

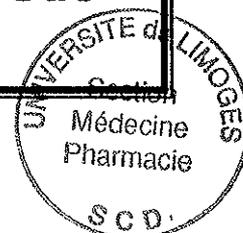
UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 2000
THESE N° 143.

*Les formes
primitivement progressives de
Sclérose en Plaques*

Etude clinique et paraclinique de 14 Cas



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 27 Septembre 2000

Par

Elodie PERDRIZET épouse PETIT

Née le 12 Avril 1970 à Paris XV

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur J.M. Vallat
Monsieur le Professeur P. Couratier
Monsieur le Professeur M. Dumas
Monsieur le Professeur J.Y. Salle
Monsieur le Docteur L. Magy
Madame le Docteur M.P. Boncoeur-Martel
Monsieur le Docteur J.M. Loustau

Président du jury
Juge
Juge
Juge
Membre invité et Directeur de Thèse
Membre invité
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François
Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	THERAPEUTIQUE
BONNAUD François (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	DERMATOLOGIE
BOULESTEIX Jean (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	PEDIATRIE
CATANZANO Gilbert	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	ORTHOPEDIE
COGNE Michel	RADIOTHERAPIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
DARDE Marie-Laure (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PARASITOLOGIE
DENIS François (C.S)	PEDIATRIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	ANATOMIE
DUMAS Jean-Philippe	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	NEUROLOGIE
DUPUY Jean-Paul (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
GAINANT Alain	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAROUX Roger (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GASTINNE Hervé (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
	REANIMATION MEDICALE

LABROUSSE Claude
LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
MABIT Christian
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

REEDUCATION FONCTIONNELLE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE- ECONOMIE DE LA SANTE PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

À Monsieur le Professeur Jean-Michel Vallat,
Professeur des Universités de Neurologie
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Durant mes années d'internat, il m'a fait don de ses connaissances
et de sa compétence.

Je le prie de trouver dans ces quelques mots la marque de ma
profonde reconnaissance et de ma respectueuse estime.

*À Monsieur le Docteur Laurent Magy,
Docteur en Médecine
Assistant Chef de Clinique*

Qui a su diriger ce travail avec rigueur et bonne humeur, merci.

À Messieurs les membres du jury

Professeur Philippe Couratier
Professeur des Universités de Neurologie
Médecin des hôpitaux

Professeur Jean-Michel Dumas
Professeur des Universités de Neurologie
Médecin des hôpitaux

Professeur Jean-Yves Salle
Professeur des Universités de Neurologie
Médecin des hôpitaux

Pour m'avoir fait l'honneur d'avoir participé à mon jury de
thèse,

Puissiez-vous trouver ici l'expression de ma profonde
gratitude,

Avec mes remerciements les plus sincères.

À Madame le Docteur Marie-Paule Boncoeur,

*En acceptant de juger ce travail, elle m'a fait un grand honneur,
hommages respectueux.*

A Monsieur le Docteur Jean-Marie Loustau,

*Pour m'avoir aidée dans ce travail avec beaucoup de gentillesse
Qu'il trouve ici l'expression de mon plus profond respect .*

A mes Maîtres d'internat,

Monsieur le Docteur Lambert De Cursay

Monsieur le Professeur Dudognon

Monsieur le Professeur Léger

Monsieur le Docteur Tapie

Monsieur le Docteur Tabaraud

Monsieur le Professeur Echenne

A mes Maîtres d'externat,

Monsieur le Professeur Weber

Monsieur le Professeur Vespignagni

Monsieur le Docteur Debouerie

Monsieur le Professeur Delorme

À mon époux,

Constant dans son soutien, sage dans ses conseils, je sais tout ce
que je lui dois.

A mes filles,

Merveilleuses et généreuses, qui sans le savoir ont été présentes au cours de ces deux années de travail, j'espère que plus tard elles seront fières de moi.

A ma Bonne Maman, son exemple m'a toujours soutenu dans mes faiblesses, je lui en suis reconnaissante.

A mon Bon Papa, homme loyal et remarquable, qui a été présent aux tournants de ma vie, j'espère que tu ne partiras plus.

A ma Grand Maman, femme d'action, ce travail est un peu une partie d'elle.

A mon Grand Papa, hommages respectueux.

A Robert Umdenstock,
Comme tout ce qu'il fait j'espère qu'il lira ce travail avec intérêt,
Qu'il puisse trouver ici l'expression de mon amitié sincère

À mes deux sœurs et à mon frère, tous partis dans des directions différentes, mais qui savent tout l'amour que je leur porte.

À Cathy, Antonietta et Anne-Claire, mes amies fidèles, qui donnent au mot "Amitié" toute sa valeur, je serai toujours là pour vous

Aux patients,

Ils ont toujours répondu à mes sollicitations et c'est grâce à eux
que ce travail a pu être effectué

Je les en remercie.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

1. DONNÉES SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES	23
1.1. NOTE HISTORIQUE	23
1.2. DÉFINITIONS	25
1.2.1. SCLÉROSE EN PLAQUES	25
1.2.2. LES DIFFÉRENTES FORMES ÉVOLUTIVES	26
1.2.3. DÉFINITION DE LA SEP PRIMITIVEMENT PROGRESSIVE (SEP PP)	28
1.3. EPIDÉMIOLOGIE	29
1.4. PATHOGÉNIE	31
1.5. ELIMINATION DES DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	34
1.5.1. PATHOLOGIES TUMORALES ET VASCULAIRES	34
1.5.2. MALADIES SYSTÉMIQUES	36
1.5.3. MALADIES INFECTIEUSES	41
1.5.4. PATHOLOGIE HÉRÉDITAIRES ET DÉGÉNÉRATIVES	43
1.5.5. PARAPARÉSIE D'ORIGINE MÉTABOLIQUE	47
1.6. DONNÉES RADIOLOGIQUES	52
2. ETUDE DE 14 CAS	55
2.1. MÉTHODES	55
2.1.1. BASE DE DONNÉE	55
2.1.2. INFORMATIONS CLINIQUES RECUEILLIES	56
2.1.3. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	56
2.1.4. IRM MÉDULLAIRE	57
2.1.5. PONCTION LOMBAIRE	58
2.1.6. POTENTIELS EVOQUÉS VISUELS	58
2.1.7. ECHELLE FONCTIONNELLE	58
2.1.8. STATISTIQUES	59
2.2. RÉSULTATS	59
2.2.1. DESCRIPTIF DE LA POPULATION	59
2.2.2. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	65
2.2.3. RÉSULTATS STATISTIQUES	68

3. DISCUSSION	70
3.1. DÉFINITION DE LA SEP PP	70
3.1.1. CHOIX DE LA FORME ÉVOLUTIVE	70
3.1.2. APPORT DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	72
3.1.3. IMPERFECTION DE LA DÉFINITION	80
3.2. RÉSULTATS CLINIQUES	80
3.2.1. PRÉVALENCE	80
3.2.2. AGE DE DÉBUT	82
3.2.3. SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE : SYSTÈMES ATTEINTS AU DÉBUT	83
3.2.4. SEX-RATIO	84
3.2.5. FACTEURS PRONOSTIQUES	85
3.3. RÉSULTATS IMMUNOLOGIQUES	86
3.4. ATROPHIE MÉDULLAIRE	87
3.5. PHYSIOPATHOLOGIE : EST-CE UNE MÊME ENTITÉ ?	90
3.5.1. DONNÉES GÉNÉTIQUES	90
3.5.2. ÉPIDÉMIOLOGIE	90
3.5.3. DÉMYÉLINISATION ?	90
3.5.4. PERTE AXONALE ?	91
4. CONCLUSION	92
5. BIBLIOGRAPHIE	95
6. ANNEXES	108
6.1. CRITÈRES DE POSER	108
6.2. CRITÈRES EUROPÉENS	109
6.3. SYSTÈMES FONCTIONNELS	110
6.4. ÉCHELLE DE COTATION D'INCAPACITÉ DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES	113
6.5. INDEX D'AMBULATION	116
6.6. QUESTIONNAIRE	117

ABREVIATIONS

Ac	AntiCorps
ADCA	Ataxie Cérébelleuse Autosomique Dominante
ALD	AdréoLeucoDystrophie
ALDP	gène de l'ALD
AMM	AdréoMyéloNeuropathies
AVED	Ataxie avec Déficit isolé en Vitamine E
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
EDMUS	European Database for Multiple Sclerosis
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FOV	longueur de champ de vue
FSPGR	Fast SPOiled GRadient acquisition (séquence d'écho de gradient)
HIV	Human Immunodeficiency Virus (virus de l'immudéficience humaine)
HTA	HyperTension Artérielle
HTLV1	Human T Leukemia Virus 1
HTLV2	Human T Leukemia Virus 2
IgA	Immunoglobuline A
IgG	Immunoglobuline G
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
L5	cinquième vertèbre lombaire
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LEAD	Lupus Erythémateux Aigü Disséminé
MBP	Myelin Basic Protein
NAA	N-Acétyl Aspartate
NORB	Névrite Optique RétroBulbaire
PCR	Polymérase Chain Reaction
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PES	Potentiels Evoqués Sensitifs
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PLP	ProtoLipid Protein
POP	Primary Progressive (forme progressive d'emblée)
POR	Progressive-Relapsing (forme progressive avec poussées)
PSF	Paraplégie Spastique Familiale
PST	Paraparésie Spastique Tropicale
RP	Radio Pulmonaire
RP	Radio Pulmonaire

RR	Relapsing-Remitting (forme rémittente)
S1	première vertèbre sacrée
SAMPS	Single Attack Progressive Multiple Sclerosis
SCA	SpinoCerebellar Ataxia
SEP	Sclérose En Plaques
SEP PP	Sclérose En Plaques Primitivement Progressive
SGS	Syndrome de Goujerot-Sjögren
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
SNC	Système Nerveux Central
SP	Secondary Progressive (forme secondairement progressive)
SPG	Spastic Paraplegia Gene
TNF	Tumor Necrosis Factor
VN	Valeur Normale

Introduction

La forme rémittente de sclérose en plaques (SEP) est la plus fréquente des formes de SEP, la mieux définie et la plus étudiée. Par opposition, la forme primitivement progressive est moins fréquente et le diagnostic est plus difficile à retenir en raison de l'absence de définition consensuelle.

Le premier objectif de ce travail a été d'établir des critères diagnostiques à partir de la littérature internationale.

Le deuxième objectif a été le recensement et la description de patients atteints de formes primitivement progressives au CHRU de Limoges, en associant une mesure de surface médullaire en IRM. Nous verrons au cours de cette 2^{ème} partie que nous avons retrouvé une atrophie médullaire.

Dans la troisième partie, nous avons discuté nos résultats en les comparant aux formes secondairement progressives, et, plus particulièrement l'atrophie médullaire mise en évidence par l'IRM.

1. Données sur la Sclérose en plaques

1.1. Note historique

"C'est dans *l'Atlas d'anatomie pathologique* (1835-1842) de Monsieur Cruveilhier que se trouvent les deux premiers faits de sclérose en plaques disséminées. Les descriptions de l'auteur, les dessins qui les accompagnent ne laissent aucun doute à cet égard... Avant cette époque nulle part ailleurs, à ma connaissance, il n'y a trace de la sclérose en plaques..." (Charcot Jean-Martin ; "des scléroses de la moelle épinière" : gazette des hôpitaux civils et militaires 1868).



Cruveilhier (1791-1874) représente un point charnière dans l'histoire de la sclérose en plaques, participant à la fois à la période anatomo-pathologique et à la période anatomo-clinique. Charcot voit en lui le "découvreur de la sclérose en plaques".

Puis en 1866, Alfred Vulpian (1826-1887) contemporain et ami de Charcot (1825-1893) fait une communication à la société médicale des hôpitaux : " Note sur la Sclérose en plaques de la moelle épinière" : "tantôt il n'y a qu'une seule plaque de sclérose ; d'ordinaire, il y en a plusieurs... . Dans certains cas, on trouve de ces plaques de sclérose au niveau du bulbe rachidien, de la protubérance annulaire, des pédoncules cérébraux ou cérébelleux, et, enfin, il peut s'en produire jusque dans la masse blanche centrale des hémisphères cérébraux." Ainsi étaient posées les bases anatomo-pathologiques de cette maladie.



Dans les années 1880, la sclérose en plaques est bien reconnue comme telle. A l'ouverture d'un dictionnaire médical de la fin du XIXe siècle on peut lire à "sclérose" : "Sclérose en plaques disséminées, sclérose cérébro-spinale multiple, sclérose insulaire, inflammation disséminée de la moelle épinière et du cerveau : maladie caractérisée par l'existence de plaques de sclérose, dues à la prolifération de la névroglie, comprimant peu à peu et faisant disparaître les éléments nerveux de la moelle...." .

Charcot décrivait déjà à cette époque une atteinte démyélinisante mais rapportait aussi dans ces observations une perte axonale [32]. Jusqu'à récemment, la perte axonale était considérée d'apparition tardive (car retrouvée lors d'autopsie), mais d'après des données récentes il semblerait que cette perte axonale survienne précocement[55, 97, 162].

1.2.Définitions

1.2.1. Sclérose en plaques

Encore aujourd'hui, la définition de la SEP est anatomique. Il s'agit d'une affection causant la formation de lésions multiples au sein de la substance blanche du système nerveux central (SNC) appelées "plaques". Ces plaques, qui ont donné leur nom à la maladie, sont des lésions focales du SNC dont les aspects sont variables, mais qui comportent habituellement une démyélinisation et souvent une réaction gliale intense. La destruction de la myéline y est élective, respectant les axones, du moins au début de la maladie.

Après quelques semaines d'évolution, on peut reconnaître une plaque typique de dehors à dedans par [76] :

- Le tissu cérébral normal
- Une zone hyper cellulaire normalement myélinisée, contenant cependant quelques axones démyélinisés ou faiblement myélinisés, quelques infiltrats mononucléés périvasculaires et surtout de nombreuses cellules microgliales, des oligodendrocytes normaux et des astrocytes non modifiés
- Une région avec diminution nette de la densité des fibres myélinisées, quelques oligodendrocytes normaux encore capables de remyéliniser, une gliose astrocytaire débutante, de rares cellules nécrotiques et quelques lymphocytes

Après 6 mois d'évolution, la gliose fibrillaire est nette au centre de la plaque.

Cependant, les critères anatomo-pathologiques ne peuvent servir dans la pratique clinique, ce qui impose d'établir des critères diagnostiques basés sur la clinique et les examens complémentaires.

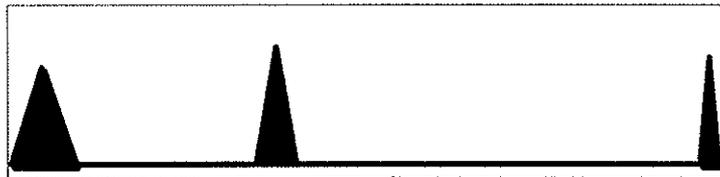
Le premier critère diagnostique de SEP et le plus important consiste en l'exclusion d'autres maladies aux mêmes manifestations cliniques. Les autres critères sont ceux de la dissémination dans le temps et dans l'espace. Enfin, les symptômes doivent témoigner d'une atteinte prédominante de la substance blanche.

Les critères de Poser ont été établis en 1983 [129] à des fins de recherche clinique. L'expérience clinique montre qu'ils sont inadaptés aux formes PP : cela nous a conduit à établir nos propres critères.

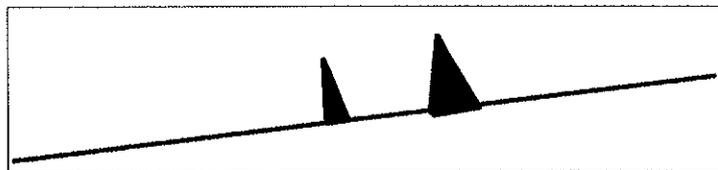
1.2.2. Les différentes formes évolutives

Une conférence de consensus a permis de redéfinir les différentes formes évolutives de SEP [106]. On en distingue ainsi quatre formes :

- La forme **rémittente (Relapsing-Remitting, RR)** qui évolue par poussées sans progression du handicap entre celles-ci.



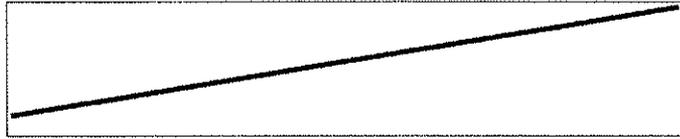
- La forme **progressive avec poussées (Progressive-Relapsing, PR)** dans laquelle le début est progressif, puis des poussées suivies d'une récupération plus ou moins complètes sont possibles.



- La forme **secondairement progressive (Secondary-Progressive, SP)** dans laquelle après une phase initiale rémittente, on observe une aggravation progressive du handicap sans poussées, ou avec poussées mais récupération modeste.



- La forme **progressive d'emblée (Primary Progressive, POP)** dans laquelle le handicap évolue sans poussées individualisables.



Cette forme progressive d'emblée a été reconnue en 1877 par Charcot. Elle représente 10 à 20 % des SEP selon les études et fait actuellement l'objet de controverse sur sa définition exacte.

Ainsi, une forme **transitionnelle progressive (Transitional-Progressive, TP)** décrite par Mc Alpine en 1955 est actuellement discutée. Cette forme est progressive avec une poussée survenant avant ou pendant la phase progressive. Certains groupes l'appellent SEP avec poussée unique (**Single Attack Progressive MS (SAPMS)**) si la poussée précède la phase progressive [91]. D'autres la nomment **progressive avec poussée (Progressive-Relapsing, PR)** quand la poussée survient pendant la phase progressive [106].

La forme SAPMS se rapproche sur le plan clinique au stade de début de la forme secondairement progressive, notamment par le sex-ratio (58 % de femmes), l'âge de début (30 ans) et le système neurologique atteint initialement (plus souvent une névrite optique rétro bulbaire) [65].

En revanche, la forme SAPMP se rapproche plus des formes POP sur le plan évolutif et radiologique. La progression de l'EDSS est comparable aux formes POP à partir de l'évolution progressive [65], et il y aurait moins d'hyper signaux encéphaliques en T2 que dans la forme secondairement progressive [57].

Sur un plan pratique, elle est répertoriée avec les SP dans la base de donnée EDMUS.

La forme progressive avec poussée (PR) aurait une évolution identique à la forme progressive sans poussée [11]. Nous en discuterons dans la troisième partie.

1.2.3. Définition de la SEP primitivement progressive (SEP PP)

Il nous a semblé intéressant de discuter la définition de la forme progressive. En effet, d'une étude à l'autre la définition de cette forme est soit imprécise, soit différente, et les résultats difficiles à comparer.

Affirmer le diagnostic de SEP PP est difficile. Leary et al soulèvent la difficulté de recrutement de cette forme clinique quand ils débutent une étude de phase III (interféroná 1a). Sur 138 patients référencés comme SEP PP, seulement 50 seront sélectionnés ; 50 % n'avaient pas une SEP PP d'après les critères des auteurs [99].

Ce diagnostic est long à établir : 4,7 ans pour Mc Donnell. En effet, le début est bien souvent insidieux [113], le diagnostic est un diagnostic d'élimination pour lequel il faut s'assurer du caractère progressif.

Un des objectifs de ce travail a été de confirmer le diagnostic de SEP PP et pour cela nous avons utilisé la définition suivante :

Evolution progressive sur 1 an puis évolution en plateau ou progressive ou en poussées

Deux lésions de la substance blanche encéphalique

Des PEV anormaux ou une sécrétion intrathécale d'IgG

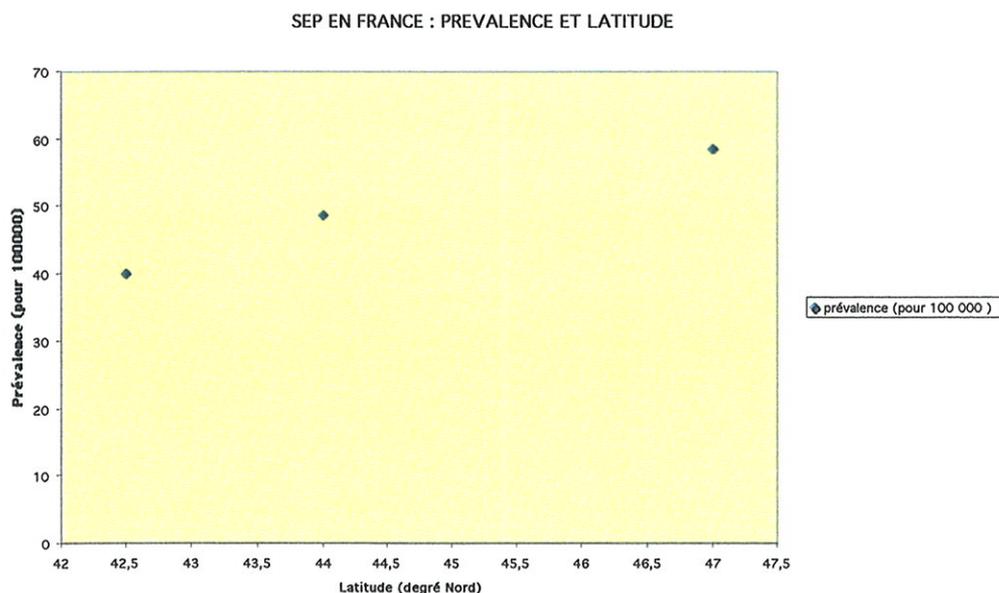
1.3. Epidémiologie

Les études épidémiologiques indiquent que la SEP est une maladie plurifactorielle.

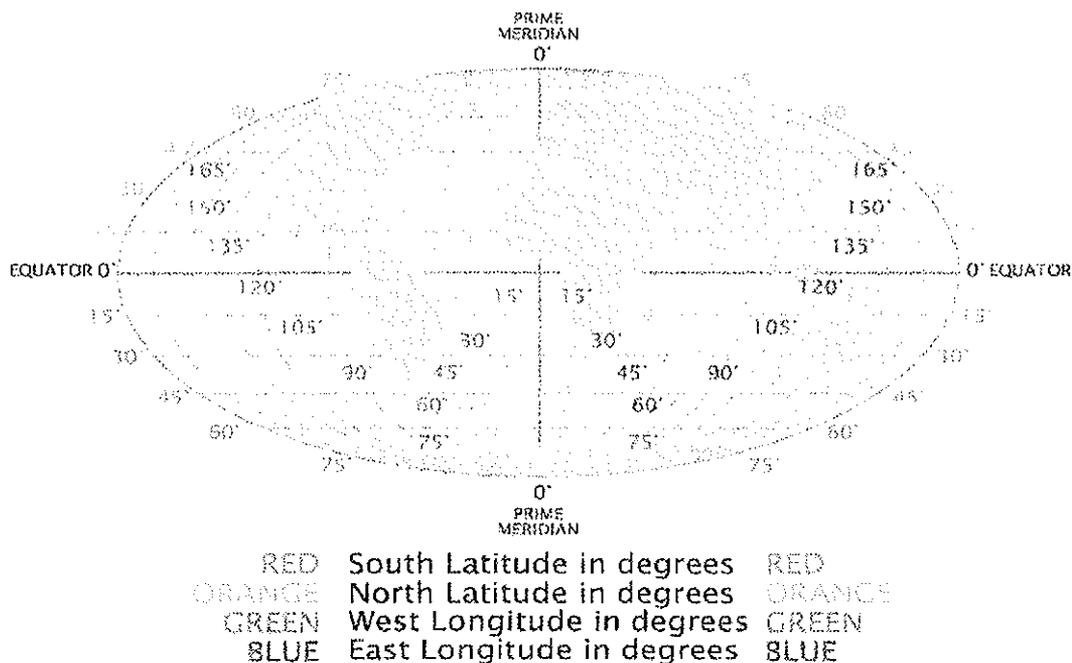
Il existe un gradient de distribution Nord-Sud de la SEP. Kurtzke a proposé de diviser l'hémisphère nord en trois zones de prévalence en fonction de la latitude : prévalence forte au niveau du 65^{ème} parallèle ($>$ à 30/ 100 000 hab.), prévalence intermédiaire au niveau du 40^{ème} parallèle (5 à 30/ 100 000 hab.) et prévalence faible au niveau du 20^{ème} parallèle ($<$ à 1/ 1 000 000 hab.).

