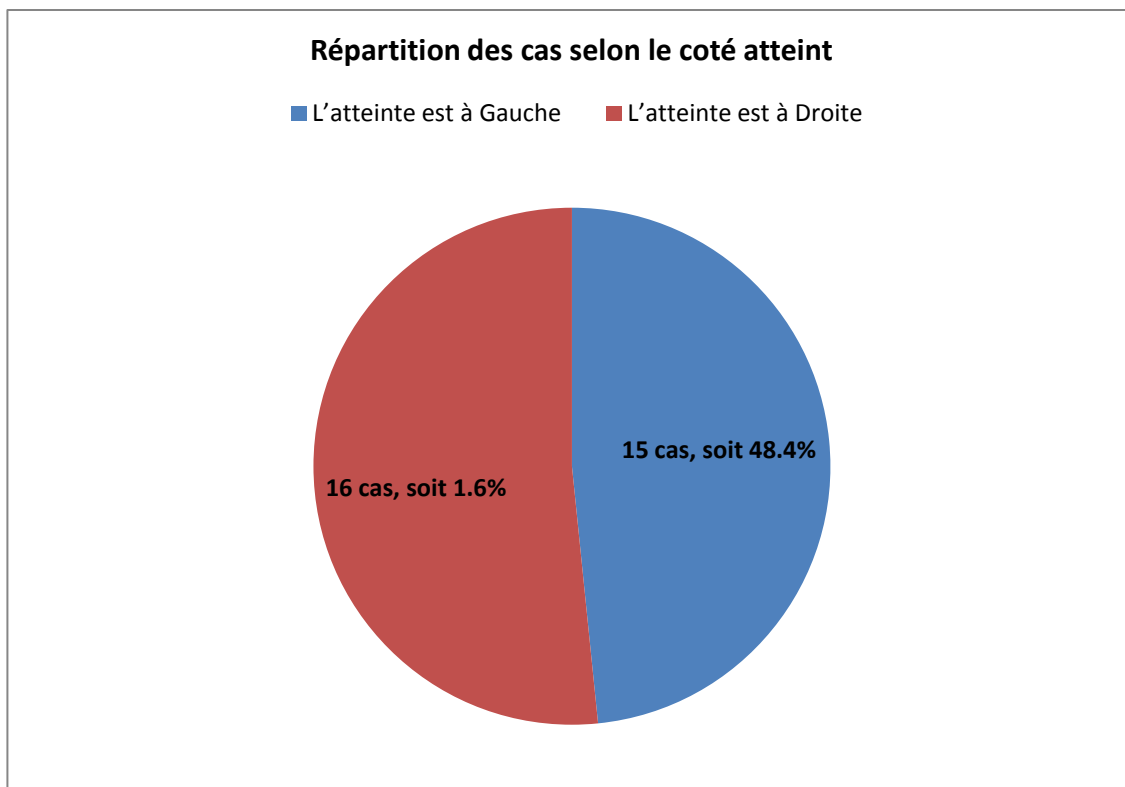


Figure 97 : Répartition selon le coté atteint des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte unilatérale

- **Répartition selon le type physiopathologique de l'atteinte (démyélinisante ou axonale) :**

Sur les 84 patients diagnostiqués SEP confirmée, 70 cas ont présenté une atteinte démyélinisante, et 9 cas ont présenté une atteinte de type axonale, en plus des 5 patients qui avaient présenté des PEV qui ne montraient pas d'ondes (N75, P100 et N145) individualisées des deux cotés (absence des trois ondes à leurs premiers examens PEV), donc, le type physiopathologique de l'atteinte n'était pas évident (tableau 57. figure 98, 99)

Le type de l'atteinte	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Atteinte démyélinisante	70	83.3
Atteinte axonale	9	10.7
Absence d'ondes individualisées	5	6
Total	84	100

Tableau 57 : Répartition selon le type physiopathologique de l'atteinte des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV

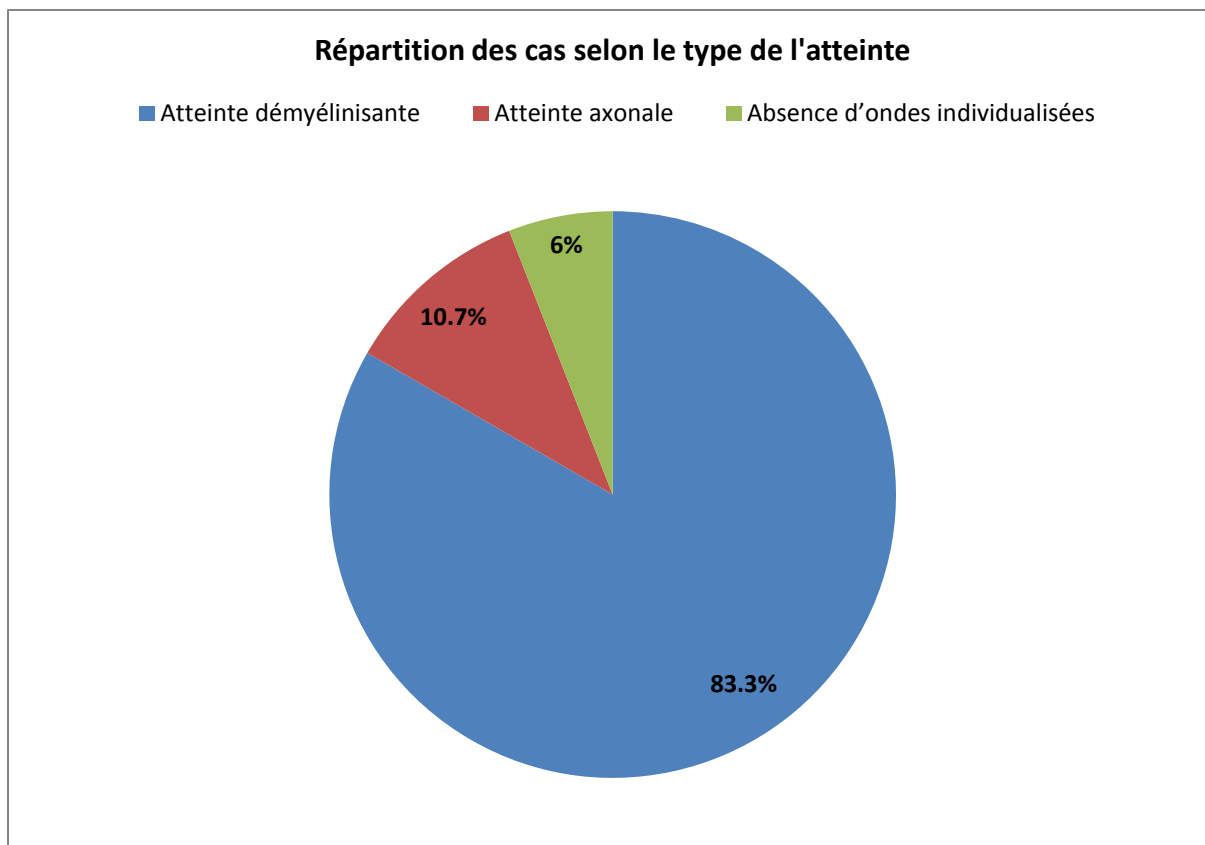


Figure 98 : Répartition selon le type physiopathologique de l'atteinte des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV

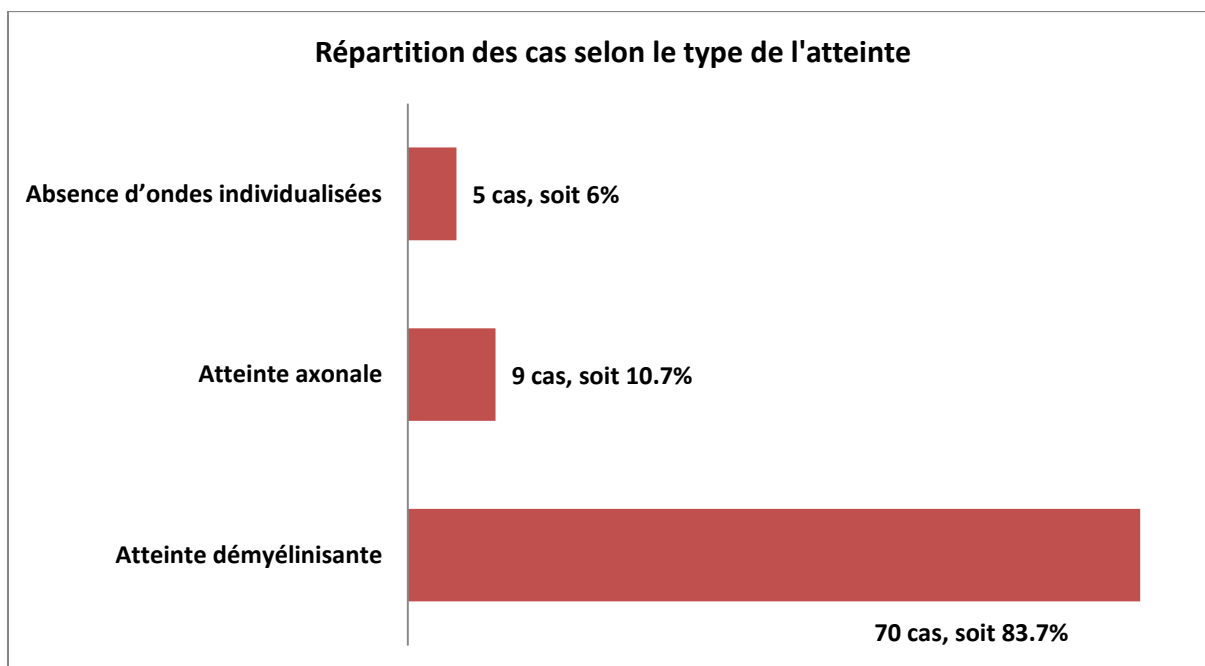


Figure 99 : Répartition selon le type physiopathologique de l'atteinte des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV

Sur les 70 patients qui ont présenté une atteinte démyélinisante, 46 sujets avaient une atteinte bilatérale, et 24 cas avaient une atteinte unilatérale (tableau 58. figure 100)

L'atteinte démyélinisante	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Atteinte bilatérale	46	65.7
Atteinte unilatérale	24	34.3
Total	70	100

Tableau 58 : Répartition selon l'atteinte uni ou bilatérale des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte démyélinisante

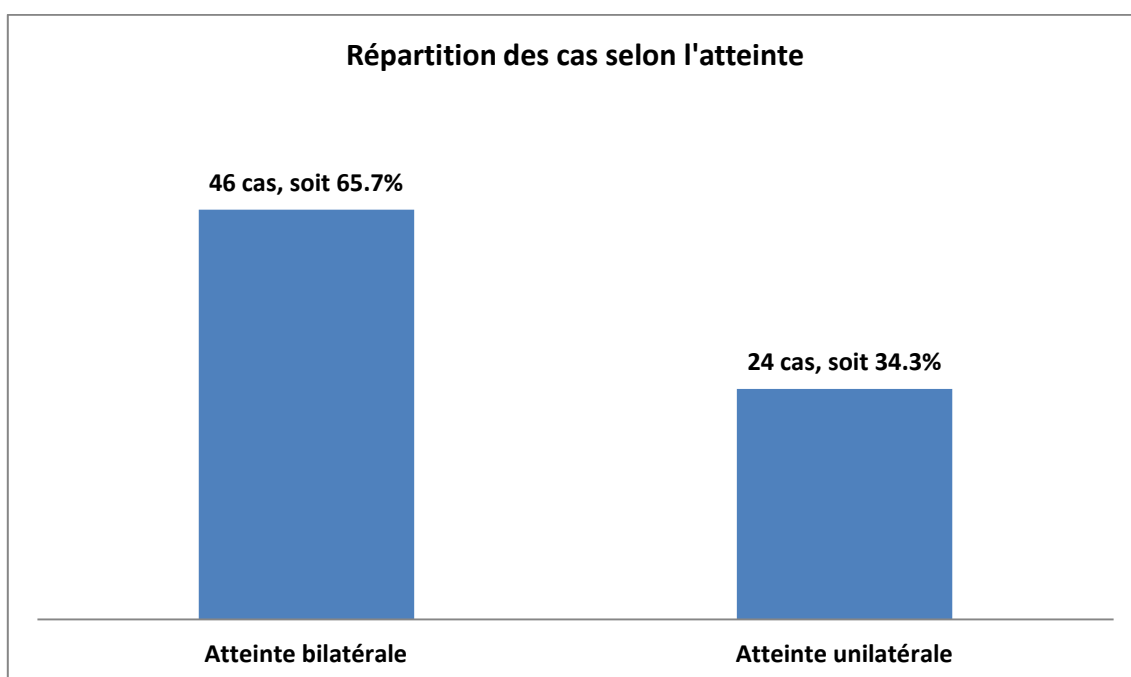


Figure 100 : Répartition selon l'atteinte uni ou bilatérale des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte démyélinisante

Sur les 9 patients qui avaient une atteinte de type axonale, 2 cas ont présenté une atteinte bilatérale, et 7 cas avaient une atteinte unilatérale. (tableau 59. figure 101)

L'atteinte axonale	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Atteinte bilatérale	2	22.2
Atteinte unilatérale	7	77.8
Total	9	100

Tableau 59 : Répartition selon l'atteinte uni ou bilatérale des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte axonale

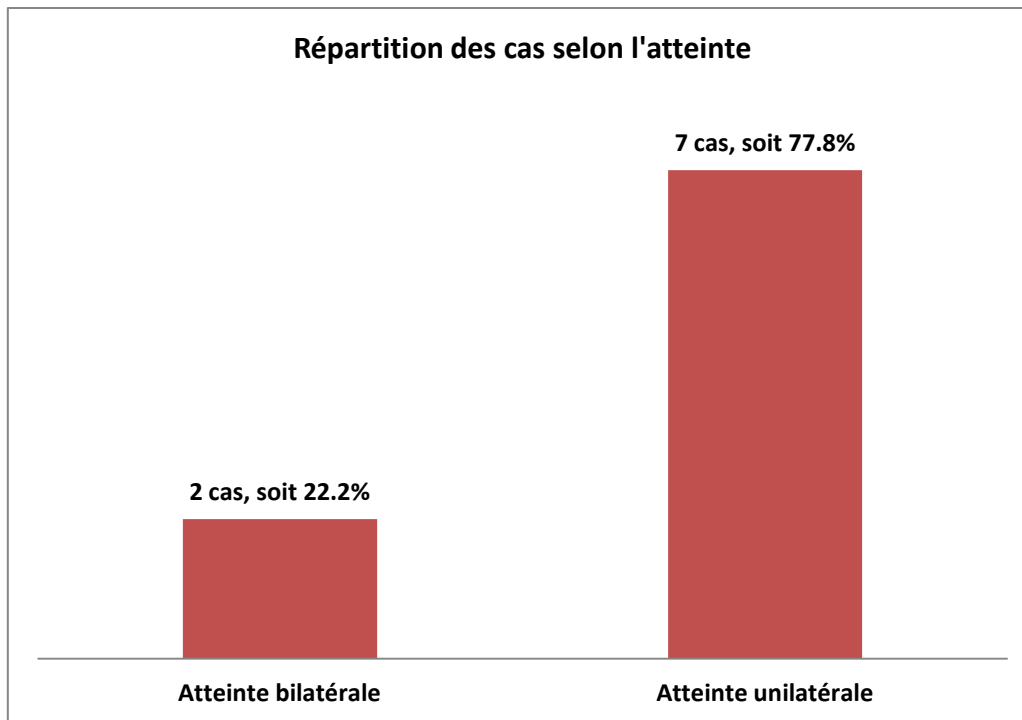


Figure 101 : Répartition selon l'atteinte uni ou bilatérale des patients SEP confirmée contrôlés et suivis aux PEV avec une atteinte axonale

3. Résultats du contrôle aux PEV chez les patients diagnostiqués SEP confirmée:

Chez les 84 patients avec des PEV altérés et un diagnostic de SEP confirmée, 72 sujets ont été contrôlés et suivis sur la période de l'étude.

Au contrôle aux PEV, Sur les 72 patients suivis et contrôlés, 58 cas, soit 80.6%, ont montré une amélioration nette des paramètres électrophysiologiques (un raccourcissement des latences de l'onde P100, une augmentation de l'amplitude de l'onde (N75-P100), une réapparition des ondes (absentes aux premiers PEV)), 7 cas, soit 9.7%, ont montré une aggravation des paramètres électrophysiologiques (un allongement de la latences de l'onde P100, une diminution de l'amplitude de l'onde (N75-P100), disparition des ondes, bilatéralisation de l'atteinte), 7 cas ont montré des PEV sans modification des paramètres électrophysiologiques, soit 9.7% (tableau 60, figure 102).

Résultats du contrôle des PEV	Nombre de patients	Pourcentage %
Amélioration	58	80.6
Aggravation	7	9.7
Sans modification	7	9.7
Total	72	100

Tableau 60 : Résultats au contrôle aux PEV des patients SEP confirmée contrôlés et suivis

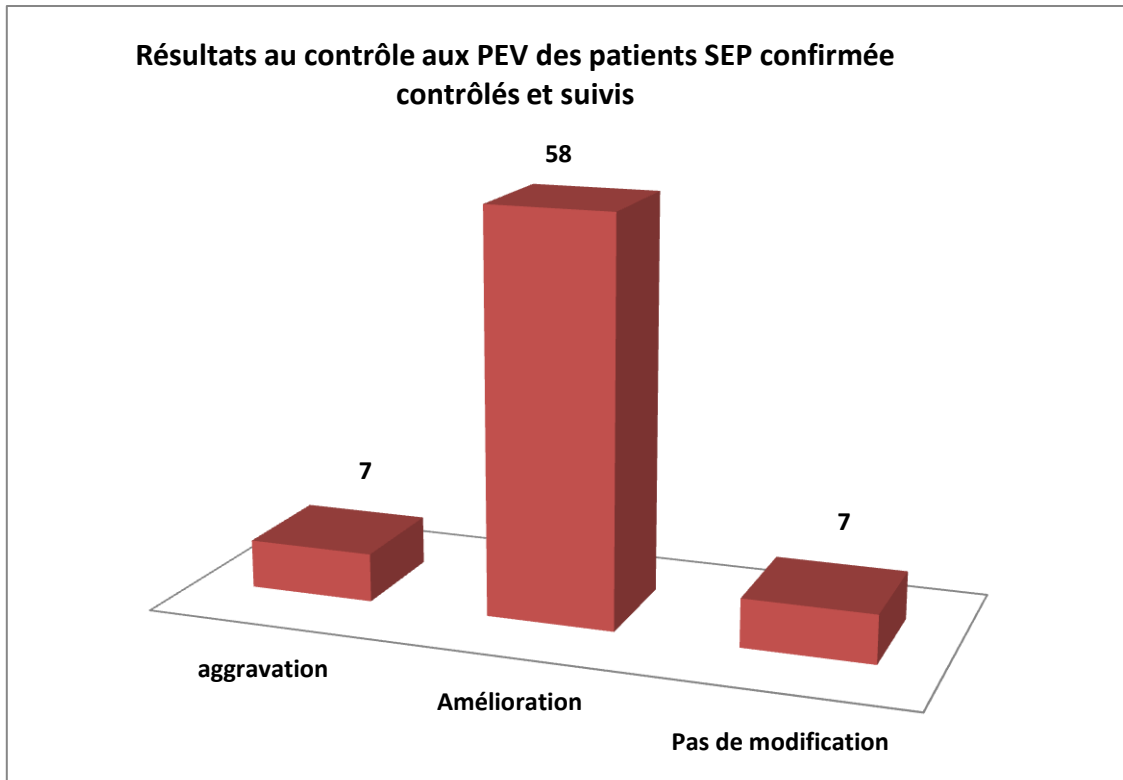


Figure 102 : Résultats au contrôle aux PEV des patients SEP confirmée contrôlés et suivis

➤ **Résultats à l'OCT chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV :**

Che les 72 sujets qui ont été contrôlés et suivis sur la période de l'étude, 47 cas, soit 65.3%, avaient une OCT (Tomographie à Cohérence Optiques) sans anomalie (évaluation de l'épaisseur des couches des fibres nerveuses rétiniennes (Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL) des cellules ganglionnaires de la rétine), 25 sujets, soit 34.7%, ont présenté une altération à l'OCT (tableau 61, figure 103).

Résultats à l'OCT	Nombre de patients	Pourcentage %
Normale	47	65.3
Altérée	25	34.7
Total	72	100

Tableau 61 : Résultats à l'OCT chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV

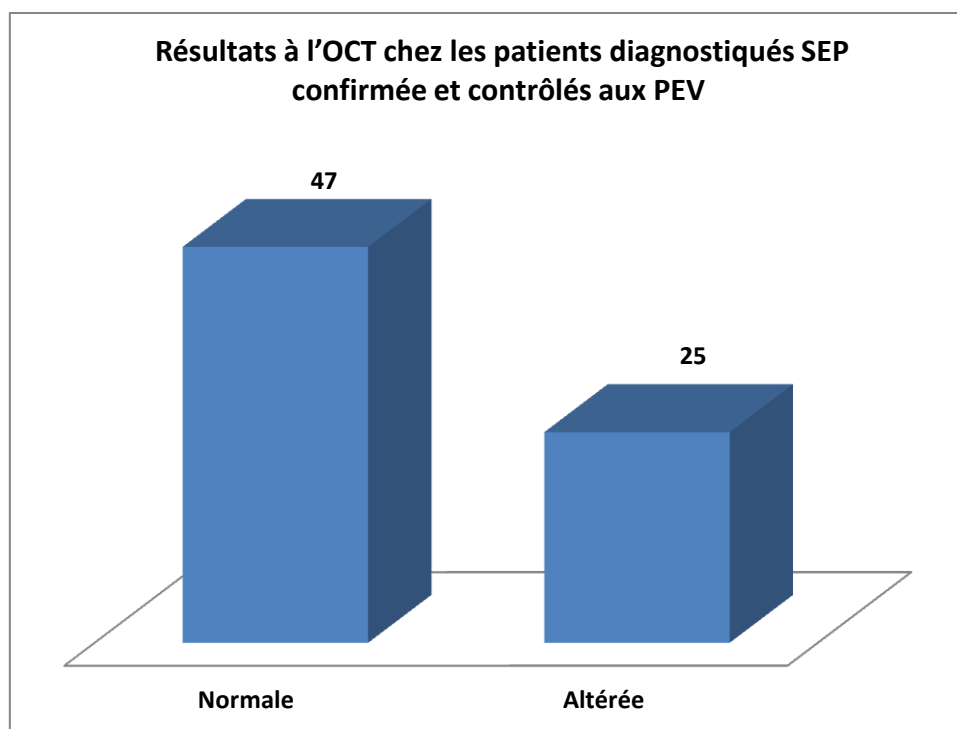


Figure 103 : Résultats à l'OCT chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV

➤ **Résultats à l'IRM (cérébrale et Médullaire) chez les patients diagnostiqués SEP et contrôlés aux PEV :**

Che les 72 sujets qui ont été contrôlés et suivis sur la période de l'étude, 70 cas, soit 97.2%, avaient des anomalies à l'IRM cérébrale, 2 cas, soit 2.8%, avaient une IRM cérébrale sans anomalie au premier examen PEV (tableau 62, figure 104).

Résultats à l'IRM cérébrale	Nombre de patients	Pourcentage %
Sans anomalie	2	2.8
Avec des anomalies	70	97.2
Total	72	100

Tableau 62 : Résultats à l'IRM cérébrale chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV

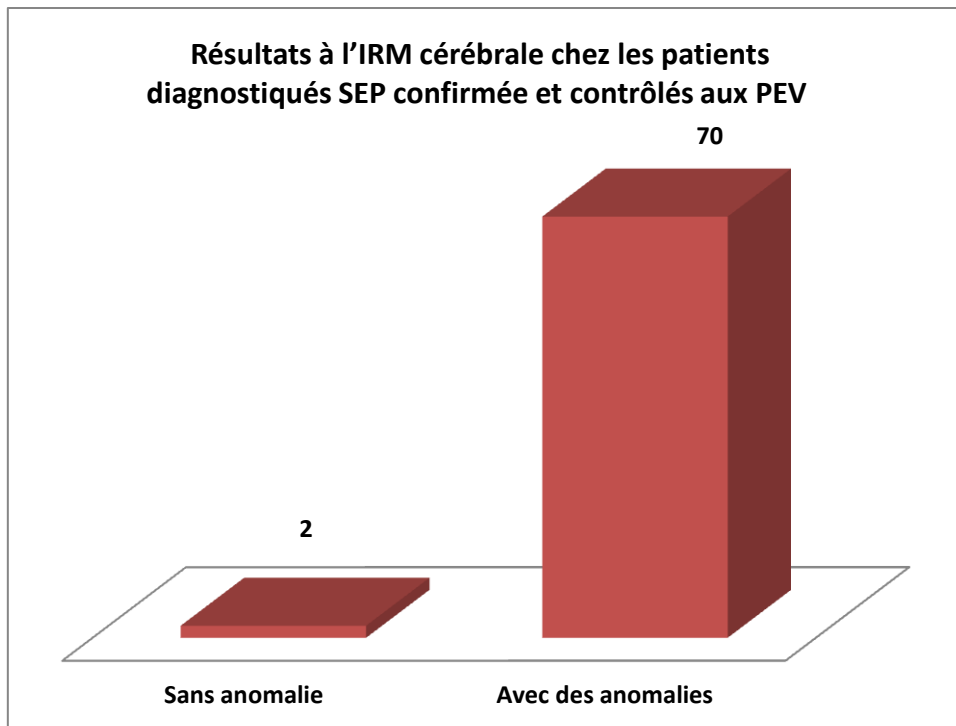


Figure 104 : Résultats à l'IRM cérébrale chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV

Che les 72 sujets qui ont été contrôlés et suivis sur la période de l'étude, 42 cas, soit 58.3%, avaient des anomalies à l'IRM médullaire, 30 cas, soit 41.7%, avaient une IRM médullaire sans anomalie (tableau 63, figure 105).

Résultats à l'IRM médullaire	Nombre de patients	Pourcentage %
Sans anomalie	30	41.7
Avec des anomalies	42	58.3
Total	72	100

Tableau 63 : Résultats à l'IRM médullaire chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV

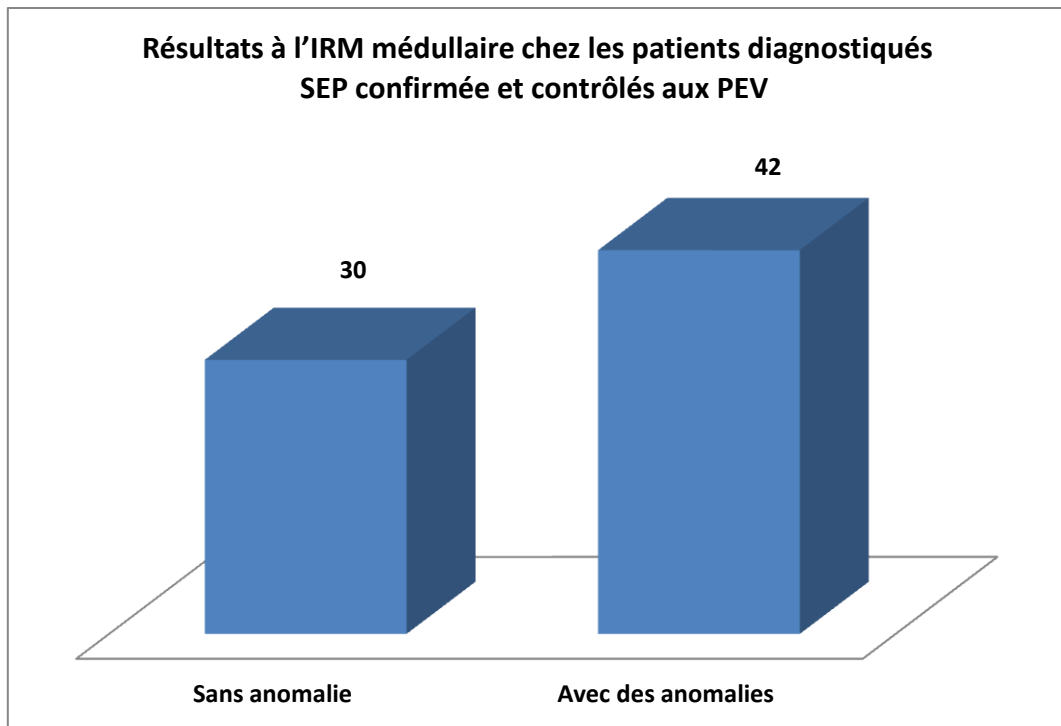


Figure 105 : Résultats à l'IRM médullaire chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV

- **Présentation des résultats chez le groupe de patients qui ont été suivis et contrôlés avec des Potentiels Evoqués Visuels (PEV) selon les résultats des Examens: l'OCT et l'IRM (cérébrale et médullaire) (tableau 64, figure 106):**

Résultats	Résultats à l'IRM cérébrale		Résultats à l'IRM médullaire		Résultats à l'OCT	
	Nombre de cas	Pourcentage (%)	Nombre de cas	Pourcentage (%)	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Sans anomalie	2	2.8	30	41.7	47	65.3
Avec des anomalies	70	97.2	42	58.3	25	34.7
Total	72	100	72	100	72	100

Tableau 64 : Résultats à l'IRM cérébrale, à l'IRM médullaire et à l'OCT chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV

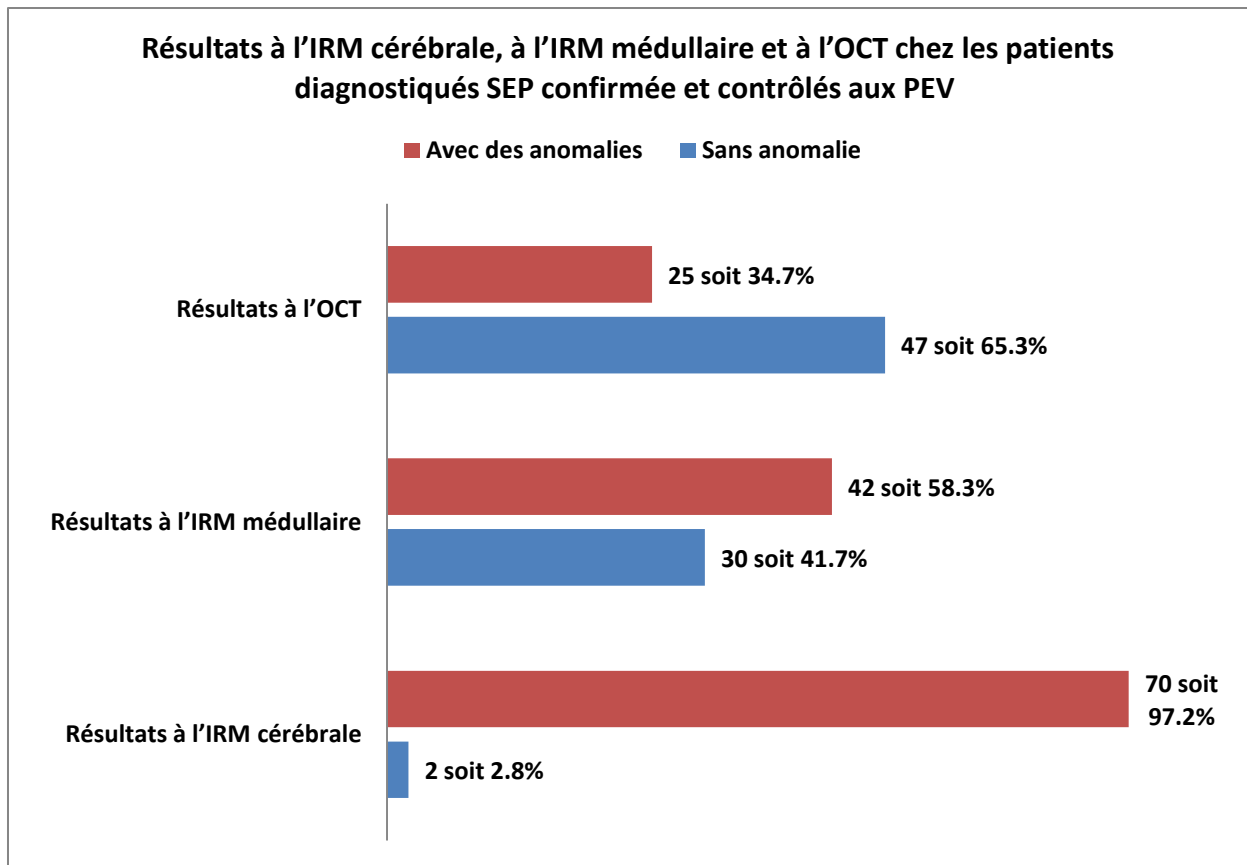


Figure 106 : Résultats à l'IRM cérébrale, à l'IRM médullaire et à l'OCT chez les patients diagnostiqués SEP confirmée et contrôlés aux PEV

4. Intérêt des PEV dans l'évaluation de l'effet des différents traitements sur les voies visuelle :

Chez les 84 patients avec des PEV altérés et un diagnostic de SEP confirmée, les 72 sujets, contrôlés et suivis sur la période de l'étude, ont reçus différents traitements : cure de corticoïde, traitements de première ligne, traitement de deuxième ligne ..., les résultats aux PEV de contrôle étaient différents d'un patient à un autre.

