

CASE REPORT / CAS CLINIQUES

LA SCLEROSE EN PLAQUES EN MILIEU HOSPITALIER A LIBREVILLE. A PROPOS DE DEUX CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

MULTIPLE SCLEROSIS IN LIBREVILLE, GABON. ABOUT TWO CASES AND LITERATURE REVIEW

MBOUROU DIOUF Nelly ¹
 CAMARA Aïssata ¹
 NSOUNDA Annick ¹
 NYANGUI MAPAGA Jennifer ¹
 APO O. ¹
 NDAO Eteno M ¹
 MOUBEKA MOUNGUENGUI Martine ¹
 MOUANGUE Gertrude ¹
 GNIGONE M P ¹
 SOUNGA BANDZOUZI Eliot Prince ²
 KOUNA NDOUONGO Philomène ¹

1. Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Libreville, Gabon
2. Service de Neurologie, hôpital général de Loandjili, Pointe-noire, Congo

E-Mail Contact - MBOUROU DIOUF Nelly : mbouroud@yahoo.fr

Mots clés : Libreville, Gabon, Sclérose en plaques

Keywords: Gabon, Libreville, Multiple Sclerosis

RESUME

Introduction

La sclérose en plaques est une pathologie rarement diagnostiquée en Afrique noire.

Description

Nous rapportons le cas de deux patientes, respectivement âgées de 23 ans et de 18 ans au début des troubles.

La première patiente a été vue initialement pour des troubles visuels et présenta par la suite des signes encéphaliques cérébelleux et pyramidaux. Deux ans plus tard, survenait une seconde poussée marquée par l'installation d'un syndrome lésionnel. L'imagerie par résonance magnétique cérébrale objectivait de nombreuses plaques de démyélinisation sus et sous-tentorielles. Ultérieurement, l'imagerie médullaire réalisée mettait en évidence une plaque au niveau cervical.

La deuxième patiente, rapportait également au début une baisse de l'acuité visuelle puis plus tard un trouble sensitivo-moteur. L'étude du LCR a objectivé une discrète augmentation de l'index IgG. L'imagerie cérébrale concluait à des multiples hypersignaux flair et T2 disséminés de la substance blanche péri-ventriculaire, du tronc cérébral et de la moelle épinière cervicale. Au niveau médullaire, on notait la présence de plaques de démyélinisation médullaire cervicale en regard de C3.

Le diagnostic de sclérose en plaques dans sa forme rémittente a été retenu dans les deux cas sur la dissémination spatio-temporelle apportée par les critères clinico-radiologiques. Le traitement prescrit était uniquement celui de la poussée inflammatoire vu l'absence d'immunomodulateurs.

Conclusion

La sclérose en plaques au Gabon paraît avoir les mêmes caractéristiques cliniques que dans les zones tempérées. L'avènement de l'imagerie par résonance magnétique ces dernières années pourrait expliquer la fréquence des cas rapportés.

ABSTRACT**Introduction**

Multiple sclerosis is a disease rarely diagnosed in Africa. We report the case of two patients, 23-years-old and 18-years-old, at the beginning of the disorders.

Description

The first patient was seen initially for visual disturbances and presented cerebellar and pyramidal encephalic features. Two years later, there was a second surge marked by the installation of an injury syndrome. Cerebral MRI revealed many additional demyelinated sustentorial and infratentorial plaques. Subsequently, the spinal cord imaging showed a cervical plaque.

The second patient, also reported at first a decrease in visual acuity and later a sensory-motor disorder. The CSF study showed a slight increase in the IgG index. Brain imaging showed multiple FLAIR and T2 hyperintensities disseminated on the periventricular white matter, brainstem and cervical spinal cord. On the spinal cord, there were cervical demyelinating plaques opposite to the C3 vertebra. The diagnosis of multiple sclerosis in its relapsing form was retained in both cases on the spatio-temporal dissemination provided by clinico-radiological criteria. The treatment was only corticotherapy given the absence of immunomodulators.

Multiple sclerosis in Gabon seems to have the same clinical features as in temperate zones. The advent of magnetic resonance imaging in recent years may explain the reported case frequency.