La répartition géographique est néanmoins plus complexe. A une même latitude de 30 N°, la prévalence est de 30/10⁵ à Sofia, 49/10⁵ à Avignon et de 56/10⁵ à Florence [9]. Il faut souligner que l'ensemble de ces données repose sur une méthodologie globalement correcte mais hétérogène quant aux critères diagnostiques, au mode d'identification des cas, à la taille ou aux structures des populations étudiées.

La France appartient à une zone de risque intermédiaire, la prévalence varie de 25 à 60/10⁵ [9 , 23, 38].



La SEP est donc une maladie commune des pays de l'Europe du Nord, de l'Amérique du Nord continentale et de l'Australie. En Europe, la prévalence est beaucoup plus forte dans les pays scandinaves, le nord de l'Allemagne et le Royaume-Uni [53, 128 , 141].



Des études de migration ont été considérées comme les preuves les plus solides de la contribution de facteurs environnementaux dans la SEP. En effet, si le seul fait de migrer d'une région du globe à une autre modifie le risque d'être atteint de la maladie, un facteur environnemental doit être responsable d'une telle inégalité.

En Afrique du Sud, une étude menée par Dean dans les années 50 a confirmé l'absence de sclérose en plaques chez les Sud africains noirs. Au sein de la population anglaise, les individus migrant de l'Europe du Nord vers l'Afrique du Sud à l'âge adulte conservaient la prévalence élevée de leur pays d'origine, alors que les adolescents migrants avant l'âge de 15 ans avaient acquis le risque du pays d'accueil [46].

Kurtzke conclut, dans une étude récente, que cette différence serait liée à un agent infectieux encore non identifié, transmis d'individus à individus après une exposition prolongée [93].

1.4. Pathogénie

De nombreux arguments suggèrent qu'une réaction immunitaire spécifique d'antigène est responsable de l'initiation et / ou de l'entretien des lésions dans la SEP.

La maladie est caractérisée histologiquement par une infiltration de la substance blanche par des cellules inflammatoires [132]. Il s'agit essentiellement de macrophages, de lymphocytes T et de plasmocytes. Les macrophages se localisent au centre des lésions et leur nombre décroît vers la périphérie. La proportion des CD4 et des CD8 au sein des lésions varie selon les études. Les lymphocytes sont aussi présents à distance des plaques, dans la substance blanche d'apparence normale.

.Au sein des lésions récentes, de nombreuses cellules expriment des marqueurs d'activation. En effet, des astrocytes et des cellules endothéliales expriment à leur surface des molécules HLA de classe II et les lymphocytes T, les molécules CD5 (récepteur de l'interleukine 2). D'autres cellules sécrétant différentes cytokines et chimiokines ont été identifiées en immuno-histochimie. L'interleukine $\beta 1$ et le TNF α (Tumor Necrosis Factor) sont exprimées de façon prépondérante par le macrophage et les cellules microgliales et plus rarement par les cellules endothéliales et les astrocytes. L'expression de ces cytokines semble corrélée avec l'indice d'activité de la plaque. Chez l'animal, certaines cytokines régulent l'intensité de la réponse immune dans le système nerveux central.

Des molécules d'adhésion intercellulaires et de nombreuses chimiokines sont également exprimées dans les lésions actives de SEP. Ces molécules permettent le recrutement de cellules mononuclées sanguines au site de l'inflammation et l'attraction des cellules résidentes (cellules microgliales).

Au sein des plaques, des immunoglobulines (Ig), surtout de type G sont détectées dans le cytoplasme des plasmocytes ainsi qu'à la surface des macrophages. Les IgG élués des plaques présentent un profil oligoclonal variant d'une plaque à l'autre chez un même patient.

Du point de vue biologique, les lymphocytes B présents dans le LCR ou dans les lésions présentent des signes d'activation : ce sont les classiques bandes oligoclonales IgG du LCR. De façon analogue, les lymphocytes T présents dans le LCR (ou le parenchyme nerveux) expriment des marqueurs d'une activation récente (expression membranaire HLA-DR)[77].

Actuellement les seules thérapeutiques efficaces sont celles qui visent à diminuer (immunosupresseurs) ou à moduler les réponses immunitaires (interféron α , copolymer 1). À l'inverse, les molécules activant le système immunitaire (interféron γ) aggravent l'état clinique du patient.

Différentes études (études d'association (cas -témoins, familles mono-cas) ou études de lésion génétique portant sur des fratries de sujets atteints (familles multi-cas)) laissent penser qu'il y aurait une susceptibilité génétique.

Les études de jumeaux constituent une approche classique permettant de faire la part entre facteurs génétiques et environnementaux. Exceptée l'étude française, toutes les études de jumeaux indiquent une plus grande concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes (24 %) que chez les jumeaux dizygotes (3,3 %).

Résultats des études de jumeaux dans la SEP

Auteurs	Monozygotes	Dizygotes
Bobowick (1978)(Bobowick, 1978 #337)	2/5 (40%)	0/4
Heltberg (1982)[78]	4/19 (21 %)	1/28 (3,5%)
Kinnunen (1988)[88]	2/7 (29%)	0/6
Sadovnick (1993)[141]	8/26 (31%)	2/43 (4,7%)
Mumford (1994)[120]	11/44 (25%)	2/61 (3,3%)
Etude française (1992)[145]	1/17 (5,9%)	1/37 (2,7%)
Total des 6 études	28/118 (24 %)	6/179 (3,3 %)

Environ 10 à 15 % des patients atteints de SEP ont un autre membre de la famille touché par la même maladie.

Les Européens du Nord qui expriment le gène HLA A3-DR2 ont un risque d'avoir une SEP 3 à 4 fois plus élevé que ceux qui ne l'expriment pas. 50 à 70 % des patients atteints expriment ce gène (contre 20 à 30 % des témoins) [9].

En Sardaigne, Jordanie, et au Japon c'est l'allèle HLA-DR4 qui est majoritairement exprimé [72].

En revanche, le risque de SEP chez les membres de familles de patients adoptés est identique à celui de la population générale.

Prévalence de la SEP chez les apparentés d'un patient atteint de SEP

(Prévalence de SEP dans la population étudiée : 0,1 %)

Lien de parenté	SEP
Parents	2,75 %
Enfants	2,50 %
Fratrie	4,00 %
Oncle/tante	2 ,00 %
Neveu/nièce	1,50 %
Cousins germains	1,75 %

Les études cas témoins ont mis l'accent sur 2 facteurs de risque : le niveau socio-économique et l'âge de survenue des infections virales de l'enfance. La sclérose en plaques est plus fréquente dans les pays développés où les infections virales sont plus tardives que dans les pays à bas niveau de vie. Les taux sériques d'anticorps viraux sont plus élevés chez les patients atteints de SEP que chez les témoins.

Une étude très récente retrouve 100 % d'Anticorps anti-EBNA chez les patients atteints de SEP et 98 % chez les témoins [169]. La différence entre les deux groupes est significative ($p = 0,002$). Ce qui est vraiment nouveau dans cette étude est la présence d'une réactivation de l'EBV au cours des poussées. L'Antigène EBNA a une séquence commune avec la Myelin Basic Protein (MBP) [26]. Il est retrouvé une activité anti-MBP lors des poussées dans le LCR [154]. La réactivation de l'EBV au cours des poussées est sans doute due à une réaction croisée. Si toutes les infections à EBV ne peuvent être considérées

responsable du développement de SEP, il faut admettre le rôle d'une susceptibilité individuelle.

Un modèle peut ainsi être proposé : l'événement initial serait lié à une infection virale ; il aurait d'autant plus de chances de se produire que cette infection surviendrait à un âge tardif chez un individu au génotype particulier.

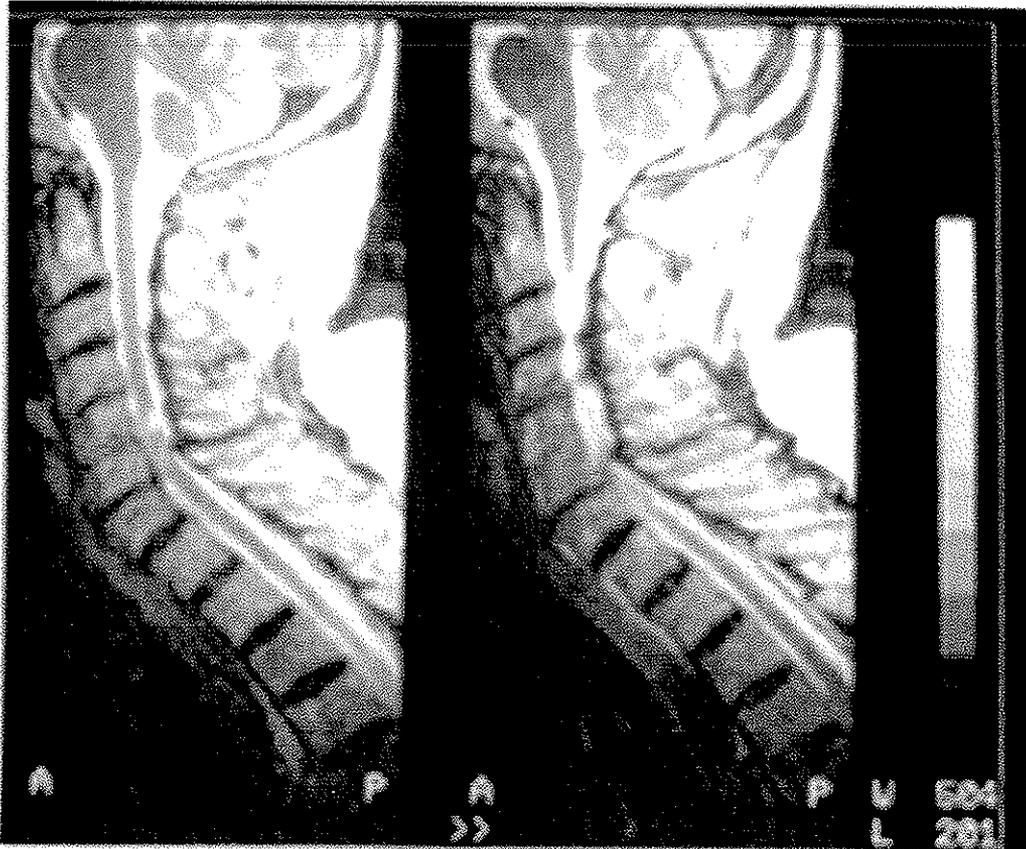
On admet donc que la SEP est liée à un dysfonctionnement immunitaire, lui-même dépendant de facteurs génétiques et environnementaux.

1.5. Elimination des diagnostics différentiels

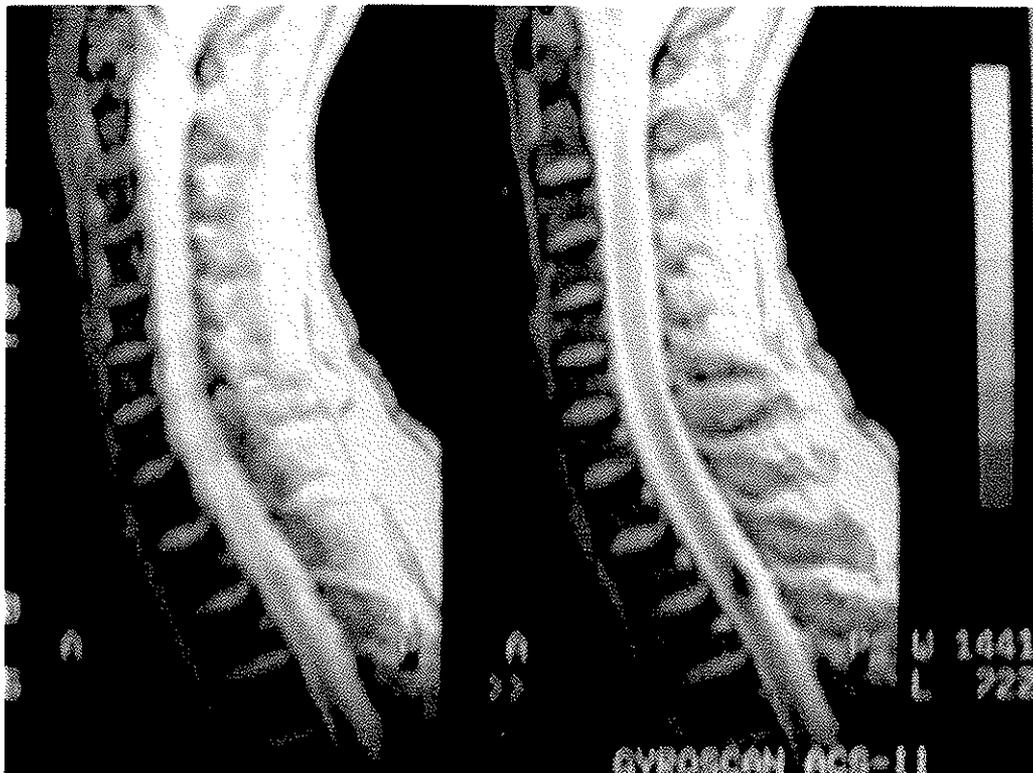
Les pathologies pouvant se traduire par un tableau de paraparésie spastique ou d'atteinte cérébelleuse progressive vont être abordées.

1.5.1. Pathologies tumorales et vasculaires

Ces diagnostics sont en principe facilement éliminés par l'IRM médullaire, pour peu que l'on ait pris le soin d'examiner la moelle dans son ensemble.



Coupe sagittale médullaire T2 : canal cervical étroit ↑



Coupe sagittale médullaire T2 : méningiome dorsal ↑

1.5.2. Maladies systémiques

1.5.2.1. *Lupus Erythémateux aigu disséminé (LEAD)*

Le LEAD est une affection auto-immune pluri-systémique caractérisée par la présence d'anticorps anti-ADN.

Le LEAD s'accompagne de manifestations neurologiques dans 25 à 75 % des cas selon les séries mais qui ne sont révélatrices que dans 15 % des cas environ ; elles sont en rapport avec une vascularite.

Les signes d'atteinte du système nerveux central sont les plus fréquents. Les troubles neurologiques sont extrêmement polymorphes [110]. Il s'agit surtout de manifestations neuropsychologiques, auxquelles des crises comitiales peuvent s'associer.

La myélopathie lupique peut se révéler comme une myélite aiguë transverse ou être d'évolution plus insidieuse ; son association à une névrite optique fait discuter la possibilité d'une neuromyéélite optique de Devic.

L'atteinte du système nerveux central du lupus a souvent une faible traduction biologique. L'IRM encéphalique révèle des hypersignaux de la substance blanche non spécifiques [117] mais rarement de localisation périventriculaire [33]. La présence de bandes oligoclonales dans le lupus est rare.

Les onze critères retenus en 1982 pour la classification de la maladie lupique[1]

Eruption malaire en aile de papillon

Eruption de lupus discoïde

Photosensibilité

Ulcérations buccales ou naso-pharyngées

Polyarthrite non érosive

Pleurésie ou péricardite

Atteinte rénale : protéinurie > à 0,5 g/j ou cylindres urinaires

Atteinte neurologique : convulsion ou psychose

Atteinte hématologique :

 anémie hémolytique avec hypertréculocytose

 ou leucopénie < 4000/mm³

 ou lymphopénie < 1500/mm³

 ou thrombopénie < 100000/mm³

Désordre immunologique :

 présence de cellule LE

 Ou d'anticorps anti-DNA natif

 Ou d'anti Sm

 Ou d'une fausse sérologie syphilitique

Présence d'un titre anormal d'anticorps antinucléaires

La présence de quatre critères permet de retenir le diagnostic

1.5.2.2. Syndrome de Gougerot- Sjögren (SGS)

Le syndrome de Gougerot-Sjögren est une connectivite caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire des glandes exocrines, en particulier des glandes lacrymales et salivaires, entraînant un tarissement sécrétoire responsable d'une xérophtalmie et d'une xérostomie. Le SGS peut être associé à d'autres connectivites (surtout polyarthrite rhumatoïde) ou à d'autres affections dysimmunitaires : il est alors dit secondaire.

Au cours du SGS une atteinte neurologique s'observe dans plus de 15 % des cas [96]. La fréquence de l'atteinte du système nerveux central est mal connue. Alexander estime qu'un tiers des patients ayant une atteinte du SNC ont des manifestations évocatrices de SEP, car elles se traduisent par une atteinte multifocale de l'encéphale ou de la moelle. [5 , 7].

L'atteinte médullaire sous forme de myélopathie subaiguë ou chronique est rapportée dans moins de 10 % des cas.

Dans 50 % des cas d'atteinte évolutive du SNC, il existe une synthèse intrathécale d'IgG de distribution oligoclonale [6].

Des anticorps anti-SSA et SSB sont décelés dans 50 % des SGS, cependant ces auto-anticorps caractéristiques du SGS seraient curieusement retrouvés moins fréquemment chez les malades dont les manifestations cliniques font discuter une éventuelle SEP [4].

A l'IRM encéphalique des hypersignaux en séquence pondérée T2 intéressent surtout la substance blanche sous-corticale et périventriculaires, mais aussi les noyaux gris centraux et le cortex cérébral. Selon Alexander, la prise de contraste après injection de gadolinium est rare. L'IRM médullaire serait normale même devant un tableau de myélite aiguë transverse [8].

Néanmoins, quelques points différencient les complications neurologiques du SGS de celles de la SEP :

- une plus forte prédominance féminine dans le SGS (sex ratio : 10/1 contre 1,4/1 dans la SEP)
- un âge de début plus élevé dans le SGS
- une neuropathie ou des crises comitiales associées dans le SGS
- une atteinte systémique non neurologique (articulaire, vasculaire, cutanée, pulmonaire, digestive, rénale) à la différence de la SEP
- des manifestations biologiques (syndrome inflammatoire, cryoglobulinémie, anémie, éosinophilie, leucopénie, thrombopénie, complexes immuns circulants, anticorps...) dans le SGS

Manifestations systémiques extraglandulaires du syndrome de Gougerot-Sjögren

primitif

[96]

Atteinte systémique	Fréquence
Manifestations articulaires	77 %
Myalgies	60 %
Syndrome de Raynaud	34 %
Manifestations cutanées	33 %
Manifestations respiratoires	30 %
Manifestations neurologiques	18 %
Manifestations digestives	16 %
Manifestations rénales	11 %

Si la fréquence de synthèse intrathécale est commune aux deux pathologies, il y aurait plus de 3 pics dans la SEP alors que dans le SGS il n'y aurait qu'une ou deux bandes [96].

Les groupes HLA B8, DR3, DW3 sont préférentiellement représentés dans les formes primitives, tandis que dans les formes associées à la polyarthrite rhumatoïde prédomine le groupe HLA DR4.

1.5.2.3. *Sarcoïdose*

La cause de la sarcoïdose reste inconnue. Récemment, la présence de *propionum acnes* ou de *propionum granulorum* a été détectée dans les adénopathies.[83].

Une atteinte neurologique survient dans 5 % des cas. Elle peut être inaugurale dans 50 % des cas [166].

Dans 28 % des formes neurologiques, il s'agit de myélopathie. Elle est le plus souvent d'évolution sub aigue ou chronique([179].

La Radio Pulmonaire (RP) est évocatrice dans 90 % des cas (adénopathies hilaires bilatérales).

L'IRM médullaire montre quelque fois une atrophie localisée ou des images suggestives d'une méningite chronique étendue à la base du crâne. Des lésions périventriculaires peu spécifiques ou une prise de contraste méningée sont présentes chez 40 % des patients [126 , 178]

Il existe un anergie tuberculique habituelle, un LCR inflammatoire avec possibilité de bandes oligoclonales [146].

Le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le LCR est peu spécifique puisqu'il augmente d'autant plus que la protéinorachie est élevée.[42].

Le diagnostic de certitude est réalisé par la biopsie des lésions.

1.5.2.4. *Maladie de Behçet*

Une atteinte neurologique dans la maladie de Behçet survient dans 5 à 25 % des cas selon les études [13, 147]. Elle est rarement révélatrice. Dans un tiers des cas l'évolution est progressive [147].

L'existence d'une aptose bipolaire est nécessaire pour affirmer le diagnostic [2]. Les autres manifestations cliniques peuvent être : une hyperergie au point de piquûre, une uvéite antérieure ou postérieure et des atteintes dermatologiques évocatrices.

L'examen du LCR met en évidence une méningite lymphocytaire avec hyperprotéinorachie mais sans bandes oligoclonales.

L'IRM montre des hypersignaux au sein de la substance blanche, larges et confluent, prédominant dans le tronc cérébral lors des épisodes aigus. Dans les formes progressives, il est mis en évidence des hypersignaux de la substance blanche, mais moins souvent de localisation périventriculaire que dans la SEP [33]. Ces lésions affectent parfois la substance grise.

1.5.3. Maladies infectieuses

1.5.3.1. *Borréliose*

L'agent responsable est un spirochète, *Borrelia burgdorferi.*, exceptionnellement cultivé à partir du sang, mais dont l'infestation peut être prouvée par les réactions sérologiques.

Lors de la phase primaire, l'érythème chronique migrant est rarement observé. Plus souvent cette phase se traduit par un syndrome grippal passant inaperçu.

Les manifestations neurologiques de la phase secondaire sont les plus fréquentes. Il s'agit essentiellement d'une méningite aseptique, d'une atteinte d'un nerf crânien (nerf facial) ou d'une polyradiculoneuropathie.

L'atteinte du SNC est rare [84] et survient principalement à la phase tertiaire [124]. Elle se traduit essentiellement par une ataxie et une spasticité, associées à des troubles mictionnels [84]. Le LCR montre habituellement une pléiocytose à prédominance lymphocytaire, une protéinorachie modérément augmentée, et une sécrétion de gammaglobulines. C'est surtout dans les formes cliniques "SEP like" que des bandes oligoclonales dans le LCR sont mises en évidence [73].

A l'IRM les lésions ne sont pas spécifiques (hypersignaux périventriculaires en T2)[48].

Le diagnostic de l'atteinte du SNC est affirmé par la Polymérase Chain Reaction (PCR) lyme dans le LCR.

1.5.3.2. *Brucellose*

Une neurobrucellose peut se manifester par un tableau de leucoencéphalopathie progressive ou à rechute [29] avec anomalies multifocales de la substance blanche ou un

tableau de paraparésie progressive. Dans ce dernier cas, l'IRM médullaire met en évidence un granulome ou un abcès extra dural.

Le LCR est inflammatoire [24, 70 , 92], il existe souvent un syndrome inflammatoire biologique et les sérologies brucelliennes sont positives.

Nous avons recherché des facteurs de risque à l'interrogatoire : exposition professionnelle , voyage hors métropole, consommation de lait cru ou de produits laitiers non pasteurisés ; nous avons pratiqué les sérologies au moindre doute.

1.5.3.3. *Syphilis*

Treponema pallidum est le spirochète responsable de la syphilis. La transmission est toujours directe et vénérienne, rarement par voie sanguine ou salivaire.

En 1990 aux Etats-Unis, l'incidence de syphilis primaires était de 20 pour 100000 habitants, mais seulement 7 % des patients avaient développé une neurosyphilis symptomatique, soit moins de 2 nouveaux cas pour 100000 habitants par an. Cependant, les évaluations étaient sous-estimées car les 3/4 des affections précoces ne seraient pas déclarées. Suite à l'apparition du SIDA et des mesures de prévention proposées par la santé publique, une diminution des nouveaux cas de syphilis a été constatée. Actuellement, l'endémie syphilitique est due à l'accroissement de la toxicomanie et de la prostitution.