Les enregistrements de contrôle aux PEV chez ces patients ont montré des résultats variables d'un patient à un autre.

Des sujets mis sous un traitement ont montré une amélioration nette des paramètres étudiés aux PEV, alors que chez d'autres mis sous la même thérapeutique, ont montré soit une stabilisation des paramètres (des PEV de contrôle sans modification), soit une aggravation des paramètres, ce qui montre que la réponse des PEV aux différentes démarches thérapeutiques est variable et différente d'un patient à un autre dans notre échantillon.

Par contre, quand un patient rapporte une amélioration clinique sous un traitement donné, les résultats au contrôle aux PEV montrent aussi une amélioration des paramètres électrophysiologiques.

5. Rôle des PEV comme marqueur de remyélinisation :

La névrite optique est un symptôme fréquent de la SEP, et les potentiels évoqués visuels (PEV) sont utilisés pour identifier une démyélinisation et une éventuelle remyélinisation ultérieure du nerf optique pendant la phase aiguë de la maladie, mais cette hypothèse n'est pas encore prouvée.

Au contrôle aux PEV, Sur les 72 patients suivis et contrôlés, 58 cas, soit 80.6%, ont montré une amélioration nette des paramètres électrophysiologiques (un raccourcissement des latences de l'onde P100, une augmentation de l'amplitude de l'onde (N75-P100), une réapparition des ondes (absentes aux premiers PEV)).

Cette amélioration des paramètres électrophysiologiques validés aux PEV est une preuve d'une remyélinisation du nerf optique de ces patients.

Dans 50% des cas, soit chez 29 patients, les résultats sont passés d'anomalies nettes de demyélinisation à l'absence d'anomalie prouvant une remyélinisation spectaculaire des fibres nerveuses du nerf optique.

Dans l'autre moitié des cas, l'amélioration se résume en un raccourcissement des latences des ondes N75, P100 et N145, ou à une réapparition des ondes qui restent de latences allongées.

Ces contrôles aux PEV ont été réalisés entre, la 4^{ème} et la 24^{ème}, semaines (06 mois) de début de traitement, on déduit qu'à partir de la 4^{ème} semaine d'une cure thérapeutique, on peut observer des signes électrophysiologiques de l'effet du traitement à des degrés variables, au-delà de la 4^{ème} semaine, les résultats électrophysiologiques restent stables ou modifiés à un degré insignifiant.

Ces phénomènes de remyélinisation sont observés aussi chez des patients qui n'ont pas encore reçu de traitement (en attendant les résultats des autres examens biologiques), les PEV ont montré, une fois de plus, qu'ils peuvent être un biomarqueur d'une remyélinisation spontanée.

6. Rôle des PEV comme marqueur d'aggravation (de progression) :

Au contrôle aux PEV, Sur les 72 patients suivis et contrôlés, 7 cas, soit 9.7%, ont montré une aggravation des paramètres électrophysiologiques (un allongement de la latence de l'onde P100, une diminution de l'amplitude de l'onde (N75-P100), disparition des ondes, bilatéralisation de l'atteinte).

Les 7 patients ont apporté une aggravation clinique, soit par apparition de nouveaux symptômes (survenues de nouvelles poussées et/ou une aggravation de le handicap), soit aggravation des symptômes déjà existants (aggravation de le handicap sans nouvelles poussées).

Nos résultats des contrôles aux PEV de ces patients peuvent être indicateurs d'un éventuel passage de la forme récurrente rémittente (R-R) à la forme progressive, mais l'échantillon

reste peu significatif pour une preuve irréfutable que les PEV peuvent être un élément prédictif d'une progression de la maladie.

7. Rôle des PEV comme marqueur d'amélioration clinique (évolution clinique favorable) :

Sur les 58 patients des 72 cas contrôlés et suivis sur la période de l'étude, l'amélioration des paramètres électrophysiologiques aux PEV est corrélée à une amélioration clinique.

La concordance est majeure, les PEV peuvent être un indicateur important d'une bonne évolution clinique.

8. Présentation des résultats électrophysiologiques de 06 patients de notre série :

Les figures de 107 à 136 montrent les résultats des PEV réalisés chez 06 patients de la série, avec leur contoles.

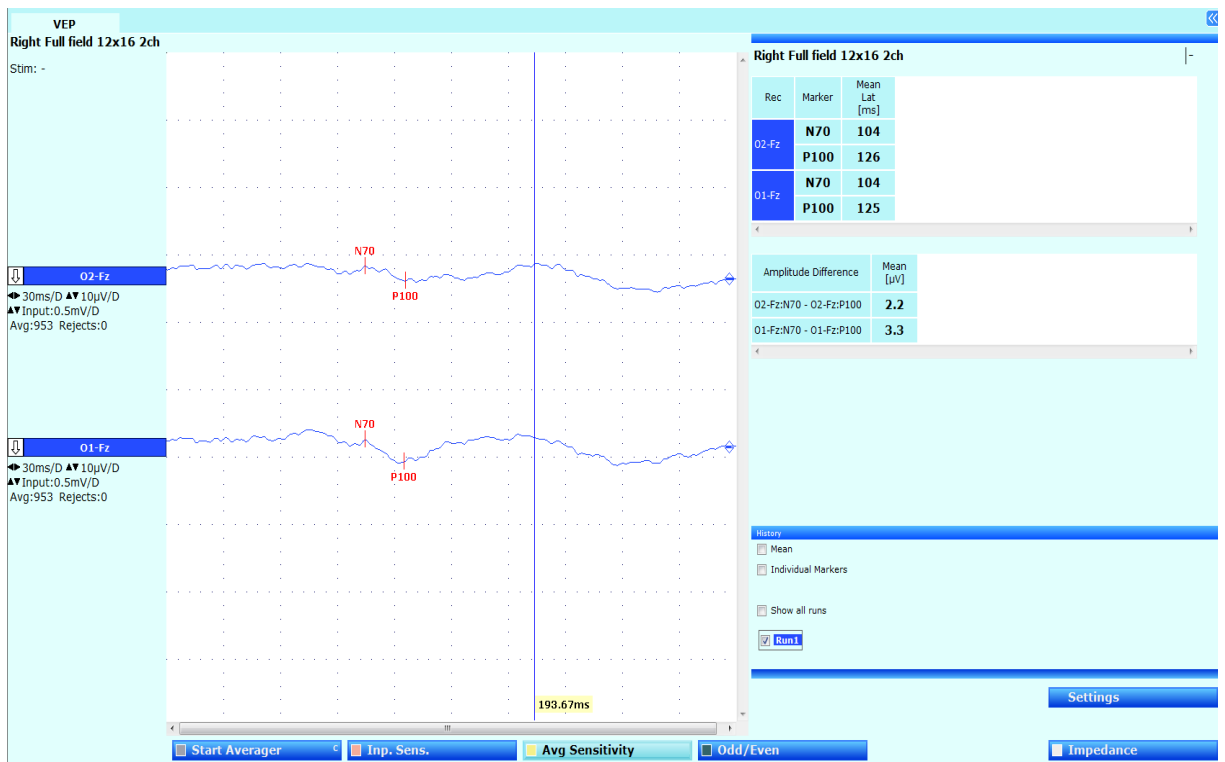


Figure 107 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (allongement des latences des ondes lors du 1^{er} enregistrement) (patient 07).

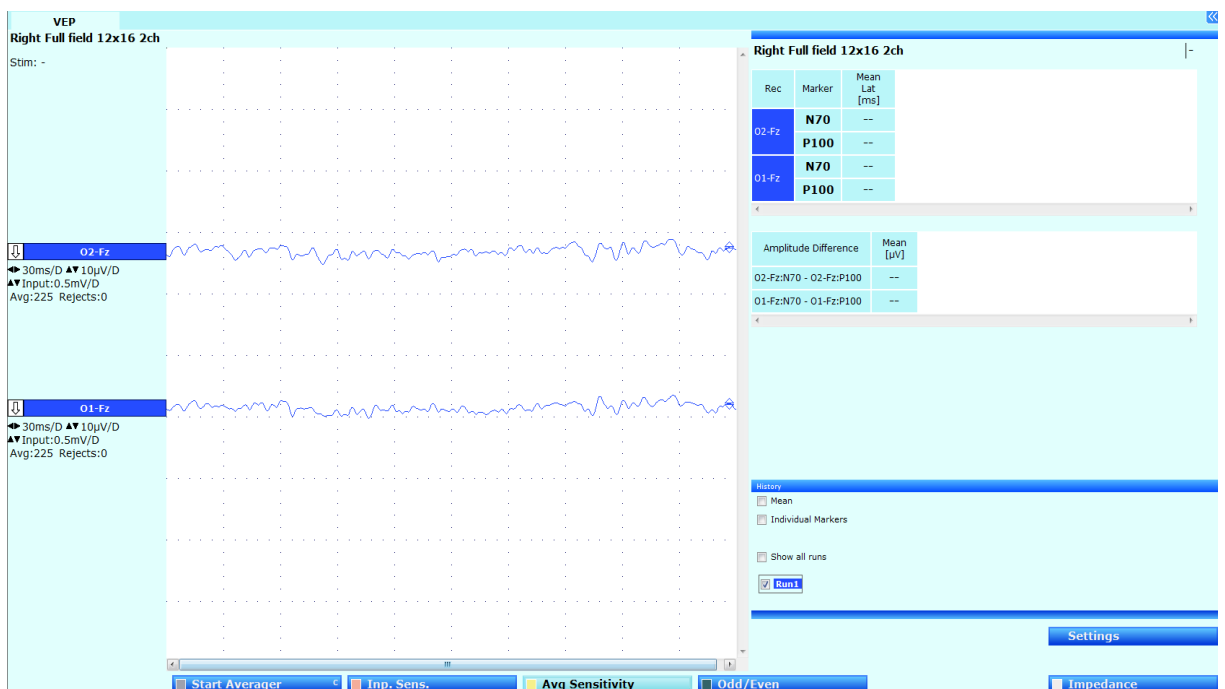


Figure 108 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (absence d'ondes lors du 1^{er} enregistrement) (patient 07).

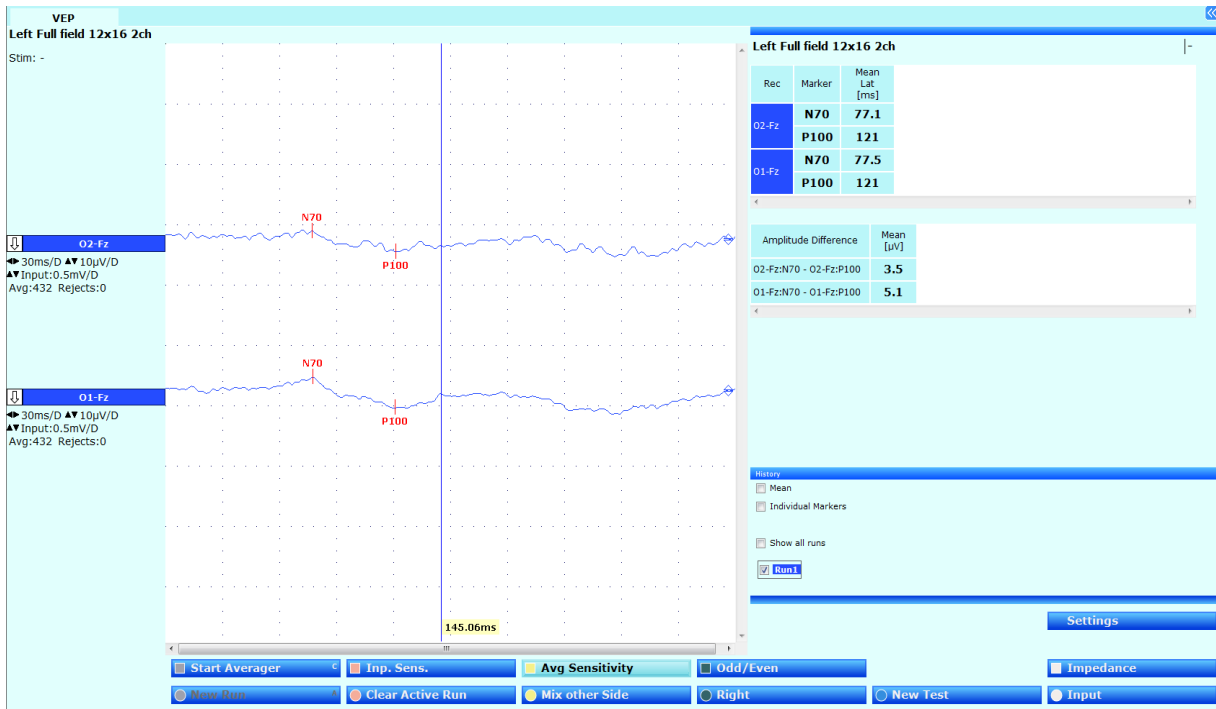


Figure 109 : PEV de contrôle (à 6 mois) du patient 07, lors de la stimulation de l'œil droit (raccourcissement des latences des ondes lors du 2^{ème} enregistrement).

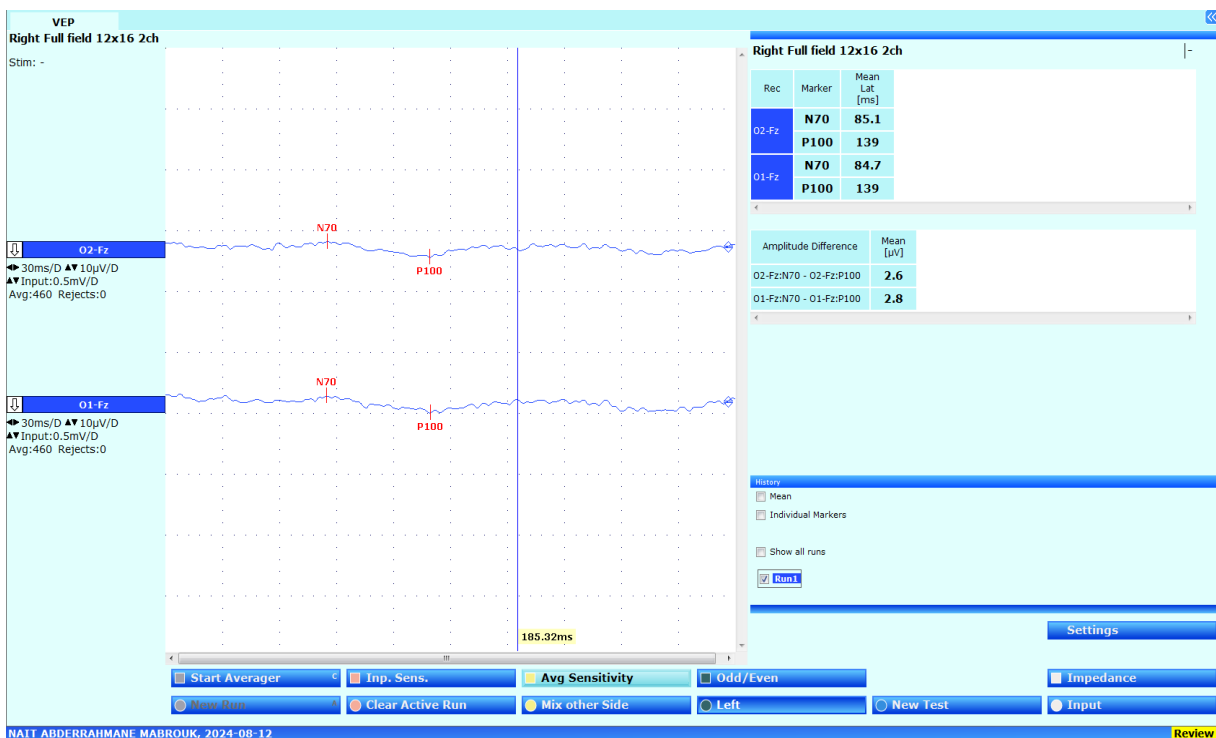


Figure 110 : PEV de contrôle (à 6 mois) du patient 07, lors de la stimulation de l'œil gauche (réapparition des ondes qui restent de latences allongées lors du 2^{ème} enregistrement).

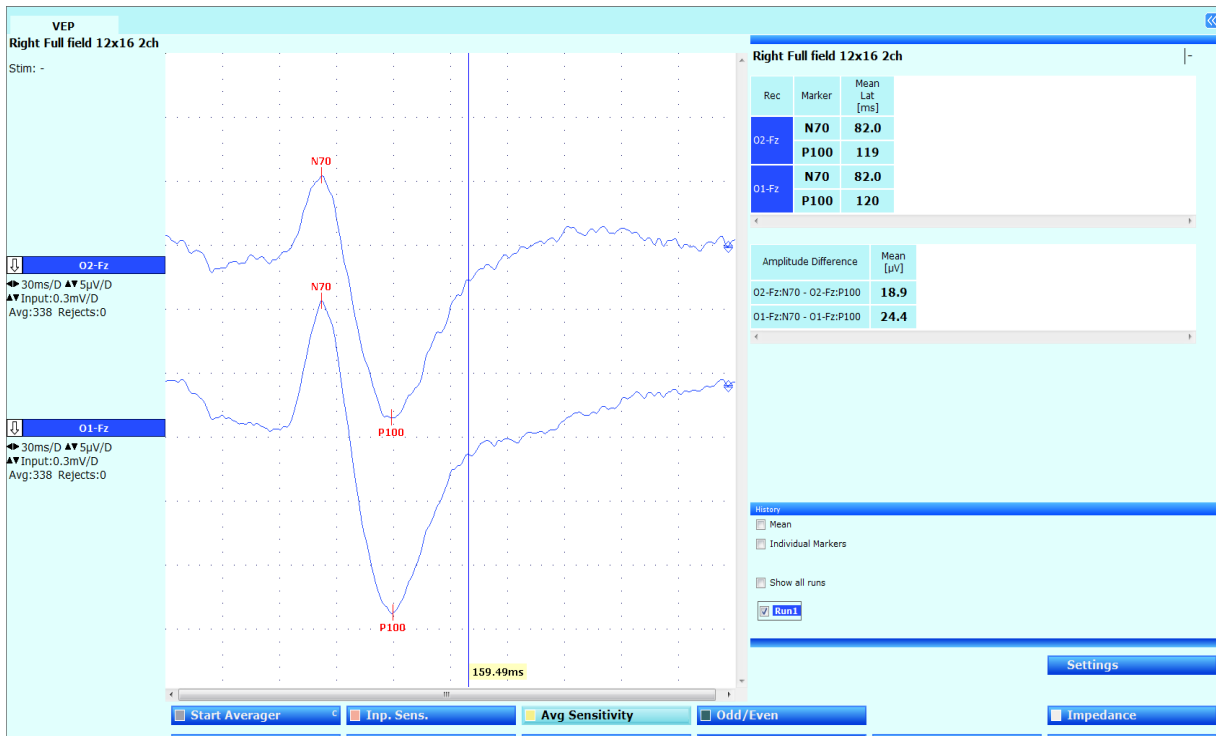


Figure 111 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (allongement des latences des ondes lors du 1^{er} enregistrement) (patient 08, 12 ans).

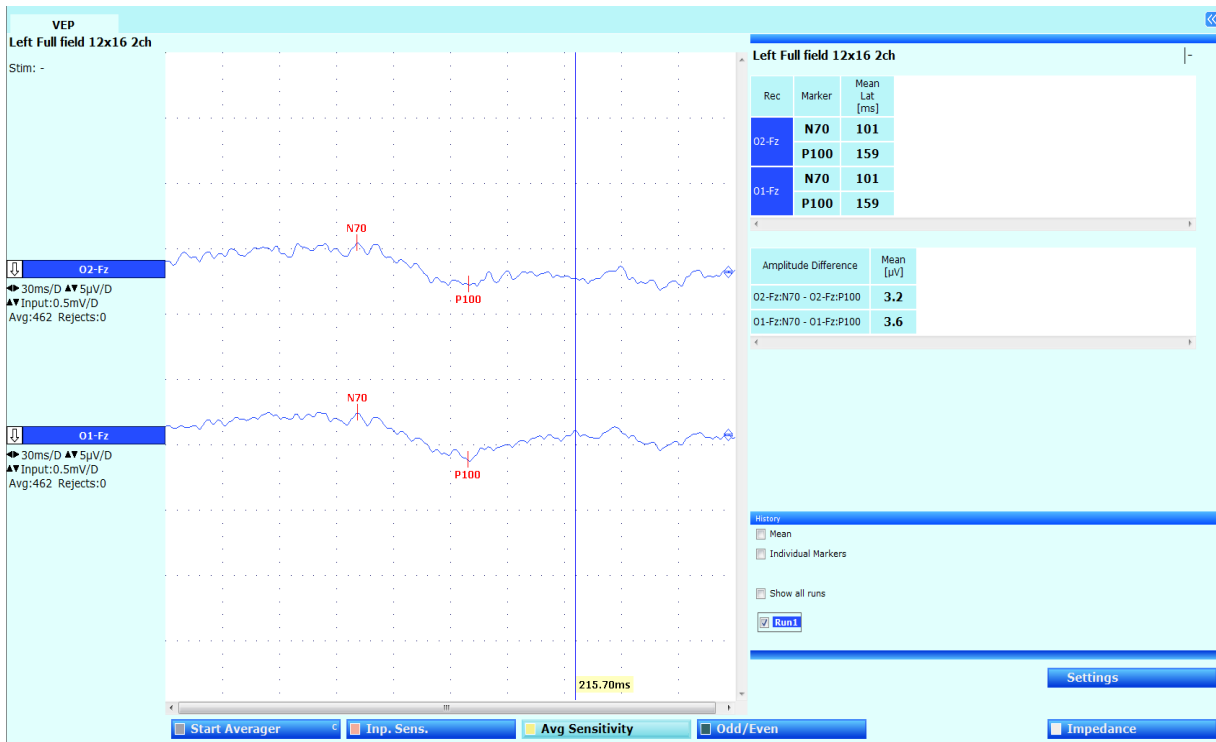


Figure 112 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (allongement des latences des ondes avec réduction de l'amplitude de l'onde N70 ou N70/P100 lors du 1^{er} enregistrement) (patient 08, 12 ans).



Figure 113 : PEV de contrôle (à 6 mois) du patient 08, lors de la stimulation de l'œil droit (raccourcissement des latences des ondes lors du 2^{ème} enregistrement).



Figure 114 : PEV de contrôle (à 6 mois) du patient 08, lors de la stimulation de l'œil gauche (raccourcissement des latences des ondes qui restent de latences allongées, et une augmentation de l'amplitude de l'onde N75 ou N70/P100 lors du 2^{ème} enregistrement).

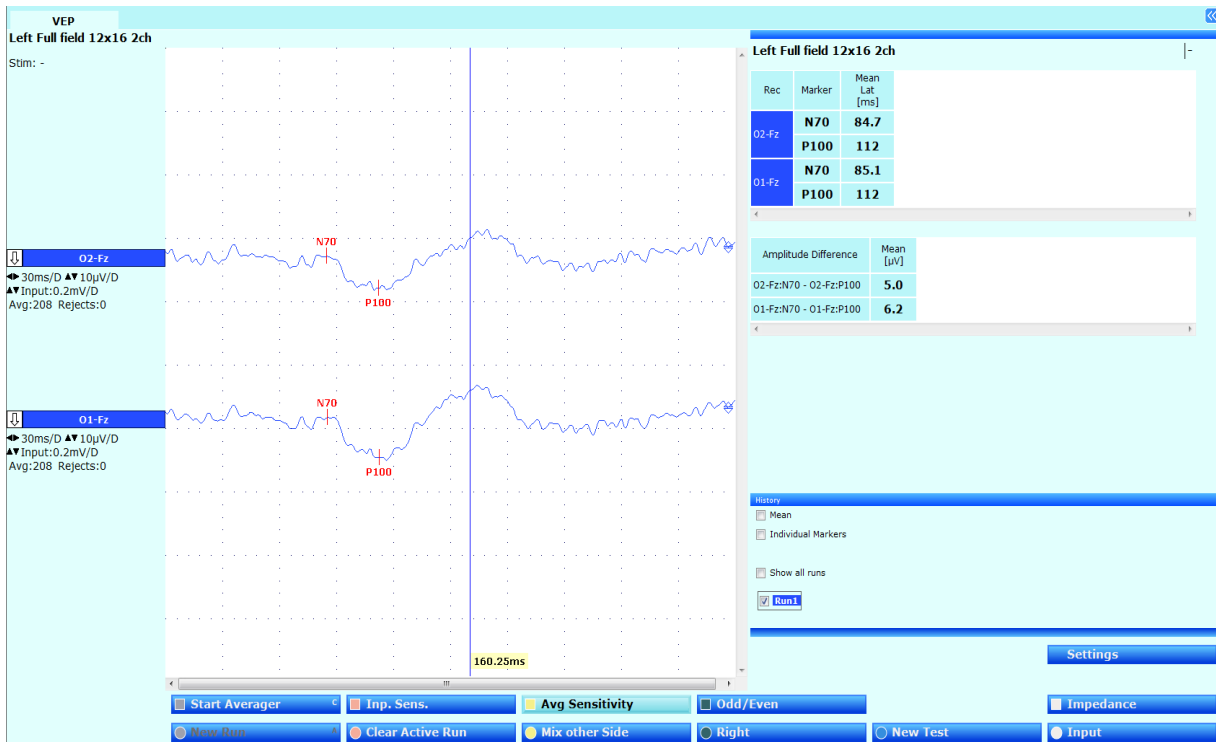


Figure 115 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (réduction de l'amplitude de l'onde N75 ou N70/P100 lors du 1^{er} enregistrement) (patient 09).

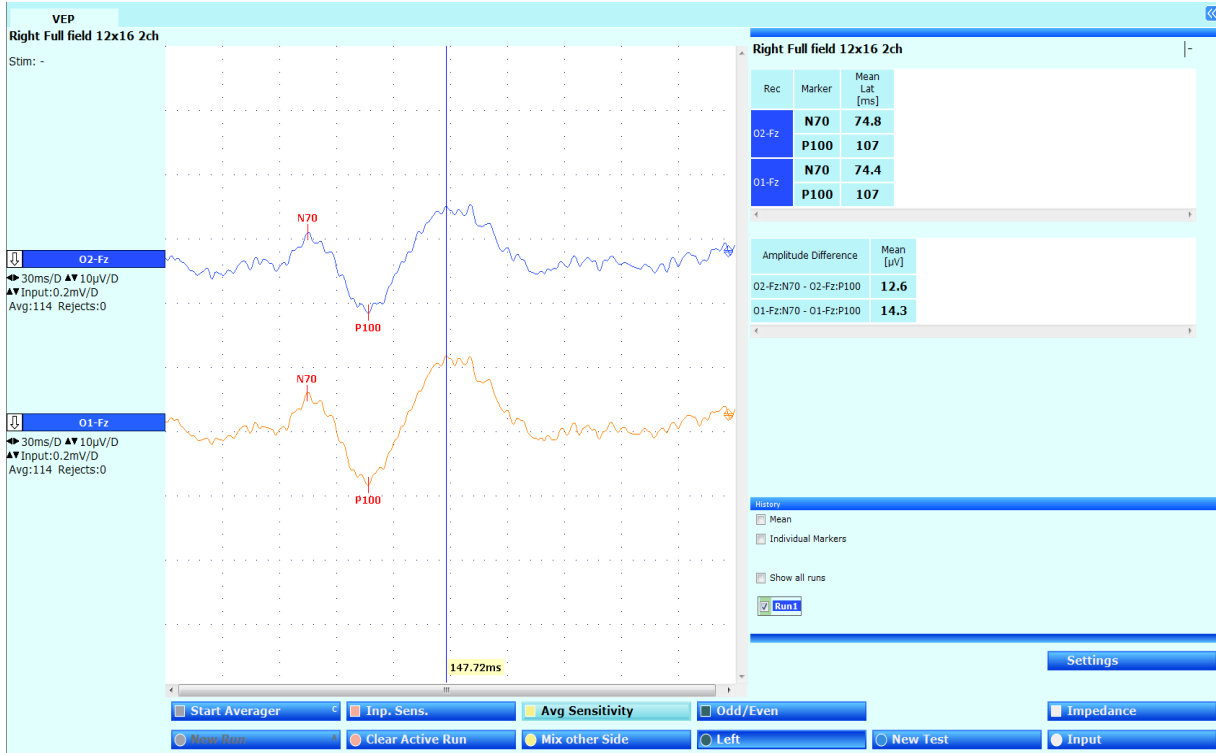


Figure 116 : PEV normaux lors de la stimulation de l'œil gauche (Les latences et l'amplitude de l'onde N75 ou N70/P100 sont normales lors du 1^{er} enregistrement) (patient 09).

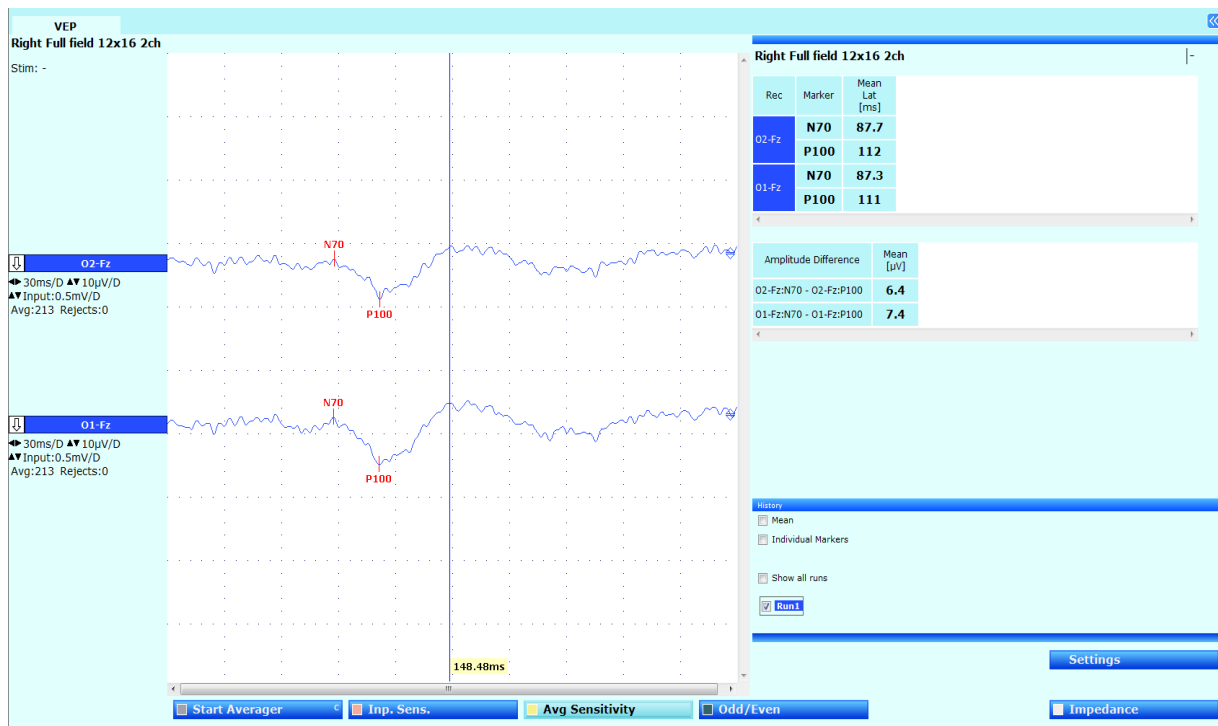


Figure 117 : PEV de contrôle (à 33 mois) du patient 09, lors de la stimulation de l'œil droit (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 2^{ème} enregistrement).