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une affection inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC) qui se traduit par des plaques de démyélinisation focale de la substance blanche encéphalique et médullaire. Elle touche le plus souvent l'adulte jeune entre 20 ans et 40 ans et surtout le genre féminin. La dissémination spatiale et temporelle des manifestations cliniques et radiologiques constitue l'élément principal du diagnostic (11). Les études ont été surtout menées dans les régions à climat tempéré, car la pathologie y est plus fréquente (12 ; 6 ; 9). En effet, plus on s'éloigne de l'équateur, plus on note des cas de sclérose en plaques. Les causes de sclérose en plaques sont multifactorielles, d'ordre génétique ou environnemental.

La démyélinisation touchant les principales zones myélinisées du système nerveux central, les atteintes sont par conséquent localisées préférentiellement au niveau de nerf optique, des zones périventriculaires, du corps calleux, du cervelet et de la moelle épinière. Les symptômes neurologiques qui en découlent, s'installent très souvent de manière subaiguë (85 à 90 % des cas), en quelques heures ou quelques jours, puis régressent, définissant la poussée ; plus rarement, les symptômes sont insidieux d'emblée, s'aggravant sur plusieurs mois ou années (10 à 15 %) (16). L'imagerie par résonance magnétique est indispensable pour poser le diagnostic. Dans la prise en charge thérapeutique, la corticothérapie à fortes doses permet d'accélérer la récupération au cours de la poussée (16). Les immunomodulateurs permettent la réduction de la fréquence des poussées d'environ 30% et le ralentissement de la progression du handicap selon les résultats des essais cliniques. Le traitement symptomatique, lui, a pour objectif de traiter les complications associées essentiellement la spasticité, les troubles urinaires et sexuels, la douleur, la dépression et l'asthénie.

OBSERVATIONS**Observation 1**

Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 25 ans de race noire, originaire du Gabon, résidant au Ghana depuis quelques années et aux antécédents familiaux de sclérose en plaques chez la tante maternelle. Cette patiente est suivie dans le service de neurologie du Centre Hospitalier Universitaire de Libreville depuis 2016.

La symptomatologie initiale était celle d'un trouble visuel à type de baisse de l'acuité visuelle. Deux années plus tard, le tableau clinique s'est enrichi d'un syndrome cérébelleux mixte, un syndrome pyramidal non déficitaire avec uniquement une vivacité des réflexes ostéo-tendineux à droite. Une imagerie par résonance magnétique cérébrale a mis en évidence des lésions en hypoT1 et en hyperT2 sus et sous-tensoriels (photos 1 et 2). L'évolution a été marquée par une régression totale du syndrome cérébelleux après la première cure de corticothérapie en bolus.

Huit mois plus tard, la patiente a présenté un syndrome médullaire fait de trouble sensitif à type de douleur en bande à la hauteur de T9-T10, un syndrome pyramidal non déficitaire hémicorporel droit séquellaire fait d'une hyperréflexie ostéo-tendineuse, un syndrome cérébelleux, une rétention urinaire incomplète, une constipation et un trouble de la mémoire immédiate. L'IRM médullaire avait mis en évidence en séquence T2 des hypersignaux à hauteur de C2-C4 en faveur d'une localisation médullaire cervicale de la sclérose en plaques (photo 5), non compatible avec le tableau à l'admission faisant suspecter une lésion plutôt thoracique. Le bilan biologique retrouvait une protéinorachie normale à 0,41 g/l, un profil oligoclonal des Ig G à l'électrophorèse des protéines du LCR, non retrouvé au niveau des Ig G sériques, une anémie à 7,1g/dl microcytaire hypochrome régénérative, une anisocytose et la présence des dacryocytes. Les plaquettes et les leucocytes étaient sans particularité. Le reste du bilan biologique non spécifique (ionogramme sanguin, calcémie, phosphorémie, dosage des transaminases, glycémie, albuminémie) était sans particularité. La sérologie rétrovirale à VIH était négative. La radiographie du thorax était sans particularité. Les potentiels évoqués visuels afin de rechercher des lésions neurologiques infra cliniques n'ont pu être réalisés.