Un chancre et des ganglions satellites sont retrouvés lors de la phase primaire (durée : 4 à 6 semaines).

Les lésions dermatologiques (roséole, syphilides) sont caractéristiques de la phase secondaire (durée 2 à 3 ans).

La syphilis tertiaire survient plus de 3 ans après l'évolution et se traduit par des atteintes viscérales diverses (gommages, aortite, tabès, paralysie générale).

La méningomyélite syphilitique survient en phase tertiaire et correspond à une atteinte des voies corticospinales, responsable d'une paraparésie spastique lentement évolutive (paralysie spastique d'Erb).

1.5.3.4. HTLV1, HTLV2, HIV

L'infection par le virus HTLV1 est responsable d'une myélopathie chronique caractérisée par une paraparésie spastique et appelée Paraparésie Spastique Tropicale (PST)[66]. L'HTLV1 est endémique aux Caraïbes, au Japon, en Afrique intertropicale et en Amérique du Sud et centrale. L'IRM montre une moelle normale ou atrophique rarement des hypersignaux.

Le HTLV2 est limité aux Amérindiens et aux toxicomanes [100].

La myélopathie vacuolaire liée au virus HIV survient durant le stade terminal de la maladie.

1.5.4. Pathologie héréditaires et dégénératives

1.5.4.1. Sclérose latérale primitive

La sclérose latérale primitive est caractérisée par une atteinte isolée du faisceau cortico-spinal. Il s'agirait pour certains d'une forme progressive de Sclérose latérale amyotrophique. La paraparésie débute tardivement après 50 ans et évolue de manière symétrique et très progressivement. Une atteinte des membres supérieurs et un syndrome pseudobulbaire apparaissent.

Le LCR peut retrouver une discrète protéinorachie [98] et l'IRM encéphalique peut montrer une atrophie corticale, en particulier dans la région motrice primaire, mais en général ces deux examens sont normaux [98].

Pringle propose des critères diagnostiques qui reposent essentiellement sur l'élimination des diagnostics différentiels [130].

1.5.4.2. *Paraplégies spastiques familiales*

C'est Strümpell qui décrit le 1^{er} ce syndrome dans les années 1880 chez deux frères. En France, Lorrain consacra sa thèse aux paraplégies spastiques familiales à la fin du siècle dernier, rapportant plusieurs familles.

Les formes pures de paraplégies spastiques familiales (PSF) se définissent par l'existence d'un syndrome pyramidal isolé des membres inférieurs chez un ou plusieurs membres d'une même famille. Leur prévalence est estimée à 12/100000 pour les formes dominantes et 2/100000 pour les formes récessives. Cependant la prévalence est sans doute sous-estimée en raison de la bénignité de l'affection (20 % de formes asymptomatiques [49]). Il est habituel de poser le diagnostic chez un cas index et de découvrir à cette occasion toute la famille souffrant de la même affection [20]. L'âge de début moyen pour les formes autosomiques dominantes est de 29 ans [49] et serait compris entre 1 et 20 ans pour les formes autosomiques récessives [79].

Au plan clinique, les PSF se caractérisent par un syndrome pyramidal déficitaire ou spastique des membres inférieurs. Peut s'y associer un syndrome pyramidal réflexe des membres supérieurs. Il n'y a cependant jamais de déficit moteur des membres supérieurs. Les troubles sensitifs sont discrets et asymptomatiques. Les troubles sphinctériens peuvent être inexistant ou prendre l'aspect d'une impériosité mictionnelle.

Le diagnostic est "défini" d'après Finf [58] dès lors que :

Les diagnostics différentiels sont éliminés (ceux-ci sont sensiblement identiques aux étiologies des paraparésies spastiques)

Une histoire familiale avec un mode de transmission autosomique dominant, récessif ou lié à l'X est retrouvée

Devant un tableau de trouble de la marche d'évolution progressive et, à l'examen clinique une atteinte du faisceau cortico-spinal d'évolution ascendante.

40 % des formes autosomiques dominantes sont liées au gène SPG4 (Spastic Paraplegia Gene 4) situé sur le chromosome 2p [51]. D'autres gènes ont été identifiés dans les formes dominantes : le gène SPG3 sur le chromosome 14q [62], le gène SPG5 sur le chromosome 15q [59]. Cependant certaines familles ne sont liées à aucun gène connu. Dans les formes autosomiques récessives, un gène a été identifié sur le chromosome 8 q [79].

Il existe aussi de façon exceptionnelle des paraplégies spastiques liées à l'X.

1.5.4.3. Ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes (ACAD)

Les ataxies cérébelleuses de transmission autosomique dominante (ADCA) sont des affections neurodégénératives et génétiquement hétérogènes, mais elles ont en commun l'existence d'un syndrome cérébelleux souvent inaugural. La plupart des formes surviennent à l'âge adulte. Le diagnostic repose sur la présence d'un syndrome cérébelleux progressif variablement associé à d'autres signes neurologiques et sur une transmission autosomique dominante. 14 gènes sont localisés dont 7 connus.

Ces maladies touchent de l'ordre de 1 personne sur 50 000 dans les deux sexes. L'âge de début se situe en général chez l'adulte, entre 30 et 50 ans, mais des formes précoces (dans l'enfance) et tardives (après 60 ans) peuvent se rencontrer.

Trois types ont été individualisés par Harding en 1993 [75] :

le type I

Ataxies avec d'autres signes neurologiques associés (syndrome pyramidal et extrapyramidal, trouble de la sensibilité profonde, ophtalmoplégie, troubles cognitifs) mais sans atteinte rétinienne.

Quatre gènes ont été localisés :

- SCA1 (SpinoCerebellar Ataxia 1) sur le chromosome 6 (6p) [123]
- SCA2 sur le chromosome 12 (12q) [67]
- SCA3/MJD (Machado Joseph) sur le chromosome 14 (14q) [28]
- SCA4 sur le chromosome 16 (16q) [61].

le type II

Forme avec dégénérescence maculaire progressive qui conduit à la cécité. Une démence et des signes extrapyramidaux peuvent apparaître. Dans les ADCA de type II, le locus SCA7 se trouve sur le chromosome 3 (3p) [22].

le type III

Forme cérébelleuse pure, où les lésions dégénératives ne touchent que le cervelet, avec parfois des troubles de la sensibilité profonde. Le début est tardif (60 ans). Dans le type III, un gène a été localisé sur le chromosome 11 (SCA5) [133] et un autre (SCA6) est localisé sur le chromosome 19p.

L'imagerie cérébrale contribue à la mise en évidence d'une atrophie cérébelleuse et parfois une atrophie du tronc cérébral.

1.5.4.4. *Ataxie de Friedreich*

L'ataxie de Friedreich est la plus fréquente des ataxies héréditaires en Europe centrale avec une incidence de 1 à 4 pour 100000 naissances dans différentes populations caucasiennes [101, 150] et une prévalence de 1/ 50 000. L'ataxie de Friedreich est rare en Finlande, en Afrique noire et en Asie.

Dans sa forme classique associant un syndrome cérébelleux d'aggravation progressive, une atteinte radiculaire postérieure avec une abolition des réflexes achilléens, et un signe de Babinski bilatéral, l'ataxie de Friedreich ne pose pas de problème de diagnostic différentiel. La dysarthrie survient 5 ans après le début des troubles [50, 74]. L'aggravation de la maladie est inéluctable. Les patients perdent leur capacité ambulatoire en moyenne 15 ans après l'âge de début et le décès survient dans la troisième ou quatrième décennie.

Le diagnostic peut être plus difficile dans les cas d'atrophie cérébelleuse ou de tétraparésie spastique à début tardif, d'autant plus qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux.

L'ataxie de Friedreich, le plus souvent de transmission autosomique récessive, est due à une mutation du gène de la frataxine, codant pour une protéine de fonction inconnue, située sur le bras long du chromosome 9 [30]. 97 % des patients sont porteurs de la mutation

responsable de l'expansion d'un trinuéotide GAA dans le 1^{er} intron du gène. 3 % ont des mutations ponctuelles [30].

5 % des patients sont hétérozygotes[144].

Il peut exister des lésions de haut signal de la substance blanche encéphalique surtout chez les sujets de plus 50 ans, mais la différence avec un groupe témoins est significative [122]. Un hypersignal des colonnes latéro-postérieures peut être mis en évidence [111]. Une atrophie médullaire cervicale est mise en évidence dans 84 % des cas [143]. Elle est présente dès le début de la maladie [176]. Paradoxalement une atrophie vermiennne n'est présente que dans 42 % des cas [143]. Elle est d'autant plus marquée que la maladie est plus ancienne [44].

Les PEV sont anormaux (allongement de la latence ou diminution d'amplitude) dans 58% des cas [143].

Le diagnostic doit être évoqué devant une atteinte cérébelleuse ou pyramidale d'évolution progressive avec une notion d'antécédents familiaux (y compris un diagnostic de SEP), une atrophie plus marquée du cervelet, un liquide céphalorachidien normal. Il sera confirmé par la biologie moléculaire.

1.5.5. Paraparésie d'origine métabolique

1.5.5.1. *Ataxie avec déficit isolé en vitamine E (AVED)*

Dans sa forme classique, l'AVED est à l'origine d'un tableau clinique proche de celui de l'ataxie de Friedreich. Elle s'en distingue par une très faible fréquence de cardiomyopathies, par la présence d'un tremblement de l'extrémité céphalique et de dystonie [31].

En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers le confinement au fauteuil.

Le diagnostic se fait par le dosage de la vitamine E sérique qui est effondrée, en l'absence de déficits des autres vitamines liposolubles et de malabsorption des graisses. Il s'agit d'un déficit héréditaire de transmission autosomique récessive par mutation du gène de l' α tocophérol transfer protein . le gène est localisé sur le bras long du chromosome 8[21].

**Fréquence comparée des signes cliniques entre
l'ataxie de Friedreich et l'AVED [31]**

Signes cliniques	Ataxie de Friedreich	AVED
Ataxie à la marche	99 %	98 %
Dysarthrie	91 %	77 %
Areflexie des membres inférieurs	87 %	85 %
Perte de la sensibilité vibratoire	78 %	86 %
Babinski	79 %	58 %
Faiblesse des membres inférieurs	67 %	35 %
Tremblement de la tête	0 %	28 %
Cardiomyopathie	63 %	19 %
Diabète ou intolérance au glucose	32 %	0 %
Nombre de patients	140	43

1.5.5.2. Sclérose combinée de la moelle : carence en vitamine B12

Les myélopathies par carence en vitamine B12 réalisent un tableau de sclérose combinée de la moelle où les signes proprioceptifs sont au 1^{er} plan. Le début tardif, l'évolution progressive et symétrique, la présence d'autres signes évocateurs d'une carence en vitamine B12 (glossite, anémie macrocytaire) et la normalité du LCR permettent d'évoquer le diagnostic.

L'IRM encéphalique montre des hypersignaux aspécifiques [71]. L'IRM médullaire retrouve un hypersignal symétrique en T2 le long des cordons postérieurs de la moelle

cervicale et thoracique. L'injection de gadolinium fait apparaître des lésions des cordons latéraux à l'étage cervical [102]. Ces lésions disparaissent après traitement.

1.5.5.3. *L'adrénoleucodystrophie liée à l'X*

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD) est une maladie péroxysomale de transmission liée au chromosome X caractérisée par une démyélinisation progressive du système nerveux central et une insuffisance surrénalienne périphérique (maladie d'Addison). L'incidence est estimée entre 1/15000 et 1/20000 garçons.

L'ALD se caractérise par une grande variabilité phénotypique, les différentes formes cliniques étant souvent observées dans une même famille.

Les formes cérébrales de l'enfant (45 % des cas) atteignent des garçons jusque-là bien portant entre 5 et 12 ans. Les lésions de démyélinisation prédominent dans les lobes pariéto-occipitaux et progressent lentement pendant 1 à 3 ans [14]. Elles sont responsables de déficits cognitifs modérés (fonction visuo-spatiales, exécutives, mémoire immédiate). Une aggravation survient dans un deuxième temps avec une atteinte neurologique (diminution de l'acuité visuelle, surdité centrale, ataxie cérébelleuse, hémiplégie convulsion) et une démence conduisant à un état végétatif ou au décès en 2-5 ans. La maladie évolue d'autant plus vite qu'elle débute tôt et par les lobes occipitaux et que les lésions prennent le gadolinium.

Les formes adultes appelées adrénomyélongueuropathies (AMM, 45 % des cas) sont caractérisées par l'apparition entre 20 et 45 ans d'une paraparésie spastique, de troubles de l'équilibre par atteinte cordonnale, de troubles urinaires et des fonctions sexuelles. L'IRM cérébrale et médullaire est normale. Une neuropathie motrice est retrouvée chez 80 % des patients (vitesses de conduction comprises entre 25 et 35 m/s). Les PEV sont normaux.

L'AMM évolue rapidement dans 35 % des cas (sur 1 à 3 ans) et lentement dans 65 % des cas (sur 10 à 15 ans) vers une paraplégie spastique sévère (fauteuil roulant). Un tiers des patients développe dans un second temps, une atteinte démyélinisante identique à celle de l'enfant.

Une insuffisance surrénalienne périphérique peut être la première manifestation d'une ALD. Jamais observée avant l'âge de 3 ans et rarement après 40 ans, l'insuffisance surrénalienne peut rester la seule manifestation (8 % des cas). Elle survient chez 90 % des enfants et 50 % des adultes. L'AMM est responsable de 10 % des insuffisances surrénaliennes de l'adulte.

L'adrénoleucodystrophie hétérozygote symptomatique touche des femmes de 30 à 58 ans.

Elles sont symptomatiques dans 55 % des cas.

Les symptômes cliniques ressemblent à l'AMM et sont aussi sévères que chez l'homme. Une atteinte cérébrale est très rare chez les femmes conductrices (Ménage, 1993 #28) ; elles ont rarement une insuffisance surrénalienne.[119]. Les PES sont habituellement anormaux [64], les PEA sont allongés dans 35 à 50 % des cas [119], alors que les PEV restent normaux. Des lésions de la substance blanche sont mises en évidence dans 16 % des cas. Il s'agit dans 75 % des cas d'atteinte de la substance blanche pariéto-occipitale, ou temporale, du corps calleux, de la capsule interne ou externe ou des faisceaux spino-thalamiques [119].

45 % des femmes transmettrices seront asymptomatiques.

Chez les monozygotes, le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une augmentation des acides gras à très longue chaîne dans le plasma ou les fibroblastes. Ce même test permet de dépister 95 % des femmes conductrices. Il n'y a pas de corrélation génotype-phénotype. L'étude de l'ALDP (gène de l'ALD, localisé sur le bras long du chromosome X [15]) dans les lymphocytes et les monocytes permet d'identifier avec fiabilité (100 %) et rapidité les femmes conductrices dans les familles d'ALD ou la mutation du gène conduit à une absence d'ALDP. Cependant, la recherche de mutation du gène ALD n'est pas de pratique courante.

Pour toutes ces formes d'ALD, le diagnostic est affirmé par la démonstration d'une augmentation des acides gras à très longue chaîne (augmentation de l'acide cérotique saturé C26 : 0 et du rapport C26 : 0/C22 : 0) dans le plasma ou les fibroblastes.

1.5.5.4. *La maladie de Krabbe*

La maladie de Krabbe est une affection lysosomiale rare de transmission autosomique récessive. Elle est due au déficit d'une enzyme : la galactosylcéramidase (ou galactocérébositase), dont le gène se trouve sur le chromosome 14q31 [107].

La forme infantile " classique " représente 65 % des cas. Les symptômes initiaux sont une irritabilité croissante avec hypertonie et hyperesthésie associée à une neuropathie périphérique chez un enfant de moins d'un an. Ultérieurement des crises hypertoniques avec épisthotonos apparaissent et l'enfant décède rapidement de décérébration.

Il est rapporté des formes d'apparition plus tardives et quelques rares cas ont été décrits chez l'adulte [18, 43, 90, 168]. Ces patients présentaient tous une atteinte motrice centrale à type d'hémiplégie ou de paraplégie associée soit à un tremblement d'attitude, soit à des pieds creux. Contrairement aux formes tardives dont le début se situe dans l'enfance ou l'adolescence, il n'est observé qu'exceptionnellement une régression intellectuelle ainsi que des crises d'épilepsie.

L'IRM cérébrale est caractéristique, avec des zones d'hypersignal en T2 dans le trajet des faisceaux pyramidaux, des centres semi-ovales au mésencéphale ainsi que de la substance blanche entourant les cornes occipitales.

Le diagnostic de maladie de Krabbe adulte repose sur l'association de signes cliniques et radiologiques, et la mise en évidence d'un déficit en galactosylcéramidase dans les leucocytes ou les fibroblastes. Le déficit est aussi profond dans les formes tardives que dans les formes infantiles [18, 90, 109, 175]).

1.5.5.5. *Leucodystrophie métachromatique*

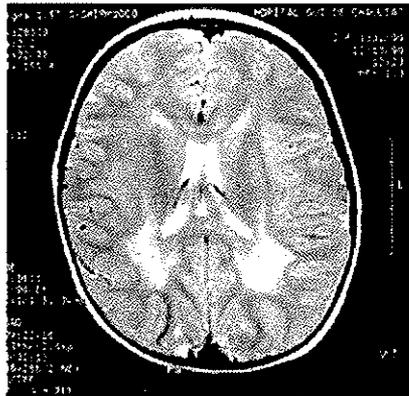
La leucodystrophie métachromatique est une maladie héréditaire transmise sur le mode autosomique récessif. On estime que cette maladie touche entre 1/40000 et 1/100000 enfants à la naissance.

Elle peut apparaître à différents âges de la vie

La forme infantile, la plus habituelle, apparaît dans la première année de vie. La forme juvénile survient entre 4 et 12 ans. Ces deux formes ne seront pas détaillées dans ce travail.

La forme adulte est rare et trompeuse. Le diagnostic se fait devant une détérioration mentale progressive (changement de personnalité, chute de performance professionnelle, évoluant vers une démence). Les signes neurologiques tardent à venir enrichir le tableau de cette encéphalopathie évolutive. L'issue est fatale, souvent dans les trois ans qui suivent l'apparition de la maladie.

Cependant, il existe des formes adultes sans atteinte psychiatrique. Klemm décrit en 1989 un cas concernant un jeune homme de 24 ans, dont le tableau clinique (ataxie spastique progressive sans atteinte psychiatrique) était évocateur de SEP [89]. Le diagnostic était confirmé par le dosage de l'arylsulfatase A. C'était avant l'utilisation de l'IRM. Actuellement, l'IRM met en évidence un aspect encéphalique assez évocateur de leucodystrophie.

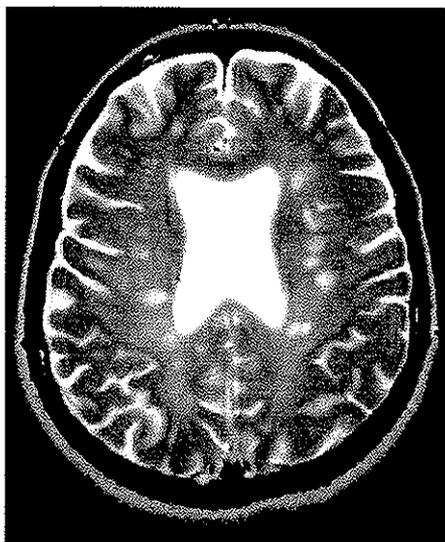


Leucodystrophie métachromatique chez une petite fille de 13 mois

1.6. Données radiologiques

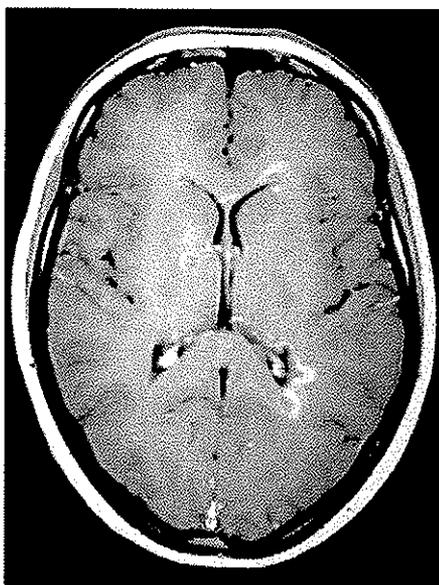
L'IRM est l'examen de choix pour montrer la dissémination des lésions dans la SEP. Elle est sensible au contenu en eau du parenchyme, ce qui permet de mettre en évidence les lésions oedémateuses et démyélinisées.

Les anomalies les plus fréquentes que l'on retrouve dans la SEP sont des hypersignaux sur les séquences pondérées en T2, et plus rarement des hyposignaux sur les séquences pondérées T1 [163 , 167].



Hypersignaux en séquence pondérée T2

La combinaison des séquences pondérées T2 et T1 avant et après injection de gadolinium permettent de visualiser des lésions d'âge différent : inflammatoires, démyélinisantes, gliotiques, nécrotiques. La première modification détectable est l'apparition d'une zone de contraste sur les séquences pondérées en T1 après gadolinium [156].



Prise de contraste de gadolinium en T1

La prise de contraste persiste 2 à 6 semaines et peut être observée avant que n'apparaisse une anomalie sur les séquences T2 [85]. Cette dernière réalise un hypersignal qui

augmente progressivement de taille pour atteindre un maximum en 4 à 6 semaines [82]. Ensuite la lésion IRM diminue de taille sur 4 à 8 semaines et disparaît ou laisse place à une lésion définitive [156].

Chez les patients atteints de SEP PP le nombre de nouvelles lésions sur les IRM mensuelles est faible et la plupart d'entre elles ne prennent pas le contraste avec les doses conventionnelles [155].

La charge lésionnelle totale (aussi bien encéphalique que médullaire) n'est pas corrélée à l'EDSS [86, 87, 160].

Il n'y a pas non plus de relation entre le nombre de lésions encéphalo-médullaires et l'EDSS [87].

En revanche, un lien est établi entre l'atrophie médullaire et le handicap [104, 108] dans les formes SP et PP.

L'atrophie médullaire a d'abord été mise en évidence radiologiquement dans les formes SP [56] puis étudiée dans les formes PP en général.

Kidd et al ont évalué la surface médullaire en regard de C2, T2, T7 et T11 dans la SEP [87]. L'atrophie était plus nette en cervical. La faible reproductibilité des résultats a entraîné des modifications de la technique : le contraste LCR-moelle a été augmenté grâce au fast spoiled gradient acquisition (FSPGR = séquence d'écho de gradient) et la mesure a été effectuée en regard du disque intervertébral C2-C3 de manière semi-automatique [104]. Ce niveau a été choisi car la surface de la moelle varie peu d'une coupe à l'autre et il y a beaucoup de LCR.

La réalisation de l'IRM médullaire pour nos patients s'est justifiée afin de :

- Confirmer le diagnostic par l'élimination des diagnostics différentiels et par la recherche d'hypersignaux .
- Confirmer l'atrophie médullaire

2. Etude de 14 cas

2.1. Méthodes

2.1.1. Base de donnée

La base de données EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) (Confavreux, 1992 #140) a été utilisée afin de recenser toute les SEP de forme primitivement progressive. La définition utilisée dans cette base de donnée est celle de Weiner et Ellison [173], où l'aggravation des signes et des symptômes neurologiques doit évoluer sur un minimum de 6 mois.

Nous avons sélectionné les formes progressives sans poussées inaugurales "POP" dans un premier temps, soit 29 patients, puis élargi nos recherches aux formes ayant débuté par une poussée "POR". Nous avons donc répertorié 49 dossiers parmi 249 patients que contenait la base de données au 31 mai 2000.