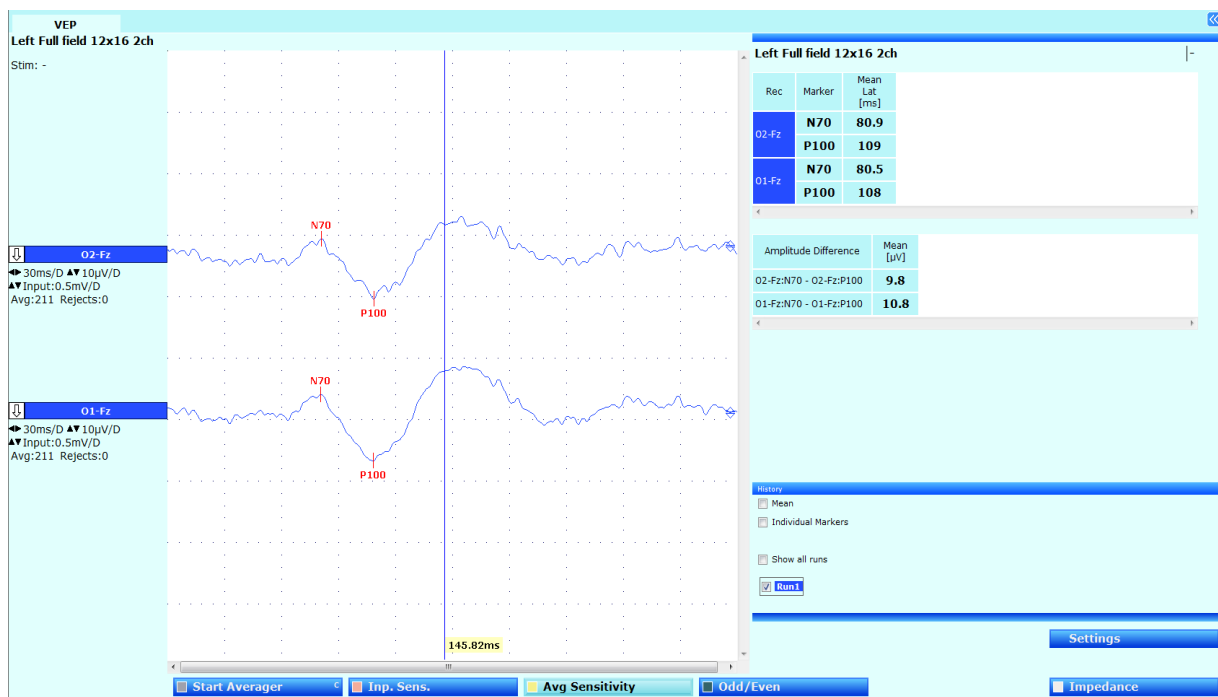


Figure 118 : PEV de contrôle (à 33 mois) du patient 09, lors de la stimulation de l'œil gauche (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 2^{ème} enregistrement).

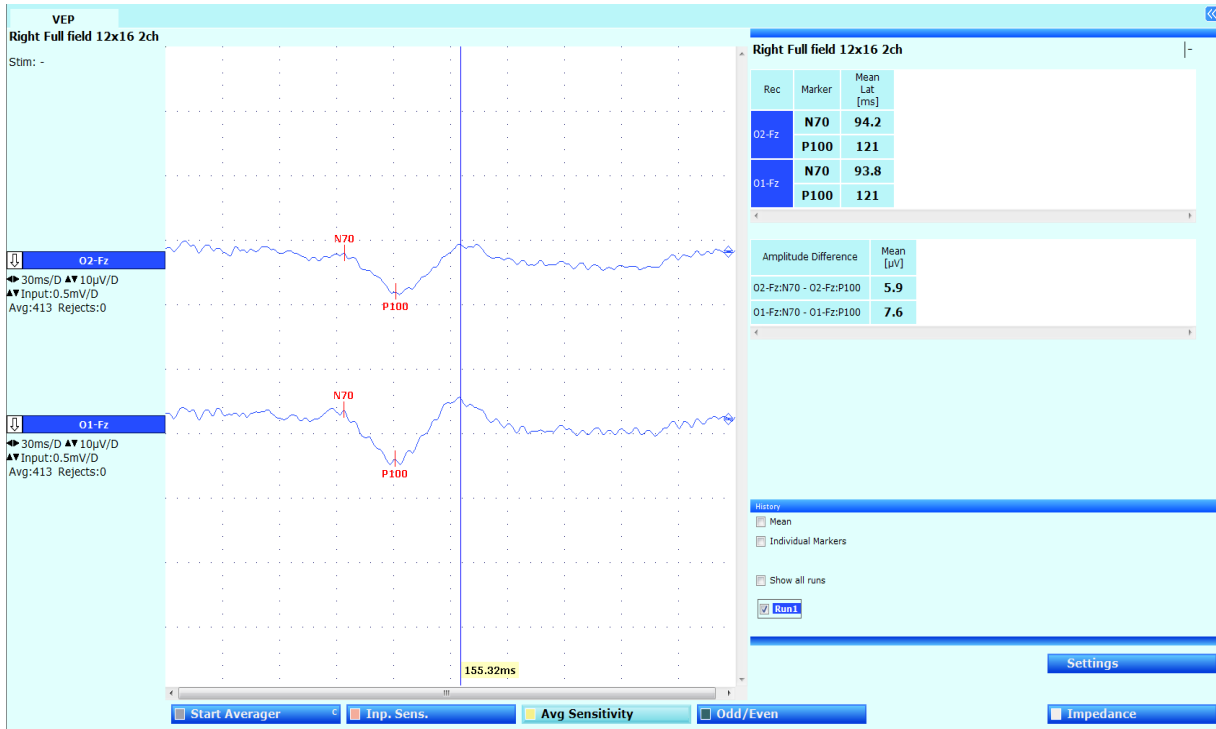


Figure 119 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (allongement des latences des ondes lors du 1^{er} enregistrement) (patient 10).

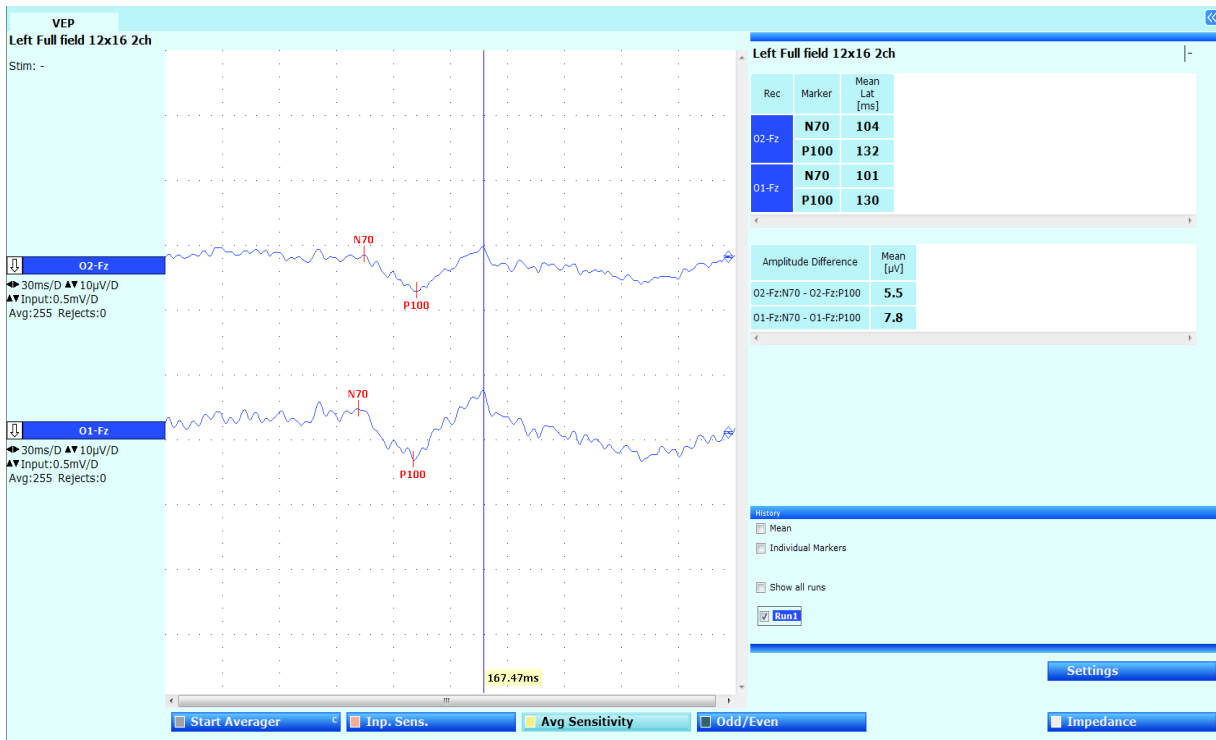


Figure 120 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (allongement des latences des ondes lors du 1^{er} enregistrement) (patient 10).

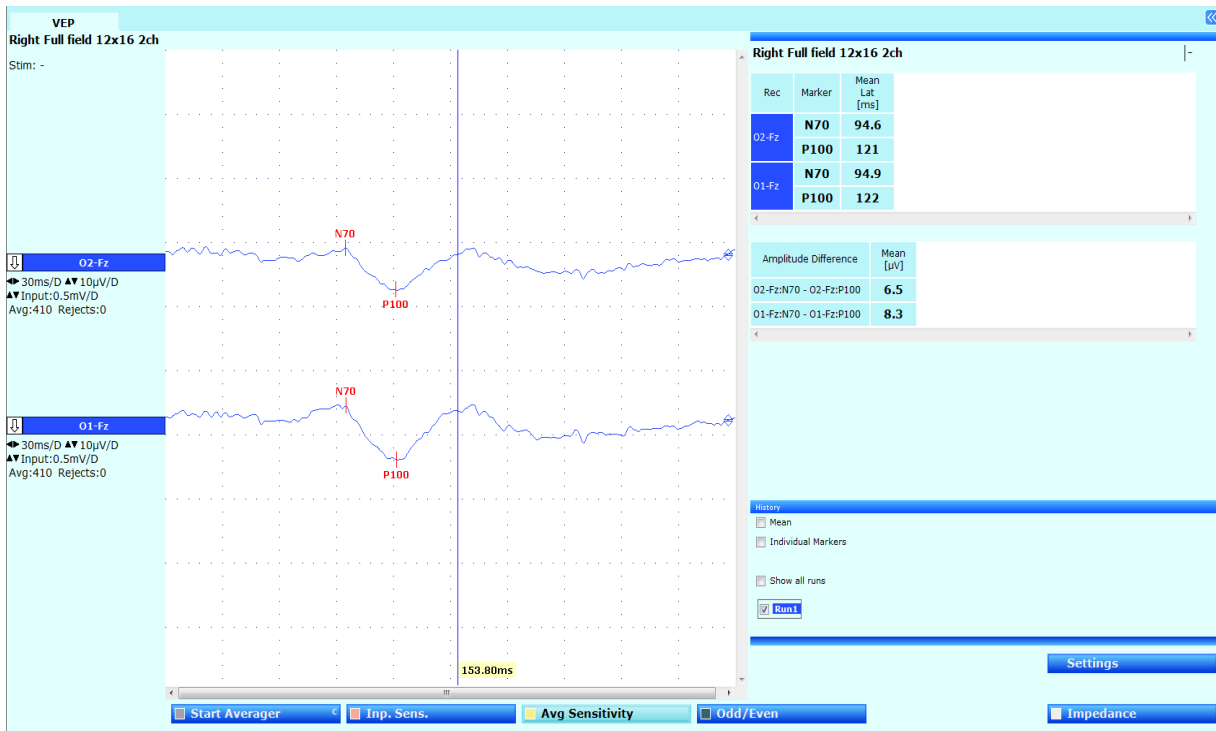


Figure 121 : PEV de contrôle (à 5 mois) du patient 10, lors de la stimulation de l'œil droit (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 2^{ème} enregistrement).

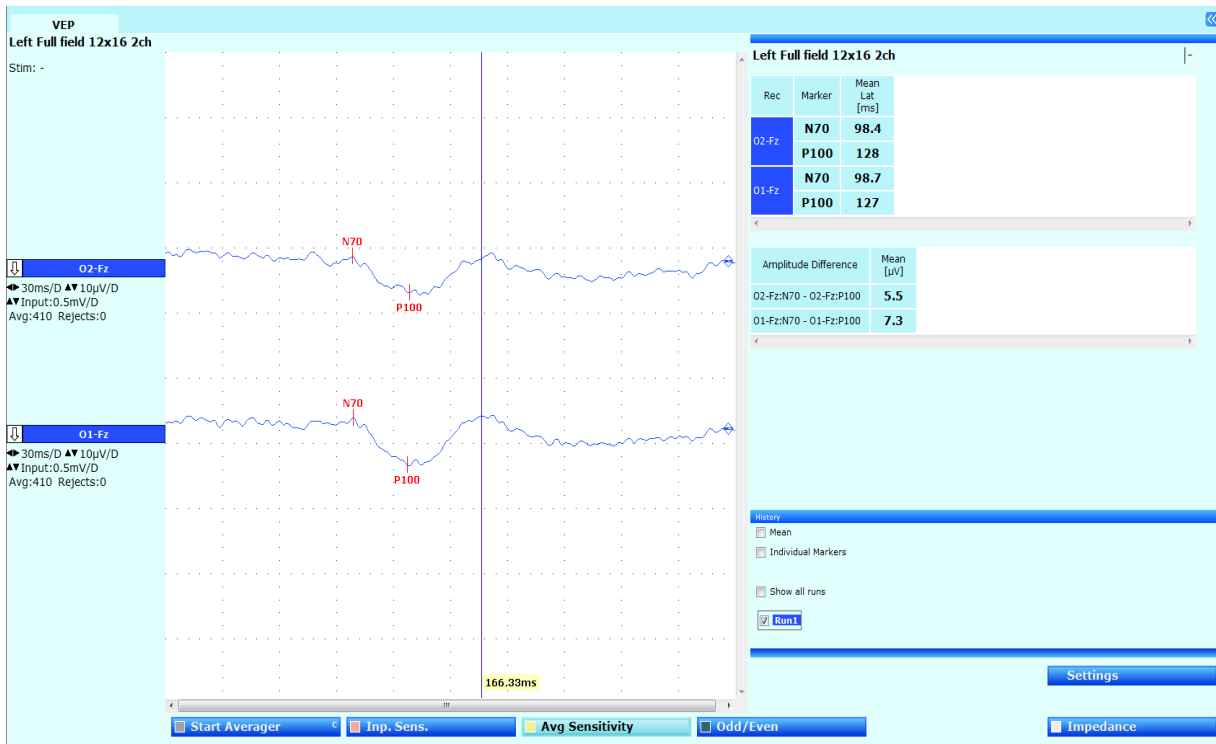


Figure 122 : PEV de contrôle (à 5 mois) du patient 10, lors de la stimulation de l'œil gauche (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 2^{ème} enregistrement).

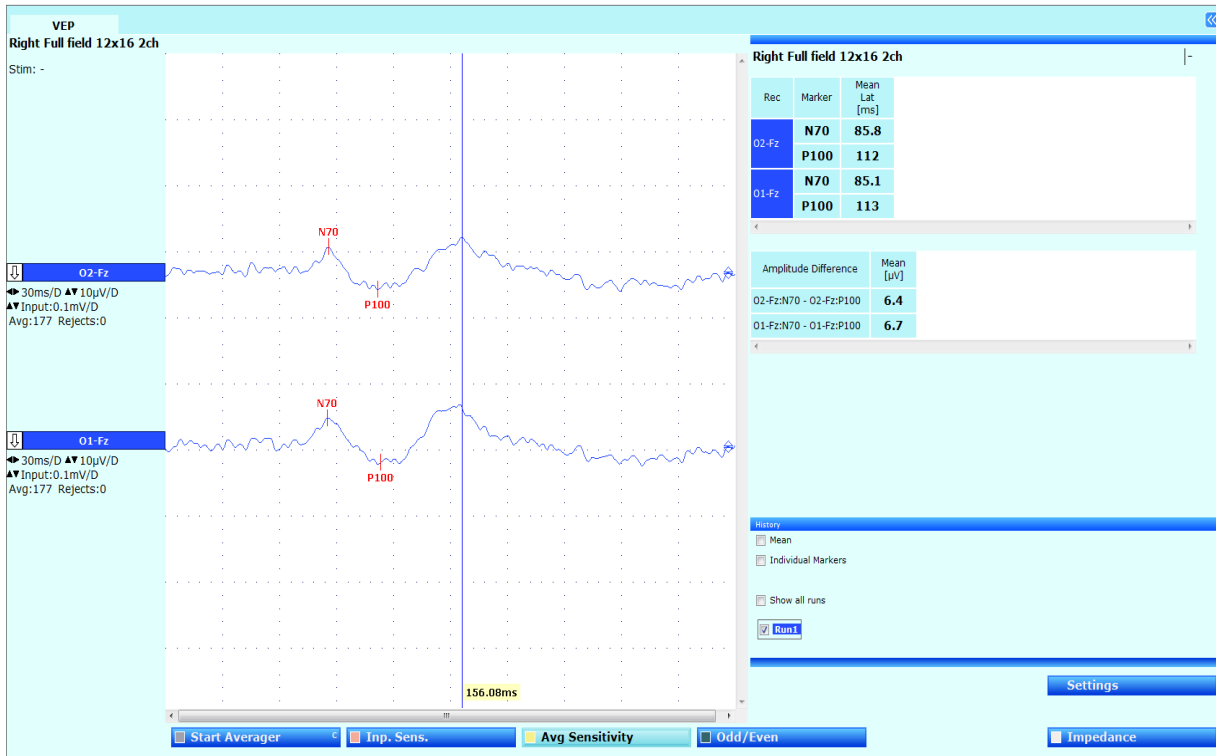


Figure 123 : PEV normaux lors de la stimulation de l'œil droit (Les latences et l'amplitude de l'onde N75 ou N70/P100 sont normales lors du 1^{er} enregistrement) (patient 11).

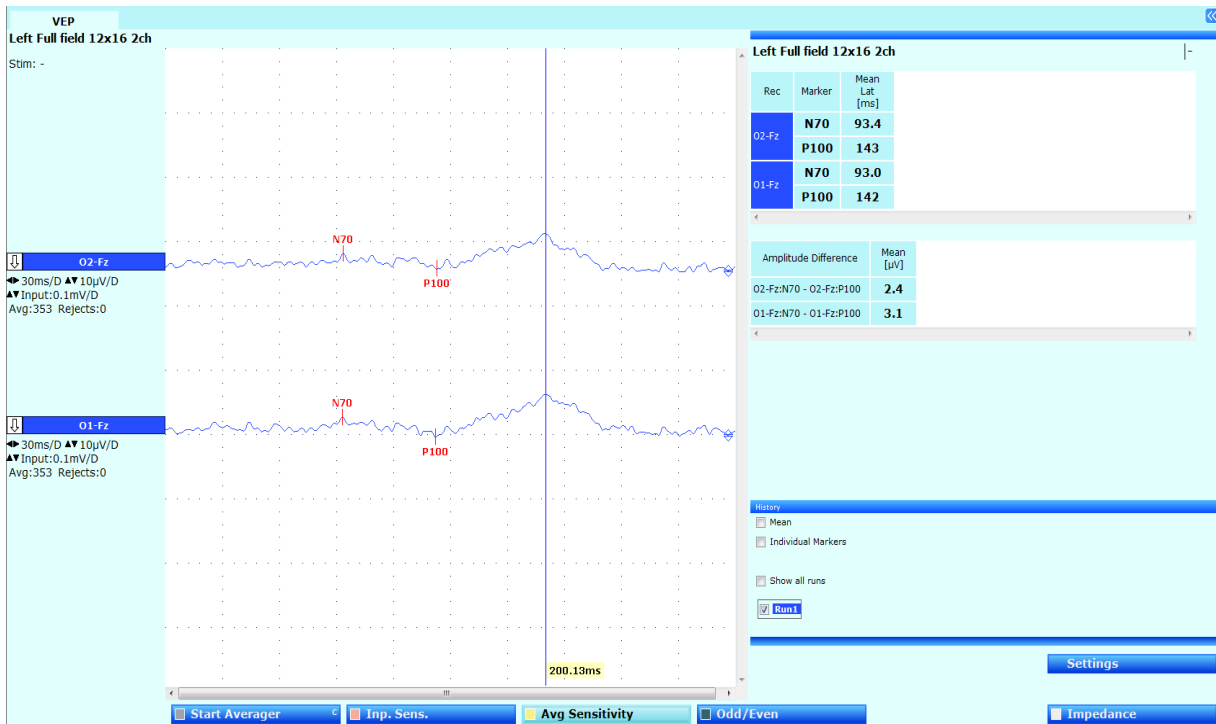


Figure 124 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (allongement des latences des ondes avec réduction de l'amplitude de l'onde N75 ou N70/P100 lors du 1^{er} enregistrement) (patient 11).

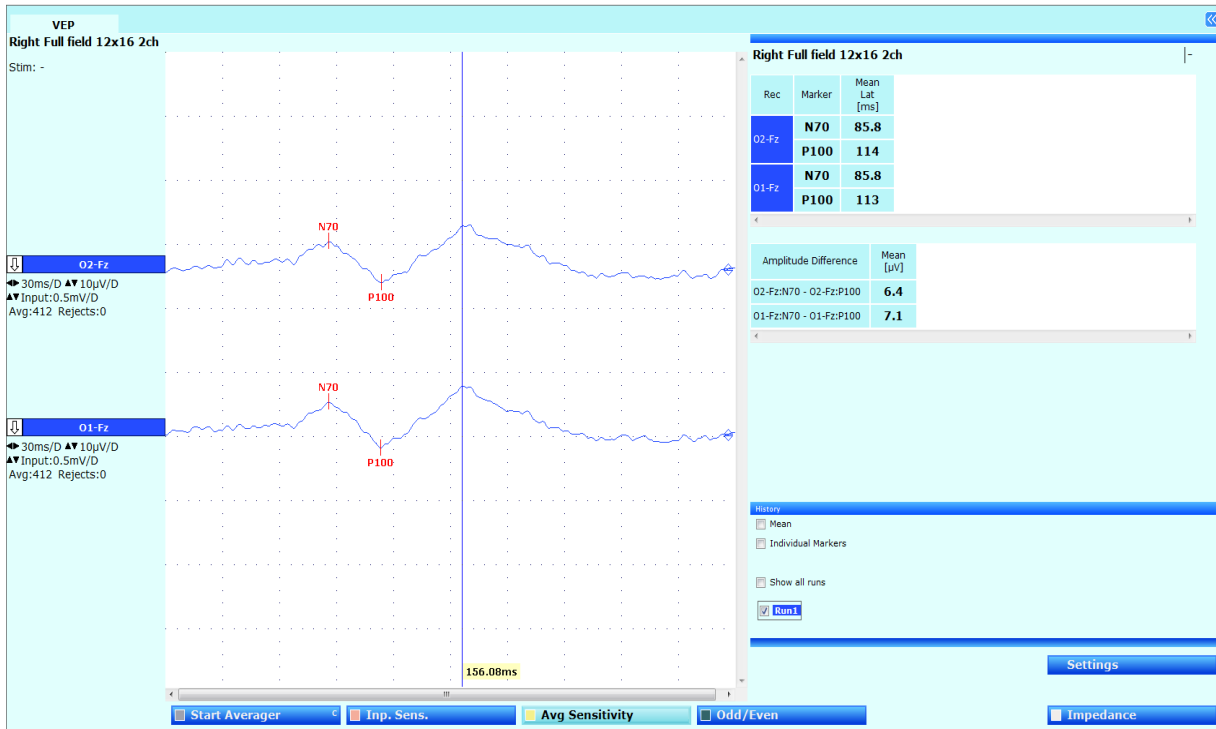


Figure 125 : PEV de contrôle (à 2 ans et demi) du patient 11, lors de la stimulation de l'œil droit (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 2^{ème} enregistrement, les paramètres sont normaux).

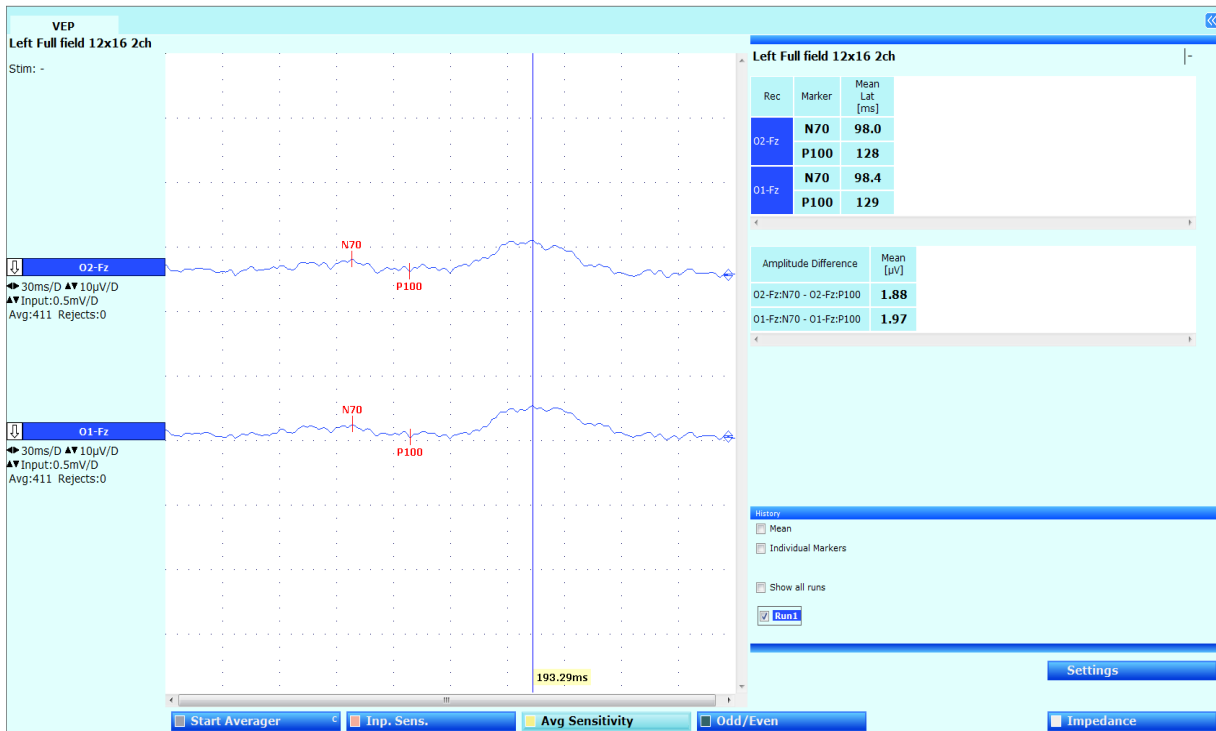


Figure 126 : PEV de contrôle (à 2 ans et demi) du patient 11, lors de la stimulation de l'œil gauche (aggravation des paramètres électrophysiologiques lors du 2^{ème} enregistrement, réduction de l'amplitude de l'onde N75 ou N70/P100).

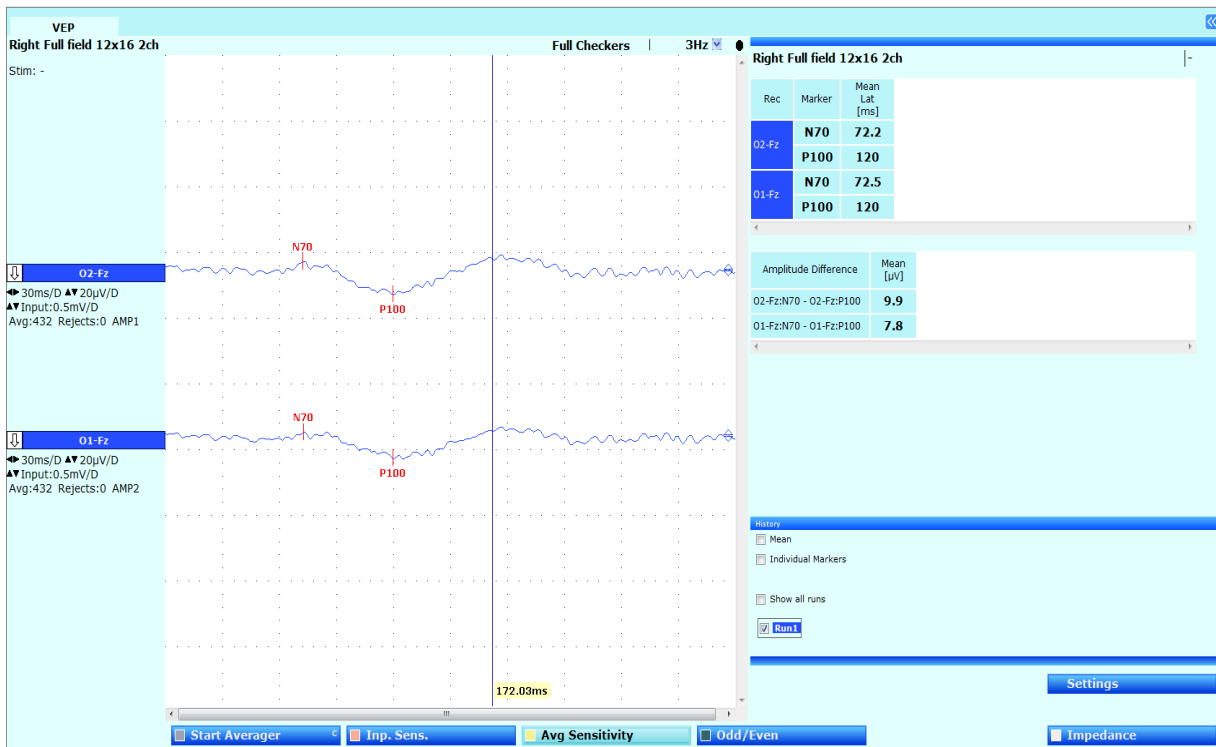


Figure 127 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil droit (discret allongement des latences des ondes lors du 1^{er} enregistrement) (patient 12).

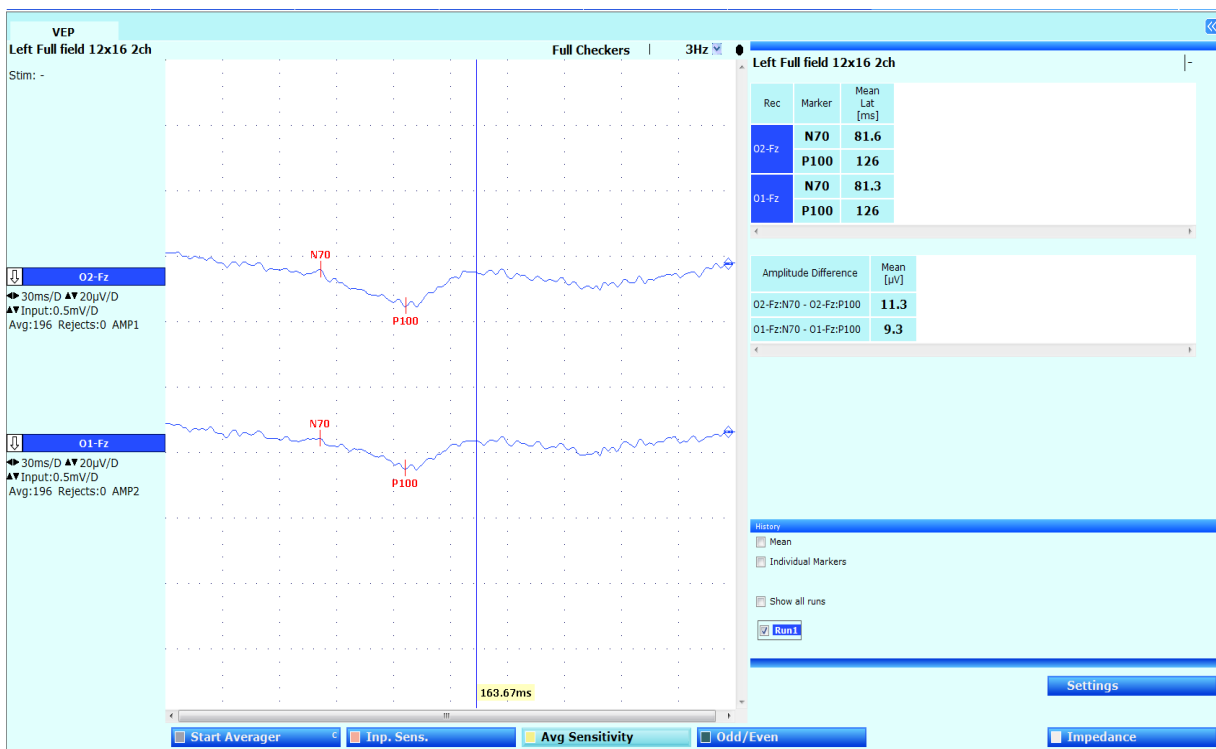


Figure 128 : PEV altérés lors de la stimulation de l'œil gauche (allongement des latences des ondes lors du 1^{er} enregistrement) (patient 12).

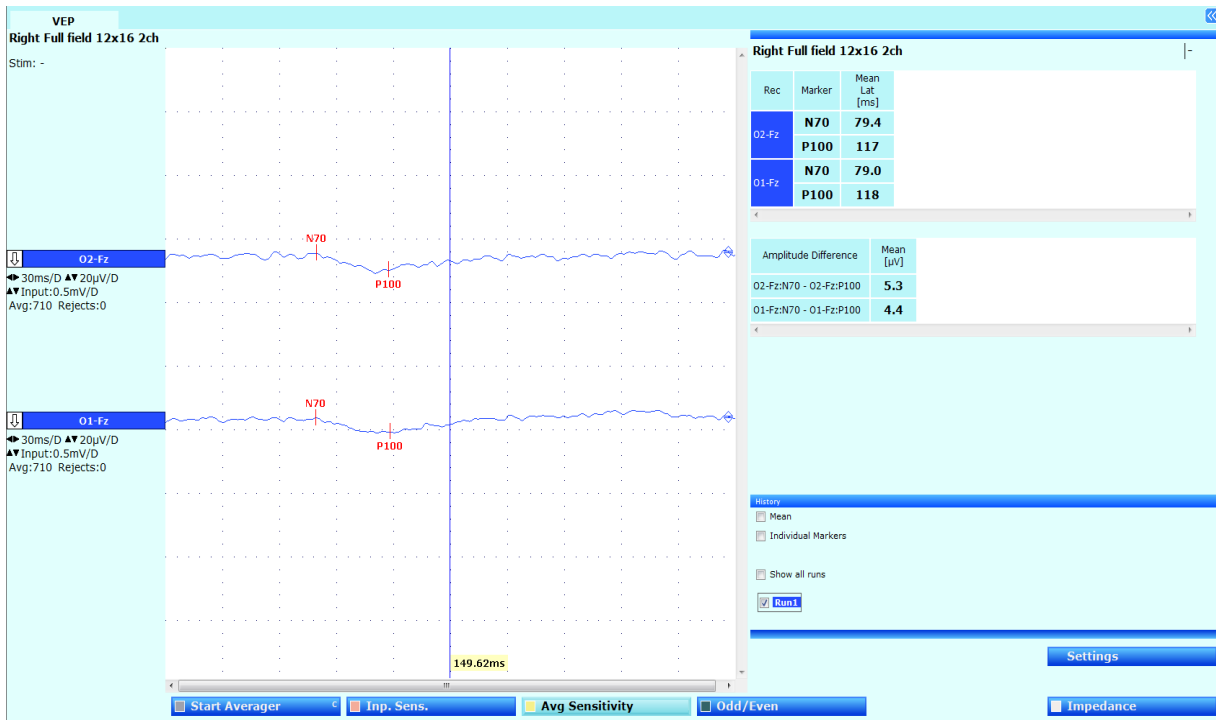


Figure 129 : PEV de contrôle (à 1 année) du patient 12, lors de la stimulation de l'œil droit (aggravation des paramètres électrophysiologiques lors du 2^{ème} enregistrement, réduction de l'amplitude de l'onde N75 ou N70/P100).

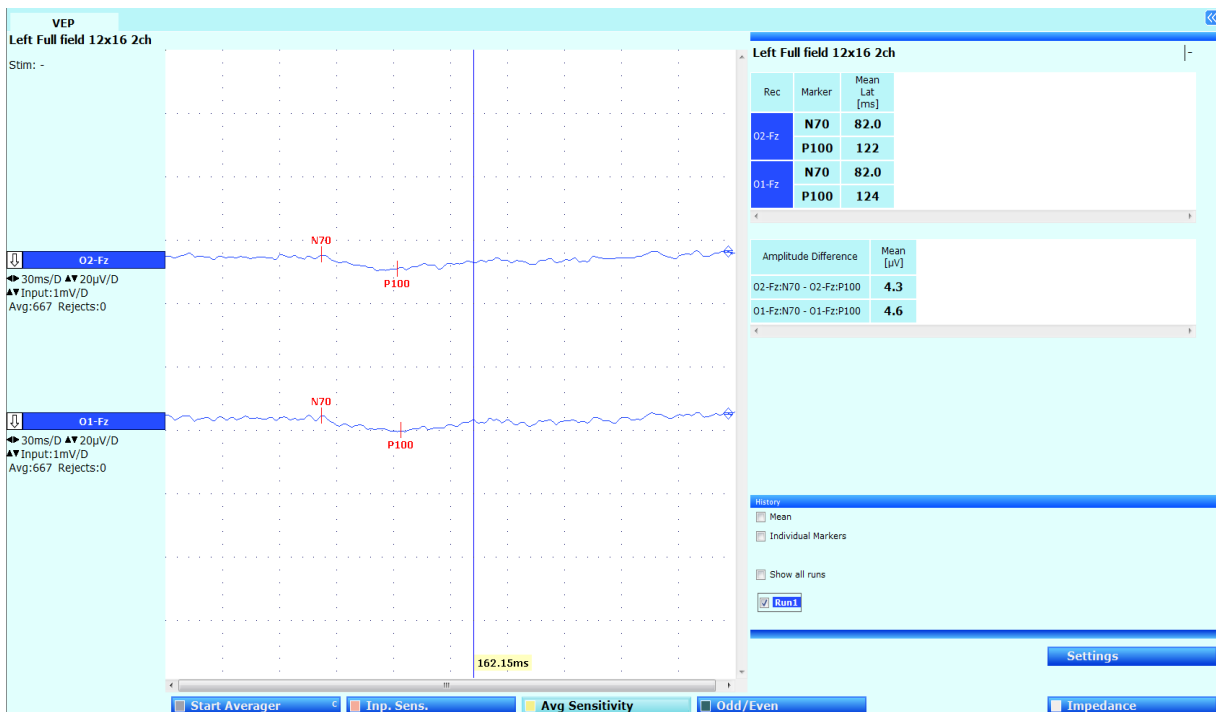


Figure 130 : PEV de contrôle (à 1 année) du patient 12, lors de la stimulation de l'œil gauche (aggravation des paramètres électrophysiologiques lors du 2^{ème} enregistrement, réduction de l'amplitude de l'onde N75 ou N70-P100).

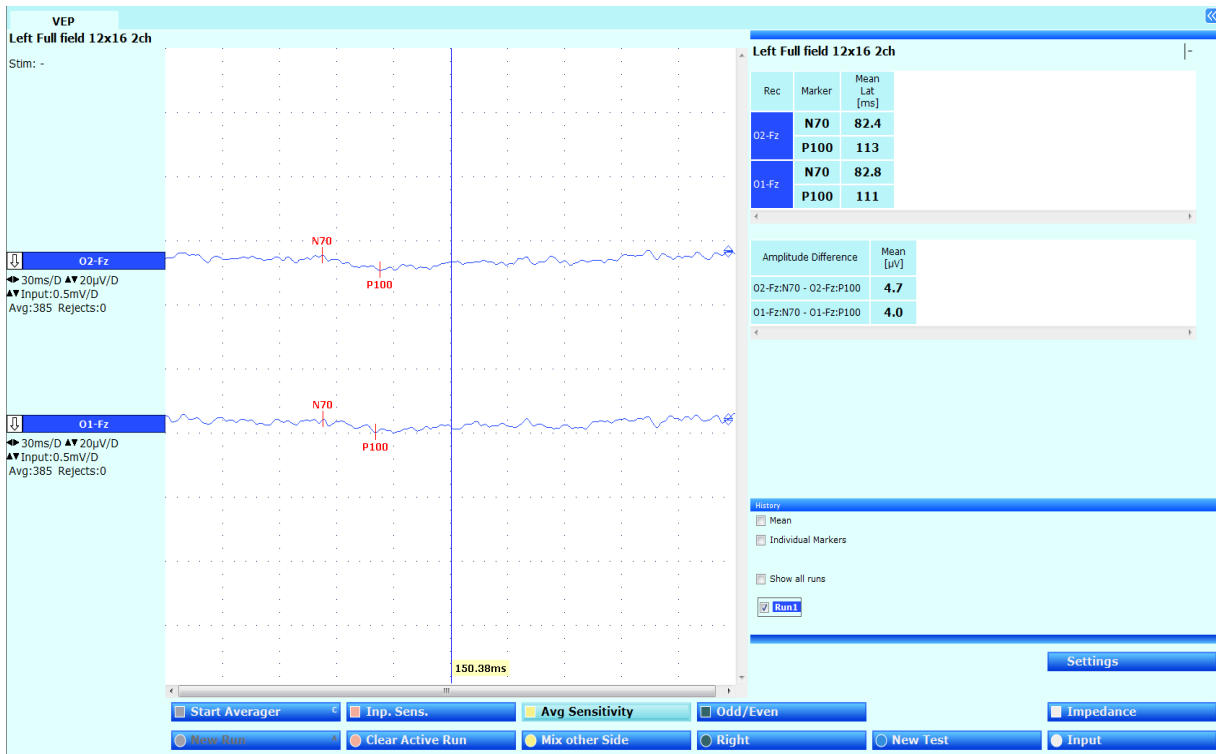


Figure 131 : PEV de contrôle à 3 mois du 2^{ème} enregistrement du patient 12, lors de la stimulation de l'œil droit (un discret raccourcissement des latences des ondes lors du 3^{ème} enregistrement, avec conservation de l'amplitude de l'onde N75 ou N70/P100).

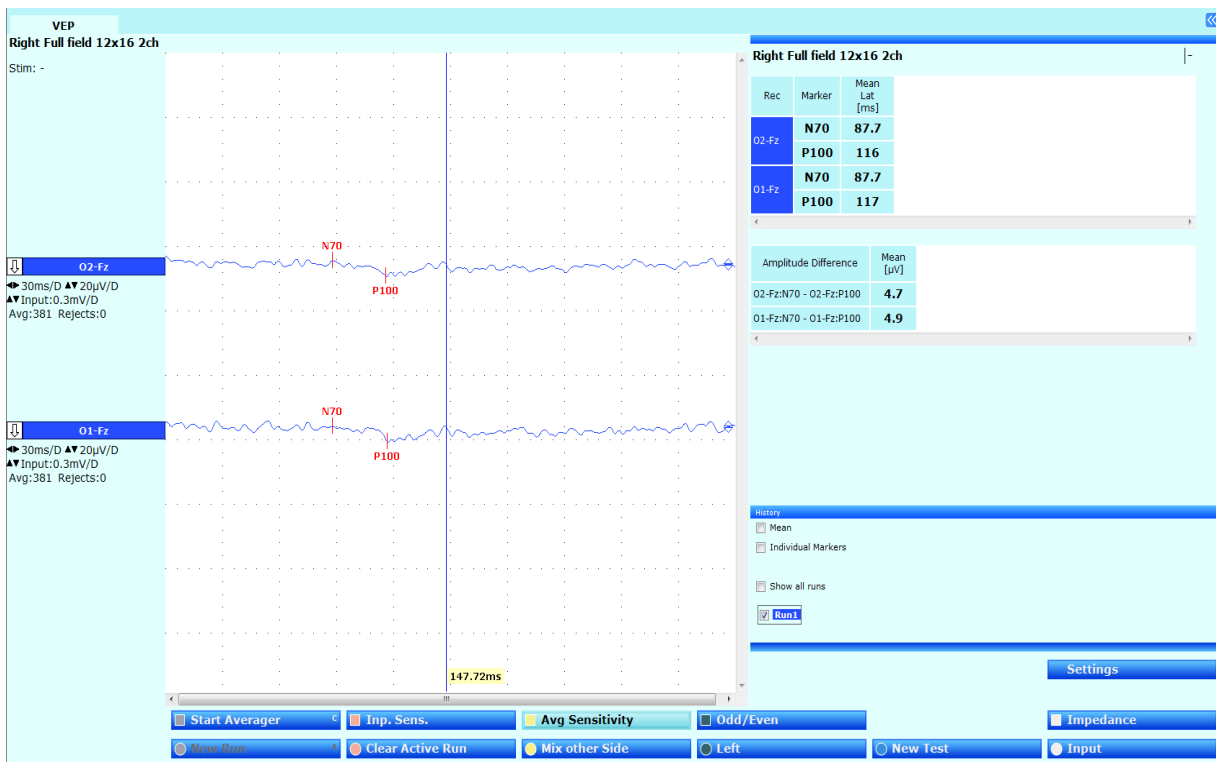


Figure 132 : PEV de contrôle à 3 mois du 2^{ème} enregistrement du patient 12, lors de la stimulation de l'œil gauche (un raccourcissement des latences des ondes lors du 3^{ème} enregistrement, avec conservation de l'amplitude de l'onde N75 ou N70/P100).

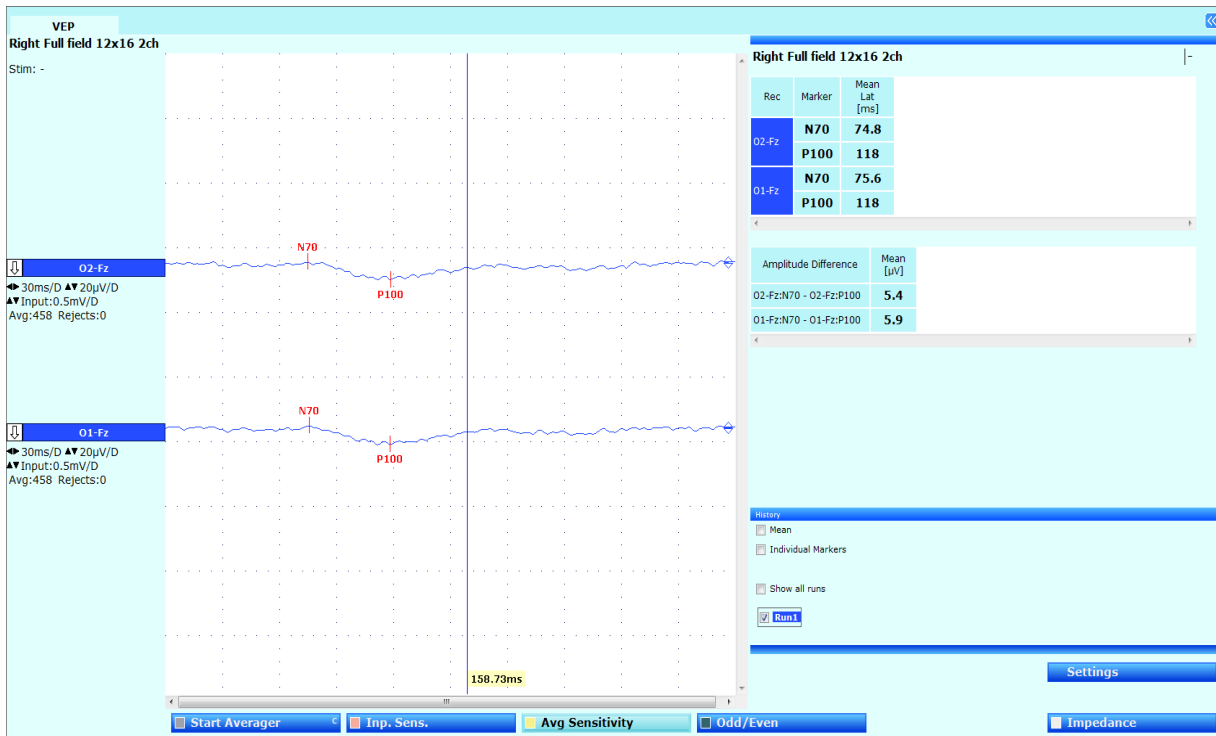


Figure 133 : PEV de contrôle à 1 mois du 3^{ème} enregistrement du patient 12, lors de la stimulation de l'œil droit (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 4^{ème} enregistrement).

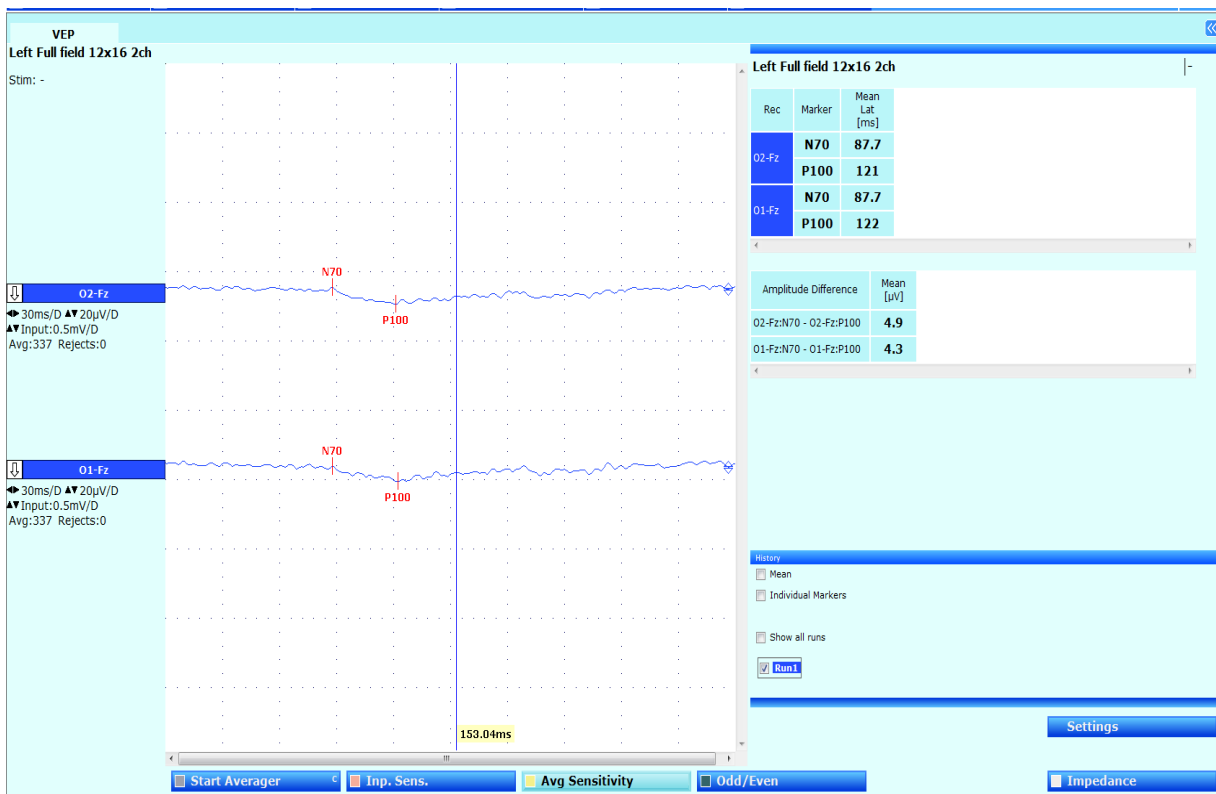


Figure 134 : PEV de contrôle à 1 mois du 3^{ème} enregistrement du patient 12, lors de la stimulation de l'œil gauche (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 4^{ème} enregistrement).

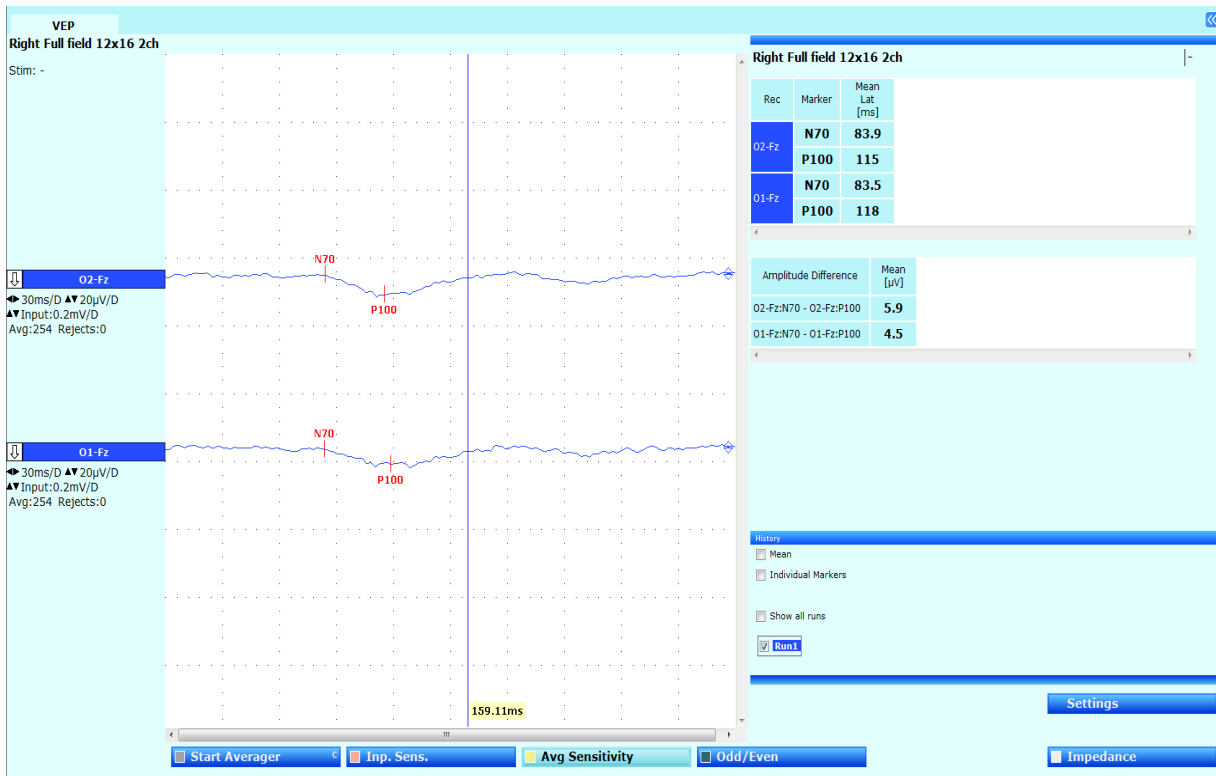


Figure 135 : PEV de contrôle à 1 mois du 4^{ème} enregistrement du patient 12, lors de la stimulation de l'œil droit (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 5^{ème} enregistrement).

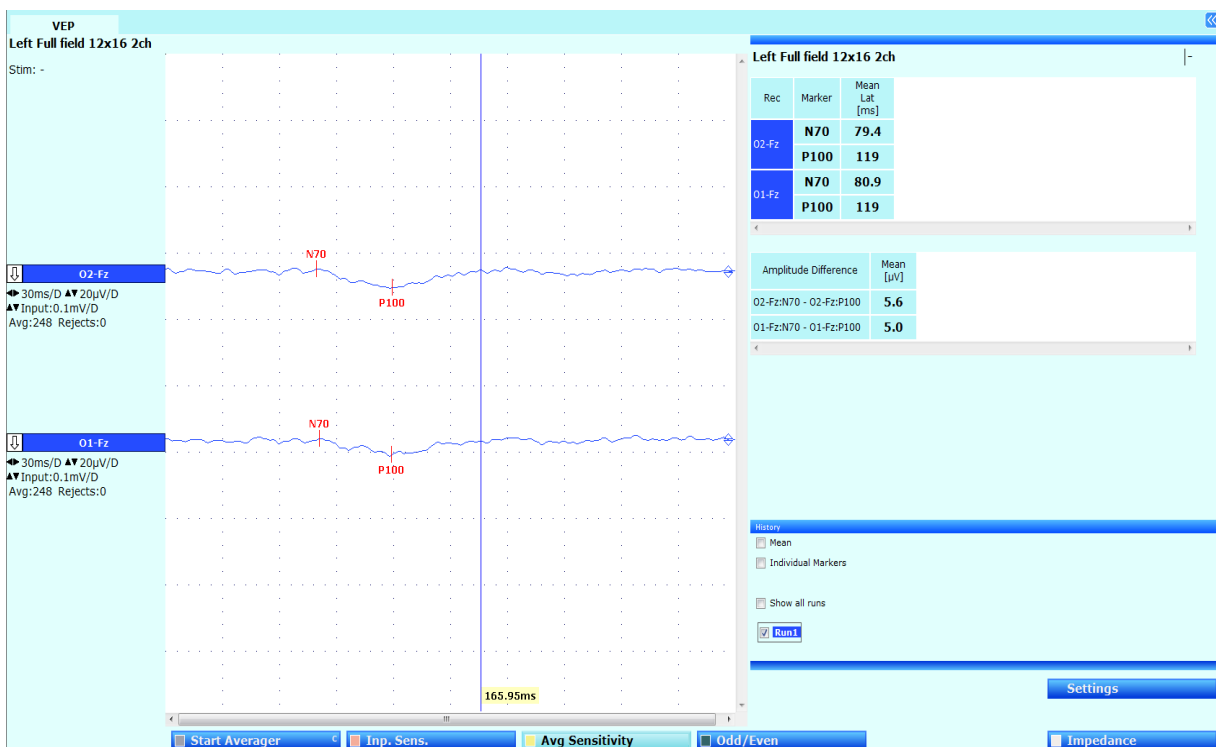


Figure 136 : PEV de contrôle à 1 mois du 4^{ème} enregistrement du patient 12, lors de la stimulation de l'œil gauche (stabilisation des paramètres électrophysiologiques lors du 5^{ème} enregistrement).

XIII. DISCUSSION :

Dès les premières descriptions de Sainte-Lidwine de Schiedam (1380-1433) et d'Auguste d'Este (1822 et 1848) à la description pathologique de Cruveilhier (1829-1842) en 1835, et de Robert Carswell (1793–1857) en 1838, la sclérose en plaques a connu une évolution spectaculaire tant sur le plan diagnostique que pronostique, au cours des dernières décennies.

L'étude clinique et pathologique de la sclérose en plaques (SEP) a commencé depuis les travaux de Jean-Martin Charcot et de son collègue Alfred Vulpian qui, les premiers, ont apporté une description précise, à la fois sur le plan clinique et anatomique, de la maladie à partir de 1866, ce sont également eux qui ont proposé, les premiers, la dénomination de sclérose en plaques.

L'étude clinique et pathologique de la SEP vise à comprendre la maladie de point de vue des manifestations cliniques et des lésions observées au niveau du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) chez les patients atteints de SEP.

Les nouveaux critères diagnostiques de McDonald 2017 (1) (tableau 65) ont changé les démarches diagnostiques, le pronostic et le traitement de la SEP.

Les critères diagnostiques sont devenus aujourd'hui un véritable outil incluant des catégories plus élargies de patients, leur permettant un traitement très précoce et leur fournir un confort sur le long terme, et un meilleur pronostic de la maladie.

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaire au diagnostic de sclérose en plaques.
≥ 2 poussées cliniques	Aucune
Preuve clinique de ≥ 2 lésions	
≥ 2 poussées cliniques	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM
Preuve clinique d'une lésion	
1 poussée clinique	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique ou par IRM
Preuve clinique de ≥ 2 lésions	ou
	BOC spécifiques dans le LCS
1 poussée clinique	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM
Preuve clinique d'une lésion	
	ou
	BOC spécifiques dans le LCS

DIS : Dissémination dans l'espace ; **DIT** : dissémination dans le temps ; **BOC** : Bandes oligoclonales ; **LCS** : liquide cébrospinal ; **IRM** : imagerie par résonance magnétique ; **SNC** : système nerveux central. D'après [9].

Tableau 65 : Les critères diagnostiques de McDonald 2017 (révisés). Source : J Thompson 2018 (1)

Il n'existe pas d'examen biologiques ou radiologiques spécifiques de la SEP, son diagnostic repose sur plusieurs éléments: cliniques, para cliniques et évolutifs.

Les PEV ont été inclus dans les critères diagnostiques de la SEP progressive selon les critères de McDonald de 2001 (2) et dans la première révision de 2005 (3), mais pas dans les révisions suivantes de 2010 et de 2017 (4, 5).

Les critères de McDonald les plus récents incluent les PEV comme un moyen de détecter un processus de démyélinisation chez les patients présentant des symptômes d'une atteinte visuelle (4, 5) (figure 137 a, b).

Plus récemment, des experts soulignent l'intérêt majeur des PEV pour améliorer la sensibilité des critères diagnostiques de la SEP, en ajoutant, l'atteinte du nerf optique mise en évidence aux potentiels évoqués visuels ou par l'IRM comme cinquième site anatomique (figure (6)).

Proposed Revisions

- RIS is MS in specific situations
- Optic nerve as a fifth topography
- DIT is not longer needed
- Updated DIS criteria
- kFLCs as a tool for diagnosis
- Same criteria for PPMS and RMS diagnosis
- Need of paraclinical evidence to diagnose MS
- More strict features for confirming diagnosis in individuals over 50 years, or with headache disorders (including migraine), or with vascular disorders
- Addition of CVS and PRLs as optional tools for diagnosis in certain situations
- Laboratory tests (MOG-IgG Ab) for confirming diagnosis in children and adolescents



Figure 137 (a) : Revisions of the McDonald criteria. September 2024-ECTRIMS Kopenhagen. Danemark. Source: xavier montalban...2024 (6)

Optic nerve as a fifth topography

- **Optic neuritis** represents the first manifestation of MS in **25-35% of CIS patients**
- **Different rates of optic nerve involvement** have been reported in established MS patients, based on the **sequence used**, and **MS disease duration** (ranging from **72.7% to 100%** in eyes with **prior history of ON**, and from **8.8% to 72%** in **asymptomatic eyes**)
- Involvement of the optic nerve can be assessed by **MRI, VEP and OCT**
- Considerable evidence supports the minimal threshold of at least **one lesion in at least 2 out of the 5 topographies after including the optic nerve** (Brownlee WJ et al. Neurology. 2018; Vidal-Jordana A et al. Neurology. 2021; Bsteh G et al. Neurology. 2023; Vidal-Jordana A et al. Neurology. 2024).