Après examen des dossiers nous avons exclu 12 patients : 6 patients présentaient une forme secondairement progressive, 2 une forme rémittente, 2 avaient une compression médullaire et se sont améliorés après la chirurgie (un méningiome, un canal cervical étroit), une personne présentait un syndrome de Dévic et une autre une névrose hystérique.

Six patients sont décédés ; le dossier médical étant très ancien il n'est pas possible d'établir rétrospectivement le diagnostic de SEP primitivement progressive.

Deux dossiers sont restés introuvables et 2 personnes n'ont pu être convoquées car elles avaient déménagé. Ces 2 dernières n'ont pas été retenues car les éléments du dossier s'avéraient insuffisants.

Deux personnes n'ont pas été convoquées car elles étaient grabataires mais le diagnostic fut quand même retenu sur dossier et après prise de renseignement auprès du médecin traitant. Une personne est suivie dans un autre service.

Nous avons donc convoqué 24 patients retenus à partir de la base de données EDMUS, et 7 autres patients dont les noms nous ont été fournis par les médecins du service de Neurologie ou de Rééducation Fonctionnelle.

Les convocations ont été envoyées au domicile des patients et les médecins traitants informés. Un questionnaire a été joint. Celui-ci faisait préciser la date et le mode de début, le mode évolutif, la date de la ponction lombaire si elle avait eu lieu ainsi que la réalisation d'une IRM.

2.1.2. Informations cliniques recueillies

Nous avons noté le sexe, l'âge de début, la durée d'évolution, le handicap. Le mode de début a été classé selon le système neurologique atteint : pyramidal (monoplégie, faiblesse des membres inférieurs), cérébelleux, tronc cérébral (vertige, diplopie), urinaire, psychiatrique, sensitif, visuel (Névrite Optique Rétrobulbaire).

Les antécédents familiaux et personnels ont été soigneusement recueillis, notamment un diabète ou une hypertension artérielle pouvant se traduire par des hypersignaux punctiformes encéphaliques.

Les patients ont été examinés dans le service de neurologie du CHRU Dupuytren de Limoges.

2.1.3. Diagnostics différentiels

En fonction des données préexistantes, des examens complémentaires ont été pratiqués. Tous les patients avaient eu les examens biologiques suivants :

- sérodiagnostic borrelia, syphilis, HTLV 1 et 2, HIV
- dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), vitamine B12 et vitamine E
- anticorps anti-nucléaires, anti-SSa, SSb, Sm.

Quand cela nous a semblé nécessaire, nous avons réalisé d'autres investigations :

- acides gras à très longues chaînes pour éliminer une ALD
- activité de l'arylsulfatase A, afin d'éliminer une leucodystrophie métachromatique
- recherche d'expansion GAA sur les deux copies du gène de l'ataxie de Friedreich
- examen électrophysiologique, devant un tableau d'atteinte motrice centrale pure

L'imagerie cérébrale et médullaire était systématiquement réalisée.

2.1.4. IRM médullaire

Les IRM ont été réalisées sur un appareil General Electric Horizon LX de 1 Telsa à l'hôpital de Brive par le Docteur Loustau.

La séquence de référence est la séquence 3D FSGR. Le TR est de 10.4, le TE de 4.3, l'angle de bascule de 20°, le FOV (longueur du champ de vue) de 25 cm étendu de T3-T4 environ aux apophyses clinoides. Un ensemble (ou bloc) de 50 coupes de 1 mm est acquis dans le plan sagittal à partir de quelques coupes de repérage frontales. La matrice est de 256x256 et le nombre d'excitations de 2. La durée d'acquisition est de 8 min 14 secondes.

Les reconstructions sont effectuées sur une console OMNIPRO (ELSCINT). 5 coupes axiales sont reconstruites dans le plan axial parallèle au disque C2-C3. Le calcul de l'aire médullaire a été réalisé selon le protocole décrit par Lossef et al[104]. La seule différence par rapport à ce protocole a été la réalisation d'un contournement manuel de l'aire médullaire au lieu d'un contournement semi-automatique.

Cette séquence est complétée par une acquisition Sagittale T2 FSE en mode 2D avec saturation de graisse pour la recherche d'anomalies du signal médullaire.(2 min 40).

Étant donné que la mesure de la surface médullaire n'est pas réalisée de manière courante nous avons fait les mêmes mesures chez 4 témoins et nous avons remarqué que nos résultats étaient sensiblement identiques à ceux de l'équipe lilloise [45].

2.1.5. Ponction lombaire

Nous avons recherché dans les dossiers les résultats des ponctions lombaires. Jusqu'en Avril 1999 n'étaient réalisables que l'électrophorèse du LCR avec dosage pondéral des IgG et le diagramme de Reiber [134]. Depuis cette date, la recherche de sécrétion intrathécale d'immunoglobuline est possible par iso-électrofocalisation sur gel d'agarose. Après séparation isoélectrique, les IgG sont transférées par capillarité sur une membrane préalablement couverte d'anticorps anti-IgG (immuno-empreinte), puis détectées par une réaction immuno-enzymatique.

Pour une ponction lombaire positive, nous avons retenu une sécrétion d'IgG supérieure à 34 mg/l ou la présence de bandes oligoclonales.

2.1.6. Potentiels Evoqués Visuels

Des Potentiels Evoqués Visuels (PEV) avec une stimulation monoculaire plein champ par renversement de pattern sont recueillis au niveau occipital. L'onde P 100 est le pic positif qui apparaît à 100 ms. Les PEV sont considérés comme pathologiques lorsque la P 100 est supérieure à 120 ms, la différence entre les deux yeux est supérieure à 8 ms ou lorsqu'ils ne sont pas obtenus.

2.1.7. Echelle fonctionnelle

Le handicap dans chaque système fonctionnel a été évalué par l'échelle de Kutzke [94], puis le handicap global par l'Expanded Disability Status Scale (EDSS). La validité de cette échelle est reconnue et la reproductibilité élevée [69 , 137].

L'index d'ambulation a permis de mesurer l'incapacité de déambulation ; cette échelle est reproductible et la concordance entre examinateurs est élevée [63]. De plus, elle est facile et rapide d'utilisation.

2.1.8. Statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites par les moyennes et les écarts type.

Les corrélations entre les différents paramètres chez les patients ont été étudiées par le test non paramétrique de Spearman.

Les corrélations entre malades et témoins ont été effectuées à l'aide du test non paramétrique de Mann-whitney

2.2. Résultats

2.2.1. Descriptif de la population

Parmi 31 dossiers de patients retenus, 21 patients ont pu être examinés.

6 patients ont été réfutés :

- 1 homme de 73 ans présentait un syndrome extra pyramidal, un syndrome pseudo bulbaire avec labilité de l'humeur et une HTA ancienne. Le diagnostic de syndrome lacunaire a été posé.

- 1 jeune femme de 30 ans présentait un syndrome pyramidal évoluant depuis 10 ans ayant débuté par une hémiparésie droite. Les examens biologiques de base étaient normaux. Les PEV, PEA, PES se sont avérés normaux. La ponction lombaire mettait en évidence une sécrétion intrathécale d'IgG avec un taux à 51 mg/l (VN < 34 mg/l), une protéinorachie et une albuminorachie normale. Les dosages du pyruvate et de la glycine dans le LCR étaient normaux. Les IRM cérébrale et médullaire étaient normales. L'électromyogramme éliminait une neuropathie associée, mais le tracé de détection ne pouvait éliminer une atteinte du 2^{ème} motoneurone. La recherche d'expansion GAA sur les deux copies du gène de l'ataxie de

Friedreich [170] était négative. La recherche de GM2-gangliosidoses (maladie de Sandhoff et de Tay Sachs) était négative. Les diagnostics de sclérose primitive de la moelle ou de paraparésie spastique héréditaire de forme autosomique dominante sont évoqués, bien que dans le premier cas l'âge de début soit atypique, et dans le deuxième cas il n'y a aucun antécédent familial.

- La troisième patiente, âgée de 75 ans présentait un tableau de paraparésie spastique, avec tétrahypoesthésie, sans niveau sensitif, évoluant depuis 34 ans par "poussées" associé à une discrète élévation des IgG à 37,5 mg/l (VN < 34mg/l) dans le LCR, une albuminorachie normale. Les PEV, PEA étaient normaux. Le diagnostic de canal cervical étroit fut retenu. L'IRM cérébrale réalisée à 69 ans retrouvait des hyper signaux de la substance blanche aspécifiques.

- Dans un cas, il s'agissait d'une forme secondairement progressive.

- Une femme de 78 ans présentait un syndrome tétrapyrâmidal évoluant depuis 20 ans et qui au départ était associé à un discret syndrome cérébelleux, non constaté le jour de l'examen car la patiente était confinée au lit (EDSS à 8). Elle n'avait aucun antécédent pertinent. Les examens biologiques de base se sont avérés négatifs. Les acides gras à très longues chaînes et la recherche d'expansion de triplet GAA étaient négatifs. Les IRM cérébrales et médullaires étaient normales. Les PEV, PES, PEA étaient normaux. L'électromyogramme de réalisation difficile compte tenu d'importants œdèmes des membres inférieurs retrouvaient une diminution des potentiels sensitifs sur les deux nerfs suraux et un tracé neurogène en L4, L5, S1. Il s'agit vraisemblablement d'une hérédodégénérescence spino-cérébelleuse.

- Une autre patiente âgée de 34 ans était suivie pour un syndrome tétrapyrâmidal ayant débuté à l'âge de 12 ans. Les PEV, le LCR et l'IRM cérébrale étaient normaux. L'IRM médullaire mettait en évidence une atrophie de l'ensemble de la moelle. Les examens biologiques de base étaient négatifs. Les acides gras à très longues chaînes étaient normaux. L'activité de l'arylsulfatase A était un peu basse, mais il s'agissait d'un pseudo déficit que l'on retrouve chez 15 % des hétérozygotes [80] et cela était sans rapport avec le tableau clinique. Il pourrait s'agir d'une paraplégie spastique héréditaire, mais l'atteinte est un peu trop sévère (atteinte des membres supérieurs, dysarthrie, trouble de déglutition) et il n'y a pas d'antécédents familiaux évocateurs. Le diagnostic de sclérose latérale primitive peut être

retenu en raison de l'absence de leucodystrophie, de l'atteinte motrice exclusive, de la normalité du LCR, de l'exclusion des autres diagnostics.

Parmi les 15 patients que nous avons retenus, une patiente ne remplissait pas entièrement les critères de la définition .

Nous avons donc retenu avec nos critères le diagnostic de SEP primitivement progressive pour 14 patients.

7 patients n'ont pas répondu à la convocation. Ces patients ont possiblement une SEP PP mais les dossiers étaient incomplets et ne permettaient pas de trancher.

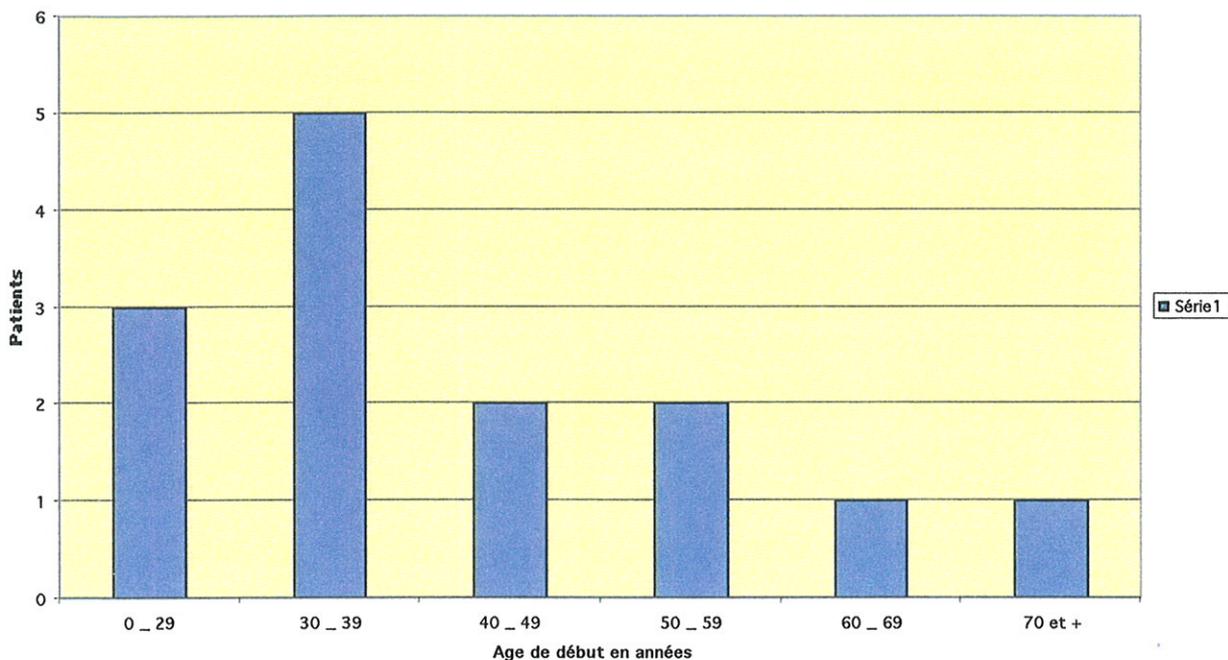
Nous rappelons enfin que 3 patients n'ont pas été convoqués.

Au total, il y a 24 (14 +7) patients qui sont atteints de SEP primitivement progressive sur une base de donnée de 256 patients (nous avons inclus les 7 nouveaux cas) soit 9,37 %.

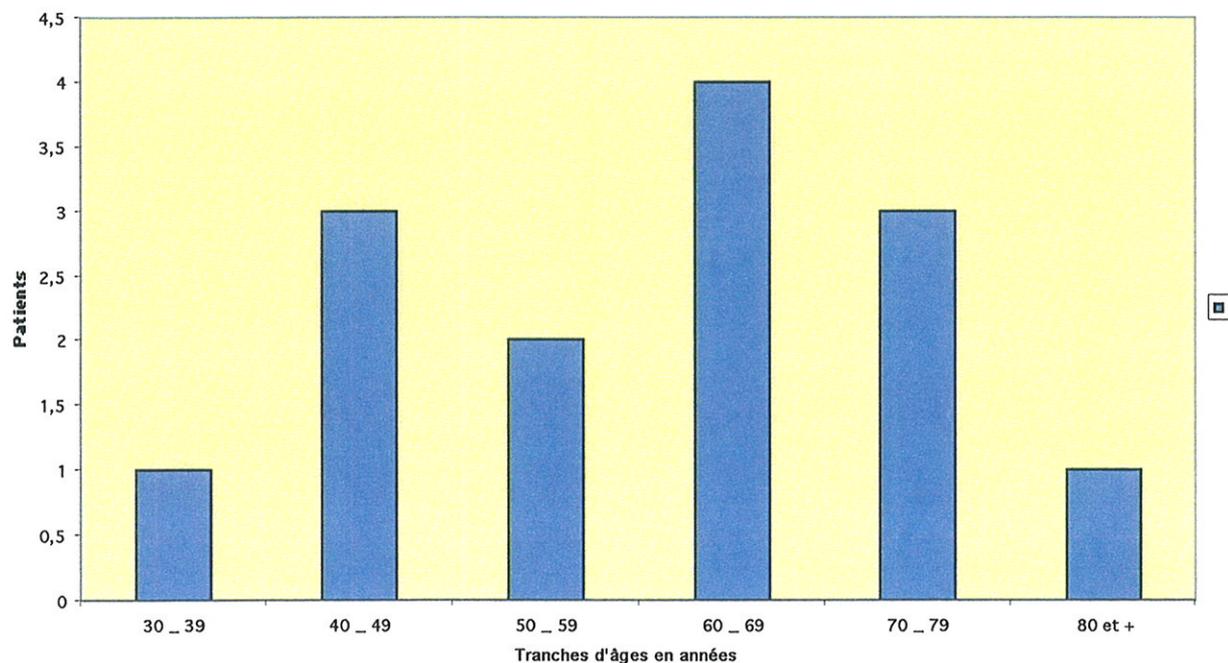
L'âge moyen des 14 patients convoqués et examinés ayant une SEP primitivement progressive d'après nos critères était de 58,4 ans +/- 13 (min : 36; max : 80) ; 9 femmes de 60,5 ans +/- 14 et 5 hommes de 54, 6 ans +/- 11.

L'âge de début était de 41,7 +/- 14 (min : 21; max : 71).

REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE L'AGE DE DEBUT DE LA MALADIE



REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DES TRANCHES D'AGES

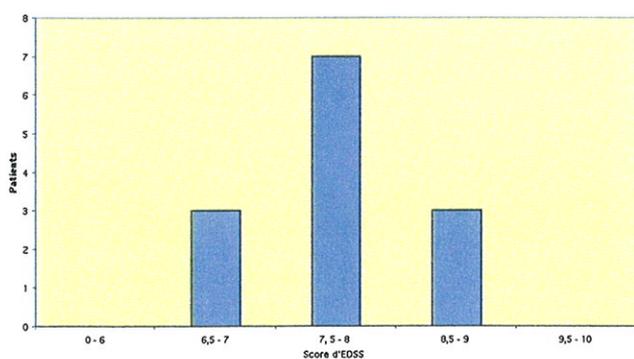


La durée d'évolution moyenne était de 16,7 ans +/- 8 (min : 7; max : 30).

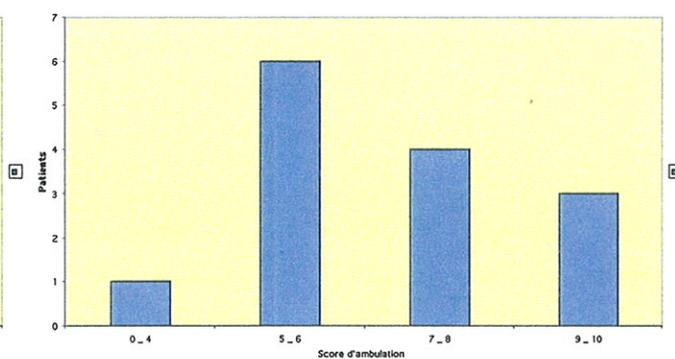
Le mode de début était une atteinte pyramidale dans 8 cas, une atteinte cérébelleuse dans 2 cas, une atteinte cérébelleuse et urinaire dans 1 cas, une atteinte cérébelleuse et pyramidale dans 1 cas et une atteinte pyramidale et psychiatrique dans 1 cas.

L'EDSS et le score d'ambulation moyens étaient respectivement de 6,96 et 6,64 (respectivement de 6 à 9 et de 4 à 9). Nous rappelons qu'un EDSS à 6 signifie que le patient a besoin d'une aide unilatérale pour parcourir 100 m, à 9 le patient est confiné au lit. Un score d'ambulation à 4 signifie une marche avec une aide unilatérale de 8 mètres en moins de 20 secondes et un score à 9 signifie un déplacement par fauteuil roulant sans autonomie pour le transfert.

REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU SCORE D'EDSS



REPARTITION DES PATIENTS EN FAONCTION DE LEUR SCORE D'AMBULATION



Les antécédents des patients étaient les suivants :

Une patiente avait une sœur suivie pour une SEP bénigne.

Une autre avait un frère et une sœur atteints de SLA.

Un patient avait été opéré d'un canal lombaire étroit sans amélioration post-chirurgicale.

Un autre avait bénéficié de deux laminectomies (C8,D1 puis L4,L5)

Une patiente avait un spondilolesthésis L5-S1 et une découverte fortuite sur l'IRM cervicale d'une discopathie C6,C7 avec saillie discale postéro-latérale droite.

Tableau récapitulatif

nom	age	sexe	age de début	durée d'évolution	EDSS	score d'ambulation	S medullaire	Nbre Système atteint au debut
bes	36	1	29	7	6	5	81	1
cheyr	66	1	38	28	6,5	7	63	1
ducl	48	2	21	27	8	9	45	2
gerb	80	1	71	9	6,5	5	75	1
mal	71	1	61	10	6	5	63	1
mari	63	2	33	30	6	4	85	1
maur	62	1	35	27	9	9		1
mol	41	2	33	8	8,5	8	62	2
nav	51	1	43	8	7	7	76	1
nic	70	2	48	22	6,5	6	64	1
pap	70	1	59	12	6,5	6	70	2
fleyg	51	2	35	16	6,5	6	81	1
roul	43	1	28	15	8	9		1
reil	66	1	50	16	6,5	7	58	1
moyenne	58,42		41,71		6,96	6,64	68,58	

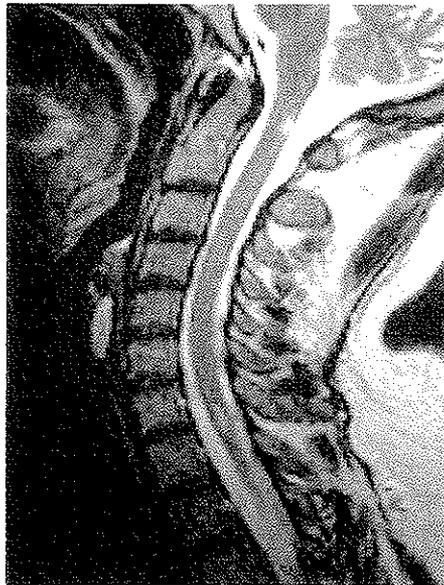
2.2.2. Examens complémentaires

2.2.2.1. L'IRM

Douze patients sur 14 retenus et examinés ont eu une IRM cervicale médullaire avec mesure spécifique du diamètre du canal cervical en C2.

Deux n'ont pas eu cet examen car l'un était trop dépendant et l'autre avait une pompe intrathécale à baclofène contre-indiquant l'examen.

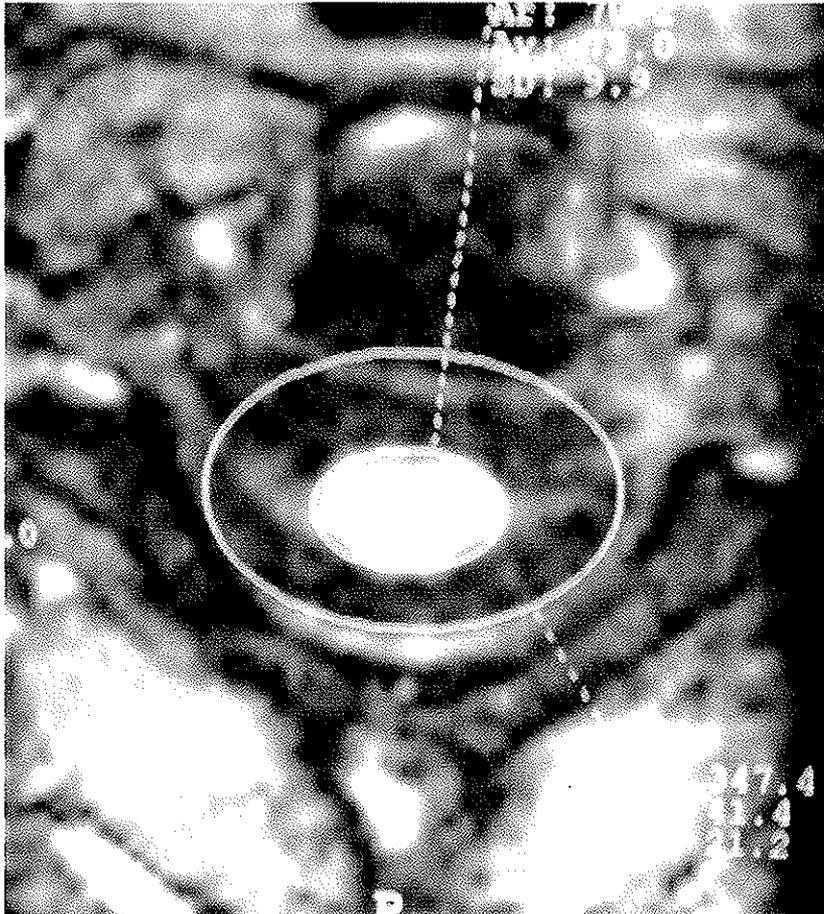
Huit patients sur 12 avaient au moins 1 hypersignal médullaire.



Hypersignaux T2

La surface médullaire chez les patients était de $68,5 \text{ mm}^2 \pm 11$ (45- 85) : 69,4 pour les femmes et 67,4 pour les hommes.

Chez les témoins la surface médullaire était comprise entre 82,1 mm² et 93,4 mm² soit une moyenne de 89,15 mm² +/- 6.

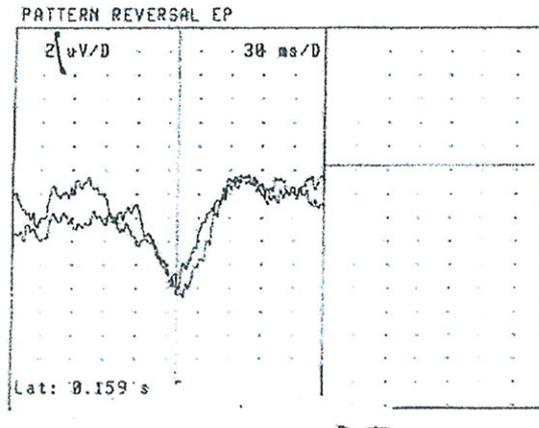


2.2.2.2. Ponction lombaire et PEV

Nom	Liquide céphalo-rachidien	PEV
Bes.	Bandes oligoclonales	allongés
Chey.	IgG > 34 mg/l	allongés
Du.	IgG > 34 mg/l	normaux
Ger.	IgG > 34 mg/l	normaux
Mal.	Non fait	Allongé à gauche
Mar.	IgG > 34 mg/l	allongés
Mau.	Résultats non connus (1974)	Allongé à droite
Mol.	IgG > 34 mg/l	Non reproductible à droite
Nav.	IgG > 34 mg/l	Allongé à gauche
Nic.	normale	allongés
Pap.	IgG > 34 mg/l	allongés
Fley.	normale	allongés
Rou.	normale	Non reproductibles
Rei.	IgG > 34 mg/l	allongés

Dans 3 cas, les PEV étaient allongés d'un seul coté ; dans 7 cas, des deux côtés ; dans 2 cas, ils n'étaient pas reproductibles et dans 2 cas ils étaient normaux. Cela est conforme à ce qui est retrouvé dans la littérature c'est-à-dire 70 % allongés de façon bilatérale [60].

Dans 4 cas, la ponction lombaire n'était pas contributive et dans 2 cas les PEV (recontrolés récemment) étaient normaux. Il ne s'agissait pas à chaque fois du même patient.



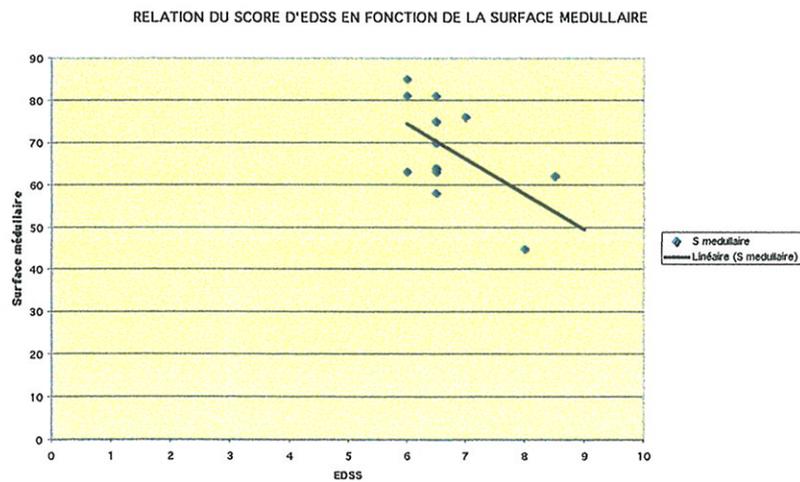
PEV : exemple de P100 allongée

2.2.2.3. Résultats biologiques

Nous avons retrouvé des anticorps anti-nucléaires dans 2 cas sur 14 à taux faibles.

2.2.3. Résultats statistiques

Bien qu'une tendance entre l'EDSS et l'atrophie médullaire soit constatée, elle n'est pas significative ($p=0,053$).



L'EDSS et le score d'ambulation sont bien corrélés ($p= 0,0001$).

En revanche, la surface médullaire n'est pas corrélée à l'âge de début ni à la durée d'évolution.

Il n'y a pas non plus de lien entre le nombre de systèmes atteints au début et l'EDSS, la surface médullaire et l'âge de début, ni entre la durée d'évolution et l'EDSS ou le score d'ambulation.

La surface médullaire est statistiquement plus petite chez les patients que chez les témoins ($p= 0,0075$)

	Formes PP	Témoins
Nombre	12	4
Surface médullaire (mm²)	68,5 (45-85)	87,3 (82-93)
Ecart type	11,6	4,9
Comparaison au groupe témoin	P< 0,01	
Durée d'évolution	16,7 (7-30)	

3. Discussion

3.1. Définition de la SEP PP

Rappel de la définition :

Évolution progressive sur 1 an puis évolution soit en plateau, progressive ou en poussées.

Deux lésions de la substance blanche à l'IRM cérébrale

PEV anormaux ou une sécrétion intrathécale d'IgG

3.1.1. Choix de la forme évolutive

La conférence de consensus de 1996 définit la forme progressive par une évolution sans poussées ni rémissions depuis le début [106]. Cette définition claire mérite d'être discutée compte tenu des nouveaux éléments qu'apportent des études récentes.

3.1.1.1. Confirmation de la progression : clef de la définition

L'aggravation est objectivée quand l'EDSS augmente de 1,5 points pour un EDSS de 0 à 5 et de 0,5 point à partir de 5,5 [63]. Ceci est valable pour toutes les formes en général. Cependant, l'EDSS pourrait être plus sensible aux modifications dans les formes PP, car les lésions médullaires ou du tronc cérébral sont capables d'altérer de façon plus marquée que les lésions encéphaliques les signes neurologiques [177]. Cette échelle est critiquée (carence d'évaluation des troubles des membres supérieurs, de l'altération des fonctions cognitives, des troubles urinaires, et difficulté d'appréciation du score visuel), cependant elle reste très utilisée dans toutes les études car sa reproductibilité et sa faisabilité sont élevées.

Une évolution progressive sans poussée en deux ans [158] est préférable à 6 mois [129] compte tenu de la difficulté de mettre en évidence une aggravation clinique et paraclinique objective sur 6 mois.

Une récente étude propose une évolution progressive de 1 an dans laquelle les fluctuations en rapport avec l'exercice ou les infections sont tolérées [157].

Il nous a semblé qu'une évolution progressive de 1 an était une durée correcte. Cela nous permet de retenir le diagnostic d'une manière plus sûre que sur une durée de 6 mois, et d'instaurer un traitement le plus précocement possible. En pratique, tous nos patients avaient plus de 2 ans d'évolution quand nous les avons examinés.

3.1.1.2. Faut-il inclure des poussées, de quel type, et quand par rapport à la phase progressive ?

Les plus puristes n'incluent que les formes progressives sans poussées ni rémissions dans la définition [106].

Mc Donnell est plus souple dans le mode évolutif et tolère des épisodes de rémissions et d'aggravation dans ses études [113].

Une récente étude [40] définit la forme PP par une évolution progressive pendant un an puis une évolution soit progressive, soit par plateau, rejoignant la définition de Mc Donnell ; mais les auteurs sont plus précis et excluent les formes SAPMS et les SP.

Confavreux et al [37] incluent dans les formes progressives :

la forme progressive simple (POP)

la forme progressive débutant par une poussée (POR)

la forme progressive avec plusieurs poussées pendant l'évolution (PR)

28 % des formes PP ont une poussée survenant une dizaine d'années après un début progressif (PR) [91]. L'âge de début et l'atteinte clinique initiale (faiblesse des membres inférieurs) sont comparables [11]. Le pronostic des formes PR n'est pas différent des formes PP (même évolution de l'EDSS sur plusieurs années soit 10 ans pour atteindre un EDSS à 6), et la récupération après ces poussées survenant dans la phase progressive est plutôt bonne [91]. C'est pourquoi les équipes canadiennes de l'université de l'Ontario Ouest et l'équipe de San Francisco ont inclus les formes PR dans la définition des formes PP [11, 40, 91, 174].

3.1.1.3. *En conclusion*

A la lumière de ces données bibliographiques, nous avons retenu le mode évolutif suivant :

Evolution progressive sans poussées ni rémission pendant un an puis possible poussées ensuite.

Nous avons exclu les formes SAPMS et les formes POR encore trop discutées dans la littérature internationale.

Le mode évolutif défini, il n'y a bien souvent qu'un système neurologique atteint initialement dans ces formes, reflet d'une lésion. Le diagnostic de formes cliniquement "définie" ne peut donc jamais être retenu avec les critères de Poser.

C'est pourquoi la présence de bandes oligoclonales dans le LCR ou l'apport des examens complémentaires pour affirmer la dissémination dans le temps et l'espace des lésions sont cruciaux.

Les nouvelles définitions incluent des critères IRM et des PEV afin d'apporter la preuve de la dissémination spatiale et requièrent la présence de bandes oligoclonales dans le LCR pour le caractère inflammatoire.

3.1.2. Apport des examens complémentaires

3.1.2.1. *Importance de l'IRM*

3.1.2.1.1. Lésions et IRM encéphalique

Les séquences pondérées T1 présentent l'intérêt de mettre en évidence des lésions hypointenses ("black hole") reflet de la perte axonale (Urenjak, 1993 #305).

Le nombre de lésions hypointenses est corrélé au nombre d'hypersignaux en T2 (plus il y a de lésions en T2, plus il y a de lésions en T1) [108].

Cette séquence présente peu d'intérêt dans les formes PP : les lésions sont peu nombreuses et contrairement aux formes SP, aucune corrélation entre leur nombre et le handicap n'a été retrouvé [164].

Les hypersignaux observés en T2 conventionnel dans la SEP en général ne sont pas spécifiques.

Les mêmes images sont retrouvées dans d'autres affections inflammatoires multifocales du système nerveux central : Lupus Erythémateux Disséminé, maladie de Behçet, Sarcoidose, encéphalomyélite aiguë disséminée, brucellose, maladie de Lyme, Périartérite Noveuse et paraplégie spastique à HTLV1 [41, 116, 117], avec quelques nuances toutefois.

Dans le LED, les lésions de la substance blanche sont plus sous-corticales que périventriculaires [33], et dans la Sarcoidose, on observe une intense prise de contraste au niveau des méninges et de la base du crâne [126].

D'autre part, l'IRM cérébrale est anormale chez 34 % des sujets normaux présentant une HTA après 50 ans et chez 8 % des sujets normo-tendus [54]. Ainsi, certains excluent de leurs études les patients de plus de 60 ans [99].

C'est en raison du manque de spécificité des lésions encéphaliques, que des critères IRM ont été établis, tenant compte du nombre des lésions, de leur taille et de leur localisation.

Les critères doivent avoir une bonne spécificité tout en gardant une sensibilité correcte. Les plus communément utilisés sont ceux de Paty ou de Fazekas.

Critères IRM très suggestifs de SEP en spin-écho pondéré T2

Critères	Aspects IRM	Sensibilité	Spécificité
Paty[125]	4 lésions (>3 mm)	90 %	35 %
	3 lésions (>3 mm) dont une périventriculaire	90 %	79 %
Fazekas [54]	3 lésions ou plus avec au moins 2 des critères suivants : > 5 mm périventriculaire Sous -tentorielle	84 %	89 %

L'étude la plus récente propose un nombre de 9 lésions encéphaliques avec une plus grande spécificité que les critères de Paty et de Fazekas, et une sensibilité acceptable [16].

Ces critères ont été établis pour les formes les plus fréquentes c'est-à-dire les formes RR ou SP.

Dans les formes PP, l'imagerie est atypique avec des hypersignaux encéphaliques plus petits, moins nombreux, moins rehaussés par le gadolinium et ce, malgré une évolution plus sévère. Le taux annuel de nouvelles lésions par patient est de 3,3 dont 5 % qui se rehaussent contre 18,2 et 82 % dans les formes SP [155, 156]. Le rehaussement n'est pas influencé par la dose de gadolinium [149].

Enfin, l'IRM encéphalique peut être normale, alors qu'il y a de multiples lésions au niveau médullaire [87].

3.1.2.1.2. Lésions et IRM médullaire

Les lésions médullaires sont assez spécifiques de SEP quelque soient l'âge et les antécédents des patients [161].

Nous n'avons pas recherché à mettre en évidence des hyposignaux en T1 car ceux-ci n'ont encore jamais été mis en évidence dans la SEP au niveau médullaire [108].

D'après la littérature, il y aurait plus de lésions médullaires dans les formes PP que SP [87]. Dans une étude de 91 patients [108], les lésions sont diffuses au niveau de la moelle chez 19 patients (sur 31) dans les formes PP alors que ces images sont beaucoup plus rares dans les formes SP et RR. Une relation entre la charge lésionnelle totale et l'atrophie médullaire est établie pour les formes PP.

La présence d'hyper signaux médullaires serait spécifique de la SEP, ces signaux ne seraient jamais retrouvés dans les maladies de systèmes [139].

Ces résultats soulignent la spécificité de l'IRM médullaire, d'où l'intérêt de leur inclusion dans des critères diagnostiques.

La dernière étude importante sur ce sujet fait de l'IRM médullaire un examen de choix. Les auteurs requièrent un nombre de deux lésions médullaires pour une forme définie quand l'IRM encéphalique est normale, ou une lésion médullaire avec 4 à 8 lésions encéphaliques ou 9 lésions encéphaliques [157].

3.1.2.2. Importance des PEV

Tous s'accordent à reconnaître à cet examen une bonne sensibilité pour montrer la dissémination spatiale.

L'allongement de la latence des PEV traduit un ralentissement de la conduction lié à une démyélinisation des voies optiques. Ils apportent une preuve de dissémination lésionnelle dans plus de la moitié des paraplégies progressives de l'adulte [27, 60]

Anomalies des PEV, PEAp et PES dans les formes paraparétiques progressives d'après Fischer [60].

Potentiels Evoqués	Nombre de patients avec examen anormal	Pourcentage de patients avec examen anormal
PEV	56/94	60 %
PEAp	23/46	50 %
PES	20/20	100%

Cependant d'autres affections peuvent se présenter comme une myélopathie progressive et provoquer un retard de latence des PEV. Il en est ainsi des hérédodégénérescences spinales, principalement la maladie de Friedreich, des scléroses combinées de la moelle par carence en vitamine B12 et plus exceptionnellement de la maladie de Krabbe [18].

Dans la SEP "définie" d'après Poser, les PEV sont anormaux dans 85 à 91 % des cas, les PES dans 75 % et les PEA dans 45 à 65 % [131]. PEV et/ou PES sont anormaux dans 89 % des formes PP [113].

Nous avons choisi les PEV parmi les autres Potentiels Evoqués car :

- plus sensibles que les PEA [60]
- plus faciles à obtenir que les PES (nos patients sont âgés, grabataires, ce qui favorise la présence d'œdème et le plus souvent la spasticité est importante ce qui rend l'examen difficilement réalisable)
- plus utiles que les PEM, car l'atteinte pyramidale est le plus souvent évidente cliniquement

Les PEV pourraient avoir aussi un profil évolutif particulier dans les formes PP. Une récente étude [142] confirme l'allongement de la P 100 dans les formes chroniques de SEP, sans manifestations cliniques ou apparition de nouvelles plaques à l'IRM à 6, 12 et 18 mois. Cela pourrait être un des examens réalisés dans le suivi évolutif de la forme PP lors d'une étude ultérieure.

3.1.2.3. *Importance de la Ponction Lominaire*

Le LCR normal contient moins de 5 cellules par mm³. La glycorachie représente normalement 60 % de la glycémie. La teneur en protéines est normalement inférieure à 0,55 g/l. L'albumine constitue à elle seule environ 55 % des protéines du LCR. Sa concentration est le marqueur de la barrière hémato-encéphalique, car elle est très diffusible, synthétisée uniquement par les hépatocytes, et non catabolisée par le système nerveux central. Son augmentation traduit une transsudation plasmatique, que l'on retrouve dans les compressions médullaires, les accidents vasculaires cérébraux et les polyradiculoneuropathies.

La synthèse intrathécale d'immunoglobulines est toujours pathologique mais pas toujours facile à mettre en évidence. Le dosage des immunoglobulines permet d'évaluer la part respective des IgG (normalement inférieur à 34 mg/l), des IgA (à l'état de traces) et des IgM (normalement absentes). L'immunoélectrophorèse permet d'apprécier la répartition qualitative des immunoglobulines.

L'immunofixation des IgG est réalisée à Limoges depuis le 20 Avril 1999 et permet de rechercher une bande oligoclonale caractéristique d'une synthèse intrathécale quand elle n'est pas présente dans le sérum.

La détection de la présence de bandes oligoclonales est plus sensible que le dosage quantitatif des IgG [159]. Près de 95 % des patients atteints de SEP ont une telle anomalie, alors que les dosages quantitatifs ne sont anormaux que dans 75 % des cas. La présence de bandes oligoclonales est retrouvée dans 83 % des formes PP [113]. Une absence de bandes oligoclonales dans le LCR est rare : 3,1 % [180]. Cette absence semblerait être liée à un meilleur pronostic [152 , 180].

La cytorachie composée d'éléments mononucléés (80 % de lymphocytes T) est élevée chez 50 % des patients, tout en restant inférieure à 35 éléments/mm³. Dans moins de 1 % des SEP on obtient un taux de plus de 35 cellules par mm³ et le diagnostic de SEP doit toujours être reconsidéré quand on a plus de 50 cellules par mm³. Pour aucun de nos patients la cytorachie n'était supérieure à 35 cellules par mm³.

3.1.2.4. Résumé de l'importance des différents examens complémentaires dans le diagnostic de SEP en général

Dans l'étude suisse de Beer de 189 patients, l'IRM (critères de Fazekas) était l'examen le plus sensible pour reclasser une forme de SEP " possible" en "probable" et de "probable" en "définie" [19]. Les derniers critères de 1997 (critères de Barkhoff) semblent avoir une meilleure spécificité.

Quelsques soient les critères IRM utilisés, il peut y avoir des faux positifs, même avant 50 ans, alors que les PEV et le LCR sont plus spécifiques.

L'association PE multimodaux (PEV, PES, PEM) et LCR inflammatoire (bandes oligoclonales) a une même sensibilité que l'IRM seule [19].

Cependant 20 % des patients avec une IRM cérébrale négative sont reclassés par les autres examens (21 % par le LCR et 32 % par les PE multimodaux) [19].

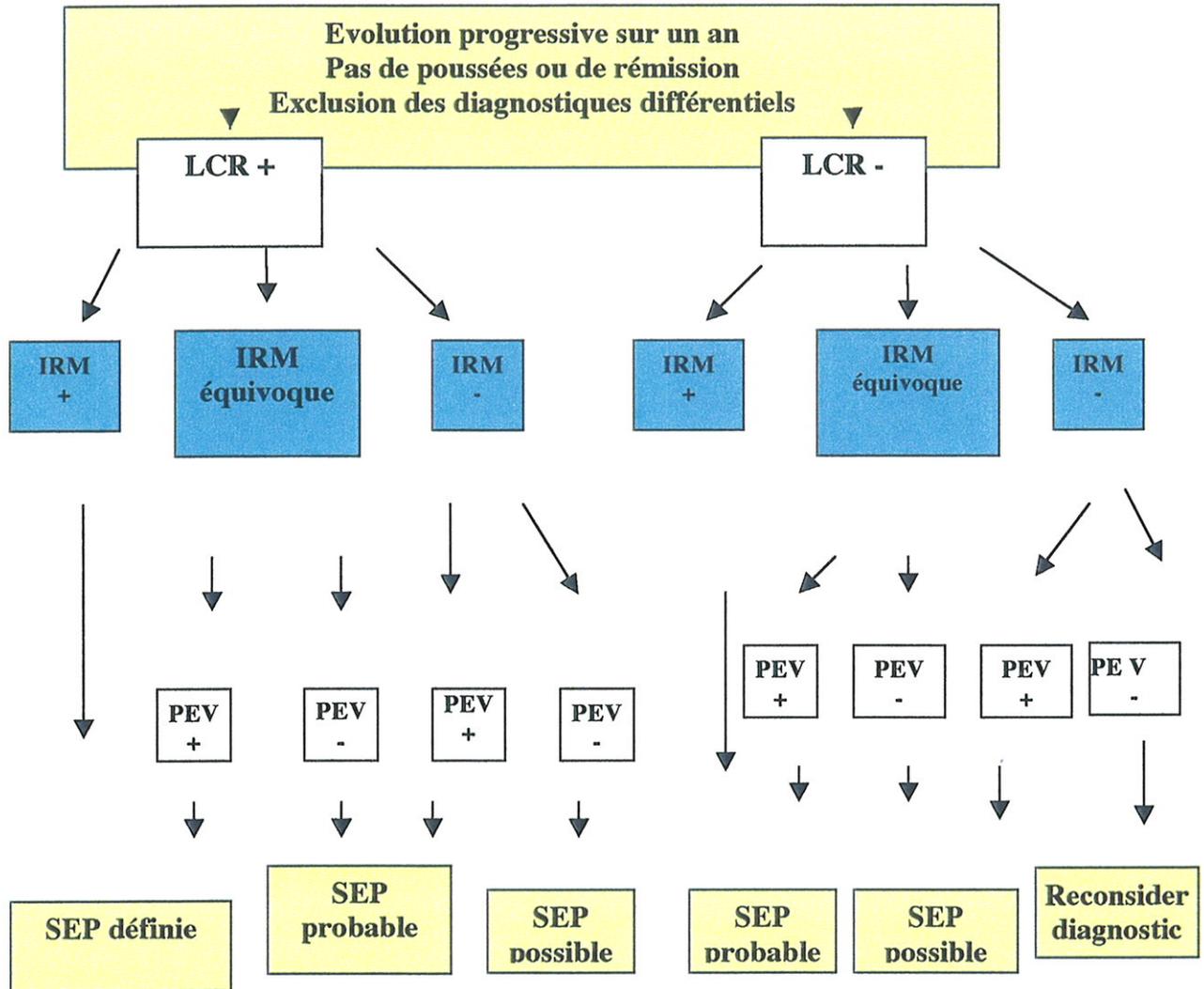
Parmi les PE multimodaux, les PEV sont plus sensibles que les PES et que les PEM. Cela peut sans doute s'expliquer par le fait que les PEV détectent des lésions infracliniques [127], alors qu'une atteinte sensitive ou pyramidale est déjà mise en évidence cliniquement.

En conclusion :

L'IRM : examen de référence
LCR et surtout recherche de bandes oligoclonales : examen de certitude
PEV : preuve de dissémination spatiale des lésions qui fait le plus souvent défaut dans les formes PP

La place importante des PEV et du LCR est retenue une première fois dans la définition proposée par Leary [99] : évolution progressive sur deux ans, deux lésions minima à l'IRM, et bandes oligoclonales et/ou des PEV anormaux ; puis reprise dans la définition 2000 des européens [157]

Arbre décisionnel proposé par les européens [157]



IRM + = 9 lésions encéphaliques
3 à 8 lésions encéphaliques et une lésion médullaire
2 lésions médullaires

LCR + = bandes oligoclonales
Ou augmentation des IgG

3.1.3. Imperfection de la définition

Nous avons choisi des critères exhaustifs qui ont cependant exclu une patiente pour laquelle le diagnostic ne faisait pas de doute. En effet, les PEV et la ponction lombaire après plusieurs années d'évolution n'étaient jamais contributifs, alors que la clinique et l'IRM cérébro-médullaire étaient évocatrices, et les autres diagnostics exclus.