Study population	Technique for optic nerve evaluation	Main results	
Optic nerve MRI			
Acute/subacute ON Berg et al. ²⁶	First ON episode (CIS), n = 104 (73% with abnormal brain MRI; median time since ON: 5 days)	Coronal fat-saturated T2 turbo and T1 post-Gd spin echo (1.5 T or 3.0 T) 3D FLAIR, or 2D FLAIR, or 2D STIR (1.5 T)	T2 lesion: 79.8% T1 Gd+ lesion: 7.0% Both (T2 and T1-Gd+): 69.2% T2 lesion: 80.6% in first MRI
Seelberg et al. ²⁶	First ON episode (CIS), n = 31 (80.6% with abnormal brain MRI; median time since ON: 21 days)	3D transversal STIR, and transversal T1 spin echo fat-saturated post-Gd (1.5 T)	T2 lesion: 65.8% T1 Gd+ lesion: 34.1%
Ceflina et al. ¹¹	First ON episode (CIS), n = 37 (51.4% with abnormal brain MRI; time since ON: 7 days; corticosteroids allowed)	Coronal fat-saturated T2 turbo and coronal and axial fat-saturated T1 post-Gd (1.5 T or 3.0 T)	T2 lesion: 73.9% T1 Gd+ lesion: 78.3% Any (T2 and/or T1-Gd+): 83.7% Both (T2 and T1-Gd+): 69.6%
MS patients			
Hodell et al. ²⁷	ON confirmed clinically and with VEP, can include MS patients, n = 31 (no clinical information provided)	2D coronal STIR FLAIR, 3D DIR sequence: 2D coronal and multi-planar reconstruction, axial and coronal T1 post-Gd (3.0 T) 3D sagittal DIR with coronal reconstruction (3.0 T)	3D STIR FLAIR: 84% 2D DIR coronal: 88% 3D DIR multiplanar: 95%
Saravetti et al. ²⁸	MS patients with no ON history, n = 95 (disease duration: 5.9 years); control group with other diseases, n = 50	3D DIR sequence	Asymptomatic ON lesion detection: 72% in MS patients; 0% in control group
Riederer et al. ²⁹	CIS/RIS/PPMS patients, n = 39 (53.8% with ON, might be acute); control group, n = 17	Multiplanar 3D DIR reconstruction (3.0 T)	Whole cohort: 55.9% Patients with ON history: 100% T2 lesion in ON-CIS: 100% T2 lesion in non-ON-CIS: 22.7%
London et al. ²⁷	CIS patients, n = 66 (33.3% with ON; 92.4% DIS fulfillment)	3D DIR and 3D FLAIR (3.0 T)	Whole cohort: 61.2% T2 lesion in ON eyes: 82.2% T2 lesion in non-ON eyes: 48.8%
Davison et al. ²⁷	MS patients, n = 98 (median disease duration: 11.6 years); analysis conducted at an eye level		

Vidal-Jordana et al. Mult Scler J 2024

Figure 137 (b) : Revisions of the McDonald criteria. September 2024-ECTRIMS Kopenhagen. Danemark par Angela Vidal-Jordana 2024 (7)

Dans notre étude, l'ensemble des patients se sont présentés en consultation de neurologie pour un trouble visuel, pour lequel, des PEV ont été demandés.

Un premier examen PEV a été réalisé pour l'ensemble des patients, avec des contrôles pour un meilleur suivi pour 72 patients sur 84 cas dont le diagnostic final était une SEP confirmée selon les critères de McDonald 2017 révisés (1).

La majorité des études dans le monde entier s'accordent sur l'âge moyen de survenue de la maladie, il est de 32 ans en moyenne à l'échelle mondiale (8), mais elle peut se déclarer à tout âge.

L'âge médian de survenue de la maladie est de 28 à 30 ans (9, 10, 11). Un pic d'incidence se situe entre 25 et 35 ans (12).

Une étude américaine a comparé les caractéristiques cliniques de la SEP chez les patients asiatiques à celles des patients blancs dans un centre du nord-est des États-Unis et a divisé les patients asiatiques en fonction de leur statut d'immigrant.

L'étude était transversale, monocentrique, réalisée en analysant les données démographiques et cliniques de 6918 patients (6799 Blancs, 119 Asiatiques). La cohorte asiatique a été classée selon le lieu de naissance.

Les données démographiques étaient globalement similaires entre les deux groupes. Les principaux résultats cliniques incluent un âge plus jeune à l'apparition des symptômes (31,1 ans contre 34,5 ans) et au diagnostic (33,2 ans contre 37,6 ans) chez les patients asiatiques par rapport aux patients blancs (13).

Dans une autre étude iranienne, sur 6802 patients (75,1 % femmes, 24,9 % d'hommes) inclus dans une étude sur les Facteurs de risque affectant l'âge d'apparition de la maladie chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques. L'âge moyen au début de la maladie était de $28,61 \pm 6,5$ ans et l'âge moyen au diagnostic était de $29,61 \pm 6,646$ ans (14).

Pour notre étude, l'âge moyen de survenue des premiers symptômes, et donc au premier examen PEV est de 37,91 ans ($37,91 \pm 13,3$), avec un pic entre 30 à 45 ans (44.04% des 84 sujets) correspondant aux données et aux résultats rapportés par diverses études menées à travers le monde.

Les maladies auto-immunes, surtout, du système nerveux central, et la SEP touchent d'avantage les femmes que les hommes.

Dans l'ensemble des études ayant analysé le rapport femme/homme, une prédominance féminine a été observée, avec un ratio variant de 1,1:1 à 3:1 (15, 16, 17).

Dans une étude suédoise, les données du registre suédois de la SEP (SMSreg) ont été utilisées pour analyser le rapport femmes/hommes en Suède. Ce rapport basé sur les données de toutes les sources disponibles (19510 patients) a montré une augmentation significative du rapport femmes/hommes de la SEP en Suède de 1,70 à 2,67 (18).

Le sex-ratio dans la sclérose en plaques a été étudiée dans plusieurs régions géographiques. En Europe, le sex-ratio varie de 1,1 à 3,4.

Une étude récente menée au Canada a signalé une augmentation significative, au fil du temps, du sex-ratio dans la sclérose en plaques au cours des 100 dernières années.

Une analyse du sex-ratio par année de naissance a porté sur 8834 patients (6271 femmes et 2563 hommes) nés entre 1931 et 1985. Le sex-ratio moyen était de 2,62. Aucune tendance claire n'a été observée concernant le sex-ratio par année de naissance (rho de Spearman = 0,345, $p = 0,298$, $n = 11$). Le nombre de patients analysés par année d'apparition était de 9098 entre 1946 et 2005. Le sex-ratio moyen était de 2,57. Aucun changement significatif dans le ratio femmes/hommes (rho de Spearman = -0,007, $p = 0,983$, $n = 12$) au fil du temps n'a été observé (19).

Pour notre étude, le sex ratio est de 2,5 femme/1homme, correspondant aux données des différentes études, avec une prédominance nette du sexe féminin (71% femmes contre 29% hommes sur les 84 patients diagnostiqués SEP confirmé).

Les névrites optiques sont étroitement associées à la sclérose en plaques puisqu'elles révèlent la maladie dans 25 % des cas; 30 % des patients ayant présenté une Névrite Optique Inflammatoire (NOI) inaugurale auront développé une SEP cliniquement définie cinq ans plus tard, cette proportion atteignant 50 % avec un suivi de 15 ans. Enfin, 75 % des patients suivis pour une SEP présentent une NOI au cours de leur vie (20).

Les dernières mises à jour des critères de diagnostic de la sclérose en plaques (SEP) ont inclus une catégorie diagnostique de « SEP possible ». Cependant, aucune donnée récente n'est disponible pour évaluer dans quelle mesure cette distinction aide à prédire la SEP après une névrite optique (NO) isolée (21).

Dans une étude qui visait à évaluer le risque global de développer une SEP un an après un premier épisode de névrite optique, et le risque spécifique en fonction du diagnostic initial de névrite optique isolée ou de névrite optique avec SEP possible, ils ont suivi sur un an une cohorte prospective multicentrique de patients adultes atteints de névrite optique aiguë. Cette étude a inclus 55 patients présentant une NO aiguë sans diagnostic étiologique connu. Globalement, le diagnostic final à un an était SEP (23,42 %), MOGAD (7,13 %), NMOSD (1,2 %), CRION (3,5 %), SEP possible (6,11 %), NO secondaire (3,5 %), et NO strictement isolée (12,22 %) (21).

Trois des 17 (18 %) patients présentant une NO strictement isolée et 2/8 (25 %) des patients présentant une SEP possible au départ ont évolué vers une SEP.

Tous les diagnostics secondaires de SEP ont été posés grâce à un suivi radiologique.

Ils ont conclu qu'après un an de premier épisode de NO que le taux de conversion en SEP est similaire à celui pour les patients atteints de NO strictement isolée et de SEP possible, avec une prévalence de SEP plus élevée que celle trouvée par l'Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) (21).

La névrite optique est la participation visuelle la plus fréquente de la SEP dans notre étude, l'ensemble des 230 patients reçus au niveau de notre service était pour une exploration d'un trouble visuel cliniquement mis en évidence, mais aussi infra-clinique dans le cadre d'étayer le diagnostic.

Des PEV ont été enregistrés chez les 230 patients reçus, 138 cas avaient des potentiels évoqués visuels altérés (60%), 92 patients avaient des PEV sans anomalies (40%).

Sur les 138 cas, 84 sujets avaient été diagnostiqués SEP confirmée selon les critères de McDonald 2017 révisés (1), soit 69.9% des patients de ce groupe, 32 patients ont été diagnostiqués de Névrite Optique (NO), soit 23.2%. 03 patients diagnostiqués de l'Hypertension IntraCranienne (HIC), Myélite, MOGAD, et NMO soit 2.2%.

Comme cela a été rapporté, ces résultats renforcent l'idée que la névrite optique (NO) pourrait prédire l'apparition de la sclérose en plaques (SEP) après un épisode isolé de NO.

Dans l'ensemble des études qui ont été réalisées, aucune s'est intéressée au délai nécessaire pour diagnostiquer une sclérose en plaques (SEP), NMOSD ou MOGAD suite à l'apparition d'une névrite optique de novo (NO). Il est important de réduire le temps qui s'écoule entre l'apparition d'une NO et le diagnostic en aval, car un diagnostic précoce équivaut à un traitement précoce.

Le temps écoulé entre l'apparition d'une NO et un diagnostic ultérieur de SEP ou de MOGAD a été estimé grâce à l'analyse de données rétrospectives recueillies par l'Axon Registry de l'American Academy of Neurology (AAN) et par l'Université du Kentucky, à Lexington.

Le délai de diagnostic de la SEP/ NMOSD a été arbitrairement fixé à moins de 6 mois (précoce) ou à plus de 6 mois (tardif) après l'apparition de la NO. Les données ont été collectées entre 2007 et 2021 pour l'Axon Registry et entre 2012 et 2022 pour l'Université du Kentucky à Lexington, respectivement (22).

Sur les 4015 patients ayant présenté une NO dans l'ensemble de données de l'Axon Registry, 1069 (26,6 %) ont été diagnostiqués SEP, dont 857 (80,2 %) ont été diagnostiqués avant 6 mois (précoce) et 212 (19,8 %) ont été diagnostiqués après 6 mois (tardif) de l'apparition de la NO.

Deuxièmement, 420 sur les 4015 (10,4 %) ont reçu un diagnostic de NMOSD, dont 340 sur les 420 (80,9 %) ont reçu le diagnostic à moins de 6 mois (précoce) et 80 sur les 420 (19 %) ont été diagnostiqués après plus de 6 mois (tardif) de la NO.

Dans l'ensemble des données de l'université du Kentucky à Lexington, 90/1464 personnes (6,14 %) ont été diagnostiqués SEP; parmi elles, 69 patients (76,7 %) ont été diagnostiqués à moins de 6 mois (précoce) de l'apparition de la NO, et comprenaient un sous-groupe de 25 (27,8 %) diagnostiqués à moins de 4 semaines; 21 (23,3 %) ont été diagnostiqués à plus de 6 mois (tardif) (22).

Dans notre étude, sur les 138 cas qui ont présenté des PEV altérés, 84 nouveaux cas ont été diagnostiqués SEP confirmée, le temps qui s'est écoulé entre le premier examen PEV et le diagnostic de SEP confirmée était inférieur à 6 mois pour l'ensemble des patients et inférieur à 6 semaines pour 8 patients.

La neurophysiologie clinique occupe une place importante aussi bien diagnostique que pronostique.

L'évaluation de la fonction visuelle fait partie intégrante du diagnostic et du suivi des patients atteints de sclérose en plaques (SEP).

L'électrophysiologie visuelle, qui était auparavant un examen essentiel chez les patients dont le diagnostic de sclérose en plaques (SEP) est évoqué, a été en grande partie supplantée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la routine clinique.

Cependant, le développement des potentiels évoqués visuels multifocaux et l'avènement de thérapies de remyélinisation supposées qui peuvent être suivies avec ces techniques ont conduit à une résurgence de l'intérêt dans ce domaine.

Historiquement, les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été principalement utilisés pour étayer le diagnostic de la SEP (23) en fournissant des signes de lésions de démyélinisation dans le Système nerveux central, en particulier, sur le nerf optique (24).

En 1972, des PEV altérés ont été observés chez des patients atteints de SEP (25), des éléments qui ont fourni des preuves para-cliniques de la démyélinisation chez des patients dont les antécédents cliniques n'étaient pas suffisants pour remplir les critères de Poser pour une SEP certaine (26, 27).

Alors que l'avènement de l'IRM a transformé le diagnostic de la SEP, les PEV améliorent la sensibilité des critères diagnostiques actuels en ajoutant un site supplémentaire, le nerf optique, aux critères de dissémination dans l'espace (DIS) (28).

Les PEV n'ont pas été intégrés aux critères de McDonald de 2017, car leur inclusion affaiblit également la spécificité des critères de la sclérose en plaques (29).

Malgré l'absence de PEV dans les critères diagnostiques modernes de la SEP, certaines études ont démontré l'utilité d'une surveillance électrophysiologique longitudinale pour évaluer la progression de la maladie.

La remyélinisation est l'objectif principal de toutes les thérapeutiques dans la SEP, car elle permet de restaurer la fonction et de protéger les axones démyélinisés.

Les essais cliniques de médicaments potentiellement promoteurs de la remyélinisation reposent sur l'évaluation de résultats objectifs, valides, robustes et non invasives.

À ce jour, l'IRM n'a pas permis de fournir des résultats suffisamment sensibles et spécifiques à la remyélinisation.

Les mesures longitudinales des PEV chez les patients atteints de SEP récurrente traités par interféron bêta (30) et fingolimod (31) ont été intégrées à des modèles pronostiques permettant de prédire l'invalidité ultérieure jusqu'à 20 ans (32).

Dans notre série, l'exploration des voies visuelles par les potentiels évoqués visuels (PEV) chez l'ensemble des patients atteints de sclérose en plaques confirmée, qu'il s'agisse de cas

anciens ou récents, nous a permis d'obtenir des informations précieuses. D'une part, les PEV ont renforcé les arguments diagnostiques, facilitant ainsi un diagnostic plus rapide or, un diagnostic précoce permet une prise en charge thérapeutique également précoce. D'autre part, cette exploration a permis de détecter des atteintes infra-cliniques du nerf optique.

Les PEV présentent une plus grande sensibilité que l'IRM pour détecter les lésions des nerfs optiques; et les patients ayant des antécédents de névrite optique présentent plus fréquemment des PEV altérés que des lésions identifiables du nerf optique à l'IRM, et dans les cas des atteintes infra-clinique (33, 34).

Dans notre étude, sur les 138 patients qui ont présenté des PEV altérés, 21 cas avaient une IRM sans anomalies soit 15.22% (IRM cérébrale et médullaire sans anomalie) au premier examen PEV.

La majorité des études se sont intéressés à l'utilité des PEV dans le diagnostic d'une NO. Les études visant à déterminer si les PEV pourraient constituer un facteur pronostic sont peu nombreuses dans la littérature.

Dans une étude en 2019 dont l'objectif était d'étudier les anomalies de la NO dans la SEP récurrente rémittente et analyser les anomalies en fonction du handicap, du nombre de poussées et de l'imagerie, Il s'agissait d'une étude longitudinale descriptive et rétrospective sur des patients atteints de SEP et suivis jusqu'à 2018 (35).

Les malades sont classés SEP rémittente récurrente selon les critères de McDonald 2010 et ayant une durée de suivi minimale de 5 ans. Tous les malades inclus ont eu des Potentiels évoqués visuels (PEV) à la phase de début de la maladie. Les données cliniques, radiologiques et évolutives ont été colligées.

Au total, 84 patients inclus. Les PEV étaient altérés dans 78,6 % des cas, une atteinte démyélinisante dans 53 %, axonale dans 12 % et axono-démyélinante dans 10,8 % des cas. L'EDSS à 5 ans et la fréquence de passage à la forme secondairement progressive sont plus augmentées dans l'atteinte axonale. 42,6 % des patients avec atteinte axonale ont nécessité le passage à un traitement de 2^{ème} ligne contre 15,8 % pour l'atteinte démyélinisante.

Les formes d'emblée axonales ou axono-démyélinisantes pouvant existé à des stades précoces de la maladie sont associées à une progression rapide du handicap (35).

Dans notre étude, sur les 84 patients diagnostiqués SEP confirmée, 53 sujets ont présenté une atteinte bilatérale (63.1%), et 31 cas avaient une atteinte unilatérale (36.9%).

Parmi les sujets avec une atteinte bilatérale, 5 patients avaient présenté des PEV qui ne montraient pas d'ondes (N75, P100 et N145) individualisées des deux cotés (absence des trois ondes à leurs premiers examens PEV), donc la prédominance électrophysiologique d'un coté ou de l'autre n'était pas évidente.

Sur les 48 sujets qui ont présenté une atteinte bilatérale avec la présence des trois ondes, dans 27 cas, l'atteinte était plus marquée à Gauche (56.25%), et dans 21 cas, l'atteinte était plus marquée à Droite (43.75%).

Il n'y a pas de prédominance significative d'un côté ou de l'autre dans notre série.

Sur les 31 patients qui ont présenté une atteinte unilatérale, chez 15 cas, l'atteinte était à gauche (48.4%), et dans 16 cas, l'atteinte était à droite (51.6%).

Dans notre série, les atteintes ne présentaient pas de prédominance entre le côté droit et le côté gauche.

Sur les 84 patients diagnostiqués avec une SEP confirmée, 70 cas ont présenté une atteinte démyélinisante (83.3%), et 9 cas ont présenté une atteinte de type axonal (10.7%), en plus des 5 patients qui avaient présenté des PEV qui ne montraient pas d'ondes (N75, P100 et N145) individualisées des deux côtés (6%) d'emblée au premier examen PEV (absence des trois ondes à leurs premiers examens PEV), ce qui rend le type physiopathologique de l'atteinte est difficile à déterminer.

Sur les 70 patients qui ont présenté une atteinte démyélinisante, 46 sujets avaient une atteinte bilatérale (65.7%), et 24 cas avaient une atteinte unilatérale (34.3%).

Sur les 9 patients qui avaient une atteinte de type axonale, 2 cas ont présenté une atteinte bilatérale (22.2%), et 7 cas avaient une atteinte unilatérale (77.8%).

Des études récentes ont analysé l'effet d'inclure le nerf optique dans les critères de dissémination dans l'espace (DIS) pour le diagnostic de la sclérose en plaques (SEP) chez les patients atteints d'un syndrome cliniquement isolé (SCI).

Une étude incluant 160 patients atteints de syndrome cliniquement isolé, dont 129 atteints de névrite optique (NO) et 31 atteints d'un syndrome cliniquement isolé sans NO.

Une IRM cérébrale/médullaire a été réalisée à la consultation, puis une IRM cérébrale de contrôle a été réalisée 3 à 12 mois plus tard (36).

L'atteinte du nerf optique a été évaluée cliniquement ou avec des potentiels évoqués visuels.

Ils ont étudié la performance des critères d'une dissémination dans l'espace de McDonald 2017 et des critères d'une dissémination dans l'espace modifiés, incluant l'atteinte du nerf optique, pour le développement d'une SEP cliniquement définie après environ 15 ans.

Dans le groupe avec NO, l'inclusion de l'atteinte symptomatique du nerf optique a permis d'identifier 15 patients supplémentaires atteints d'un syndrome cliniquement isolé.

Les critères d'une dissémination dans l'espace modifiés, incluant l'atteinte du nerf optique, étaient plus sensibles (95 % contre 83 %) et plus précis (81 % contre 78 %) que les critères d'une dissémination dans l'espace de McDonald 2017, mais moins spécifiques (57 % contre 68 %) (36).

Combinés aux critères de dissémination dans le temps, les critères d'une dissémination dans l'espace modifiés sont restés plus sensibles (83 % contre 74 %) et plus précis (81 % contre 75 %), et leur spécificité était identique (77 %).

L'inclusion d'une atteinte asymptomatique du nerf optique dans la dissémination dans l'espace chez le groupe non-ON n'a pas permis d'identifier de patients supplémentaires, et la performance des critères de McDonald 2017 et des critères modifiés était identique.

L'inclusion d'une atteinte symptomatique du nerf optique dans la dissémination dans l'espace chez les patients atteints de NO a amélioré la performance globale des critères diagnostiques de la SEP (36).

Dans la présente étude, les PEV ont permis d'identifier 21 patients qui avaient une IRM sans anomalies (IRM cérébrale et médullaire) sur les 138 patients qui ont présenté des PEV altérés, (soit 15.22%), ce qui a mis en évidence une atteinte du nerf optique non identifiée à l'imagerie, soutenant ainsi les études récentes en faveur de l'inclusion du nerf optique dans les critères de dissémination dans l'espace (DIS) pour le diagnostic de la sclérose en plaques (SEP).

Le diagnostic de la SEP a énormément évolué ces dernières années, du fait de l'adoption de nouveaux critères. Ces derniers ont un impact sur le dialogue patient-médecin, les décisions, thérapeutiques, les essais cliniques et le pronostic de la SEP (37).

La remyélinisation est une cible thérapeutique essentielle dans la SEP qui restaurera la fonction et protégera les axones démyélinisés.

Les essais cliniques de médicaments présumés favorisant la remyélinisation dépendent de paramètres et de résultats valides, robustes et non invasifs (38).

Actuellement, le besoin de meilleurs « biomarqueurs », pour évaluer et suivre plus précisément les effets de la démyélinisation, de la remyélinisation et des lésions axonales associées, est un défi bien reconnu dans le domaine de la SEP.

D'où les nombreuses études sur l'inclusion des PEV comme examen essentiel dans le diagnostic et le pronostic de la SEP.

A Kopenhagen en Danemark, en September 2024, des experts ont proposé l'atteinte du nerf optique comme cinquième localisation (37).

Dans notre série, sur les 84 patients atteints de SEP confirmée avec un premier examen PEV altérés, 72 sujets ont été contrôlés par un deuxième examen PEV.

Les résultats ont montré, soit une amélioration (un raccourcissement des latences de l'onde P100, une augmentation de l'amplitude de l'onde (N75-P100), une réapparition des ondes (absentes aux premiers PEV)), soit une aggravation des paramètres électrophysiologiques (un allongement de la latences de l'onde P100, une diminution de l'amplitude de l'onde (N75-P100), une bilatéralisation de l'atteinte ou disparition des réponses), soit ce deuxième examen PEV n'a pas montré de modification des paramètres électrophysiologiques (persistance des anomalies au 2^{ème} examen, sans modification).

Les PEV chez 58 patients (80.6%) ont montré une amélioration nette des paramètres électrophysiologiques, avec une concordance clinique, les patients ont tous rapporté une amélioration clinique.

Par contre, chez 7 patients (9.7%), les PEV ont montré une aggravation des paramètres avec apparition de nouveaux signes cliniques surtout le flou visuel (avant infra-clinique), ou réapparition des symptômes visuels déjà disparus.

De même chez 7 autres patients (9.7%), le deuxième examen PEV a montré des résultats sans modification notable et qui rapportent une stabilisation sur le plan clinique.

Ces résultats sont concordants avec les nombreuses études sur l'inclusion des PEV comme examen essentiel dans le diagnostic et le pronostic de la SEP.

Tout laboratoire de neurophysiologie réalisant des PEV devrait disposer de ses données normatives pour référence. Il existe plusieurs études sur les valeurs normales à travers le monde (tableau 66), et qui ont été corrélées aux différents paramètres (39).

P100 Latencies of VEP in Various Studies

Author and year	Number of subjects	P100 Latencies of VEP (ms)
Celesia <i>et al</i> , 1987	112	98.1±4.4
Guthkelch, 1987	16	100.04±3.9
Shin <i>et al</i> , 1988	30	107(M),106(F)
Mishra and Kalita, 1999	58	96.9±3.6
O P Tandon, 1999	27	95.3±6.8
Jayshree P, 2008	146	97.6±2.28
Present study, 2010	48	100.53±0.45(M) 100.44±0.89(F)

Tableau 66 : Différentes études sur la Latences de l'onde P100. Source : Jayesh.D 2013.

Les valeurs normales varient selon les laboratoires, bien que les limites supérieures de la normale se situent généralement entre 117 et 120 ms, pour la P100, avec des différences de latence entre les deux yeux ne dépassant pas les 6 à 7 ms, pour la P100 (40).

Une étude indonésienne a fourni les valeurs de références concernant la latence et d'amplitude des réponses PEV chez des sujets adultes à Manado une ville du Nord de l'Indonésie sur l'île de Sulawesi, en Indonésie. Ces résultats pourront servir de référence pour l'examen des PEV au laboratoire de neurophysiologie clinique de l'hôpital général du professeur R. D. Kandou, à Manado (41).

L'objectif de cette étude est d'obtenir les valeurs normatives des paramètres des PEV notamment la latence et l'amplitude chez l'adulte en Indonésie, ainsi que la corrélation entre la taille, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC), le périmètre crânien et l'acuité visuelle, et les différents paramètres étudiés des PEV.

Il s'agit d'une étude transversale portant sur 120 sujets sains, dont 60 hommes et 60 femmes âgés de 18 à 65 ans. La taille, le poids, l'IMC, le périmètre crânien et l'acuité visuelle ont été mesurés, puis complétés par un examen PEV damier, explorant l'œil gauche et l'œil droit. La latence moyenne de la P100 (latence interoculaire) de l'œil gauche et de l'œil droit était respectivement de $104,6 \pm 3,4$ ms et $104,1 \pm 3,4$ ms, ainsi que l'amplitude moyenne était de $9,8 \pm 4,7$ μ V et $10,3 \pm 5,4$ μ V.

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes d'hommes et de femmes, ni selon l'âge. L'amplitude de P100 était significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Plus l'âge est élevé, plus l'amplitude de P100 diminue significativement (tableau 67).

Le sexe et l'âge n'affectent pas la latence de la P100, mais seulement son amplitude. La taille, le poids, l'IMC, le périmètre crânien et l'acuité visuelle n'ont pas non plus d'incidence sur la latence et l'amplitude de la P100 (41).

VEP parameters according to gender

VEP parameter	Mean±SD			P*
	Total (n=120)	Male (n=60)	Female (n=60)	
Left eye				
N75 latency (ms)	78.5±4.0	79.4±4.8	77.5±2.6	0.010
P100 latency (ms)	104.6±3.4	104.5±3.7	103.8±3.0	0.130
N145 latency (ms)	140.9±6.5	141.5±7.3	140.4±5.5	0.355
P100 amplitude (µV)	9.8±4.7	8.0±3.6	11.5±5.1	<0.001
Right eye				
N75 latency (ms)	78.3±3.9	79.0±4.6	77.2±2.6	0.002
P100 latency (ms)	104.1±3.4	104.8±3.6	103.5±3.0	0.133
N145 latency (ms)	140.4±6.5	141.3±7.4	139.5±5.4	0.121
P100 amplitude (µV)	10.3±5.4	8.3±3.9	12.3±5.9	<0.001

SD=Standard deviation, *t-test or Mann-Whitney *U* test according to distribution normality

Tableau 67 : Les paramètres enregistrés aux PEV selon le sexe. Source : Merry Septemi Ekayanti 2021

En Inde, une étude a été menée auprès d'un groupe d'étudiants en médecine en bonne santé afin de déterminer les valeurs normatives des réponses PEV et d'étudier l'influence du sexe et des paramètres anthropométriques sur les potentiels évoqués visuels.

L'étude a concerné 100 étudiants en bonne santé de la faculté de médecine de Patiala, âgés de 17 à 20 ans, dont 50 hommes et 50 femmes. Les paramètres notamment l'âge, la taille, le poids, l'IMC, la surface corporelle et le périmètre crânien, ont été enregistrés chez tous les sujets.

Les paramètres enregistrés étaient les latences des ondes N70, P100 et N155, ainsi que l'amplitude pic à pic de l'onde P100.

Chez les femmes, la latence moyenne de la P100 de l'œil gauche et de l'œil droit était respectivement de 88.31 ± 8.799 ms et 88.788 ± 8.984 ms, ainsi que l'amplitude moyenne était de 6.393 ± 0.667 µV et 6.373 ± 0.665 µV, respectivement.

Chez les hommes, la latence moyenne de la P100 de l'œil gauche et de l'œil droit était respectivement de 93.214 ± 10.656 ms et 93.41 ± 10.628 ms, ainsi que l'amplitude moyenne était de 5.708 ± 0.485 µV et 6.373 ± 0.665 µV, respectivement.

Les résultats ont montré que les latences des ondes N70, P100 et N155 étaient significativement plus longues chez les hommes que chez les femmes. L'amplitude de l'onde P100 était plus élevée chez les femmes, tant à l'œil gauche qu'à l'œil droit. Aucune corrélation significative n'a été constatée entre les paramètres des PEV et le périmètre crânien, tant chez les hommes que chez les femmes.

Le sexe est une variable importante affectant le PEV (tableau 68, 69). La raison exacte de cette différence entre les sexes n'est pas claire, mais elle pourrait être liée à des différences anatomiques ou endocriniennes entre les deux sexes (42).

Comparison of VEP parameters between female and male subjects in left eye

Parameter	Females (Mean ± SD)	Males (Mean ± SD)	p-value
N70 latency	62.84 ± 6.386	66.97 ± 7.622	<0.01
P100 latency	88.31 ± 8.799	93.214 ± 10.656	<0.05
N155 latency	144.864 ± 9.521	149.012 ± 10.499	<0.05
Amplitude P100	6.393 ± 0.667	5.688 ± 0.499	<0.01

Tableau 68 : Les paramètres enregistrés aux PEV de l'œil gauche selon le sexe. Source : Ruby Sharma 2015

Comparison of VEP parameters between female and male subjects in right eye

Parameter	Females (Mean ± SD)	Males (Mean ± SD)	p-value
N70 latency	63.058 ± 6.502	66.348 ± 7.954	<0.05
P100 latency	88.788 ± 8.984	93.41 ± 10.628	<0.05
N155 latency	145.358 ± 9.677	150.478 ± 9.295	<0.01
Amplitude P100	6.373 ± 0.665	5.708 ± 0.485	<0.01

Tableau 69 : Les paramètres enregistrés aux PEV de l'œil droit selon le sexe. Source : Ruby Sharma 2015

L'objectif d'une étude iranienne était d'établir les valeurs normatives de différentes ondes qui composent les PEV par inversion de damier chez des sujets adultes iraniens normaux.

Des PEV par stimulation inversion du damier monoculaires et binoculaires ont été enregistrés chez 59 étudiants sains de l'Université des sciences médicales de Mashhad (32 femmes et 27 hommes) ($22,55 \pm 3,79$ ans). Les latences N75, P100 et N135, et les amplitudes de N75–P100 des ondes des PEV ont été analysées.

Les ondes enregistrées aux PEV sont affectées par la stimulation (15° , 60°), par les conditions d'enregistrement monoculaire ou binoculaire, ainsi que par le sexe (tableau 70, 71). Il est donc nécessaire de déterminer les valeurs normatives des PEV dans chaque population, afin que les résultats puissent être utilisés dans les études cliniques (43).

The mean and SD of VEP components in two checker board size and under 3 eye viewing conditions.

		Right eye	Left eye	Binocular
Latency N75 (ms)	60 min of arc	75.21 ± 4.14	74.00 ± 4.74	72.68 ± 5.21
	15 min of arc	83.43 ± 3.22	82.89 ± 2.72	83.34 ± 3.14
Latency P100 (ms)	60 min of arc	102.42 ± 5.37	100.26 ± 3.58	104.57 ± 7.95
	15 min of arc	110.36 ± 6.22	111.52 ± 5.09	111.78 ± 5.55
Latency N135 (ms)	60 min of arc	143.68 ± 8.43	143.94 ± 7.28	143.78 ± 9.72
	15 min of arc	147.15 ± 4.53	148.63 ± 2.43	148.82 ± 2.47
Amplitude N75–P100 (µV)	60 min of arc	15.04 ± 6.26	14.26 ± 6.90	17.23 ± 7.05
	15 min of arc	15.69 ± 7.27	17.93 ± 8.22	21.28 ± 10.73

(ms): microsecond; (µV): micro volt.

Tableau 70 : Les paramètres enregistrés aux PEV (la moyenne). Source : Monireh Mahjoob 2019

The normal values of VEP components in previous studies.

Authors	Size of stimulus (min of arc)	Gender	N75 latency (ms)	P100 latency (ms)	N135 latency (ms)	Amplitude of N75-P100 (µV)
Shibasaki et al. ²⁶	45	Total	67.8 ± 4.08	92.5 ± 4.4	136.0 ± 12.1	
Gastone et al. ²⁷	15	Total	75.5 ± 4.1	98.1 ± 4.4		9.9 ± 5.9
	30		70.8 ± 3.7	94.7 ± 5.0		8.7 ± 4.7
Tandon et al. ²⁵	5	Female	71.32 ± 6.3	91.07 ± 7.4	117.04 ± 10.0	6.8 ± 2.7
		Male	75.72 ± 7.8	95.38 ± 6.8	124.75 ± 10.5	6.4 ± 2.3
Sharma et al. ¹⁶	Not mentioned	Female	63.05 ± 6.5	88.78 ± 8.9		6.37 ± 0.6
		Male	66.34 ± 7.9	93.41 ± 0.6		5.70 ± 0.4

(ms): microsecond; (µV): micro volt.

Tableau 71 : Les valeurs normales des autres études. Source : Monireh Mahjoob 2019

Concernant notre laboratoire de neurophysiologie réalisant des PEV, des valeurs de référence ont été déterminées à partir de nos patients chez lesquels les PEV étaient sans anomalie.

Sur 230 patients, 92 patients avaient des PEV sans anomalies (40%), 67 sujets étaient des femmes (soit 73%), et 25 patients étaient des hommes (27%).

Nous avons identifié sur l'ensemble des examens PEV réalisés, les paramètres électrophysiologiques à étudier, les latences des ondes (N75, P100 et N145), principalement le pic positif (P100), le premier pic négatif (N75), et enfin le dernier pic négatif (N145). L'amplitude mesurée est celle de l'onde P100; entre le pic de la N75 et le pic de la P100 elle-même.

Nous avons réalisé des stimulations monoculaires (stimulation de l'œil droit, puis stimulation de l'œil gauche) avec un enregistrement au niveau des deux aires occipitales pour chaque œil (O1, O2).

A partir des résultats concernant 184 yeux étudiés (92 patients), la latence moyenne de la P100 était de 108.9 ms (SD=4.09), avec une limite supérieure à 121.2 ms.

Avant l'onde P100, la N75 a été identifiée, sa latence moyenne était de 79.9 ms (SD=4.26).

Après l'onde P100, l'onde N145 a été enregistrée, sa latence moyenne était de 145,6 ms (SD=4.99).

Pour l'amplitude (N75-P100), la moyenne était de 7.33 (SD=3.73).

On a comparé les paramètres électrophysiologiques entre les deux cotés, la différence était non significative.

En prenant l'ensemble des valeurs : 368 valeurs (les deux stimulations avec les deux enregistrements, 92 patients x 4 valeurs chacun des patients), les résultats obtenus sont comparables ceux rapportés dans la littérature.

La latence moyenne de la P100 était de 109.9 ms (SD=4.73), avec une limite supérieure à 124.04 ms.

La N75 a été identifiée, sa latence moyenne était de 79.9 ms (SD=4.33).

Après l'onde P100, l'onde N145 a été enregistrée, sa latence moyenne était de 145,6 ms (SD=4.99).

Pour l'amplitude (N75-P100), la moyenne était de 7.5 (SD=3.8).

Ces résultats sont globalement concordants avec ceux rapportés dans diverses études, bien qu'une certaine variabilité persiste d'un laboratoire à l'autre.

XIV. CONCLUSION :

La neurophysiologie clinique occupe une place importante aussi bien diagnostique que pronostique dans la pathologie neurologique.

La sclérose en plaques (SEP) est l'affection neurologique handicapante la plus fréquente de l'adulte jeune, caractérisée par des atteintes multifocales et diffuses du système nerveux central, par une diversité de ses formes évolutives et une grande variabilité individuelle. Elle peut réunir, chez le même patient, la plus grande variété de symptômes neurologiques. C'est une maladie auto-immune, chronique, inflammatoire, démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central qui affecte le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques.

L'évaluation de la fonction visuelle fait partie intégrante du diagnostic et du suivi des patients atteints de SEP.

L'électrophysiologie visuelle, qui était auparavant un examen essentiel chez les patients dont le diagnostic de SEP est évoqué, a été en grande partie supplantée par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) dans la routine clinique.

Cependant, le développement des potentiels évoqués visuels multifocaux et l'avènement de thérapies de remyélinisation supposées qui peuvent être suivies avec ces techniques ont conduit à une résurgence de l'intérêt dans ce domaine.

Les PEV présentent une plus grande sensibilité que l'IRM pour détecter les lésions des nerfs optiques; et les patients ayant des antécédents de névrite optique présentent plus fréquemment des PEV altérés que des lésions identifiables du nerf optique à l'IRM, et dans les cas des atteintes infra-clinique.

Les critères diagnostiques ont un impact sur les décisions thérapeutiques, les essais cliniques et le pronostic de la SEP.

Des études récentes ont analysé l'effet d'inclure le nerf optique dans les critères de dissémination dans l'espace (DIS) pour le diagnostic de la SEP chez les patients atteints d'un syndrome cliniquement isolé (SCI).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la Tomographie à Cohérence Optique (OCT), comme preuves d'une dissémination dans l'espace et dans le temps pour étayer le diagnostic d'une SEP, ont été toujours utilisés comme outils principaux des recherches dans le domaine de la SEP. À ce jour, L'IRM et l'OCT n'ont pas réussi à fournir des paramètres suffisamment sensibles et spécifiques à la remyélinisation.

Actuellement, le besoin de meilleurs « biomarqueurs », pour évaluer et suivre les effets de la démyélinisation, de la remyélinisation et des lésions axonales associées, est un défi bien reconnu dans le domaine de la SEP.

D'où les nombreuses études sur l'inclusion des PEV comme examen essentiel dans le diagnostic et le pronostic de la SEP.

A Kopenhagen en Danemark, en September 2024, des experts ont proposé l'atteinte du nerf optique comme cinquième localisation.

Notre étude avait comme objectif et intérêt d'étudier l'apport des Potentiels Evoqués Visuels (PEV) dans le pronostic et l'évolution de la SEP, chez les patients se présentant aux urgences de Neurologie du Centre Hospitalo-Universitaire NEDIR Mohamed de Tizi Ozou, et dont le diagnostic de la SEP est confirmé.

Nos résultats rejoignent la majorité des conclusions et des données des autres études, elle montre objectivement l'intérêt majeur des PEV dans le diagnostic, le pronostic et dans l'évaluation thérapeutique de la SEP.

Notre étude a été motivée par le grand intérêt des chercheurs porté sur la place des PEV actuellement dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de SEP.

Elle a clairement démontré que les PEV peuvent être un biomarqueur efficace et essentiel pour l'évaluation des phénomènes de demyélinisation et suivre les phénomènes de remyélinisation, qui sont actuellement un défi dans la prise en charge de la SEP.

Les PEV restent un examen objectif, fiable, reproductible, non invasif et peu coûteux permettant de détecter des lésions du nerf optique chez les patients atteints de SEP, même infra-clinique.

Les éléments rapportés par les PEV restent utiles pour suivre l'évolution de la maladie et prédire son pronostic.

Le faible coût des PEV, leur accessibilité, leur caractère non invasif et facilement reproductible, ainsi que la concordance des résultats observés, confèrent à cet examen des avantages notables, tant sur le plan diagnostique que pronostique.

Enfin, notre modeste travail souligne l'intérêt de mener des études ultérieures à plus grande échelle, portant sur un échantillon plus large de patients atteints de la maladie, et impliquant l'ensemble des spécialistes concernés par le diagnostic et la prise en charge de ces patients, notamment les neurologues, neurophysiologistes, ophtalmologistes et neuroradiologues.

XIV. PERSPECTIVES ET LIMITES :

Dans la sclérose en plaques (SEP), caractérisée par une dissémination temporo-spatiale des lésions, les PEV permettent d'évaluer de manière objective l'intégrité fonctionnelle des voies visuelles, souvent atteintes dès les stades précoces de la maladie. Ils ont démontré une sensibilité notable pour détecter les atteintes, cliniques ou infracliniques des voies optiques, en particulier au niveau du nerf optique.

L'intérêt pronostique des PEV dans la SEP repose principalement sur leur capacité à détecter une démyélinisation silencieuse ou une atteinte axonale, en particulier, chez les patients n'ayant jamais présenté de névrite optique clinique. Plusieurs études longitudinales ont montré que l'allongement de la latence de l'onde P100, même en l'absence de symptômes visuels, est associé à une plus grande charge lésionnelle cérébrale et à une progression plus rapide du handicap neurologique, notamment dans les formes rémittentes-récurrentes. De plus, les anomalies PEV constituent un critère supplémentaire dans l'évaluation du concept de dissémination dans l'espace, selon les critères diagnostiques de McDonald, en permettant de révéler une lésion fonctionnelle dans une région typique de la maladie.

Les PEV représentent un outil complémentaire important dans l'évaluation du profil évolutif de la SEP, avec une capacité démontrée à détecter précocement des atteintes infracliniques et à prédire la progression fonctionnelle dans certains sous-groupes de patients.

Ils se sont révélés utiles dans la prédiction de la conversion d'un syndrome cliniquement isolé (SCI) vers une forme cliniquement définie de SEP. Dans ce contexte, la présence d'un ralentissement de la conduction nerveuse visuelle chez des patients n'ayant pas encore développé de signes neurologiques diffus est associée à une probabilité accrue de conversion, en particulier lorsque ces anomalies sont couplées à des données d'imagerie par résonance magnétique (IRM) montrant une charge lésionnelle significative. D'un point de vue physiopathologique, la latence de l'onde P100 allongée est considérée comme le reflet de la démyélinisation, tandis qu'une diminution de l'amplitude de l'onde (N75-P100) peut traduire une perte axonale irréversible, ce qui confère aux PEV un potentiel d'évaluation non seulement de l'activité inflammatoire, mais aussi du processus dégénératif.

Plus récemment, les PEV ont été intégrés dans des approches multimodales, associés aux potentiels évoqués somesthésiques et moteurs, pour élaborer des scores électrophysiologiques globaux permettant une meilleure prédiction de l'évolution du handicap. Ces scores sont en cours de validation dans des cohortes longitudinales et semblent fournir des informations complémentaires à celles de l'IRM ou des biomarqueurs biologiques tels que les chaînes légères de neurofilaments. En outre, les PEV sont actuellement utilisés dans les essais cliniques explorant les effets de traitements remyélinisants, dans la mesure où une amélioration de la latence de l'onde P100 est considérée comme un signe indirect d'une réparation de la myéline, ce qui offre une perspective prometteuse pour le suivi de l'efficacité thérapeutique.

Néanmoins, malgré ces avancées, les PEV présentent plusieurs limites qui en restreignent l'usage comme outil pronostique isolé. Tout d'abord, leur spécificité reste limitée, dans la mesure où les anomalies de latence peuvent être influencées par des comorbidités ophtalmiques, des troubles de la réfraction, ou d'autres neuropathies optiques non liées à la SEP. De plus, les PEV n'évaluent que les voies visuelles primaires et ne permettent pas d'apprécier directement les atteintes médullaires ou cortico-spinales, qui sont souvent déterminantes dans la progression du handicap. En outre, l'interprétation des résultats peut être influencée par la qualité technique de l'enregistrement, la coopération du patient, et l'expérience de l'examineur, ce qui introduit une certaine variabilité inter-centres, malgré les standards proposés par la société internationale de l'électrophysiologie clinique de la vision (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)). Une autre limite importante est le manque de corrélation systématique entre les anomalies PEV et certains marqueurs IRM de progression, tels que l'atrophie cérébrale ou la perte de volume du thalamus. En effet, alors que les PEV mesurent un aspect fonctionnel de la conduction nerveuse, ils ne fournissent pas d'information structurale directe, et peuvent manquer de sensibilité dans certaines formes de la maladie où la démyélinisation est diffuse ou discontinue. De plus, les anomalies PEV peuvent persister des années après un épisode aigu de névrite optique, même chez des patients ayant récupéré une acuité visuelle normale, ce qui pose la question de la pertinence pronostique de ces anomalies résiduelles dans certains cas.

Enfin, les PEV doivent aujourd'hui être intégrés dans une stratégie d'évaluation multimodale. Leur association aux potentiels évoqués somesthésiques et moteurs permet d'élaborer un score neurophysiologique global, qui corrèle plus étroitement avec le degré de handicap et peut contribuer à la prédiction de la conversion vers une forme progressive. De même, leur combinaison avec les données de neuro-imagerie quantitative (IRM à haute résolution, spectroscopie, volumétrie cérébrale), l'OCT (tomographie en cohérence optique) et les biomarqueurs de dégénérescence axonale (neurofilaments à chaînes légères) renforce leur valeur dans un paradigme pronostique multidimensionnel, ce qui permet une évaluation multimodale plus fine.

Le neurophysiologiste, en tant que pilote de l'acquisition, de l'analyse et de l'interprétation des PEV, joue un rôle pivot dans l'identification précoce des phénomènes de démyélinisation, la prédiction de la progression, et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

Il devient ainsi un acteur clé dans cette approche intégrée, à la fois producteur de données objectives et interprète expert, garantissant une lecture fonctionnelle cohérente de la maladie et contribuant à la personnalisation de la prise en charge thérapeutique.

A l'issue de ce travail, nos recommandations portent sur :

- L'amélioration des techniques d'enregistrement des PEV à savoir les PEV multimodaux.
- Créer un circuit associant les neurologues, les neuro-radiologues, les neurophysiologistes et les ophtalmologues dans une approche multidisciplinaire pour les patients présentant une baisse d'acuité visuelle.

- Associer les PEV aux potentiels évoqués somesthésiques (PES) et moteurs (PEM), pour établir un score électrophysiologique permettant une meilleure prédiction de l'évolution de la SEP dans une approche multimodale.
- Elaborer un protocole électrophysiologique permettant une surveillance du traitement de fond chez les patients atteints de SEP.
- Créer un laboratoire de recherche dans une perspective de passage vers une médecine personnalisée, intégrant les potentiels évoqués (PEV, PES et PEM) comme outils de surveillance, laissant espérer à moyen terme une stabilisation voire un ralentissement significatif de la maladie.

XVI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

Références du Chapitre I- INTRODUCTION :

- 1-**B. Brochet, C. Lebrun-Fréney, H Zéphir, J. De Sèze, G. Defer B. Brochet, C. Lebrun-Fréney, H Zéphir, J. De Sèze, G. Defer. La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique. Book 2017. Elsevier SAS.).
- 2-**Kurtzke JF, et al. "Epidemiology of Multiple Sclerosis." In: Multiple Sclerosis: A Mechanistic View. Elsevier, 2016.
- 3-** Ourder N. Profil clinico-épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques à Oran; 2018 [Thèse de médecine, université d'Oran].
- 4-** Douglas S. Goodin. Handbook of Clinical Neurology. 2014.
- 5-** Forslin Y, Granberg T, Antwan Jumah A, et al. Incidence of radiologically isolated syndrome: a population-based study. AJNR Am J Neuroradiology 2016; 37: 1017–22.

Références du Chapitre II- EPIDEMIOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

- 1-** Federation MSI. Atlas of MS 2013: mapping multiple sclerosis around the world 2013.
- 2-**Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiplesclerosis. Rev Neurol (Paris) 2016;172(1):3—13.
- 3-** DAOUDI, S. Sclérose en plaques et Neurobehçet : Analogies et différences diagnostiques. 2012 [Thèse de médecine, université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou].
- 4-** Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet ; 372: 1502-1517; Demyellinating diseases. immunopathol 31: 349-453.2008
- 5-** Fromont A, Moreau T, distribution de la SEP en France métropolitaine, lettre du neurologue, vol XIV num3-mars 2010.
- 6-** ATLAS de la SEP. 3ème Edition, répartition de la SEP dans le monde, données épidémiologiques clés. September 2020
- 7-** S. Jr Simpson, W. Wang, P. Otahal, L. Blizzard, I. A. F. van der Mei et B. V. Taylor, « Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis », J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(11):1193-200. doi:10.1136/jnnp-2018-320189.
- 8-** C. Tao, S. Simpson, I. van der Mei, pour le compte du MSBase Study Group, et coll., « Higher latitude is significantly associated with an earlier age of disease onset in multiple sclerosis », Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2016, 87:1343-9.
- 9-** MS Research Australia, « Health Economic Impact of MS in Australia 2017 », 2017:15
- 10-** Kurtz J, Delasnerie-Laupretre N, Wallin M. multiple sclerosis in north Africa migrants to France. acta Neurol Scand 1998;98:302-9
- 11-** Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. Lancet neurol 2008; 7 :268-77
- 12-** Beretich BD, Beretich TM. Explaining MS prevalence by ultraviolet Exposure: a geospatial analysis.Mult Scl 2009; 15(8):891-8.
- 13-** Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L et al. Expression of the MS associated MHC class II Allel HLA-DRB1*1501 is regulated by vit D. plos Genet 2009;5(2) :e1000369

- 14-** Stefano s, Maura P, Alessandra S, Giulio R. Does the *hygiene hypothesis* provide an explanation for the high prevalence of Multiple sclerosis in Sardinia. *Autoimmunity*, Vol 36(5), PP 257-260. 2003
- 15-** Bernd Krone, Frank Oeffner, and Grange. Is the risk of multiple sclerosis related the biography of the immune system; *J Neurol*. 2009 July; 256(7): 1052-1060.)
- 16-** Compston A, Vakarelis BN, Paul E, McDonald Wi, Barchelor JR, Mims CA. Viral infection in patients with multiple sclerosis and HLA-DR matched controls. *Brain* 1986; 109:325-44).
- 17-** Adam E. Handel, Alexander J. Williamson, Glulio Disanto, Ruth Dobson, Gavin Giovannoni, and Sreeram v. Ramagopalan Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis *PLoS One*. 2011; 6(1): 1-49)
- 18-** Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* ; 372: 1502-1517; Demyellinating diseases. *immunopathol* 31: 349-453.2008
- 19-** M. Salou, A. Elong Ngono, A. Garcia, L. Michel, D.-A. Laplaud. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Revue de Médecine Interne*. Volume 34, Issue 8, August 2013, Pages 479-486.
- 20-** Salvatore Cavallo MD, Specialist in Medical Genetics. Immune-mediated genesis of multiple sclerosis. *Journal of Translational Autoimmunity* 3 (2020).
- 21-** H. Schmidt, D. Williamson, A. Ashley-Koch, HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review, *Am. J. Epidemiol.* 165 (2007) 1097–1109.
- 22-** O.J. Kwon, A. Karni, S. Israel, C. Brautbar, A. Amar, HLA class II susceptibility to multiple sclerosis among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jews, *Arch. Neurol.* 56 (1999) 555–560.
- 23-** A. Karni, Y. Kohn, C. Safirman, O. Abramsky, L. Barcellos, et al., Evidence for the genetic role of human leukocyte antigens in low frequency DRB1*1501 multiple sclerosis patients in Israel, *Mult. Scler.* 5 (1999) 410–415.
- 24-** E. Cocco, C. Sardu, E. Pieroni, M. Valentini, R. Murru, et al., HLA-DRB1-DQB1 haplotypes confer susceptibility and resistance to multiple sclerosis in Sardinia, *PloS One* 7 (2012), e33972.
- 25-** E. Cocco, R. Murru, G. Costa, A. Kumar, E. Pieroni, et al., Interaction between HLA-DRB1-DQB1 haplotypes in Sardinian multiple sclerosis population, *PloS One* 8 (2013), e59790.
- 26-** J.R. Oksenberg, L.F. Barcellos, B.A. Cree, S.E. Baranzini, T.L. Bugawan, et al., Mapping multiple sclerosis susceptibility to the HLA-DR locus in African Americans, *Am. J. Hum. Genet.* 74 (2004) 160–167.
- 27-** S. Yoshimura, N. Isobe, T. Matsushita, K. Masaki, S. Sato, et al., Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients, *PloS One* 9 (2014), e95367.
- 28-** E. Granieri, I. Casetta, V. Govoni, M.R. Tola, D. Marchi, et al., The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province, *Neurology* 55 (2000) 842–848.
- 29-** N. Isobe, P.A. Gourraud, H.F. Harbo, S.J. Caillier, A. Santaniello, et al., Genetic risk variants in African Americans with multiple sclerosis, *Neurology* 81 (2013) 219–227.

- 30-** D. Brassat, G. Salemi, L.F. Barcellos, G. McNeill, P. Proia, et al., The HLA locus and multiple sclerosis in Sicily, *Neurology* 64 (2005) 361–363.
- 31-** L.F. Barcellos, S. Sawcer, P.P. Ramsay, S.E. Baranzini, G. Thomson, et al., Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis, *Hum. Mol. Genet.* 15 (2006) 2813–2824.
- 32-** A. E. Russi, M. E. Ebel, Y. Yang et M. A. Brown, « IL-33 and sex-dimorphic immune responses », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Feb 2018, 115(7):E1520-9, doi: 10.1073/pnas.1710401115.
- 33-** R. R. Voskuhl, A. H. Sawalha et Y. Itoh, « Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression », *Multiple Sclerosis*, 2018, 24(1):22-31. doi:10.1177/1352458517737394.
- 34-** R. Gouider, S. Mrabet, Y. Sidhoma, I. Kacem, C. Lubetzki, C. Papeix. *Specific characteristics of multiple sclerosis in North Africa: Role of genetic and environmental factors*. 0001-4079/© 2020. Publié par Elsevier Masson SAS au nom de l'Académie nationale de médecine.
- 35-** Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(1):3—13.
- 36-** Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014;83(11):1022—4.
- 37-** Boukhlife-chaouch M. Profil épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques dans la wilaya d'Alger; 1984 [Thèse de médecine, université d'Alger I].
- 38-** Baraka Bedrane Z. Prévalence, formes cliniques, évolution et traitements de la sclérose en plaques dans la région de Tlemcen; 2013 [Thèse de médecine, université de Tlemcen].
- 39-** Draï R. Étude clinique et profil évolutif des patients suivis pour une sclérose en plaques au niveau du CHU de Blida avec une estimation de la prévalence dans la commune de Blida; 2018 [Thèse de médecine, université de Blida].
- 40-** Ben Hamida M. La sclérose en plaques en Tunisie. Étude clinique de 100 observations. *Rev Neurol* 1977;133:109—17.
- 41-** Attia Romdhane N, Ben Hamida M, Mrabet A, Larnaout A, Samoud S, Ben Hamda A, et al. Prevalence study of neurologic disorders in Kelibia, Tunisia. *Neuroepidemiology* 1993;12:285—99.
- 42-** Ammar N, Gouider-Khouja N, Hentati F. A comparative study of clinical and paramedical aspects of multiple sclerosis in Tunisia. *Rev Neurol* 2006;162(6—7):729—33.
- 43-** Laajouri S. Profil épidémiologique, clinique et évolutif de la sclérose en plaques à propos de 70 cas; 2014 [Thèse de médecine, université de Mohammed V Rabat].
- 44-** Fares MA, Azulay JP. Congrès annuel de la Société marocaine de neurologie, sclérose en plaques et maladie de Parkinson. *DoctineWS* 2011;3(34).
- 45-** Radhakrishnan K, Ashok PP, Sridharan R, Mousa ME. Prevalence and pattern of multiple sclerosis in Benghazi, north-eastern Libya. *J Neurol Sci* 1985;70(1):39—46.
- 46-** Ourder N. Profil clinico-épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques à Oran; 2018 [Thèse de médecine, université d'Oran].

- 47-** Sidhom Y, Damak M, Riahi A, Hizem Y, Mrissa R, Mhiri C, et al. Clinical features and disability progression in multiple sclerosis in Tunisia: do we really have a more aggressive disease course? *J Neurol Sci* 2014;343(1—2):110—4.
- 48-** Slassi I. Is multiple sclerosis more disabling in North African patients? *Mult Scler Relat Disord* 2014;3(6):769.
- 49-** Hecham N, Nouioua S, Sifi Y, Toubal N, Aissa LA, Hattab S, et al. Multiple sclerosis: progression rate and severity in a multicenter cohort from Algeria. *Mult Scler* 2014;20(14):1923—4.
- 50-** Araqi-Houssaini A, Lahlou I, Benkadir Y, Elotmani H, Hajjaj I, Kissani N, et al. Multiple sclerosis severity score in a cohort of Moroccan patients. *Mult Scler* 2014;20(6):764—5.
- 51-** Hentati E, Ben Sassi S, Nabli F, Mabrouk T, Zouari M, Hentati F. Disability progression in multiple sclerosis: a Tunisian prospective cohort study. *Neurol Sci* 2018;39(5):879—84.
- 52-** Hentati E, Ben Sassi S, Nabli F, Mabrouk T, Zouari M, Hentati F. Disability progression in multiple sclerosis: a Tunisian prospective cohort study. *Neurol Sci* 2018;39(5):879—84.
- 53-** Baraka Bedrane Z, Khelladi Djaoued B. Prévalence, caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la sclérose en plaques à Tlemcen; 2018 [Thèse de médecine, université de Tlemcen].

Références du Chapitre III- ETIOPATHOGENIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

- 1-** Fontaine B. *Lancet Neurology*. 2008.
- 2-** Potter. Gorris A.... Fontaine B. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. ; 476(7359): 214–219. doi: 10.1038/nature10251. 2011.
- 3-** Jean Ouallet J C. Service de Neurologie. CHU de Bordeaux. ECTRIMS GOETBORG.
- 4-** O. Lyon-Caen. La Sclérose en Plaques. JOHN LIBBEY EUROTEXT. 1997
- 5-** Bernard Weill, Frédéric Batteux, Immunopathologie et réactions inflammatoires, Bruxelles: De Boeck; 2003
- 6-** Merkler Doron, Seilhean Danielle. La Sclérose en plaques. Historique, épidémiologie et pathogénie. Chap 4. Anatomie pathologique de la sclérose en plaques et des maladies apparentées. © 2019 Elsevier Masson SAS.
- 7-** Bö L , Mork S , Kong PA , Nyland H , Pardo CA , Trapp BD . Detection of MHC class II-antigens on macrophages and microglia, but not on astrocytes and endothelia in active multiple sclerosis lesions . *J Neuroimmunol* 1994 ; 51 : 135 – 46 .
- 8-** Trapp BD , Peterson J , Ransohoff RM , Rudick R , Mork S , Bö L . Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis . *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 278 – 85 .
- 9-** Bruck W , Porada P , Poser S , et al. Monocyte/ macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions . *Ann Neurol* 1995 ; 38 : 788 – 96 .
- 10-** Bruck W , Schmied M , Suchanek G , et al. Oligodendrocytes in the early course of multiple sclerosis . *Ann Neurol* 1994 ; 35 : 65 – 73 .
- 11-** van der Valk P , De Groot CJ . Staging of multiple sclerosis (MS) lesions: pathology of the time frame of MS . *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000 ; 26 : 2 – 10 .

- 12-** Kuhlmann T , Ludwin S , Prat A , Antel J , Brück W , Lassmann H . An updated histological classification system for multiple sclerosis lesions . *Acta Neuropathol* 2017; 133 : 13 – 24 .
- 13-** François Blanchette et Oliver Neuhaus. Glatiramer Acetate. *Journal of Neurology* volume 255, pages26–36 (2008).
- 14-** C. Lubetzki. *Physiopathologie de la sclérose en plaques : actualités* . 0001-4079/© 2022 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de l'Académie nationale de médecine.
- 15-** Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet Neurol* 2016;15(3):317—31.
- 16-** Luchicchi A, Preziosa P, Hart B. Editorial: “Inside-Out” vs. “Outside-In” paradigms in multiple sclerosis etiopathogenesis. *Front Cell Neurosci* 2021;15:53.
- 17-** Hart BA, Luchicchi A, Schenk GJ, Stys PK, Geurts JJG. Mechanistic underpinning of an inside-out concept for autoimmunity in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(8):1709—19.
- 18-** Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15 (9):545—58.
- 19-** Bezukladova S, Tuisku J, Matilainen M, Vuorimaa A, Nyland M, Smith S, et al. Insights into disseminated MS brain pathology with multimodal diffusion tensor and PET imaging. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(3):e691.
- 20-** Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol* 2018;9:3116.
- 21-** Campbell G, Mahad D. Neurodegeneration in progressive multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8(10) [a028985].
- 22-** Lubetzki C, Sol-Foulon N, Desmazières A. Nodes of Ranvier during development and repair in the CNS. *Nat Rev Neurol* 2020; 16(8): 426—39.
- 23-** Craner MJ, Newcombe J, Black JA, Hartle C, Cuzner ML, Waxman SG. Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Nav1.2 and Nav1.6 sodium channels and Na⁺/Ca²⁺ exchanger. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(21):8168—73.
- 24-** Coman I, Aigrot MS, Seilhean D, Reynolds R, Girault JA, Zalc B, et al. Nodal, paranodal and juxtapanodal axonal proteins during demyelination and remyelination in multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129(Pt 12):3186—95.
- 25-** Lee Y, Morrison BM, Li Y, Lengacher S, Farah MH, Hoffman PN, et al. Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. *Nature* 2012; 487 (7408): 443—8.
- 26-** Fünfschilling U, Supplie LM, Mahad D, Boretius S, Saab AS, Edgar J, et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature* 2012; 485 (7399): 517—21.
- 27-** Wei Hu , Claudia F Lucchinetti. The pathological spectrum of CNS inflammatory demyelinating diseases. *Semin Immunopathol.* 2009 Nov;31(4):439-53. doi: 10.1007/s00281-009-0178-z. Epub 2009 Sep 25.
- 28-** Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris)* 2001 ; 17074B10.26 P 2001.

- 29-** Jan D Lünemann , Sandra Rückert, Florian Kern, Uwe Wendling, Ruud van der Zee, Hans D Volk, Frauke Zipp. Cross-sectional and longitudinal analysis of myelin-reactive T cells in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004 Sep;251(9):1111-20. doi: 10.1007/s00415-004-0493-1.
- 30-** S Markovic-Plese , H F McFarland. Immunopathogenesis of the multiple sclerosis lesion. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2001 May;1(3):257-62. doi: 10.1007/s11910-001-0028-4.
- 31-** Frédéric Batteux, Bernard Weill. Immunopathologie et réactions inflammatoires. 1re Édition | Mars 2003
- 32-** Alastair Compston . Alasdair Coles. Multiple sclerosis. *The Lancet*. Volume 372, Issue 9648, 25–31 October 2008, Pages 1502-1517
- 33-** S. Pawate, S. Sriram Immunological Aspects of Central Nervous System Demyelination. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology* pp 379-394. 2008
- 34-** Biatmarc C, Trapp BC. Axonal degeneration and progressive neurologic disability in multiple sclerosis. *Neurotoxicity research*, Vol 5(1-2).pp 157-164.2003
- 35-** Bruck W. The pathology of multiple sclerosis in the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol* 252(suppl 5):V/3-V/9.2005
- 36-** Charles P, Stankoff B,. La neuroprotection dans la sclerose en plaques: quelles perspectives? *neurologies* Vol 8,pp :449-454.2005
- 37-** Camara J, French Constant C. Lessons from oligodendrocyte biology on promoting repair in multiple sclerosis *Neurol* 254(suppl.1) 1/151/22.2007
- 38-** Matute C.Domercq M, Sanchez-Gomez M V. Glutamate mediated glial injury: mechanisms and clinical importance.*GLIA*,53 :212-224 .2006
- 39-** Ramohan K W. Axonal in Multiple sclerosis and neuroscience reports, 3:231-237.2003
- 40-** Derffus T,Linington R,Hohlfe ld R, Meinel E. Axo-glial antigens as targets in multiple sclerosis for axonal and grey matter injury *j mol med*,vol88 :753-761.2010
- 41-** Bö L , Vedeler CA , Nyland H , Trapp BD , Mork SJ . Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration . *Mult Scler* 2003 ; 9 : 323 – 31 .
- 42-** Bö L , Vedeler CA , Nyland HI , Trapp BD , Mork SJ . Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients . *J Neuropathol Exp Neurol* 2003 ; 62:723– 32
- 43-** Klaver, R., De Vries, H.E., Schenk, G.J., and Geurts, J.J. (2013). Grey matter damage in multiple sclerosis: a pathology perspective. *Prion* 7, 66-75.
- 44-** Calabrese M , Filippi M , Gallo P . Cortical lesions in multiple sclerosis . *Nature reviews Neurology* 2010 ; 6 : 438 – 44.
- 45-** Calabrese M , Romualdi C , Poretto V , et al. The changing clinical course of multiple sclerosis: a matter of gray matter . *Ann Neurol* 2013 ; 74 : 76 – 83 .
- 46-** Fisniku LK , Chard DT , Jackson JS , et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis . *Ann Neurol* 2008 ; 64 : 247 – 54 .
- 47-** Lucchinetti CF , Popescu BF , Bunyan RF , et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis . *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2188 – 97 .
- 48-** Peterson JW , Bö L , Mork S , Chang A , Trapp BD . Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions . *Ann Neurol* 2001 ; 50 : 389 – 400 .