Nous n'avons pas fixé de limite d'âge de début, comme le préconisent Thompson et al (25-65 ans) afin d'établir un diagnostic de certitude.

Nous n'avons pas non plus exclu une forme à début psychiatrique car nous avons un recul évolutif de 12 années pour cette patiente qui avait de réels troubles de la marche d'origine pyramidale.

Cependant, les atteintes psychiatriques sont rares dans la forme PP (1 % dans l'étude de Thompson [157]) et nous nous exposerions à de mauvais diagnostics si nous ne retenions ces formes sans autres points d'appel neurologiques.

3.2. Résultats cliniques

3.2.1. Prévalence

La prévalence varie de 6,9 [11] à 37 % [118] selon les études.

L'équipe de San Fransico [11](37^{ÈME} parallèle nord) précise bien ses critères et ne retient que les formes sans poussées définies par les examens complémentaires ou les formes cliniquement probables : en fonction de ces critères, le pourcentage de forme PP est alors de 6,9%.

Confavreux et al (45^{ème} parallèle nord) retiennent 18 % de SEP primitivement progressive sur une base de 349 patients, mais leur définition inclut les formes "définies", "probables" et "possibles" d'après Poser [36].

L'équipe suisse (45^{ème} parallèle nord) [140] retrouve 14 % de formes PP sur une base de données de 255. Leur définition est plus restrictive que celle des lyonnais puisqu'elle exclue les formes "possible" d'après Poser.

L'équipe hollandaise (52^{ème} parallèle nord) [118] retrouve 37 % de forme PP ; elle utilise les critères de Poser avec une évolution progressive de 1 an, soit 301 SEP toutes formes confondues et 41 formes probables.

Une autre étude au même parallèle, mais canadienne, retrouve 18,7 % [174] de formes PP ; néanmoins, ce pourcentage diminue à 7,7 % quand les patients sont vus prospectivement (suivi de 4 ans). Nous savons qu'ils ont inclus les formes PP et les formes PR. Cette disparité peut être expliquée par la tendance naturelle qu'ont les patients à oublier ou négliger une première poussée ayant pu survenir des années auparavant et n'ayant pas laissé de séquelles (formes TP?).

Dix ans plus tard, une autre équipe de la même région [39] retrouve 19,8 % de SEP PP avec un recul de 23 ans. Ces auteurs n'ont pas repris le travail à partir des données prospectives de leurs aînés (soit 10+4 ans) mais ont utilisé des données prospectives et rétrospectives (soit 10 + 13 ans). Compte tenu de la discordance entre le prospectif et le rétrospectif qu'avaient montré leurs aînés, nous nous interrogeons sur le caractère d'emblée progressif de la maladie.

En Irlande du Nord (55^{ème} parallèle) la prévalence serait de 12,5 % [114]. Les critères sont assez restrictifs puisque ne sont inclus que les formes progressives sans poussées ni rémissions.

La moyenne européenne serait d'après Thompson et al de 10 % [158].

On remarque qu'avec des définitions comparables entre la suisse et l'équipe de San Fransisco, il y a plus de formes progressives au Nord ; si on retient (et ceci reste discutable) les derniers résultats de l'équipe canadienne, on peut confirmer cette impression.

La grande variabilité de prévalence entre les auteurs peut s'expliquer par des définitions plus ou moins larges, des types d'études différents (rétrospectif ou prospectif) et certainement par des facteurs géographiques.

3.2.2. Age de début

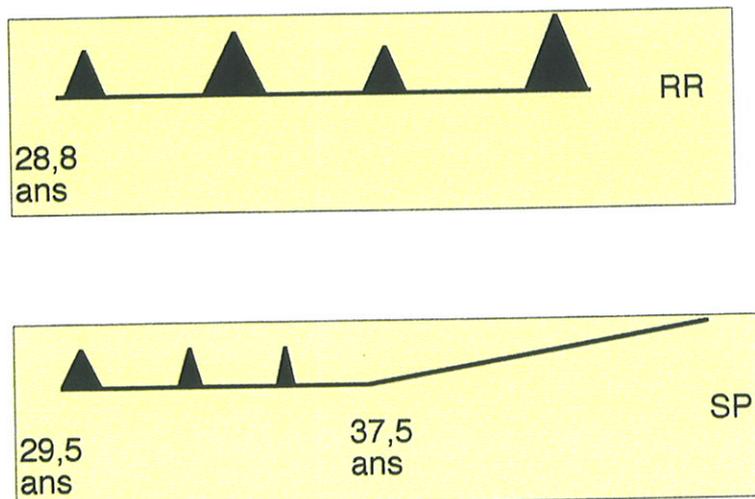
L'âge de début est plus tardif dans les formes PP que RR (37 ans contre 29 ans) [36].

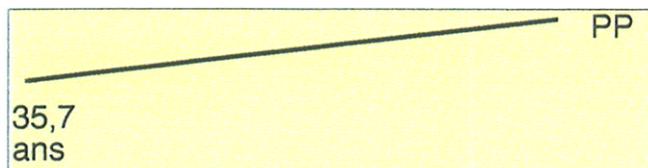
Notre âge de début moyen est de 41 ans ce qui est retrouvé dans la littérature : 38 ans pour Cottrell et al [39], 37 ans pour Confavreux [36], 43 ans pour Sheperd et al [148], 45 ans pour Lycklama [108], 39,5 pour Mc Donnell[113].

57 % des patients débutent leur maladie après 40 ans et 75 % des patients de plus de 50 ans qui débutent une SEP ont une forme PP [174].

Dans une étude de Confavreux de 1980, l'âge de la phase progressive de la forme SP varie de 37,9 à 40,7 ans (forme actuellement dite TP à forme SP "classique") et l'âge de début des formes PP est de 37,3 ans [36].

Pour Minderhood, l'âge de début de la PP (37 ans) est le même que celui de la phase progressive de la forme SP [118] (étude de 242 patients).





3.2.3. Symptomatologie clinique : systèmes atteints au début

Dans notre série, nous constatons que le mode de début le plus fréquent est l'atteinte pyramidale des membres inférieurs puis l'atteinte cérébelleuse.

Une atteinte cérébelleuse progressive est retrouvée chez 8 % des patients dans l'étude de Thompson 2000 [157], chez 21 % des patients dans l'étude de Minderhoud 1988 [118] et chez 16 % des patients dans l'étude de Cottrell [40].

L'hémiplégie est le signe révélateur chez 6 % des patients, une atteinte visuelle, une atteinte du tronc cérébral et une atteinte cognitive dans 1 % des cas [157].

Une paraparésie spastique est le premier symptôme dans 40 à 83 % des cas [40 , 157]. Il est intéressant de noter que la présentation sur un mode hémiparétique est possible.

Tableau récapitulatif

Système initialement atteint	Thompson [157]	Cottrell[40]	Minderhoud [118]
Pyramidal	83 %	40 %	61 %
Sensitif	?	32 %	32 %
Cérébelleux	8 %	16 %	21 %
Nombre de patients	158	216	128

Cette hétérogénéité est le reflet de la différence des définitions utilisées, des progrès de la biologie moléculaire et de la performance des examens complémentaires. A notre avis, les résultats de l'étude de Thompson sont plus fiables car la définition est très précise (cf **annexe**).

Dans la plupart des études, l'atteinte sensitive est fréquente : 32 % pour Cottrell et Minderhoud [40 , 118], 33% pour Mc Donnel [113].

Une étude un peu différente retrouve une grande fréquence de l'atteinte urinaire [108]. Dans cette dernière étude, les troubles vésico-sphinctériens sont spécifiquement recherchés en utilisant un score urologique plus précis que celui de l'EDSS dont nous connaissons l'insuffisance dans cette fonction. Cependant nous ne pouvons savoir précisément qu'elle est la symptomatologie précise : hyperactivité vésicale ou dyssinergie vésico-sphinctérienne? La dyssinergie vésico-sphinctérienne est corrélée à la présence d'un babinski dans la SEP et correspond à une interruption entre le centre bulbaire et sacré [68]. Il n'est donc pas étonnant que ce symptôme soit fréquent car l'atteinte pyramidale est au premier plan.

En revanche la relation entre l'hyperactivité vésicale et l'atteinte pyramidale est discutée selon les auteurs [10, 52].

L'atteinte des fonctions cognitives est aussi plus rare : de 1 à 7 % [35, 157] dans les formes PP et 53 % dans les formes SP [35]. On note aussi moins de dépression dans les formes PP que SP. Cette différence s'expliquerait par la pauvreté des lésions encéphaliques dans les formes PP [35].

En résumé :

Atteinte pyramidale = la plus fréquente des fonctions neurologiques touchées dans la SEP PP quellesques soient les études (Mc Donnell, 1998 #6; Cottrell, 1999 #90; Lycklama, 1998 #16; Minderhoud, 1988 #138; Thompson, 2000 #322). Bien plus fréquente que dans les formes RR (61 % des patients PP contre 19 % des RR)(Minderhoud, 1988 #138).

Atteinte des voies optiques = la moins révélatrice

3.2.4. Sex-ratio

Classiquement il est rapporté que l'homme est plus touché dans les formes PP que dans les autres formes de SEP. Le sex -ratio homme femme est de 1 pour 1,3 [113] alors que dans

les formes non PP celui-ci est de 1 pour 2. La prédominance masculine est retrouvée de manière plus significative parmi la classe d'âge inférieure à 35 ans (1 pour 1)(Cottrell, 1999 #90).

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude récente comparant le sex ratio entre les formes SP et PP. La seule étude que nous avons retrouvée date des années 80. Le sex ratio dans les formes PP est de 1,29 (72 femmes / 56 hommes), et 1,65 dans les formes SP (67 femmes / 31 hommes [118].

3.2.5. Facteurs pronostiques

Il est reconnu que les formes PP ont un pronostic plus sévère que les formes RR [108]. Ces dernières sont de meilleur pronostic quand l'âge de début est précoce, la rémission complète, et le système atteint initialement constitué des fibres afférentes (sensibilité et NORB) (Runmarker, 1993 #227).

Un handicap bas après 5 ans serait le meilleur marqueur d'évolutivité d'après Kurtzke [95].

Le taux de progression initial rapide serait un facteur de mauvais pronostic, tout comme dans les formes RR. Si un patient atteint un EDSS à 3 en moins de 2 ans, sa maladie évoluera plus défavorablement [40].

Nous n'avons pas pu suivre l'évolution des handicaps chez nos patients en raison de l'hétérogénéité du suivi et de l'absence de cotation de l'EDSS systématique.

Généralement les patients qui ont trois systèmes et plus atteints au départ ont un moins bon pronostic et le décès survient en moyenne en 13 ans contre 33 ans pour ceux qui n'ont qu'un seul système atteint. 100 % des patients avec plus de trois systèmes atteints initialement auront un EDSS à 6 en 3 ans, alors que seulement 20 % des patients avec un ou deux systèmes atteints atteindront le même score sur la même durée. Il n'y a pas de différence selon le système concerné [40].

Dans notre étude, aucun patient n'a eu plus de deux systèmes atteints au départ.

Classiquement, il est rapporté que la forme PP est de plus mauvais pronostic que la forme SP et le décès est plus précoce. Dans ces études, l'évolution est étudiée à partir du début de la maladie et inclut la phase rémittente des formes SP [40].

En revanche, quand on mesure le taux de progression à partir du début de la phase progressive pour chaque forme, les formes SP et PP ont le même pronostic : à 9 ans d'évolution, 50 % des patients ont un EDSS à 6 [91 , 140, 174].

Dans les formes SP, le nombre de lésions qui se réhaussent est un facteur péjoratif. Dans la forme PP, aucun critère radiologique à visée pronostique n'a été mis en évidence à ce jour [103].

Dans l'étude de Cottrell, 34 % des PP sont décédés de complications en rapport avec leur maladie contre 16 % des formes non PP. Cette différence peut s'expliquer par un âge de début plus tardif. Cependant les causes de décès quand elles sont en rapport avec la maladie sont similaires aux formes non PP (essentiellement respiratoire). 14 % de forme PP et 10% de formes non PP sont décédées de causes sans rapport avec la SEP. L'âge de décès moyen est de 58 ans.

3.3. Résultats immunologiques

La présence d'auto-anticorps est connue dans la SEP en général. Le plus souvent ce sont des anticorps antinucléaires retrouvés dans 15 à 33 % des cas [12 , 34 , 151]. L'étude de Sporado et al [151] retrouve des auto-anticorps (de tous types) chez 66 % des patients atteints de SEP contre 13 % parmi les témoins. Ces anticorps sont moins fréquents quand la maladie débute avant 20 ans (38 % versus 72 %). Il n'y a pas de corrélation avec le sexe, la durée d'évolution et le handicap. En revanche, ces anticorps ne sont pas présents dans les SEP dites bénignes.

Une plus grande fréquence d'anticorps est retrouvée dans les formes progressives : 88,8 % (8/9) dans la forme PP et 82 % dans la SP (23/26) et lors des poussées (86 % versus 30 % chez un même patient en dehors des poussées). Ces résultats laissent supposer que les formes SP et PP ont un même profil immunologique

La réactivité des IgG du LCR de patients et de sujets témoins à des protéines extraites de plaques et de substance blanche provenant de patients atteints de SEP et de témoins a été étudiée : on ne note pas de réactivité spécifique chez les patients.

L'analyse de la fréquence des cellules sécrétant des anticorps anti-MBP (Myelin Basic Protein) est apparue informative. Dans le LCR, la synthèse d'anticorps anti-MBP est significativement supérieure chez les patients atteints de SEP à celle observée au cours d'autres affections neurologiques [171]. Et un profil différent serait retrouvé selon la forme évolutive : synthèse intrathécale plus élevée dans les formes SP que PP [17].

La présence d'Ac-antiPLP (Proteolipid Protein) dans le LCR est rare mais semble survenir uniquement chez les patients sans Ac anti-PBM et pourraient définir un sous groupe de patients. Ces Ac-antiPLP surviendraient plutôt dans les formes progressives d'emblée [172].

Des anticorps anti-phospholipides sont retrouvés chez 32 % de patients souffrant de SEP. Il n'a pu être mis en évidence de forme clinique particulière [138].

Une autre étude étudiant les sous types d'anticorps anti-gangliosides (anti-GM1, GD1a, GT1b, GQ1b, GD3) retrouve une association entre les anticorps anti-GD1a et SEP PP [3].

3.4. Atrophie médullaire

L'atrophie médullaire est plus facile à mettre en évidence que l'atrophie cérébrale [108]. Nous avons facilement retrouvé une atrophie médullaire chez nos patients atteints de SEP PP. Les bons résultats que nous avons obtenus sont dus en partie, au progrès de l'IRM ; séquence d'écho de gradient moins sensible aux artéfacts de flux de LCR, et en partie au niveau choisi pour les mesures, c'est-à-dire C2. A ce niveau, il y a plus de LCR donc moins de flux, la tête et le cou sont généralement en rectitude et la moelle est plus centrale dans le canal rachidien ; il y a très peu de hernie discale et encore moins à l'endroit où nous avons fait nos mesures car nous nous sommes placés juste au-dessus du niveau C2-C3. Le contraste LCR-moelle est donc optimisé et les mesures facilitées. La reproductibilité intra et inter examinateur est bonne [45, 104].

Pour la majorité des auteurs, l'atrophie médullaire, toutes formes de SEP confondues, est corrélée à l'EDSS (atrophie plus importante quand EDSS plus élevé)[45 ; 103] et encore plus étroitement liée au score pyramidal et urologique [103]. Pour un autre auteur, qui a le mérite de séparer les différentes formes évolutives, cette corrélation n'est pas retrouvée pour les formes PP (31 patients) [108].

La corrélation entre l'atrophie médullaire et la durée d'évolution est inconstante selon les études. Si on considère toutes les formes évolutives, il y aurait une relation : l'atrophie médullaire est plus marquée quand la durée d'évolution est plus longue[103]. En revanche, ces résultats ne sont pas retrouvés pour la forme PP prise individuellement[108]. Il serait intéressant de vérifier ces données pour les formes PP. Est-ce que l'atrophie médullaire pourrait apparaître précocement à l'IRM ?

Quatre études récentes sont intéressantes :

- Pour trois d'entre elles (française et anglo-saxonnes), la technique IRM utilisée est sensiblement comparable à la nôtre
- Pour la quatrième, l'étude hollandaise, le nombre de patients est élevé.

[45]	Total (patients)	Formes RR	Formes SP	Formes PP	Témoins
Nombre	52	17	18	17	15
Aire médullaire (mm ²)	71,64 (51-96)	76,41 (62-96)	70,68 (54-86)	68,45 (51-87)	85,1 (71-100)
Comparaison au groupe témoin	P= 0,0007	P= 0,07 NS	P= 0,0007	P=0,0001	
Durée d'évolution	11,9 (3-35)	12,3 (3-35)	14,1 (4-20)	9,1 (3-22)	

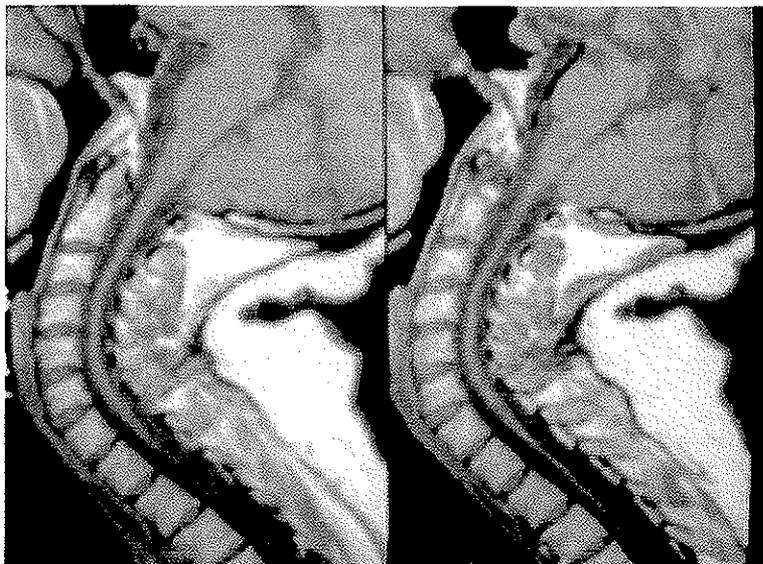
Dans les études anglo-saxonnes [103, 153] et dans l'étude hollandaise [108] l'atrophie médullaire est très marquée dans les formes SP et marquée dans les PP.

Etude	Formes RR			Formes SP			Formes PP			Témoins	
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B
Nombre de patients	6	15	28	6	15	32	12	15	31	13	30
Aire médullaire (mm ²)	84 (77-90)	86 (74-95)	77,5 (49-91)	57 (42-67)	61 (45-72)	67 (53-96)	72 (54-90)	73 (48-89)	72 (57-96)	81 (73-86)	85 (67-101)
Comparaison au groupe témoin	NS	NS	NF	P<0,001	P<0,001	NF	P = 0,01	P < 0,05	NF		
Durée d'évolution	6 (2-9)	4 (1-10)	5 (1-30)	19(17-24)	16 (4-30)	9 (1-40)	11 (4-22)	10 (2-24)	4,5 (2-6)		

A = étude de Stevenson, B = étude de Losseff, C= étude de Lycklama

(Les valeurs sont arrondies à l'unité la plus près, NF= Non fait pas de témoins)

Cette atrophie médullaire n'a pas d'intérêt diagnostique puisqu'elle survient après un certain temps d'évolution et qu'elle n'est pas spécifique. Elle est retrouvée dans d'autres pathologies mais n'est pas spécifiquement étudiée (myélopathies à HTLV1, maladies dégénératives ou maladies de systèmes).



Atrophie médullaire dans un neurolupus

Il est trop tôt pour savoir si cette technique a un intérêt pronostique. Il nous semble illusoire et inutile de connaître la durée d'évolution de la maladie à partir de l'atrophie.

L'évaluation d'une aggravation de manière objective avec nos échelles cliniques actuelles sur une durée courte de 6 mois n'est pas réalisable. Elles seraient fiables sur une durée de 2 ans. L'objectivation d'une aggravation est possible sur un an par la quantification de l'atrophie médullaire IRM (réduction médullaire de 5,2% sur 1 an) [86, 153].

L'apport de l'IRM pourrait permettre de réduire le nombre de patients nécessaire (meilleure spécificité diagnostique) et la durée d'étude dans un essai thérapeutique. Cet examen est d'autant plus intéressant que le nombre de formes PP est faible.

Dans notre étude, nous avons retrouvé une tendance entre l'atrophie médullaire et le handicap (EDSS). Dans la littérature, il existe une étroite corrélation entre le handicap physique et la diminution du diamètre médullaire en IRM [45, 104] : pour un EDSS à 3 la réduction médullaire est de 12%, pour un EDSS à 6, de 21% et pour un EDSS à 8, de 35%.

3.5. Physiopathologie : Est-ce une même entité ?

3.5.1. Données génétiques

Il est admis que la SEP est associée aux marqueurs HLA DR2. Une meilleure connaissance de cette région a permis de préciser que la susceptibilité est portée par l'haplotype HLA DRB1* 1501-DQA1* 0102-DQB1* 0602 dans la nomenclature génomique, correspondant à DR15, DQ6 selon la nomenclature sérologique la plus récente et qui définit les marqueurs sérologiques HLA DR2-HLA DQW1. Il semblerait que la susceptibilité génétique soit différente entre la forme RR et PP [81, 121].

Il y a une concordance intra-familiale importante c'est-à-dire que dans certaines familles il n'y a que des formes PP et dans d'autres que des formes RR ou SP [136].

Cependant dans l'étude de Robertson de 343 frères et sœurs : 13 % sont de forme PP (d'après Poser) et il est retrouvé deux formes cliniques différentes au sein de 38 couples de frères et sœurs [136].

Cela nous laisse supposer qu'il s'agit d'une même maladie : d'une part le pourcentage est le même que dans la population générale et d'autre part il existe des frères et sœurs ayant l'un, une forme PP et l'autre une forme RR.

3.5.2. Epidémiologie

Les études évolutives sur la prévalence des différentes formes sont rares. En Norvège, deux études effectuées à 24 ans d'intervalle retrouvent une augmentation d'incidence des formes RR et SP sans augmentation des PP [115].

3.5.3. Démyélinisation ?

Dans la SEP on retrouve des plaques actives, où la démyélinisation est en cours avec présence de macrophages, infiltrats de cellules mononuclées et gliose astrocytaire protoplasmique, et des plaques cicatricielles où le processus de démyélinisation est terminé.

Lors de l'autopsie de 9 patients atteints de SEP (4 formes PP et 5 SP), Revesz retrouve 232 lésions dans les formes PP et 346 dans les formes SP :

- au niveau cérébral, les lésions sont démyélinisantes dans les deux cas mais moins inflammatoires dans les formes PP. Si ces lésions sont peu visibles avec

l'imagerie classique cela pourrait s'expliquer par une inflammation effectivement moins sévère, plus courte dans le temps et des lésions de taille plus petites.

- au niveau médullaire, il y a autant de lésions dans les formes SP que PP.

Celles-ci ne sont jamais inflammatoires.

Pour l'auteur, il ne fait pas de doute que la forme PP est une affection démyélinisante, même si celle-ci est moins active[135].

Cependant l'autopsie de ces patients survient après une évolution longue de la maladie (14 ans pour les formes PP et 18 pour les formes SP) et nous ne savons pas si celle-ci est précoce et primitive ou secondaire à une perte axonale.

3.5.4. Perte axonale ?

Certes il y a une atteinte axonale constatée lors d'autopsies.

L'atrophie d'une manière générale est liée à la perte axonale [108].

Pourquoi l'atrophie médullaire est-elle plus importante dans les formes SP que PP ?