- 49-** Wegner C , Esiri MM , Chance SA , Palace J , Matthews PM . Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis . *Neurology* 2006 ; 67 : 960 – 7 .
- 50-** Dutta R , Chang A , Doud MK , et al. Demyelination causes synaptic alterations in hippocampi from multiple sclerosis patients . *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 445 – 54 .
- 51-** Michailidou I , Willems JG , Kooi EJ , et al. Complement C1q-C3-associated synaptic changes in multiple sclerosis hippocampus . *Ann Neurol* 2015 ; 77 : 1007–26.
- 52-** Jurgens T , Jafari M , Kreutzfeldt M , et al. Reconstruction of single cortical projection neurons reveals primary spine loss in multiple sclerosis . *Brain* 2016 ; 139 : 39 – 46 .
- 53-** Gilmore CP , Donaldson I , Bö L , Owens T , Lowe J , Evangelou N . Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis : a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord . *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2009 ; 80 : 182 – 7 .
- 54-** Klaver R , De Vries HE , Schenk GJ , Geurts JJ . Grey matter damage in multiple sclerosis: a pathology perspective . *Prion* 2013 ; 7 : 66 – 75 .
- 55-** Vercellino M , Plano F , Votta B , Mutani R , Giordana MT , Cavalla P. Grey matter pathology in multiple sclerosis . *J Neuropathol Exp Neurol* 2005 ; 64 : 110 –7.
- 56-** Kutzelnigg A , Faber-Rod JC , Bauer J , et al. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis . *Brain Pathol* 2007 ; 17 : 38 – 44 .
- 57-** Geurts JJ , Bö L , Pouwels PJ , Castelijns JA , Polman CH , Barkhof F . Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology . *Ajnr* 2005 ; 26 : 572 – 7 .
- 58-** Kidd D , Barkhof F , McConnell R , Algra PR , Allen IV , Revesz T . Cortical lesions in multiple sclerosis . *Brain* 1999 ; 122 (Pt 1) : 17 – 26.

Références du Chapitre IV- ASPECT CLINIQUE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

- 1-** De Seze J, Zephir H, Hautecoeur P, Mackowiak A, Cabaret M, Vermeersch P. 2006. "Pathologic laughing and intractable hiccups can occur early in multiple sclerosis" *Neurology* 67 (9): 1684-6
- 2-** Atlas de la Sclérose En Plaques pour les patients. Par le laboratoire Biogenidec.
- 3-** Fryze W., Zaborski J., Czlonkowska A. Pain in the course of multiple sclerosis (Article in Polish). *Neurol Neurochir Pol.* 2002 Mar-Apr; 36(2): p 275-84.
- 4-** Ramagopalan S V, Ebers G C. 2009 Epistasis Multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Neurology* 72, pp :566-567
- 5-** Vermeersch p, De seze J. Sclérose en plaques débutante .formation, pthologie.science PP 2-9 John Libbey Eurotext, paris ;2008
- 6-** C. Lebrun-Frény. Chapitre 1. Signes et symptômes de la sclérose en plaques. La sclérose en plaques - clinique et thérapeutique © 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
- 7-** Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain* 1989;112:133–46.
- 8-** Cottrell DA, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain* 1999;122:625–39.

- 9-** Feinstein A, Kartsounis LD, Miller DH, Youl BD, Ron MA. Clinically isolated lesions of the type seen in multiple sclerosis: a cognitive, psychiatric, and MRI follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:869–76.
- 10-** Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, et al. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:157–61.
- 11-** Rudick RA, Schiffer RB, et al. Multiple sclerosis: the problem of misdiagnosis. *Arch Neurol* 1986;43: 578–83.
- 12-** Miller DH et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1157–74.
- 13-** Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4: 281–8.
- 14-** de Sèze J, Debouverie M, Zephir H, et al. Acute fulminant demyelinating disease. *Arch Neurol* 2007;10:1426–32.
- 15-** Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014;13:83–99.
- 16-** Pau D, Al Zubidi N, Yalamanchili S, Plant GT, Lee AG. Optic neuritis. *Eye* 2011;25:833–42.
- 17-** Galetta KM, Balcer LJ. Measures of visual pathway structure and function in MS: Clinical usefulness and role for MS trials. *Mult Scler Relat Disord* 2013;2: 172–82.
- 18-** Lamirel C, Newman NJ, Biousse V. Optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis and multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2010;166:978–86.
- 19-** Cordonnier C, de Sèze J, Breteau G, Ferriby D, Michelin E, Stojkovic T, et al. Prospective study of patients presenting with acute partial transverse myelopathy. *J Neurol* 2003; 250(12): 1447–52.
- 20-** Dalecky A, Pelletier J, Chérif AA, Lévrier O, Khalil R. Acute myelopathies in young patients and multiple sclerosis. prospective study of 20 cases. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153(10):569–78.
- 21-** de Sèze J, Stojkovic T, Breteau G, Lucas C, Michon- Pasturel U, Gauvrit JY, et al. Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain J Neurol* 2001; 124 (Pt8): 1509–21.
- 22-** Iffenecker C, Mnif N, Fuerxer F, Benoudiba F, Doyon D. MRI symptomatology of non-tumoral myelopathies. *J Neuroradiol* 1998;25(1):32–45.
- 23-** Ruet A, Deloire MSA, Ouallet J-C, Molinier S, Brochet B. Predictive factors for multiple sclerosis inpatients with clinically isolated spinal cord syndrome. *Mult Scler* 2011;17(3):312–8.
- 24-** Scott TF, Bhagavatula K, Snyder PJ, Chieffe C. Transverse myelitis. Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50(2):429–33.
- 25-** Scott TF, Kassab SL, Singh S. Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(4):373–7.
- 26-** Simnad VI, Pisani DE, Rose JW. Multiple sclerosis presenting as transverse myelopathy: clinical and MRI features. *Neurology* 1997;48(1):65–73.
- 27-** Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012;11(2):157–69.

- 28-** Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13(3):227–31.
- 29-** Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2008;14(9):1157–74.
- 30-** Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain J Neurol* 2008;131(Pt3): 808–17.
- 31-** Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiutori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2015;21(8):1013–24.
- 32-** Ruet A, Arrambide G, Brochet B, Auger C, Simon E, Rovira A, et al. Early predictors of multiple sclerosis after a typical clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2014;20(13):1721–6.
- 33-** Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain J Neurol* 2015;138(Pt7):1863–74.
- 34-** Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol* 1993;50(5):532–5.
- 35-** Confavreux C, Vukusic S. The natural history of multiple sclerosis. *Rev Prat* 2006;56(12):1313–20.
- 36-** Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DP, Kelly MA, Francis DA, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain J Neurol* 1993;116(Pt1):135–46.
- 37-** Brochet B. La part de l'inflammation dans la pathogénie de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique FMC* 2015;6:156–9.
- 38-** Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006;129:606–16.
- 39-** Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010;133:1900–13.
- 40-** Choi SR, Howell OW, Carassiti D, Magliozzi R, Gveric D, Muraro PA, et al. Meningeal inflammation plays a role in the pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2012;135:2925–37.
- 41-** Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132:1175–89.
- 42-** Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705–12.
- 43-** Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000;47:831–5.

- 44-** McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121–7.
- 45-** Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69(2):292–302.
- 46-** Alan J Thompson, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, William M Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi... Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73.
- 47-** Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012;8 (11): 647–56.
- 48-** Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907–11.
- 49-** Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278–86.
- 50-** Filippi M, Iannucci G, Tortorella C, Minicucci L, Horsfield MA, Colombo B, Sormani MP, Comi G. Comparison of MS clinical phenotypes using conventional and magnetization transfer MRI. *Neurology* 1999;52:588–94.
- 51-** Nijeholt GJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, van Waesberghe JH, Polman C, Scheltens P, Rosier PF, Jongen PJ, Barkhof F. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. *Brain* 1998;121:687–97.
- 52-** Filippi M, Rossi P, Campi A, Colombo B, Pereira C, Comi G. Serial contrast-enhanced MR in patients with multiple sclerosis and varying levels of disability. *Am J Neuroradiol* 1997;18(8):1549–56.
- 53-** van Walderveen MA, Lycklama A, Nijeholt GJ, Adèr HJ, Jongen PJ, Polman CH, Castelijns JA, Barkhof F. Hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance imaging: relation to clinical characteristics in subgroups of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2001;58:76–81.
- 54-** Pagani E, Rocca MA, Gallo A, Rovaris M, Martinelli V, Comi G, Filippi M. Regional brain atrophy evolves differently in patients with multiple sclerosis according to clinical phenotype. *Am J Neuroradiol* 2005;26(2):341–6.
- 55-** Stevenson VL, Leary SM, Losseff NA, Parker GJ, Barker GJ, Husmani Y, Miller DH, Thompson AJ. Spinal cord atrophy and disability in MS: a longitudinal study. *Neurology* 1998;51(1):234–8.
- 56-** Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009;73(20):1616–23.
- 57-** Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006;5(2):158–70.

58- Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, Enzinger C, Geurts JJ, Penner IK, Rovira A, Sumowski JF, Valsasina P, Filippi M. MAGNIMS Study Group. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2015;14(3): 302–17.

Références du Chapitre V- FORMES CLINIQUES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

- 1-** Bruno Brochet Christine Lebrun-Fréney...S.Vukusic. *La Sclérose en Plaques*. Book 2017. Elsevier SAS.
- 2-** Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157–74. ebouverie M,
- 3-** Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059–69.
- 4-** Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive –relapsing and relapsing– progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;122: 1941–50.
- 5-** Fred D. Lublin. Icahn School of Medicine, Corinne Goldsmith Dickinson Center for Multiple Sclerosis, Mount Sinai, New York, N.Y. , USA. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *Eur Neurol* 2014;72(suppl 1):1–5

Références du Chapitre VI- DIAGNOSTIC POSITIF DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

- 1-** Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AI, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria.
- 2-** Alan J Thompson, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, William M Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi... Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73.
- 3-** J. Pelletier. Nouvelles techniques IRM dans la sclérose en plaques : que peut-on en attendre. future of nonconventional MR techniques in multiple sclerosis. *La Lettre du Neurologue • Vol. XII - n° 7 - septembre 2008*.
- 4-** 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders: Epstein Barr virus and multiple sclerosis: epidemiological evidence *Clin Exp Immunol*. 2010 April; 160(1): 120-124.
- 5-** A. Tourbah. IRM non conventionnelle dans la sclérose en plaques. *La Lettre du Neurologue - vol. X - n° 6 - juin 2006*.
- 6-** OUALLET J, brochet B. Aspect cliniques physiopathologiques et thérapeutiques da la SEP. *EMC Neuroloie* 2004.
- 7-** Eléonore Micoud, Morgane Gossez, Françoise Poitevin, Christophe Malcus, Guillaume Monneret, Marine Godignon. *Revue Francophone des Laboratoires*. Volume 2021, Issue 531, April 2021, Pages 58-64.

- 8-** Xavier Ayrignac, Huby Sophie, Chantal Cognot-Pons, Laurence Chaudey, Clarisse Carra-Dallière, Mahmoud Charif, Frédéric Pinna, Sylvain Lehmann, Pierre Labauge, Thierry Vincent. Chaines légères libres kappa : une meilleure sensibilité mais une moindre sensibilité pour le diagnostic de sclérose en plaques que les bandes oligoclonales. *revue neurologique* 176 (2020) S87–S128.)
- 9-** Pierre-Olivier Bertho, Maxime Carpentier, Édouard Le Carpentier, Anne Hay-Lombardie, Edith Bigot-Corbel*. Marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic de la sclérose en plaques. Dossier scientifique. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* • N° 534 • JUILLET-AOÛT 2021
- 10-** Escal J, Fourier A. Les marqueurs biologiques des démences fronto-temporales. *Rev Franc Lab.* 2021 ;534 :XX-XX.
- 11-** Reiber H, Zeman D, Kušnierová P et al. Diagnostic relevance of free light chains in cerebrospinal fluid - The hyperbolic reference range for reliable data interpretation in quotient diagrams. *Clin Chim Acta.* 2019;497:153-62.
- 12-** Agnello L, Lo Sasso B, Salemi G et al. Clinical Use of κ Free Light Chains Index as a Screening Test for Multiple Sclerosis. *Lab Med.* 2020;51(4):402-7.
- 13-** Gauthier A, Viel S, Perret M et al. Comparison of SimoaTM and EllaTM to assess serum neurofilament-light chain in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(5):1141-50.
- 14-** Kapoor R, Smith KE, Allegretta M et al. Serum neurofilament light as a biomarker in progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2020;95(10):436-44.
- 15-** Laura J. Balcer, M.D., M.S.C.E., est neurologue et épidémiologiste à la NYU School of Medicine de New York, aux États-Unis. La tomographie par cohérence optique peut contribuer à un diagnostic plus précoce de la SEP. *POINT DE VUE D'EXPERT* 11 août 2019).
- 16-** Davion JB, et al. Asymptomatic optic nerve lesions: An underestimated cause of silent retinal atrophy in MS. *Neurology.* 2020 May 2020.
- 17-** Pawlitzki M, et al. MS optic neuritis-induced long-term structural changes within the visual pathway. 2020; 7: e665, doi.org/10.1212/NXI.0000000000000665.
- 18-** Bsteh G, et al. Retinal layer thinning predicts treatment failure in relapsing multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2021, doi: 10.1111/ene.14829.
- 19-** Vidal-Jordana A, et al. Optical Coherence Tomography Measures Correlate With Brain and Spinal Cord Atrophy and Multiple Sclerosis Disease-Related Disability. *Eur J Neurol.* 2020; doi 10.1111/ene.14421.
- 20-** Nuwer MR, Namerow NS. Abstract somatosensory evoked potential testing in MS. *Adv Neurol.* 1981.
- 21-** Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–31.
- 22-** P. Labauge. Critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique FMC* 2017;8:118–121.
- 23-** HALLIDAY (A.M.), McDONALD (W.) and MUSCHIN (J.) Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet*, 1972, i: 982-985.
- 24-** Alan J Thompson, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, William M Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi... Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73.

- 25-** Schumacher GA, Beebe GW, 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 NY Acad Sci* 1965; 122: 552–68.
- 26-** McDonald WI, Compston DA, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–27.
- 27-** Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840–46.
- 28-** Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
- 29-** Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016; 15: 292–303.
- 30-** Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkiel KA, Miller DH, Ciccarelli O. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? *Neurology* 2016; 87: 680–83.
- 31-** Tintore M, Otero-Romero S, Rio J, et al. Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis. *Neurology* 2016; 87: 1368–74.
- 32-** Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 2059–69.
- 33-** Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001; 50: 389–400.
- 34-** Geurts JGG, Barkhof F. Gray matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; 7: 841–51.
- 35-** Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, Cohen JA. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 11–27.
- 36-** Filippi M, Preziosa P, Meani A, et al. Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2017; published online Dec 21. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30469-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30469-6).
- 37-** Cohen JA. 2017. Proposed revisions to the McDonald multiple sclerosis criteria. ELECTRIM 2017.
- 38-** Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. Diagnosis of multiplesclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
- 39-** John F. Kurtzke, Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS), *Neurology* 1983;33;1444.

Références du Chapitre VII- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

- 1-** Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
- 2-** J. de Sèze. Chap 3 : Le diagnostic différentiels de la sclérose en plaques, La sclérose en plaques - clinique et thérapeutique. © 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

- 3-** Berzero G, Cortese A, Ravaglia S, Marchioni E. Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. *Expert Rev Neurother* 2016;16(1):83–101.
- 4-** Koelman DLH, Mateen FJ. Acute disseminated encephalomyelitis: current controversies in diagnosis and outcome. *J Neurol* 2015;262(9):2013–24.
- 5-** Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, Ramió-Torrentà L, Ríó J, Vallès M, Lozano M, Castellà MD, Calabria J, Horga A, Graus F, Montalban X, Saiz A. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. *Neurology* 2009;73(12):949–53.
- 6-** Marchioni E, Ravaglia S, Montomoli C, Tavazzi E, Minoli L, Baldanti F, Furione M, Alfonsi E, Bergamaschi R, Romani A, Piccolo L, Zardini E, Bastianello S, Pichiecchio A, Ferrante P, Delbue S, Franciotta D, Bono G, Ceroni M. Postinfectious neurologic syndromes A prospective cohort study. *Neurology* 2013;80(10):882–9.
- 7-** Young NP, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Acute disseminated encephalomyelitis: current understanding and controversies. *Semin Neurol* 2008;28(1):84–94.
- 8-** Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, Leypoldt F, McCracken L, Cellucci T, Benson LA, Shu H, Irioka T, Hirano M, Singh G, Cobo Calvo A, Kaida K, Morales PS, Wirtz PW, Yamamoto T, Reindl M, Rosenfeld MR, Graus F, Saiz A, Dalmau J. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 2014;75(3):411–28.
- 9-** Bonnan M et Cabre P, Plasma exchange for severe attacks in the spectrum of central demyelinating disorders. In: Atta-ur-Rahman P. *Frontiers in Clinical Drug Research – CNS and Neurological Disorders*, vol. 2, Bentham Science Publishers; p. 55-109.
- 10-** de Sèze J, Debouverie M, Zephir H, Lebrun C, Blanc F, Bourg V, Wiertlewski S, Pittion S, Laplaud D, Le Page E, Deschamps R, Cabre P, Pelletier J, Malikova I, Clavelou P, Jaillon V, Defer G, Labauge P, Gout O, Boulay C, Edan G, Vermersch P. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol* 2007;64(10):1426–32.
- 11-** Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, Ghezzi A, Hintzen R, Kornberg A, Pohl D, Rostasy K, Tenenbaum S, Wassmer E. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013;19(10):1261–7.
- 12-** Allbutt TC. On the ophthalmoscopic signs of spinal disease. *Lancet* 1870;1:76–8.
- 13-** Gault F. De la neuromyéélite optique aiguë. Thèse n° 891, Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon ; 1895.
- 14-** Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107–14.
- 15-** Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485–9.
- 16-** Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurology* 2014;71:276–83.
- 17-** Probstel AK, Rudolf G, Dornmair K, et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *Journal of Neuroinflammation* 2015;12:46.

- 18-** Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82:474–81.
- 19-** McKeon A, Lennon VA, Jacob A, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle & Nerve* 2009;39:87–90.
- 20-** McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology* 2008;71:93–100.
- 21-** Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol* 2008;65:629–32.
- 22-** Pittock SJ, Lennon VA, de Sèze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008;65:78–83.
- 23-** Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Multiple Sclerosis* 2015.
- 24-** Cabre P, Heinzlef O, Merle H, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology* 2001;56:507–14.
- 25-** Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *Journal of Neurology* 2004;251:47–52.
- 26-** Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2002;73:429–35.
- 27-** Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003;60:848–53.
- 28-** Storoni M, Davagnanam I, Radon M, Siddiqui A, Plant GT. Distinguishing optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disease from multiple sclerosis: a novel magnetic resonance imaging scoring system. *Journal of Neuro-Ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society* 2013;33:123–7.
- 29-** Correale J, Fiol M. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology* 2004;63:2363–70.
- 30-** Misu T, Takano R, Fujihara K, Takahashi T, Sato S, Itoyama Y. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2009;80:575–7.
- 31-** Petzold A, Marignier R, Verbeek MM, Confavreux C. Glial but not axonal protein biomarkers as a new supportive diagnostic criteria for Devic neuromyelitis optica? Preliminary results on 188 patients with different neurological diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2010;82:467–9.
- 32-** Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology* 2007;6:805–15.
- 33-** Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Sèze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85(2):177–89.

Références du chapitre VIII- TRAITEMENT DE LA SCLEROSE EN PLAQUES :

- 1-** Brochet B. Indications thérapeutiques lors des poussées de sclérose en plaques. *Rev Neurol* 2001;157 (8–9Pt2):988–95.
- 2-** Bodiguel E, Bensa C, Brassat D, Laplaud D, Le Page E, Ouallet JC, Zéphir H, de Sèze J. Groupe de réflexion sur la sclérose en plaques. Multiple sclerosis and pregnancy. *Rev Neurol* 2014;170(4): 247–65.
- 3-** Beck RW. Oral versus intravenous corticosteroids in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349(9066):1696.
- 4-** Beck RW, Cleary PA, Backlund JC. The course of visual recovery after optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1994;101(11):1771–8.
- 5-** Beck RW, Trobe JD. What we have learned from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology* 1995;102(10):1504–8.
- 6-** Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bhatti MT, Brodsky MC, Buckley EG, Chrousos GA, Corbett J, Eggenberger E, Goodwin JA, Katz B, Kaufman DI, Keltner JL, Kupersmith MJ, Miller NR, Nazarian S, Orengo-Nania S, Savino PJ, Shults WT, Smith CH, Wall M. Optic Neuritis Study Group. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(7):944–9.
- 7-** Le Page E, Veillard D, Laplaud D, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, Zagnoli F, Wiertelowski S, Deburghraeve V, Coustans M, Edan G. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOU-SEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. www.thelancet.com.
- 8-** Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12. CD006921.
- 9-** Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al. Assessing response to interferon- β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology* 2016;87(2):134–40.
- 10-** Sormani M, Signori A, Stromillo M, De Stefano N. Refining response to treatment as defined by the Modified Rio Score. *Mult Scler* 2013;19(9):1246–7.
- 11-** Le Page E, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2015;386(9997):974–81.
- 12-** Berzero G, Cortese A, Ravaglia S, Marchioni E. Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. *Expert Rev Neurother* 2016;16(1):83–101.
- 13-** El Alaoui S, Brochet B, Ouallet JC. Modifying therapies used in severe first idiopathic acute inflammatory events within the central nervous system. *Neurology* 2009; 72 (nosuppl3): A36.
- 14-** Ouallet JC, Singh MB, Bhatia R. *Emergencies in Neurology*. Byword Books Private Limited; 2011.
- 15-** Rieckmann P, et al. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis – new aspects and practical application. *J Neurol* 2004;251(11):1329–39.
- 16-** Sellebjerg F, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12(12):939–46.

- 17-** El Alaoui S, et al. Maladies démyélinisantes fulminantes du système nerveux central : enquête internationale sur les prises en charge thérapeutiques auprès des centres experts de la Sclérose en Plaques en France et à l'étranger. Univ Européenne. Collection : OMN. UNIV.EUROP 2010.
- 18-** Bonnan M., Cabre P. Plasma Exchange for Severe Attacks in the Spectrum of Central Demyelinating Disorders. In: *Frontiers in Clinical Drug Research – CNS and Neurological Disorders*, vol. 2, Atta-ur- Rahman Bentham Science Publishers 2013; 55-109.
- 19-** Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1957;147(927):258–67.
- 20-** Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998;51(3):682–9.
- 21-** Group, Ib-aSiMSS. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/ remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352(9139):1498–504.
- 22-** Group. TIMSS. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43(4):655–61.
- 23-** Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39(3):285–94.
- 24-** Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, 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(7):1268–76.
- 25-** Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging – measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 200;49(3):290–7.
- 26-** Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374(9700):1503–11.
- 27-** Kipnis J, Yoles E, Porat Z, Cohen A, Mor F, Sela M, et al. T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97(13):7446–51.
- 28-** Moalem G, Leibowitz-Amit R, Yoles E, Mor F, Cohen IR, Schwartz M. Autoimmune Tcells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat Med* 1999;5(1):49–55.
- 29-** Ford C, Goodman AD, Johnson K, Kachuck N, Lindsey JW, Lisak R, et al. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 2010;16(3):342–50.

- 30-** Currier RD, Haerer AF, Meydrech EF. Low dose oral methotrexate treatment of multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(11):1217–8.
- 31-** Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J, Van Dyke C. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995;37(1):30–40.
- 32-** Smith DR, Balashov KE, Hafler DA, Khoury SJ, Weiner HL. Immune deviation following pulse cyclophosphamide/methylprednisolone treatment of multiple sclerosis: increased interleukin-4 production and associated eosinophilia. *Ann Neurol* 1997;42(3):313–8.
- 33-** ClinicalTrials.gov. A Clinical Study of the Efficacy of Natalizumab on Reducing Disability Progression in Participants With Secondary Progressive Multiple Sclerosis (ASCEND in SPMS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01416181>.
- 34-** Rudick RA, Miller D, Hass D, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol* 2007;62:219–28.
- 35-** Balcer LJ, Galetta SL, Polman CH, et al. Low-contrast acuity measures visual improvement in phase 3 trial of natalizumab in relapsing MS. *J Neurol Sci* 2012;318:119–24.
- 36-** Voloshyna N, Havrdova E, Hutchinson M, et al. Natalizumab improves ambulation in relapsing-remitting multiple sclerosis : results from the prospective TIMER study and a retrospective analysis of AFFIRM. *Eur J Neurol* 2015;22:570–7.
- 37-** Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, et al. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective controlled observational study. *Mult Scler* 2015;21:198–205.
- 38-** Fujita T, et al. Fungal metabolites. Part 11. A potent immunosuppressive activity found in *Isaria sinclairii* metabolite. *J Antibiot* 1994;47: 208–15.
- 39-** Karlsson G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014;82:674–80.
- 40-** Bruno Brochet, Jérôme de Sèze, Christine Lebrun-Frenay, Hélène Zéphir, N. Collongues. La sclérose en plaques - Clinique et thérapeutique. Chapitre 4 : Thérapeutiques et prise en charge de la sclérose en plaques. *Nouveaux traitements de la SEP*. 2017 Elsevier Masson SAS.
- 41-** Montalban X. Efficacy and Safety of Ocrelizumab in Primary Progressive Multiple Sclerosis-Results of the Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase III Oratorio Study. *ECTRIMS Congress 2015*. Abstract 228.
- 42-** L. Mag. Traitements de fond de la sclérose en plaques. État des lieux et perspectives. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. Volume 206, Issue 6, June 2022, Pages 741-751.

Références du chapitre IX- APPORT ET INTERET DES POTENTIELS EVOQUES VISUELS (PEV) DANS LE DIAGNOSTIC, LE PROFIL PRONOSTIQUE ET EVOLUTIF DE LA SCLEROSE EN PLAQUES (SEP) ET DE LA NEVRITE OPTIQUE (NO)

- 1-** Pavelotruba. visual evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis. department of neurology, faculty of medicine and dentistry and faculty hospital olomouc, czech republic. *clinical neurophysiology* volume 126, issue 3, march 2015, pages e29-e30).

- 2-** Sorensen TL, Frederiksen JL, Brønnum-Hansen H, Petersen HC. Optic neuritis as onset manifestation of multiple sclerosis: a nationwide, long-term survey. *Neurology*. 1999;53:473-478.
- 3-** Costello F. The afferent visual pathway: designing a structural-functional paradigm of multiple sclerosis. *ISRN Neurol*. 2013:134858
- 4-** Tintore M, Rovira À, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, Comabella M, Nos C, Arévalo MJ, Negrotto L, Galán I, Vidal- Jordana A, Castilló J, Palavra F, Simon E, Mitjana R, Auger C, Sastre-Garriga J, Montalban X. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138:1863–1874.
- 5-** Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG; International Federation of Clinical Neurophysiology. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol*. 2010;121:1393–1409.
- 6-** Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Mizota A, Tormene AP; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol*. 2016;133:1–9.
- 7-** Letizia Leocani, MD, Simone Guerrieri, MD, Giancarlo Comi, MD. Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2018;38:350–357. 2018 by North American Neuro-Ophthalmology Society.
- 8-** Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G, Rossi P. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1999;5:263–267.).
- 9-** Asselman P, Chadwick DW, Marsden DC. Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis. *Brain*. 1975;98:261–282.
- 10-** Celesia GG. Evoked potential techniques in the evaluation of visual function. *J Clin Neurophysiol*. 1984;1:55–76.
- 11-** Halliday AM, McDonald WI, Mushin I. Visual evoked potentials in patients with demyelinating disease. In: Desmedt JE, ed. *Visual Evoked Potentials in Man: New Developments*. Oxford, United Kingdom: Clarendon Press, 1977:438–449.
- 12-** Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, Trabucco T, Iliceto G, Sborgia C. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry, standard perimetry, and contrast sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1264–1268.
- 13-** Voitenkov V, Skripchenko N, Klimkin A. Visual pathways involvement in clinically isolated syndrome in children. *Int J Ophthalmol*. 2015;8:382–384.).
- 14-** Jones SJ. Visual evoked potentials after optic neuritis. Effect of time interval, age and disease dissemination. *J Neurol*. 1993;240:489–494.).
- 15-** Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song SK, Cross AH. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology*. 2009;73:46–52.
- 16-** Di Maggio G, Santangelo R, Guerrieri S, Bianco M, Ferrari L, Medaglini S, Rodegher M, Colombo B, Moiola L, Chieffo R, Del Carro U, Martinelli V, Comi G, Leocani L. Optical coherence tomography and visual evoked potentials: which is more sensitive in multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2014;20:1342–1347.
- 17-** Frederiksen JL, Petrera J. Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. *Surv Ophthalmol*. 1999;44:S54–S62.).

- 18-** Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G, Rossi P. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1999;5:263–267.
- 19-** Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, Medaglini S, Rossi P, Martinelli V, Amadio S, Comi G. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis: a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:1030–1035.
- 20-** Filippini G, Comi G, Cosi V, Bevilacqua L, Ferrarini M, Martinelli V, Bergamaschi R, Filippi M, Citterio A, D’Incerti L. Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. *J Neurol.* 1994;241:132–137.
- 21-** Pelayo R, Montalban X, Minoves T, Moncho D, Rio J, Nos C, Tur C, Castillo J, Horga A, Comabella M, Perkal H, Rovira A, Tintoré M. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Mult Scler.* 2010;16:55–61.
- 22-** Martinelli V, Dalla Costa G, Messina MJ, Di Maggio G, Sangalli F, Moiola L, Rodegher M, Colombo B, Furlan R, Leocani L, Falini A, Comi G. Multiple biomarkers improve the prediction of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Acta Neurol Scand.* 2017;136:454–461.
- 23-** Gabeli_c T, Radmilovi_c M, Posavec V, Skvorc A, Bo_skovi_c M, Adamec I, Milivojevi_c I, Barun B, Habek M. Differences in oligoclonal bands and visual evoked potentials in patients with radiologically and clinically isolated syndrome. *Acta Neurol Belg.* 2013;113:13–17.
- 24-** McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121–127.
- 25-** Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O’Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol.* 2005;58:840–846.
- 26-** Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O’Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292–302.
- 27-** Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162–173.
- 28-** Xavier Montalban. An initiative of the international Advisory Committee on Clinical Trials in MS. ECTRIMS. 2024 revisions of the McDonald criteria. September 2024- ECTRIMS Copenhagen. Denmark.

- 29-** Klistorner A, Fraser C, Garrick R, Graham S, Arvind H. Correlation between full-field and multifocal VEPs in optic neuritis. *Doc Ophthalmol.* 2008;116:19–27.
- 30-** Grover LK, Hood DC, Ghadiali Q, Grippo TM, Wenick AS, Greenstein VC, Behrens MM, Odel JG. A comparison of multifocal and conventional visual evoked potential techniques in patients with optic neuritis/multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol.* 2008;117:121–128.).
- 31-** Pérez-Rico C, Ayuso-Peralta L, Rubio-Pérez L, Roldán-Díaz I, Arévalo-Serrano J, Jiménez-Jurado D, Blanco R. Evaluation of visual structural and functional factors that predict the development of multiple sclerosis in clinically isolated syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:6127–6131.).
- 32-** Laron M, Cheng H, Zhang B, Schiffman JS, Tang RA, Frishman LJ. Assessing visual pathway function in multiple sclerosis patients with multifocal visual evoked potentials. *Multi Scler.* 2009;15:1431–1441.
- 33-** Fraser CL, Klistorner A, Graham SL, Garrick R, Billson FA, Grigg JR. Multifocal visual evoked potential analysis of inflammatory or demyelinating optic neuritis. *Ophthalmology.* 2006;113:323e1–323e2.
- 34-** Nebbioso M, Steigerwalt RD, Pecori-Giraldi J, Vingolo EM. Multifocal and pattern reversal visual evoked potentials vs automated perimetry frequency-doubling technology matrix in optic neuritis. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61:59–64.
- 35-** Neto SP, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, Alvarenga MP, Pinto LC, Pinto VL. Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2013;19:173–178.
- 36-** Ohnari K, Okada K, Takahashi T, Mafune K, Adachi H. Evoked potentials are useful for diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci.* 2016;364:97–101.).
- 37-** Ringelstein M, Kleiter I, Ayzenberg I, Borisow N, Paul F, Ruprecht K, Kraemer M, Cohn E, Wildemann B, Jarius S, Hartung HP, Aktas O, Albrecht P. Visual evoked potentials in neuromyelitis optica and its spectrum disorders. *Mult Scler.* 2014;20:617–620.
- 38-** Martinelli V, Comi G. Il valore prognostico dei potenziali evocati nella sclerosi multipla [in Italian]. In: Comi G, ed. *I potenziali evocati nella sclerosi multipla: diagnosi, prognosi e monitoraggio*: Springer, 1995:105–116.
- 39-** Onofri M, Gambi D, Thomas A. Fisiopatologia dei ritardi di conduzione nella sclerosi multipla [in Italian]. In: Comi G, ed. *I potenziali evocati nella sclerosi multipla: diagnosi, prognosi e monitoraggio*. Berlin, Germany: Springer, 1995:131–149.
- 40-** Klistorner A, Arvind H, Garrick R, Yiannikas C, Paine M, Graham SL. Remyelination of optic nerve lesions: spatial and temporal factors. *Mult Scler.* 2010;16:786–795.
- 41-** Jenkins TM, Toosy AT, Ciccarelli O, Miszkiel KA, Wheeler- Kingshott CA, Henderson AP, Kallis C, Mancini L, Plant GT, Miller DH, Thompson AJ. Neuroplasticity predicts outcome of optic neuritis independent of tissue damage. *Ann Neurol.* 2010;67:99–113.
- 42-** Lee KH, Hashimoto SA, Hooge JP, Kastrukoff LF, Oger JJ, Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective two years follow up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology.* 1991;41:657–660.

- 43-** Matthews WB, Wattam-Bell JR, Pountey E. Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: a follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45:303–307.
- 44-** Hume AL, Waxman SG. Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnostic value and prediction of clinical course. *J Neurol Sci*. 1988;83:191–210.
- 45-** Fraser CL, Klistorner A, Graham S, Garrick R, Billson F, Grigg J. Multifocal visual evoked potential latency analysis: predicting progression to multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006;63:847–850.
- 46-** Klistorner A, Graham S, Fraser C, Garrick R, Nguyen T, Paine M, O’Day J, Grigg J, Arvind H, Billson FA. Electrophysiological evidence for heterogeneity of lesions in optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:4549–4556.
- 47-** Samsen P, Chuenkongkaew WL, Masayaanon P, Chirapapaisan N, Ruangvaravate N, Loket S. A comparative study of visual evoked potentials in optic neuritis and optic neuritis with multiple sclerosis. *J Med Assoc Thai*. 2007;90:313–318.
- 48-** Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, Yiannikas C. Fellow eye changes in optic neuritis correlate with the risk of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009;15:928–932.
- 49-** Alshowaier D, Yiannikas C, Garrick R, Van Der Walt A, Graham SL, Fraser CL, Klistorner A. Multifocal VEP assessment of optic neuritis evolution. *Clin Neurophysiol*. 2015;126:1617–1623.
- 50-** Fuhr P, Borggreffe-Chappuis A, Schindler C, Kappos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain*. 2001;124:2162–2168.
- 51-** Kallmann BA, Fackelmann S, Toyka KV, Rieckmann P, Reiners K. Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:58–65.
- 52-** Jung P, Beyerle A, Ziemann U. Multimodal evoked potentials measure and predict disability progression in early relapsing–remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14:553–556.
- 53-** Raz N, Dotan S, Chokron S, Ben-Hur T, Levin N. Demyelination affects temporal aspects of perception: an optic neuritis study. *Ann Neurol*. 2012;71:531–538.
- 54-** Blanco R, Pérez-Rico C, Puertas-Muñoz I, Ayuso-Peralta L, Boquete L, Arévalo-Serrano J. Functional assessment of the visual pathway with multifocal visual evoked potentials, and their relationship with disability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20:183–191.
- 55-** De Santiago L, Ortiz del Castillo M, Blanco R, Barea R, Rodríguez-Ascariz JM, Miguel-Jiménez JM, Sánchez-Morla EM, Boquete L. A signal-to-noise-ratio-based analysis of multifocal visual-evoked potentials in multiple sclerosis risk assessment. *Clin Neurophysiol*. 2016;127:1574–1580.
- 56-** Aminoff MJ, Davis SL, Panitch HS. Serial evoked potentials studies in patients with definite multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1984;41:1197–1202.
- 57-** Anderson DC, Slater GE, Sherman R, Ettinger MG. Evoked potentials to test a treatment of chronic multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1987;44:1232–1236.
- 58-** Brigell M, Kaufman DI, Bobak P, Beydoun A. The pattern visual evoked potential. A multicenter study using standardized techniques. *Doc Ophthalmol*. 1994;86:65–79.

- 59-** Narayanan D, Cheng H, Tang RA, Frishman LJ. Reproducibility of multifocal visual evoked potential and traditional visual evoked potential in normal and multiple sclerosis eyes. *Doc Ophthalmol.* 2015;130:31–41.
- 60-** You Y, Klistorner A, Thie J, Graham SL. Latency delay of visual evoked potential is a real measurement of demyelination in a rat model of optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:6911–6918.
- 61-** Matthews VB, Small DG. Serial recordings of visual and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *J Neurol.* 1979;40:11–21. *Neurol.* 1984;41:1197–1202.
- 62-** De Weer AW, Jonkman EJ. Changes in visual and short latency somatosensory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. In: Courjon J, Mauguire F, Revol N, eds. *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology.* New York, NY: Raven Press, 1987:527–534.
- 63-** Walsh JC, Garrick R, Cameron J, McLeod JG. Evoked potentials changes in clinically definite multiple sclerosis: a two year follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982;45:494–500.
- 64-** Ghezzi A, Zaffaroni M, Caputo D, Montanini R, Cazzullo CL. Evaluation of evoked potentials and lymphocyte subsets as possible markers of multiple sclerosis: one year follow-up of 30 patients. *J Neuro Neurosurg Psychiatry.* 1986;49:913–919.
- 65-** Aktas O, Albrecht P, Hartung HP. Optic neuritis as a phase 2 paradigm for neuroprotection therapies of multiple sclerosis: update on current trials and perspectives. *Curr Opin Neurol.* 2016;29:199–204.
- 66-** Martínez-Lapiscina EH, Sanchez-Dalmau B, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Tercero-Urbe AI, Torres-Torres R, Villoslada P. The visual pathway as a model to understand brain damage in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20:1678–1685.
- 67-** Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Gabilondo I, Martínez- Heras E, Torres-Torres R, Ortiz-Pérez S, Llufríu S, Tercero A, Andorra M, Roca MF, Lampert E, Zubizarreta I, Saiz A, Sanchez-Dalmau B, Villoslada P. The multiple sclerosis visual pathway cohort: understanding neurodegeneration in MS. *BMC Res Notes.* 2014;7:910.
- 68-** Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, Lauritzen M, Bang P, Mørup A, Frederiksen JL. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. *Neurology.* 2005;64:804–810.
- 69-** Tsakiri A, Kallenbach K, Fuglø D, Wanscher B, Larsson H, Frederiksen J. Simvastatin improves final visual outcome in acute optic neuritis: a randomized study. *Mult Scler.* 2012; 18:72–81.
- 70-** Cadavid D, Balcer L, Galetta S, Aktas O, Ziemssen T, Vanopdenbosch L, Frederiksen J, Skeen M, Jaffe GJ, Butzkueven H, Ziemssen F, Massacesi L, Chai Y, Xu L, Freeman S; RENEW Study Investigators. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:189–199.
- 71-** Sühs KW, Hein K, Sättler MB, Görlitz A, Ciupka C, Scholz K, Käsmann-Kellner B, Papanagiotou P, Schäffler N, Restemeyer C, Bittersohl D, Hassenstein A, Seitz B, Reith W, Fassbender K, Hilgers R, Heesen C, Bähr M, Diem R. A randomized, double-blind, phase 2 study of erythropoietin in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2012;72:199–210.

72- Connick P, Kolappan M, Crawley C, Webber DJ, Patani R, Michell AW, Du MQ, Luan SL, Altmann DR, Thompson AJ, Compston A, Scott MA, Miller DH, Chandran S. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol.* 2012;11:150–156.

Références du chapitre X- PROBLEMATIQUE :

1-B. Brochet, C. Lebrun-Fréney, H Zéphir, J. De Sèze, G. Defer B. Brochet, C. Lebrun-Fréney, H Zéphir, J. De Sèze, G. Defer. *La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique.* Book 2017. Elsevier SAS.).

2- Maria A. Rocca et al. Current and future role of MRI in the diagnosis and prognosis of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2024. www.thelancet.com Vol 44 September, 2024.

3- De Seze J, Zephir H, Hautecoeur P, Mackowiak A, Cabaret M, Vermeersch P.2006. "Patholng laughing and intractable hiccups can occur early in multiple sclerosis"*Neurology* 67 (9): 1684-6

4- Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014;13:83–99.

5- Pavelotruha. visual evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis. department of neurology, faculty of medicine and dentistry and faculty hospital olomouc, czech republic. *clinical neurophysiology* volume 126, issue 3, march 2015, pages e29-e30).

6- Barton JL, Garber JY, Klistorner A, Barnett MH. The electrophysiological assessment of visual function in Multiple Sclerosis. *Clin Neurophysiol Pract* 2019;4:90–6.

7- Cordano C, Sin JH, Timmons G, Yiu HH, Stebbins K, Guglielmetti C, et al. Validating visual evoked potentials as a preclinical, quantitative biomarker for remyelination efficacy. *Brain* 2022;145:3943–52.

8- Heidari M, Radcliff AB, McLellan GJ, Ver Hoeve JN, Chan K, Kiland JA, et al. Evoked potentials as a biomarker of remyelination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:27074–83.

9- Marena S, Huang S-C, Dalla Costa G, d’Isa R, Castoldi V, Rossi E, et al. Visual evoked potentials to monitor myelin cuprizone-induced functional changes. *Front Neurosci* 2022;16.

10- You Y, Klistorner A, Thie J, Graham SL. Latency delay of visual evoked potential is a real measurement of demyelination in a rat model of optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6911

11- Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G, et al. Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999;5:263–7.

12- Hardmeier M, Fuhr P. Multimodal evoked potentials as candidate prognostic and response biomarkers in clinical trials of multiple sclerosis. *J Clin Neurophysiol* 2021;38:171–80.

13- Leocani L, Guerrieri S, Comi G. Visual evoked potentials as a biomarker in multiple sclerosis and associated optic neuritis. *J Neuroophthalmol* 2018;38:350–7.

14- Cadavid D, Balcer L, Galetta S, Aktas O, Ziemssen T, Vanopdenbosch L, et al. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16:189–99

15- Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2017;390:2481–9.

- 16-** Wang C, Barton J, Kyle K, Ly L, Barnett Y, Hartung H-P, et al. Multiple sclerosis: structural and functional integrity of the visual system following alemtuzumab therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:1319–24.
- 17-** P. A. Felts, T. A. Baker, K. J. Smith, Conduction in segmentally demyelinated mammalian central axons. *J. Neurosci.* 17, 7267–7277 (1997).
- 18-** R. J. M. Franklin, C. Ffrench-Constant, Regenerating CNS myelin—from mechanisms to experimental medicines. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 753–769 (2017).
- 19-** K. J. Smith, W. F. Blakemore, W. I. McDonald, The restoration of conduction by central remyelination. *Brain* 104, 383–404 (1981).
- 20-** N. D. Jeffery, W. F. Blakemore, Locomotor deficits induced by experimental spinal cord demyelination are abolished by spontaneous remyelination. *Brain* 120, 27–37 (1997).
- 21-** I. D. Duncan, A. Brower, Y. Kondo, J. F. Curlee, Jr, R. D. Schultz, Extensive remyelination of the CNS leads to functional recovery. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 6832–6836 (2009).
- 22-** G. Comi, L. Leocani, M. Onofrij, “Multiple sclerosis and other demyelinating disorders” in *Handbook of Clinical Neurophysiology*, G. G. Celesia, Ed. (Elsevier, 2005), vol. 5, pp. 491–516.
- 23-** A. Compston et al., *McAlpine’s Multiple Sclerosis* (Churchill Livingstone Elsevier, 2006), pp. 327–333.
- 24-** Xavier Montalban. An initiative of the international Advisory Committee on Clinical Trials in MS. ECTRIMS. 2024 revisions of the McDonald criteria. September 2024-ECTRIMS Copenhagen. Denmark.
- (25)-**Angela Vidal-Jordana, MD, PhD. Adding the Optic Nerve in Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria. A Longitudinal, Prospective, Multicenter Study. *Neurology journal*. January 9, 2024 issue.

Références du Chapitre XI- METHODOLOGIE :

- 1-**B. Brochet, C. Lebrun-Frény, H Zéphir, J. De Sèze, G. Defer B. Brochet, C. Lebrun-Frény, H Zéphir, J. De Sèze, G. Defer. *La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique*. Book 2017. Elsevier SAS.).
- 2-**Kurtzke JF, et al. "Epidemiology of Multiple Sclerosis." In: *Multiple Sclerosis: A Mechanistic View*. Elsevier, 2016.
- 3-** Ourder N. Profil clinico-épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques à Oran; 2018 [Thèse de médecine, université d’Oran].
- 4-** Xavier Montalban. An initiative of the international Advisory Committee on Clinical Trials in MS. ECTRIMS. 2024 revisions of the McDonald criteria. September 2024-ECTRIMS Copenhagen. Denmark.
- 5-** Moones Heidaria , Abigail B. Radcliffa, Gillian J. McLellanb,c,... Evoked potentials as a biomarker of remyelination. Edited by Lawrence Steinman, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, and approved November 18, 2019 (received for review April 12, 2019).
- 6-** Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014;13:83–99.

- 7-** Barton JL, Garber JY, Klistorner A, Barnett MH. The electrophysiological assessment of visual function in Multiple Sclerosis. *Clin Neurophysiol Pract* 2019;4:90–6.
- 8-** D. Cadavid et al.; RENEW Study Investigators, Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 16, 189–199 (2017).
- 9-** A. J. Green et al., Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): A randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet* 390, 2481–2489 (2017).
- 10-** Alan J Thompson, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, ... Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73.
- 11-** Regan, 1989b. Regan, D. (1989b). Human Brain electrophysiology. In *Evoked potentials and evoked magnetic fields in science and medicine* (p. 401). New York: Elsevier.
- 12-** Jasper, 1958 Jasper HH (1958). Report of committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 10: 370–375.
- 13-** Blumhardt et al., 1977 Blumhardt LD, Barrett G, Halliday AM et al. (1977). The asymmetrical visual evoked potential to pattern reversal in one half field and its significance for the analysis of visual field effects. *Br J Ophthalmol* 61: 454–461.
- 14-** Odom et al., 2016 Odom JV, Bach M, BrigellMet al. (2016). ISCEV standard for clinical visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol* 133: 1–9.

Références du Chapitre XII- RESULTATS :

- 1-** Anna Eklund a, Yumin Huang-Link , Beatrix Kov´acsovics. OCT and VEP correlate to disability in secondary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 68 (2022) 104255. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104255>
- 2-**Thompson, A.J., Baranzini, S.E., Geurts, J., et al., 2018. Multiple sclerosis. *Lancet* 391, 1622–1636. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30481-1), 2018/03/27.
- 3-** Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P., et al., 1989. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain J. Neurol.* 112 (Pt 1), 133–146. <https://doi.org/10.1093/brain/112.1.133>, 1989/02/ 01.
- 4-** Fisher, J.B., Jacobs, D.A., Markowitz, C.E., et al., 2006. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 113, 324–332. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.10.040>, 2006/01/13.
- 5-** Miller, D., Barkhof, F., Montalban, X., et al., 2005. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* 4, 281–288. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\) 70071-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(05) 70071-5), 2005/04/26.
- 6-** Halliday, A.M., McDonald, W.I., Mushin, J., 1972. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1, 982–985. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(72\)91155- 5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(72)91155- 5), 1972/05/06.
- 7-** Halliday, A.M., McDonald, W.I., Mushin, J., 1973. Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis. *Br. Med. J.* 4, 661–664. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5893.661>, 1973/12/15.

8- J Thompson, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, ... Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73

Références du Chapitre XIII- DISCUSSION :

1- J Thompson, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, ... Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162–73

2- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50:121–127.

3- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria.” *Ann Neurol.* 2005;58:840–846.

4- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292–302.

5- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162–173.

6- Xavier Montalban. An initiative of the international Advisory Committee on Clinical Trials in MS. ECTRIMS. 2024 revisions of the McDonald criteria. September 2024-ECTRIMS Copenhagen. Danemark.

7-Angela Vidal-Jordana, Adding the Optic Nerve in Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria. January 9, 2024.

8- ATLAS de la SEP. 3ème Edition, répartition de la SEP dans le monde, données épidémiologiques clés. September 2020.

9-T I Hamdi. Multiple sclerosis in Iraq: a clinical and geomedical survey. *J Postgrad Med.* 1975 Jan;21(1):1-9.

10-B A Yaqub, A K Daif. Multiple sclerosis in Saudi Arabia. *Neurology.* 1988 Apr; 38(4):621-3. doi: 10.1212/ wnl.38.4.621.

11-Khalid El-Salem , Yousef Khader. Comparison of the natural history and prognostic features of early onset and adult onset multiple sclerosis in Jordanian population. *Clin Neurol Neurosurg .* 2007 Jan;109(1):32-7. doi: 10.1016/j.clineuro.2006.06.002. Epub 2006 Jul 25.

- 12-B.** Gbaguidi, F. Guillemin, M. Soudant, M. Debouverie, G. Mathey, J. Epstein. Incidence de la sclérose en plaques en Lorraine sur vingt ans : une analyse âge-période-cohorte. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. Volume 70, Issue 1, February 2022.
- 13-**Manali S. Sheth, Brian C. Healy, Tanuja Chitnis. Earlier age of onset of multiple sclerosis in Asian patients in a Northeastern United States cohort. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Volume 98, June 2025, 106406.
- 14-**Mahsa mohammadi Lapevandani, Shima Jahani, Sharareh Eskandarieh, Saeideh Ayyubi, Mohammad Ali Sahraian. Risk Factors Affecting the Age at Onset in Adult Patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Volume 92, December 2024, 106064.
- 15-**T I Hamdi. Multiple sclerosis in Iraq: a clinical and geomedical survey. *J Postgrad Med*. 1975 Jan;21(1):1-9.
- 16-**B A Yaqub, A K Daif. Multiple sclerosis in Saudi Arabia. *Neurology*. 1988 Apr; 38(4):621-3. doi: 10.1212/wnl.38.4.621.
- 17-**Khalid El-Salem, Ehsan Al-Shimmery, Khalid Horany, Ali Al-Refai, Kefah Al-Hayk, Yousef Khader. Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study. *J Neurol*. 2006 Sep;253(9):1210-6. doi: 10.1007/s00415-006-0203-2. Epub 2006 Apr 28.
- 18-**I Boström, A-M Landtblom. Does the changing sex ratio of multiple sclerosis give opportunities for intervention? *Acta Neurol Scand.* 2015;132(199):42-5. doi: 10.1111/ane.12430.
- 19-**Inger Boström, Leszek Stawiarz, Anne-Marie Landtblom. Sex ratio of multiple sclerosis in the National Swedish MS Register (SMSreg). *Mult Scler*. 2013 Jan;19(1):46-52. doi: 10.1177/1352458512446169. Epub 2012 Jun 18.
- 20-** Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014;13:83–99.
- 21-**Pierre Lebranchu, Driss Mazhar, Sandrine Wiertlewski, Guylène Le Meur, Justine Couturier, Jean-Baptiste Ducloyer. One-year risk of multiple sclerosis after a first episode of optic neuritis according to modern diagnosis criteria. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Volume 93, January 2025, 106213.
- 22-**Jagannadha Avasarala, Christopher Mc Louth, Abusamra Khawla, Paul Wilkerson, Ellen Anderson-benge, Karen B. Lundgren, Saurav Das. Preliminary findings of a 'test bundle' to accelerate the diagnosis of MS and NMOSD following optic neuritis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Volume 91, November 2024, 105890.
- 23-**Poser et al., 1983. C.M. Poser, D.W. Paty, L. Scheinberg, W.I. McDonald, F.A. Davis, G.C. Ebers, K.P. Johnson, W.A. Sibley, D.H. Silberberg, W.W. Tourtellotte. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.*, 13 (1983), pp. 227-231
- 24-** Joshua L. Barton, Justin Y. Garber, Alexander Klistorner, Michael H. Barnett. The electrophysiological assessment of visual function in Multiple Sclerosis. *Clinical Neurophysiology Practice*. Volume 4, 2019, Pages 90-96
- 25-** Halliday et al., 1972. A.M. Halliday, W.I. McDonald, J. Mushin. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet*, 1 (1972), pp. 982-985.
- 26-**Matthews et al., 1982. W.B. Matthews, J.R. Wattam-Bell, E. Pountney. Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: A follow up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 45 (1982), pp. 303-307

- 27-**McAlpine and Lumsden, 1972. D. McAlpine, C.E. Lumsden, E.D. Acheson. Multiple Sclerosis A Reappraisal. Churchill Livingstone (1972)
- 28-**Filippi et al., 2018. M. Filippi, P. Preziosa, A. Meani, O. Ciccarelli, S. Mesaros... Prediction of a multiple sclerosis diagnosis in patients with clinically isolated syndrome using the 2016 MAGNIMS and 2010 McDonald criteria: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 17 (2018), pp. 133-142.
- 29-**Thompson et al., 2018 A.J. Thompson, B.L. Banwell, F. Barkhof, W.M. Carroll.... Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.*, 17 (2018), pp. 162-173
- 30-**Anlar et al., 2003. O. Anlar, M. Kisli, T. Tombul, H. Ozbek. Visual evoked potentials in multiple sclerosis before and after two years of interferon therapy. *Int. J. Neurosci.*, 113 (2003), pp. 483-489
- 31-**Iodice et al., 2016. R. Iodice, A. Carotenuto, R. Dubbioso, I. Cerillo, L. Santoro, F. Manganelli. Multimodal evoked potentials follow up in multiple sclerosis patients under fingolimod therapy. *J. Neurol. Sci.*, 365 (2016), pp. 143-146
- 32-**Schlaeger et al., 2014. R. Schlaeger, C. Schindler, L. Grize, S. Dellas, E.W. Radue, L. Kappos, P. Fuhr. Combined visual and motor evoked potentials predict multiple sclerosis disability after 20 years. *Mult. Scler.* 20 (2014), pp. 1348-1354.
- 33-**Al-Eajailat and Al-MadaniSenior, 2014. S.M. Al-Eajailat, M.V. Al-MadaniSenior. The role of magnetic resonance imaging and visual evoked potential in management of optic neuritis. *Pan Afr. Med. J.*, 17 (2014), pp. 1-6.
- 34-**Miller et al., 1988. D.H. Miller, M.R. Newton, J.C. van der Poel, E.P. du Boulay, A.M. Halliday, B.E. Kendall, G. Johnson, D.G. MacManus, I.F. Moseley, W.I. McDonald. Magnetic resonance imaging of the optic nerve in optic neuritis. *Neurology*, 38 (1988), pp. 175-179.
- 35-**Mariem Kchaou, Nadia Ben Ali, Jamoussi Hela, Fray Saloua, Echebi Slim, Fredj Mohamed. Intérêt des potentiels évoqués dans l'étude du profil évolutif de la sclérose en plaques rémittente. *Revue Neurologique*. Volume 175, Supplement 1, April 2019, Page S92.
- 36-**Wallace J Brownlee, Katherine A Miszkiel, Carmen Tur, Frederik Barkhof, David H Miller, Olga Ciccarelli. Inclusion of optic nerve involvement in dissemination in space criteria for multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 Sep 18;91(12):e1130–e1134.
- 37-** Xavier Montalban. An initiative of the international Advisory Committee on Clinical Trials in MS. ECTRIMS. 2024 revisions of the McDonald criteria. September 2024- ECTRIMS Copenhagen. Denmark.
- 38-** Moones Heidaria , Abigail B. Radcliffa, Gillian J. McLellanb,c,... Evoked potentials as a biomarker of remyelination. Edited by Lawrence Steinman, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, and approved November 18, 2019 (received for review April 12, 2019).
- 39-**Jayesh D. Solanki, Naisargi H. Joshi, Hemant B. Mehta, Chinmay J. Shah. Visual evoked potential: Head size, sex, and BMI. *Sudanese Journal of Ophthalmology* Vol. 5 Issue 2 Jul-Dec 2013.

40-Hood, Donald Charles (a). Piccardi, Marco. (b). a-Edward S. Harkness Eye Institute, New York, United States. b-Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Rome, Italy. Visually Evoked Potential. Handbook of Nutrition, Diet and the Eye, 2014.

41-Merry Septemi Ekayanti, Corry Novita Mahama, Denny Jefferson Ngantung. Normative values of visual evoked potential in adults. Indian J Ophthalmol. 2021 Aug 25;69(9):2328–2332.

42-Ruby Sharma, Sandeep Joshi, KD Singh, Avnish Kumar. Visual Evoked Potentials: Normative Values and Gender Differences. J Clin Diagn Res. 2015 Jul 1;9(7):CC12–CC15.

43-Monireh Mahjoob, Javad Heravian Shandiz, Ali Mirzajani, Asieh Ehsaei, Ebrahim Jafarzadehpur. Normative values of visual evoked potentials in Northeastern of Iran. J Optom. 2019 Apr 23;12(3):192–197.

XVII. ANNEXE :

FICHE TECHNIQUE

I. Identification du patient :

Nom : Mr/Mme/Melle

Prénom :

Nom jeune fille :

Date de naissance : / _././ _././ _ /

Age :

Lieu de naissance :

Adresse :

.....

N° de tel :

Sexe : F M

Situation familiale : célibataire marié (e)

Nombre d'enfants :

Statut professionnel : Fonctionnaire étudiant (e) sans emploi

Date de la première consultation: / _././ _././ _ /

Antécédents médicaux :

Personnels :

.....

.....

Familiaux :

.....

.....

.....

Antécédents chirurgicaux :

Personnels :
.....
.....

Familiaux :
.....
.....

Antécédents familiaux de Sclérose en plaques : Oui Non

Si oui : le nombre de la famille diagnostiqué SEP :
.....

1^{er} degré :

2^{ème} degré :

3^{ème} degré :

II. Evaluation clinique :

Date de début de la maladie (confirmée): / _ / . / _ / . / _ /

Examen neurologique :
.....
.....
.....
.....
.....

Mode de Début :

1. Monosynaptique :

Le symptôme observé :
.....

- 2. Poly-synaptique :**
- **Atteinte sensitive :**
- **Atteinte motrice :**
- **Atteinte visuel :**
- **Atteinte de tronc cérébral :**
- **Atteinte cérébelleuse :**
- **Le symptôme d'Uhthoff :** Oui Non
- **Le signe de Lhermitte :** Oui Non

La forme clinique de début:

- **Récurrente-Rémittente** :
- **Progressive** :

EDSS à la première consultation :

III. Evaluation para-clinique :

- **IRM cérébrale** :

Siège de lésions :

Nombre de lésions :

- **IRM médullaire** :

Siège de lésions :

Nombre de lésions :

- **Etude LCR** :

BOC : **Présente** **Absente**

Index IgG :

- **Résultats OCT** :

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

- **Etude des Potentiels Evoqués sensitifs** :

Normaux **Altérés**

- **Etudes des potentiels Visuels à la première consultation** :

Normaux **Altérés**

Si Altérés : Les anomalies sont :

.....
.....

Le Médecin

Résumé :

Dans ce travail de thèse de doctorat en sciences médicales, spécialité Neurophysiologie Clinique et Exploration Fonctionnelle du Système Nerveux – filière médecine, nous avons démontré la place centrale qu’occupent les PEV comme outil complémentaire important dans le diagnostic, l’évaluation du profil pronostique et évolutif de la SEP, avec une grande capacité à mettre en évidence précocement des atteintes infra-cliniques et à prédire une éventuelle conversion d’un syndrome cliniquement isolé (SCI) vers une forme cliniquement définie de SEP.

Leur combinaison avec les données de l’IRM, de l’OCT et des biomarqueurs biologiques tels que les Neurofilaments à chaînes légères renforce leur valeur dans un modèle multidimensionnel du pronostic.

Les PEV ne doivent pas être un examen simple complémentaire ponctuel, ils sont intégrés aujourd’hui dans une stratégie d’évaluation multimodale.

La nouveauté apportée dans notre travail et devant la non fiabilité des anciens critères qui définissent la progression de la SEP est la proposition des PEV comme élément prédictif dans la surveillance et l’évaluation de ces critères.

Cette nouvelle approche d’intégration des PEV dans les critères diagnostiques, évolutifs et pronostiques très récente est exigée aujourd’hui par les experts lors des dernières réunions à la fin de l’année 2024.

En appliquant cette nouvelle approche nous nous sommes conformés aux nouvelles exigences dans un paradigme pronostique multidimensionnel, ce qui permet une évaluation multimodale plus fine et une personnalisation de la prise en charge dans une perspective prometteuse pour le suivi de l’efficacité thérapeutique.

Mots clés : SEP, PEV, critères, exigences, approche, personnalisation.

.....

Abstract:

In this doctoral thesis in medical sciences, specializing in Clinical Neurophysiology and Functional Exploration of the Nervous System – medicine, we demonstrated the central role of VEPs as an important complementary tool in the diagnosis and assessment of the prognostic and progression profile of MS, with a high capacity to early detect subclinical involvement and predict potential conversion from a clinically isolated syndrome (CIS) to a clinically defined form of MS.

Their combination with MRI, OCT, and biological biomarkers such as neurofilament light chains reinforces their value in a multidimensional prognostic model.

VEPs should not be a simple, one-off complementary examination; they are now integrated into a multimodal assessment strategy.

The novelty introduced in our work, given the unreliability of previous criteria defining MS progression, is the proposal of VEPs as a predictive element in the monitoring and evaluation of these criteria.

This new approach to integrating VEPs into diagnostic, progression, and prognostic criteria is very recent and is now being requested by experts at the final meetings at the end of 2024.

By applying this new approach, we have complied with the new requirements in a multidimensional prognostic paradigm, which allows for a more refined multimodal assessment and personalized care, with a promising perspective for monitoring therapeutic efficacy.

Keywords: MS, VEP, criteria, requirements, approach, personalized.