Par analogie à ce qui est retrouvé dans les formes RR, nous éliminons d'emblée le rôle des corticoïdes dans l'atrophie cérébrale pour les formes SP. Dans les formes RR, l'atrophie cérébrale est dépendante de la durée d'évolution [165].

L'atrophie cérébrale présente dans les formes SP pourrait interférer par un mécanisme de dégénérescence axonale (par non utilisation) sur l'atrophie médullaire et majorer celle-ci.

A partir du moment où surviendrait une atteinte axonale au niveau de la moelle, celle-ci évoluerait pour son propre compte, indépendamment de lésions démyélinisantes. On conçoit plus facilement une évolution progressive avec cette hypothèse que l'apparition de nouvelles lésions de démyélinisation.

Quelle est la place de la démyélinisation ? de l'atteinte axonale ?

Récemment il a été montré que l'atteinte axonale n'était pas seulement liée à l'inflammation mais pouvait tout aussi bien survenir lors de la remyélinisation ou lors de phases inactives [25]. Cette souffrance axonale peut correspondre à une lésion irréversible de

l'axone avec transection axonale ou bien témoigner d'une souffrance fonctionnelle de l'axone démyélinisé.

On peut avancer deux théories : précoce et non détectée ou secondaire et tardive ?

1- Atteinte démyélinisante puis atteinte axonale : nous ne savons pas prouver la démyélinisation précoce.

2- Atteinte axonale précoce puis démyélinisation : le seul argument en faveur de cette théorie est la diminution précoce du N-acetyl aspartate (NAA) démontrée en spectroscopie IRM, au sein de la substance blanche normale [112]. Cette diminution est le reflet de la perte axonale (Davie, 1997 #27; Tourbah, 1999 #276).

Actuellement une équipe parisienne travaille sur l'importance des signaux d'origine axonaux dans la myélinisation du système nerveux central [105]. Cette étude ne met sans doute en évidence qu'une petite partie des interactions neurones / oligodendrocytes, mais elle est très intéressante pour mieux comprendre la physiopathologie de la SEP. L'influence axonale sur la myélinisation serait la somme de facteurs positifs et de facteurs négatifs, qui pourraient agir soit sur l'axone, soit sur l'oligodendrocyte, permettant au neurone de décider où et quand débutera la myélinisation. Sans répondre à la question quid de démyélinisation ou d'axonopathie, cette étude suggère l'utilité d'une protection neuronale, approche thérapeutique qui serait utile pour prévenir une destruction axonale et pour lutter contre une souffrance fonctionnelle de l'axone et ainsi, préserver les signaux axonaux de remyélinisation [47].

4. Conclusion

Le diagnostic de SEP PP est difficile à établir. Nous méconnaissons certains cas, surtout au début de la maladie, et classons comme tels des patients qui ont d'autres diagnostics. Dans l'étude de Cottrell, on note 4 % d'erreurs diagnostiques pour les formes PP. Ces progrès sont dus en partie à l'apport de l'imagerie mais aussi au dépistage plus sensible de bandes oligoclonales dans le LCR. Les erreurs diagnostiques sont faites à partir de dossiers très anciens [40].

Nous avons essayé au cours de ce travail de situer la forme PP par rapport aux autres formes de SEP :

- La forme PP est différente des formes RR : âge de début , système initial atteint, sex-ratio et évolution sont différents.
- Elle diffère de la forme SP sur un plan génétique. En revanche elle s'en rapproche sur le plan immunologique et évolutif.
- Du point de vue radiologique, la forme PP se situe entre la forme RR et la forme SP. Elle se rapproche des formes SP quand on considère l'atteinte médullaire, mais s'en éloigne quand on tient compte des lésions encéphaliques.

Nous avons confirmé les données de la littérature : présence d'une atrophie médullaire dans les formes PP et relation directe avec le handicap.

L'atteinte axonale semble prédominer par rapport à la démyélinisation. Cependant , l'étude de la physiopathologie ne pourra être parfaite que dès lors où nous aurons un marqueur quantifiant et la perte axonale et la perte démyélinisante.

La SEP en général reste un domaine de recherche très vaste, où beaucoup de données restent inconnues et des progrès sont à réaliser.

Il nous semblerait intéressant :

- De continuer la classification de toutes les formes de SEP (formes SAPMS ? formes TP ?)
- D'étudier précisément sur le plan génétique les différentes formes.
- De préciser selon la forme clinique la présence d'auto anticorps "classiques", et de poursuivre l'étude dans le LCR des anticorps-antimyélines, afin d'aider à la compréhension des mécanismes mais surtout afin d'avoir un marqueur biologique à visée diagnostique.
- De développer des axes de recherche de traitements neuro-protecteurs efficaces dans la forme PP mais aussi dans la forme SP.
- De poursuivre les travaux quant au rôle de la myéline et de l'axone, dans cette maladie.

Ce sujet passionnant est sans cesse en remaniement et peut-être assisterons nous au cours du millénaire à une meilleure compréhension de cette maladie sous toutes ces formes, afin d'obtenir enfin un traitement qui ne fera pas que ralentir l'évolution, mais qui pourra stopper l'aggravation , voir guérir la maladie.

5. Bibliographie

- 1 Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980 23: 581-90 (1980).
- 2 Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990 335: 1078-80 (1990).
- 3 Acarin N; Rio J; Fernandez AL et al.: Different antiganglioside antibody pattern between relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1996 93: 99-103 (1996).
- 4 Alexander E: Central nervous system disease in Sjogren's syndrome. New insights into immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992 18: 637-72 (1992).
- 5 Alexander EL: Central nervous system (CNS) manifestations of primary Sjogren's syndrome: an overview. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986 61: 161-5 (1986).
- 6 Alexander EL; Lijewski JE; Jerdan MS et al.: Evidence of an immunopathogenic basis for central nervous system disease in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1986 29: 1223-31 (1986).
- 7 Alexander EL; Malinow K; Lejewski JE et al.: Primary Sjogren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med* 1986 104: 323-30 (1986).
- 8 Alexander EL; Ranzenbach MR; Kumar AJ et al.: Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjogren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology* 1994 44: 899-908 (1994).
- 9 Alperovitch A: Epidémiologie de la sclérose en plaques. *Médecine thérapeutique* 1995 1: 545-548 (1995).
- 10 Amarenco G; Kerdraon J; Denys P: [Bladder and sphincter disorders in multiple sclerosis. Clinical, urodynamic and neurophysiological study of 225 cases]. *Rev Neurol (Paris)* 1995 151: 722-30 (1995).
- 11 Andersson PB; Waubant E; Gee L et al.: Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset. *Arch. Neurol.* 1999 56: 1138-1142 (1999).
- 12 Antigüedad A; Ruiz J; Mendibe MM et al.: [Antinuclear antibodies in multiple sclerosis]. *Neurologia* 1997 12: 245-8 (1997).
- 13 Assaad-Khalil SH; Helmy MA; Zaki A et al.: Some genetic, clinical and immunologic interrelations in schistosomiasis mansoni. *Ann Biol Clin* 1993 51: 619-26 (1993).

- 14 Aubourg P; Adamsbaum C; Lavallard-Rousseau MC et al.: Brain MRI and electrophysiologic abnormalities in preclinical and clinical adrenomyeloneuropathy. *Neurology* 1992 42: 85-91 (1992).
- 15 Aubourg PR; Sack GH, Jr.; Meyers DA et al.: Linkage of adrenoleukodystrophy to a polymorphic DNA probe. *Ann Neurol* 1987 21: 349-52 (1987).
- 16 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 (1997).
- 17 Bashir K; Whitaker JN: Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive MS. *Neurology* 1999 53: 765-71 (1999).
- 18 Bataillard M; Richard P; Rumbach L et al.: [Isolated spastic paraparesis disclosing Krabbe disease in adult age]. *Rev Neurol (Paris)* 1997 153: 347-50 (1997).
- 19 Beer S; Rosler KM; Hess CW: Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis : relative sensitivities and specificities for reclassification according Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 59 (2): 152-159 (1995).
- 20 Behan WM; Maia M: Strumpell's familial spastic paraplegia: genetics and neuropathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974 37: 8-20 (1974).
- 21 Ben Hamida C; Doerflinger N; Belal S et al.: Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping [see comments]. *Nat Genet* 1993 5: 195-200 (1993).
- 22 Benomar A; Krols L; Stevanin G et al.: The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12-p21.1. *Nat Genet* 1995 10: 84-8 (1995).
- 23 Berr C; Puel J; Clanet M et al.: Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrenees, France. *Acta Neurol Scand* 1989 80: 46-50 (1989).
- 24 Bingol A; Yucemen N; Meco O: Medically treated intraspinal "Brucella" granuloma. *Surg Neurol* 1999 52: 570-6 (1999).
- 25 Bitsch A; Schuchardt J; Bunkowski S et al.: Acute axonal injury in multiple sclerosis: Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000 123: 1174-1183 (2000).
- 26 Bray PF; Luka J; Culp KW et al.: Antibodies against Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA) in multiple sclerosis CSF, and two pentapeptide sequence identities between EBNA and myelin basic protein. *Neurology* 1992 42: 1798-804 (1992).
- 27 Brudon F; Manguiere F: [Contribution of visual evoked potentials to the diagnosis of isolated progressive paraparesis in the adult]. *Nouv Presse Med* 1982 11: 3117-20 (1982).
- 28 Burt T; Blumbergs P; Currie B: A dominant hereditary ataxia resembling Machado-Joseph disease in Arnhem Land, Australia. *Neurology* 1993 43: 1750-2 (1993).

- 29 Bussone G; La Mantia L; Grazzi L et al.: Neurobrucellosis mimicking multiple sclerosis: a case report. *Eur Neurol* 1989 29: 238-40 (1989).
- 30 Campuzano V; Montermini L; Molto MD et al.: Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996 271: 1423-7 (1996).
- 31 Cavalier L; Ouahchi K; Kayden HJ et al.: Ataxia with isolated vitamin E deficiency: heterogeneity of mutations and phenotypic variability in a large number of families. *Am J Hum Genet* 1998 62: 301-10 (1998).
- 32 Charcot J: Histologie de la Sclérose en Plaques. *Gaz Hop (Paris)* 1868 41: 554-5, 557-8, 566 (1868).
- 33 Coban O; Bahar S; Akman-Demir G et al.: Masked assessment of MRI findings: is it possible to differentiate neuro-Behcet's disease from other central nervous system diseases? [corrected] [published erratum appears in *Neuroradiology* 1999 Jul;41(7):550]. *Neuroradiology* 1999 41: 255-60 (1999).
- 34 Collard RC; Koehler RP; Mattson DH: Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis [see comments]. *Neurology* 1997 49: 857-61 (1997).
- 35 Comi G; Filippi M; Martinelli V et al.: Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995 132: 222-7 (1995).
- 36 Confavreux C; Aimard G; Devic M: Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980 103: 281-300 (1980).
- 37 Confavreux C; Compston DA; Hommes OR et al.: EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 55: 671-6 (1992).
- 38 Confavreux C; Darchy P; Alperovitch A et al.: [South-Eastern France, a high risk area for multiple sclerosis?]. *Presse Med* 1987 16: 622-3 (1987).
- 39 Cottrell DA; Kremenutzky M; Rice GP et al.: The natural history of multiple sclerosis : a geography based study.6. Applications to planning and interpretation of clinical therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999 122: 641-647 (1999).
- 40 Cottrell DA; Kremenutzky M; Rice GP et al.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis [see comments]. *Brain* 1999 122: 625-39 (1999).
- 41 Cruickshank JK; Rudge P; Dalgleish AG et al.: Tropical spastic paraparesis and human T cell lymphotropic virus type 1 in the United Kingdom. *Brain* 1989 112: 1057-90 (1989).

- 42 Dale JC; O'Brien JF: Determination of angiotensin-converting enzyme levels in cerebrospinal fluid is not a useful test for the diagnosis of neurosarcoidosis [letter] [published erratum appears in Mayo Clin Proc 2000 Mar;75(3):318]. *Mayo Clin Proc* 1999 74: 535 (1999).
- 43 De Gasperi R; Gama Sosa MA; Sartorato EL et al.: Molecular heterogeneity of late-onset forms of globoid-cell leukodystrophy [published erratum appears in *Am J Hum Genet* 1997 May;60(5):1264]. *Am J Hum Genet* 1996 59: 1233-42 (1996).
- 44 De Michele G; Di Salle F; Filla A et al.: Magnetic resonance imaging in Friedreich's disease and early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes. *Ital J Neurol Sci* 1995 16: 303-8 (1995).
- 45 De Seze J; Ayachi M; Stojkovic T et al.: [Spinal cord magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: importance of determining degree of atrophy as a marker of disease course]. *Rev Neurol (Paris)* 2000 156: 491-496 (2000).
- 46 Dean G: Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa. *Br Med J* 1967 2: 724-30 (1967).
- 47 Demerens C; Stankoff B; Zalc B et al.: Eliprodil stimulates CNS myelination: new prospects for multiple sclerosis? *Neurology* 1999 52: 346-50 (1999).
- 48 Dupuis MJ: [Multiple neurologic manifestations of *Borrelia burgdorferi* infection]. *Rev Neurol* 1988 144: 765-75 (1988).
- 49 Durr A; Brice A; Serdaru M et al.: The phenotype of "pure" autosomal dominant spastic paraplegia. *Neurology* 1994 44: 1274-7 (1994).
- 50 Durr A; Cossee M; Agid Y et al.: Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia [see comments]. *N Engl J Med* 1996 335: 1169-75 (1996).
- 51 Durr A; Davoine CS; Paternotte C et al.: Phenotype of autosomal dominant spastic paraplegia linked to chromosome 2. *Brain* 1996 119: 1487-96 (1996).
- 52 Eardley I; Nagendran K; Lecky B et al.: Neurophysiology of the striated urethral sphincter in multiple sclerosis. *Br J Urol* 1991 68: 81-8 (1991).
- 53 Ebers GC; Sadovnick AD: The geographic distribution of multiple sclerosis: a review [editorial]. *Neuroepidemiology* 1993 12: 1-5 (1993).
- 54 Fazekas F; Offenbacher H; Fuchs S et al.: Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988 38: 1822-5 (1988).
- 55 Ferguson B; Matyszak MK; Esiri MM et al.: Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1997 120: 393-9 (1997).

- 56 Filippi M; Campi A; Colombo B et al.: A spinal cord MRI study of benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 1996 *243*: 502-5 (1996).
- 57 Filippi M; Campi A; Martinelli V et al.: A brain MRI study of different types of chronic-progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995 *91*: 231-3 (1995).
- 58 Fink JK; Heiman-Patterson T; Bird T et al.: Hereditary spastic paraplegia: advances in genetic research. Hereditary Spastic Paraplegia Working group. *Neurology* 1996 *46*: 1507-14 (1996).
- 59 Fink JK; Wu CT; Jones SM et al.: Autosomal dominant familial spastic paraplegia: tight linkage to chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 1995 *56*: 188-92 (1995).
- 60 Fischer C; Mauguiere F; Ibanez V et al.: [Visual, early auditory and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis (917 cases)]. *Rev Neurol* 1986 *142*: 517-23 (1986).
- 61 Flanigan K; Gardner K; Alderson K et al.: Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory axonal neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. *Am J Hum Genet* 1996 *59*: 392-9 (1996).
- 62 Fontaine B; Rime CS; Hazan J et al.: Exclusion of the candidate locus FSP1 in six families with late-onset autosomal dominant spastic paraplegia. *Neuromuscul Disord* 1995 *5*: 11-7 (1995).
- 63 Francis DA; Bain P; Swan AV et al.: An assessment of disability rating scales used in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1991 *48*: 299-301 (1991).
- 64 Garg BP; Markand ON; DeMyer WE et al.: Evoked response studies in patients with adrenoleukodystrophy and heterozygous relatives. *Arch Neurol* 1983 *40*: 356-9 (1983).
- 65 Gayou A; Brochet B; Dousset V: Transitional progressive multiple sclerosis: a clinical and imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 *63*: 396-8 (1997).
- 66 Gessain A; Gout O: Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* 1992 *117*: 933-46 (1992).
- 67 Gispert S; Twells R; Orozco G et al.: Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosome 12q23-24.1. *Nat Genet* 1993 *4*: 295-9 (1993).
- 68 Goldstein I; Siroky MB; Sax DS et al.: Neurourologic abnormalities in multiple sclerosis. *J Urol* 1982 *128*: 541-5 (1982).
- 69 Goodkin DE; Cookfair D; Wende K et al.: Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology* 1992 *42*: 859-63 (1992).
- 70 Gouider R; Samet S; Triki C et al.: [Neurological manifestations indicative of brucellosis]. *Rev Neurol (Paris)* 1999 *155*: 215-8 (1999).

- 71 Haan J; Haupt M; Uhlenbrock D: Magnetic resonance imaging (MRI), cranial computerized tomography (CCT), evoked potentials and cerebrospinal fluid (CSF) analysis in five patients with funicular myelosis. *Neurosurg Rev* 1987 10: 209-11 (1987).
- 72 Haegert DG; Marrosu MG: Genetic susceptibility to multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994 36 Suppl 2: S204-10 (1994).
- 73 Halperin JJ; Luft BJ; Anand AK et al.: Lyme neuroborreliosis: central nervous system manifestations [see comments]. *Neurology* 1989 39: 753-9 (1989).
- 74 Harding AE: Friedreich's ataxia: a clinical and genetic study of 90 families with an analysis of early diagnostic criteria and intrafamilial clustering of clinical features. *Brain* 1981 104: 589-620 (1981).
- 75 Harding AE: Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol* 1993 61: 1-14 (1993).
- 76 Hauw J; Escourolle R: Aspects anatomo-pathologiques de la sclérose en plaques. In : Rascol A, Bes A, Guiraud-Chaumeil B, eds. *La sclérose en plaques*. Paris : Masson 1980: 9-47 (1980).
- 77 Hayashi T; Morimoto C; Burks JS et al.: Dual-label immunocytochemistry of the active multiple sclerosis lesion: major histocompatibility complex and activation antigens. *Ann Neurol* 1988 24: 523-31 (1988).
- 78 Heltberg A; Holm N: Concordance in twins and recurrence in sibships in multiple sclerosis. *Lancet* i 1982: 1068 (1982).
- 79 Hentati A; Pericak-Vance MA; Hung WY et al.: Linkage of 'pure' autosomal recessive familial spastic paraplegia to chromosome 8 markers and evidence of genetic locus heterogeneity. *Hum Mol Genet* 1994 3: 1263-7 (1994).
- 80 Herz B; Bach G: Arylsulfatase A in pseudodeficiency. *Hum Genet* 1984 66: 147-50 (1984).
- 81 Hillert J; Gronning M; Nyland H et al.: An immunogenetic heterogeneity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 55: 887-90 (1992).
- 82 Isaac C; Li DK; Genton M et al.: Multiple sclerosis: a serial study using MRI in relapsing patients. *Neurology* 1988 38: 1511-5 (1988).
- 83 Ishige I; Usui Y; Takemura T et al.: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. *Lancet* 1999 354: 120-3 (1999).
- 84 Kaiser R: Neuroborreliosis. *J Neurol* 1998 245: 247-55 (1998).
- 85 Kermode AG; Thompson AJ; Tofts P et al.: Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other MRI signs of new lesions in multiple sclerosis. Pathogenetic and clinical implications. *Brain* 1990 113: 1477-89 (1990).

- 86 Kidd D; Thorpe JW; Kendall BE et al.: MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 *60*: 15-9 (1996).
- 87 Kidd D; Thorpe JW; Thompson AJ et al.: Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo. II. Findings in multiple sclerosis. *Neurology* 1993 *43*: 2632-7 (1993).
- 88 Kinnunen E; Juntunen J; Ketonen L et al.: Genetic susceptibility to multiple sclerosis. A co-twin study of a nationwide series. *Arch Neurol* 1988 *45*: 1108-11 (1988).
- 89 Klemm E; Conzelmann E: Adult-onset metachromatic leucodystrophy presenting without psychiatric symptoms. *J Neurol* 1989 *236*: 427-9 (1989).
- 90 Kolodny EH; Raghavan S; Krivit W: Late-onset Krabbe disease (globoid cell leukodystrophy): clinical and biochemical features of 15 cases. *Dev Neurosci* 1991 *13*: 232-9 (1991).
- 91 Kremenchutzky M; Cottrell D; Rice G et al.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999 *122*: 1941-50 (1999).
- 92 Krystkowiak P; Vermersch P; Beaucaire G et al.: [Regressive leukoencephalopathy in chronic brucellosis]. *Rev Neurol (Paris)* 1997 *153*: 781-4 (1997).
- 93 Kurtzke J: The epidemiology of multiple sclerosis. in : raine CD, Mc fayrland HF, Tourtelotte WW. *Multiple sclerosis, clinical and pathological basis*. Chapman and Hall Medical 1997: 91-140 (1997).
- 94 Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983 *33*: 1444-52 (1983).
- 95 Kurtzke JF; Beebe GW; Nagler B et al.: Studies on the natural history of multiple sclerosis--8. Early prognostic features of the later course of the illness. *J Chronic Dis* 1977 *30*: 819-30 (1977).
- 96 Lafitte C: [Neurologic manifestations of primary Gougerot-Sjogren syndrome]. *Rev Neurol (Paris)* 1998 *154*: 658-73 (1998).
- 97 Lassmann H: Neuropathology in multiple sclerosis: new concepts. *Mult Scler* 1998 *4*: 93-8 (1998).
- 98 Le Forestier N; Maisonobe T; Spelle L et al.: [What's new in primary lateral sclerosis?]. *Rev Neurol (Paris)* 2000 *156*: 364-71 (2000).
- 99 Leary SM; Stevenson VL; Miller DH et al.: Problems in designing and recruiting to therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *J. Neurol.* 1999 *246*: 562-568 (1999).
- 100 Lehky TJ; Flerlage N; Katz D et al.: Human T-cell lymphotropic virus type II-associated myelopathy: clinical and immunologic profiles. *Ann Neurol* 1996 *40*: 714-23 (1996).

- 101 Leone M; Brignolio F; Rosso MG et al.: Friedreich's ataxia: a descriptive epidemiological study in an Italian population. *Clin Genet* 1990 38: 161-9 (1990).
- 102 Locatelli ER; Laurenco R; Ballard P et al.: MRI in vitamin B12 deficiency myelopathy. *Can J Neurol Sci* 1999 26: 60-3 (1999).
- 103 Losseff NA; Kingsley DP; McDonald WI et al.: Clinical and magnetic resonance imaging predictors of disability in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 1996 1: 218-22 (1996).
- 104 Losseff NA; Webb SL; O'Riordan JI et al.: Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis. A new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain* 1996 119: 701-8 (1996).
- 105 Lubetzki C; Stankoff B: [Role of axonal signals in myelination of the central nervous system]. *Pathol Biol (Paris)* 2000 48: 63-9 (2000).
- 106 Lublin FD; Reingold SC: Defining the clinical course of multiple sclerosis : Results of an international survey. *Neurology* 1996 46: 907-911 (1996).
- 107 Luzi P; Rafi MA; Wenger DA: Structure and organization of the human galactocerebrosidase (GALC) gene. *Genomics* 1995 26: 407-9 (1995).
- 108 Lycklama GJ; van Walderveen MA; Casteljins JA et al.: brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlations between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998 121: 687-697 (1998).
- 109 Lyon G; Hagberg B; Evrard P et al.: Symptomatology of late onset Krabbe's leukodystrophy: the European experience. *Dev Neurosci* 1991 13: 240-4 (1991).
- 110 Mas JL; Louarn F; Degos JD: [Non-specific angiitis and the central nervous system]. *Rev Neurol* 1983 139: 467-84 (1983).
- 111 Mascalchi M; Salvi F; Piacentini S et al.: Friedreich's ataxia: MR findings involving the cervical portion of the spinal cord. *AJR Am J Roentgenol* 1994 163: 187-91 (1994).
- 112 Matthews PM; Piore E; Narayanan S et al.: Assessment of lesion pathology in multiple sclerosis using quantitative MRI morphometry and magnetic resonance spectroscopy. *Brain* 1996 119: 715-22 (1996).
- 113 Mc Donnell GV; Hawkins SA: Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998 64: 451-454 (1998).
- 114 McDonnell GV; Hawkins SA: An epidemiologic study of multiple sclerosis in Northern Ireland [see comments]. *Neurology* 1998 50: 423-8 (1998).
- 115 Midgard R; Riise T; Nyland H: Epidemiologic trends in multiple sclerosis in More and Romsdal, Norway: a prevalence/incidence study in a stable population. *Neurology* 1991 41: 887-92 (1991).

- 116 Miller DH; Kendall BE; Barter S et al.: Magnetic resonance imaging in central nervous system sarcoidosis. *Neurology* 1988 38: 378-83 (1988).
- 117 Miller DH; Ormerod IE; Gibson A et al.: MR brain scanning in patients with vasculitis: differentiation from multiple sclerosis. *Neuroradiology* 1987 29: 226-31 (1987).
- 118 Minderhoud JM; van der Hoeven JH; Prange AJ: Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis. Results of an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1988 78: 10-5 (1988).
- 119 Moser HW; Moser AB; Naidu S et al.: Clinical aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Dev Neurosci* 1991 13: 254-61 (1991).
- 120 Mumford CJ; Wood NW; Kellar-Wood H et al.: The British Isles survey of multiple sclerosis in twins. *Neurology* 1994 44: 11-5 (1994).
- 121 Olerup O; Hillert J; Fredrikson S et al.: Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease entities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989 86: 7113-7 (1989).
- 122 Ormerod IE; Harding AE; Miller DH et al.: Magnetic resonance imaging in degenerative ataxic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 57: 51-7 (1994).
- 123 Orr HT; Chung MY; Banfi S et al.: Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 1993 4: 221-6 (1993).
- 124 Pachner AR: Neurologic manifestations of Lyme disease, the new "great imitator". *Rev Infect Dis* 1989 11 Suppl 6: S1482-6 (1989).
- 125 Paty DW; Oger JJ; Kastrukoff LF et al.: MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988 38: 180-5 (1988).
- 126 Pickuth D; Spielmann RP; Heywang-Kobrunner SH: Role of radiology in the diagnosis of neurosarcoidosis [In Process Citation]. *Eur Radiol* 2000 10: 941-4 (2000).
- 127 Polman CH; Koetsier JC; Wolters EC: Multiple sclerosis: incorporation of results of laboratory techniques in the diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg* 1985 87: 187-92 (1985).
- 128 Poser CM: The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol* 1994 36 Suppl 2: S180-93 (1994).
- 129 Poser CM; Paty DW; Scheinberg L et al.: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983 13: 227-31 (1983).
- 130 Pringle CE; Hudson AJ; Munoz DG et al.: Primary lateral sclerosis. Clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain* 1992 115: 495-520 (1992).
- 131 Purves SJ; Low MD; Galloway J et al.: A comparison of visual, brainstem auditory, and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1981 8: 15-9 (1981).

- 132 Raine CS; Scheinberg LC: On the immunopathology of plaque development and repair in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1988 *20*: 189-201 (1988).
- 133 Ranum LP; Schut LJ; Lundgren JK et al.: Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11. *Nat Genet* 1994 *8*: 280-4 (1994).
- 134 Reiber H; Lange P: Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991 *37*: 1153-60 (1991).
- 135 Revesz T; Kidd D; Thompson AJ et al.: A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994 *117*: 459-765 (1994).
- 136 Robertson NP; Clayton D; Fraser M et al.: Clinical concordance in sibling pairs with multiple sclerosis. *Neurology* 1996 *47*: 347-52 (1996).
- 137 Roullet E; Coste M; Basque V et al.: [The Minimal Record of Disability and multiple sclerosis. Results of the evaluation of 200 patients]. *Rev Neurol* 1988 *144*: 805-16 (1988).
- 138 Roussel V; Yi F; Jauberteau MO et al.: Prevalence and clinical significance of anti-phospholipid antibodies in multiple sclerosis: a study of 89 patients. *J Autoimmun* 2000 *14*: 259-65 (2000).
- 139 Rovaris M; Viti B; Ciboddo G et al.: Cervical cord magnetic resonance imaging findings in systemic immune-mediated diseases. *J Neurol Sci* 2000 *176*: 128-130 (2000).
- 140 Runmarker B; Andersen O: Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993 *116*: 117-34 (1993).
- 141 Sadovnick AD; Ebers GC: Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993 *20*: 17-29 (1993).
- 142 Sater RA; Rostami AM; Galetta S et al.: Serial evoked potential studies and MRI imaging in chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999 *171*: 79-83 (1999).
- 143 Schols L; Amoiridis G; Przuntek H et al.: Friedreich's ataxia. Revision of the phenotype according to molecular genetics. *Brain* 1997 *120*: 2131-40 (1997).
- 144 Schor NF: Neurology of systemic autoimmune disorders: a pediatric perspective [In Process Citation]. *Semin Pediatr Neurol* 2000 *7*: 108-17 (2000).
- 145 Sclerosis FRGoM: Multiple sclerosis in 54 twinships: concordance rate is independent of zygosity. French Research Group on Multiple Sclerosis [see comments]. *Ann Neurol* 1992 *32*: 724-7 (1992).
- 146 Scott TF: Neurosarcoidosis: progress and clinical aspects. *Neurology* 1993 *43*: 8-12 (1993).
- 147 Serdaroglu P; Yazici H; Ozdemir C et al.: Neurologic involvement in Behcet's syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989 *46*: 265-9 (1989).

- 148 Shepherd DI; Downie AW: A further prevalence study of multiple sclerosis in north-east Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980 *43*: 310-5 (1980).
- 149 Silver NC; Good CD; Barker GJ et al.: Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis. Effects of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging. *Brain* 1997 *120*: 1149-61 (1997).
- 150 Skre H: Friedreich's ataxia in Western Norway. *Clin Genet* 1975 *7*: 287-98 (1975).
- 151 Spadaro M; Amendolea MA; Mazzucconi MG et al.: Autoimmunity in multiple sclerosis: study of a wide spectrum of autoantibodies. *Mult Scler* 1999 *5*: 121-5 (1999).
- 152 Stendahl-Brodin L; Link H: Relation between benign course of multiple sclerosis and low-grade humoral immune response in cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980 *43*: 102-5 (1980).
- 153 Stevenson VL; Leary SM; Losseff NA et al.: Spinal cord atrophy and disability in MS; a longitudinal study. *Neurology* 1998 *51*: 234-238 (1998).
- 154 Storch MK; Piddlesden S; Haltia M et al.: Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol* 1998 *43*: 465-71 (1998).
- 155 Thompson AJ; Kermode AG; MacManus DG et al.: Patterns of disease activity in multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging study [see comments]. *Bmj* 1990 *300*: 631-4 (1990).
- 156 Thompson AJ; Kermode AG; Wicks D et al.: Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991 *29*: 53-62 (1991).
- 157 Thompson AJ; Montalban X; Barkhof F et al.: Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000 *47*: 831-5 (2000).
- 158 Thompson AJ; Polman CH; Miller DH et al.: Primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1997 *120*: 1085-96 (1997).
- 159 Thompson EJ: Cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 *59*: 349-57 (1995).
- 160 Thorpe JW; Kidd D; Moseley IF et al.: Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1996 *46*: 373-8 (1996).
- 161 Thorpe JW; Kidd D; Moseley IF et al.: Spinal MRI in patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain* 1996 *119*: 709-14 (1996).
- 162 Trapp BD; Peterson J; Ransohoff RM et al.: Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis [see comments]. *N Engl J Med* 1998 *338*: 278-85 (1998).
- 163 Truyen L; Barkhof F; Frequin ST et al.: Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis: a case control study. Implications for treatment trials with 4-aminopyridine. *Mult Scler* 1996 *1*: 213-7 (1996).

- 164 Truyen L; van Waesberghe JH; van Walderveen MA et al.: Accumulation of hypointense lesions on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 1996 *47*: 1469-76 (1996).
- 165 Uhlenbrock D; Seidel D; Gehlen W et al.: MR imaging in multiple sclerosis: comparison with clinical, CSF, and visual evoked potential findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988 *9*: 59-67 (1988).
- 166 Valeyre D; Chapelon-Abric C; Belin C et al.: [Sarcoidosis of the central nervous system]. *Rev Med Interne* 1998 *19*: 409-14 (1998).
- 167 van Walderveen MA; Barkhof F; Hommes OR et al.: Correlating MRI and clinical disease activity in multiple sclerosis: relevance of hypointense lesions on short-TR/short-TE (T1-weighted) spin-echo images. *Neurology* 1995 *45*: 1684-90 (1995).
- 168 Verdru P: Late onset globoid cell leukodystrophy [letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 *55*: 980 (1992).
- 169 Wandinger K; Jabs W; Siekhaus A et al.: Association between clinical disease activity and epstein-barr virus reactivation in MS. *Neurology* 2000 *55*: 178-84 (2000).
- 170 Warner JP; Barron LH; Goudie D et al.: A general method for the detection of large CAG repeat expansions by fluorescent PCR. *J Med Genet* 1996 *33*: 1022-6 (1996).
- 171 Warren KG; Catz I: An extensive search for autoantibodies to myelin basic protein in cerebrospinal fluid of non-multiple-sclerosis patients: implications for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1999 *42*: 95-104 (1999).
- 172 Warren KG; Catz I; Johnson E et al.: Anti-myelin basic protein and anti-proteolipid protein specific forms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1994 *35*: 280-9 (1994).
- 173 Weiner HL; Ellison GW: A working protocol to be used as a guideline for trials in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1983 *40*: 704-10 (1983).
- 174 Weinshenker BG; Bass B; Rice GP et al.: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989 *112*: 133-46 (1989).
- 175 Wenger DA; Louie E: Pseudodeficiencies of arylsulfatase A and galactocerebrosidase activities. *Dev Neurosci* 1991 *13*: 216-21 (1991).
- 176 Wessel K; Schroth G; Diener HC et al.: Significance of MRI-confirmed atrophy of the cranial spinal cord in Friedreich's ataxia. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989 *238*: 225-30 (1989).
- 177 Willoughby EW; Paty DW: Scales for rating impairment in multiple sclerosis: a critique. *Neurology* 1988 *38*: 1793-8 (1988).
- 178 Zajicek JP: Neurosarcoidosis [In Process Citation]. *Curr Opin Neurol* 2000 *13*: 323-5 (2000).

179 Zajicek JP; Scolding NJ; Foster O et al.: Central nervous system sarcoidosis--diagnosis and management. *Qjm* 1999 92: 103-17 (1999).

180 Zemen AZ; Kidd D; Mc Lean BN et al.: A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996 60: 27-30 (1996).

6. Annexes

6.1. Critères de Poser

SEP définie cliniquement

Soit deux poussées avec la certitude clinique de deux lésions disséminées dans l'espace

Soit deux poussées avec certitude clinique d'une lésion et l'autre reconnue par les examens complémentaires

SEP définie à l'aide des examens de laboratoire

Soit deux poussées avec la certitude d'une lésion du SNC reconnue cliniquement ou par les examens complémentaires, associées à la présence de bandes oligoclonales dans le LCR

Soit deux poussées avec la certitude de deux lésions reconnues cliniquement, distinctes au niveau du SNC associée à la présence de bandes oligoclonales d'IgG

Soit une poussée avec la certitude de 2 lésions disséminés au niveau du SNC, l'une reconnue par la clinique, l'autre par les examens complémentaires associés à la présence de bandes oligoclonales dans le LCR

SEP cliniquement probable

Soit deux poussées et la certitude d'une lésion reconnue cliniquement

Soit une poussée et la certitude de deux lésions reconnues cliniquement disséminées au niveau du SNC

Soit une poussée et la certitude d'une lésion reconnue par les examens complémentaires

SEP probable au vu des examens complémentaires

Deux poussées et la présence de bandes oligoclonales d'IgG

La notion de poussée peut être remplacée par une évolution progressive sur 6 mois.

6.2. Critères européens

Définition des formes progressives d'après l'équipe européenne. [157]

Forme définie

- 1 Evolution progressive supérieure à 1 an et
- 2 LCR positif et
- 3 IRM positive ou IRM équivoque et PEV anormaux

Forme probable

- 1 Evolution progressive supérieure à 1 an et
 - 2 LCR positif et
 - 3 IRM équivoque ou PEV anormaux
- ou
- 1 Evolution progressive supérieure à 1 an et
 - 2 IRM positive ou IRM équivoque et PEV anormaux

Forme possible

- 1 Evolution progressive supérieure à 1 an et
- 2 IRM équivoque ou PEV anormaux

6.3. Systèmes fonctionnels

SYSTEMES FONCTIONNELS / FUNCTIONAL SYSTEMS (F.S)

D'après J.F. Kurtzke (1981)

- **Fonction pyramidale :**

- 0 = Normale
- 1 = Signes anormaux, sans incapacité
- 2 = Incapacité minimale
- 3 = Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée, monoparésie sévère
- 4 = Paraparésie ou monoparésie marquée ; quadriparésie modérée ; monoplégie
- 5 = Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée
- 6 = Quadriplégie
- V = Inconnue

- **Fonction cérébelleuse :**

- 0 = Normale
- 1 = Signes anormaux sans incapacité
- 2 = Ataxie débutante
- 3 = Ataxie du tronc ou d'un membre, modérée
- 4 = Ataxie sévère touchant tous les membres
- 5 = L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés
- V = Inconnue
- X = Signe à porter après le niveau, lorsque la faiblesse (niveau 3 ou plus sur la cotation de la fonction pyramidale) perturbe l'évaluation

- **Fonctions du tronc cérébral (paires crâniennes) :**

- 0 = Normale
- 1 = Signes cliniques seulement
- 2 = Nystagmus modéré ou autre incapacité modérée
- 3 = Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée ou incapacité modérée au niveau d'autres nerfs crâniens
- 4 = Dysarthrie ou autre incapacité marquée
- 5 = Impossibilité d'avaler ou de parler
- V = Inconnue

• **Fonctions sensibles (révisées en 1982):**

- 0 = Normale
- 1 = Perception des vibrations, ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée
- 2 = Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur, ou du sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations dans un ou deux membres ; ou diminution isolée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans trois ou quatre membres
- 3 = Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur, ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans un ou deux membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans trois ou quatre membres
- 4 = Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans un ou deux membres : ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de deux membres
- 5 = Perte de la sensibilité dans un ou deux membres : ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête
- 6 = Perte de la sensibilité en dessous de la tête
- V = Inconnue

• **Fonctions vésico-anales (révisées en 1982) :**

- 0 = Normale
- 1 = Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses
- 2 = Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisode diarrhéique
- 3 = Incontinence urinaire fréquente
- 4 = Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante
- 5 = Incontinence urinaire
- 6 = Incontinence urinaire et fécale
- V = Inconnue

• **Fonction visuelle :**

- 0 = Normale
- 1 = Scotome avec acuité visuelle (avec correction) supérieure à 7/10 ème
- 2 = Œil le plus atteint avec scotome et acuité visuelle (avec correction) comprise entre 4/10 ème et 7/10 ème
- 3 = Œil le plus atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel, mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 2/10 ème ou 3/10 ème
- 4 = Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 1/10 ème à 2/10 ème, ou niveau 3 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 3/10 ème ou moins
- 5 = Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (avec correction) inférieure à 1/10 ème, ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 3/10 ème ou moins
- 6 = Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur œil de 3/10 ème ou moins
- V = Inconnue
- X = A utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur rétinienne temporale

• **Fonction cérébrale (ou mentale) :**

- 0 = Normale
- 1 = Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)
- 2 = Diminution légère de l'idéation
- 3 = Diminution modérée de l'idéation
- 4 = Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrom" - modéré)
- 5 = Démence ou "chronic brain syndrom" sévère
- V = Inconnue

• **Autres fonctions :**

- 0 = Pas d'altération
- 1 = Toute autre perturbation neurologique attribuable à la S.E.P. (à spécifier)
- V = Inconnue

6.4. Echelle de cotation d'incapacité dans la sclérose en plaques

ECHELLE DE COTATION D'INCAPACITE DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES / EXPANDED DISABILITY DTATUS SCALE (E.D.S.S.)

D'après J.F. Kurtzke (1983)

NIVEAU

- 0** Examen neurologique normal (tous les systèmes fonctionnels à 0 ; le niveau des fonctions mentales peut être coté à 1)
- 1.0** Pas d'incapacité, signes minima dans un des systèmes fonctionnels (c'est à dire niveau 1, à l'exception des fonctions mentales niveau 1)
- 1.5** Pas d'incapacité, signes minima dans plus d'un système fonctionnel (plus d'un niveau 1, à l'exception des fonctions mentales niveau 1)
- 2.0** Incapacité minimale dans un des systèmes fonctionnels (un des systèmes fonctionnels niveau 2 ; les autres, niveau 0 ou 1)
- 2.5** Incapacité minimale dans deux systèmes fonctionnels (deux systèmes fonctionnels niveau 2 ; les autres, niveau 0 ou 1)
- 3** Pas de problème de déambulation.
Incapacité modérée dans un système fonctionnel (un système fonctionnel niveau 3; les autres niveau 0 ou 1), ou légère incapacité dans trois ou quatre systèmes fonctionnels (3/4 systèmes fonctionnels niveau 2 ; les autres niveau 0 ou 1)
- 3,5** Pas de problème de déambulation mais incapacité modérée dans un système fonctionnel (un système fonctionnel niveau 3 et un ou deux systèmes fonctionnels niveau 2 ; ou deux systèmes fonctionnels niveau 3 ; ou cinq systèmes fonctionnels niveau 2 ; les autres, niveau 0 ou 1)
- 4.0** Pas de problème de déambulation.
Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.
Indépendant
Debout douze heures par jour en dépit d'une incapacité relativement sévère (un système fonctionnel niveau 4, les autres niveau 0 ou 1 ; ou en l'association de systèmes fonctionnels de niveau inférieur à 4).

- 4.5** Déambulation sans aide.
Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.
Debout la plupart du temps durant la journée.
Capable de travailler une journée entière.
Peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale.
Incapacité relativement sévère (habituellement caractérisée par un système fonctionnel de niveau 4, les autres à 0 ou 1, ou par l'association de systèmes fonctionnels se niveau inférieur à 4).
- 5.0** Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres.
Incapacité suffisamment sévère pour altérer les activités journalières (habituellement, les systèmes fonctionnels se répartissent de la manière suivante : un système fonctionnel niveau 5, seul ; les autres, niveau 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du niveau 4.0).
- 5.5** Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres.
Incapacité suffisante pour exclure toute activité complète au cours de la journée (un système fonctionnel de niveau 5 ; les autres, niveau 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du niveau 4.0).
- 6.0** Déambulation avec aide unilatérale (exemple : cannes, béquilles), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire (association de plus de deux systèmes fonctionnels niveau 3).
- 6.5** Déambulation avec aide permanente et bilatérale (exemple : cannes, béquilles), nécessaire pour marcher 20 mètres sans repos (association de plus de deux systèmes fonctionnels niveau 3).
- 7.0** Impossibilité de marcher plus de cinq mètres même avec aide.
Essentiellement confiné au fauteuil roulant.
Fait avancer lui-même son fauteuil roulant et effectue seul les transferts.
Est en fauteuil roulant au moins douze heures par jour (association de plus d'un système fonctionnel niveau 4 ; plus rarement, une fonction pyramidale niveau 5 seule).
- 7.5** Ne peut faire que quelques pas.
Strictement confiné en fauteuil roulant.
A parfois besoin d'une aide pour le transfert.
Peut faire avancer lui-même son fauteuil, mais ne peut y rester toute la journée.
Peut avoir besoin d'un fauteuil électrique (association de plus d'un système fonctionnel niveau 4).
- 8.0** Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou déplacé en fauteuil par une autre personne.
Peut rester hors du lit la majeure partie de la journée.
Conserve la plupart des fonctions élémentaires.
Conserve en général l'usage effectif des bras (association de niveaux 4 dans plusieurs systèmes fonctionnels).

- 8.5** Confiné au lit la majeure partie de la journée.
Conserve un usage partiel des bras.
Conserve quelques fonctions élémentaires (association de niveaux 4 dans plusieurs systèmes fonctionnels).
- 9.0** Confiné au lit.
Peut communiquer et manger.
- 9.5** Grabataire.
Ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
- 10** Décès lié à la S.E.P..

N.B. : les équivalents usuels dans les systèmes fonctionnels sont par parenthèse.

6.5. Index d'ambulation

INDEX D'AMBULATION / AMBULATION INDEX

D'après S.L Hauser (1983)

- 0 =** Asymptomatique.
- 1 =** Marche normale ; fatigabilité interférant avec les activités sportives ou sociales.
- 2 =** Marche anormale ou épisode d'instabilité (anomalies notées par l'entourage), capable de marcher 8 mètres en moins de 1 à secondes
- 3 =** Marche anormale indépendante, capable de marcher 8 mètres en moins de 20 secondes.
- 4 =** Marche avec aide technique unilatérale (cane ou béquille) et marche 8 mètres en moins de 20 secondes.
- 5 =** Marche avec aides techniques bilatérales (cannes, béquilles, ou déambulateur) et marche 8 mètres en moins de 20 secondes ; ou marche avec aide technique nécessitant plus de 20 secondes pour 8 mètres.
- 6 =** Marche avec aides techniques bilatérales nécessitant plus de 20 secondes pour 8 mètres. Utilisation Occasionnelle d'un fauteuil roulant possible.
- 7 =** Marche limitée à quelques pas avec aides techniques bilatérales, incapable de marcher 8 mètres, utilise le fauteuil roulant pour la plupart des activités de la vie quotidienne.
- 8 =** Déplacement par fauteuil roulant uniquement.
Autonomie de transfert.
- 9 =** Déplacement par fauteuil roulant.
Pas d'autonomie de transfert.

6.6. Questionnaire

QUESTIONNAIRE

1. Souvenez-vous du début de votre maladie (date et comment elle s'est manifestée) ?

2. Quand avez-vous eu connaissance du diagnostic ?

3. Etes-vous traité pour la tension ou le diabète ?

4. Avez-vous l'impression d'avoir eu des aggravations franches ("poussées") ou plutôt une aggravation progressive ?

5. Est-ce que vous avez des troubles visuels en rapport avec votre maladie ?

6. Combien de mètres (à peu près) marchez-vous ?

7. Avez-vous eu une ponction lombaire ?

8. Avez-vous dans votre famille une personne atteinte de la même affection neurologique ?

9. Si vous avez gardé des IRM, pourriez-vous les apporter lors de la consultation ?

BON A IMPRIMER N° 143

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La forme Primitivement progressive de SEP est définie dans ce travail par une évolution progressive sur une durée minimale de 1 an. Puis des fluctuations ou des poussées sont tolérées. S'associent à cette définition la présence de deux lésions de la substance blanche encéphalique, des PEV anormaux ou une sécrétion intrathécale d'IgG, et, bien sûr, l'élimination des diagnostics différentiels. Nous critiquons les imperfections de notre définition.

A partir de la base de données EDMUS du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges nous avons retenu 9,4 % de formes primitivement progressives. Cette forme reste peu fréquente, et notre pourcentage est conforme à celui des études internationales.

Les SEP primitivement progressives atteignent plutôt l'homme de 50 ans et débutent le plus souvent par une paraparésie d'évolution progressive.

Le mécanisme physiopathologique par rapport aux formes rémittentes est moins bien précisé et il semblerait que l'atteinte axonale soit précoce. Nous avons retrouvé une atrophie médullaire chez nos patients par rapport à des témoins et confirmé ainsi la perte axonale.

MOTS CLEFS

SEP

Sclérose en plaques

Forme primitivement progressive

Atrophie médullaire

Perte axonale