Le diagnostic retenu sur les critères de Mac Donald 2010 était alors celui d'une sclérose en plaques dans sa forme rémittente avec une échelle EDSS à 3. La patiente a bénéficié d'une corticothérapie à base de méthylprednisolone 500 mg injectable par voie intraveineuse par jour pendant cinq jours. Ce traitement par corticoïdes était associé aux traitements adjuvants. La patiente a bénéficié de transfusion de concentré érythrocytaire du fait de l'anémie microcytaire. L'évolution a été marquée par une régression de la symptomatologie.

Deux ans plus tard, la patiente a été revue à 3 semaines post-partum pour une nouvelle poussée avec à l'examen clinique un syndrome cérébelleux mixte et une hémiparésie droite flasque, totale, proportionnelle ayant motivé la mise sous corticoïdes en bolus pendant 3 jours. L'IRM du 15/02/18 retrouvait des plages en hypersignal de la substance blanche périventriculaire respectivement frontales bilatérales, prédominant à gauche prenant le contraste, occipitale et temporales bilatérales (photos 3 et 4).

Trois mois plus tard, survenait une paralysie faciale périphérique gauche, une tétraparésie spastique prédominant à droite avec une force musculaire à 1/5. Elle a bénéficié d'un nouveau bolus de méthylprednisolone de 500 mg par jour pendant 3 jours, et de séances de kinésithérapie motrice. L'évolution a été marquée par une régression progressive du déficit moteur.

En septembre 2018, la patiente est reçue pour des vomissements et une hémiparésie gauche proportionnelle flasque. L'IRM cérébrale du 11/09/2018 mettait en évidence de multiples nodules ovalaires en hypersignal T2 et FLAIR en sus tentorial (plus de 10 lésions) et avec le rehaussement d'une lésion en faveur du caractère inflammatoire. Les lésions s'étendaient à l'étage sus-tentorial. A La biologie, la NFS on notait une persistance de l'anémie microcytaire hypochrome à 9,49 mg/dl. Elle a bénéficié d'une nouvelle séance de corticothérapie.

Cependant, devant la fréquence des poussées et l'absence de traitements immunomodulateurs dans notre structure, la patiente avait été proposée à une évacuation sanitaire en France pour une éventuelle mise en route d'un traitement de fond.

Observation 2

Le deuxième cas est celui d'une patiente âgée de 20 ans, de nationalité gabonaise, de race noire, domiciliée au Gabon, sans notion de consanguinité parentale et sans antécédents familiaux de sclérose en plaques. Cette patiente est initialement suivie dans le service de neurologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Angondjé depuis 2015 puis dans notre service de Neurologie du Centre Hospitalier Universitaire de Libreville depuis octobre 2017.

Lors de sa première consultation, la manifestation rapportée était des paresthésies à type de fourmillements du membre supérieur droit, précédées 3 mois plus tôt de flou visuel avec une baisse de l'acuité visuelle associés à des céphalées fronto-pariétales prédominant à gauche. Elles étaient déclenchées et accentuées par le froid intense. L'examen physique retrouvait une monoparésie brachiale droite (force musculaire à 4+) et des troubles de la sensibilité pallesthésique au membre supérieur droit. Il n'y avait pas d'atteinte des nerfs crâniens.

L'angiogramme cérébrale concluait à des multiples hypersignaux flair et T2 disséminés de la substance blanche péri-ventriculaire, du tronc cérébral et de la moelle épinière cervicale.

A l'IRM médullaire injectée, on notait la présence d'hypersignaux au niveau cervical en regard de C3 prenant le contraste et le diagnostic retenu sur les critères de Mac Donald 2010 était alors celui d'une poussée de sclérose en plaques dans sa forme rémittente.

Au niveau du bilan biologique, l'électrophorèse des protéines était en faveur d'un syndrome inflammatoire, le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le sang était normal et l'étude du LCR a objectivé une discrète augmentation de l'index IgG. Les sérologies rétrovirale et syphilitique étaient négatives.

Sur le plan thérapeutique, la patiente a bénéficié d'une corticothérapie injectable par voie intraveineuse en bolus de 500 mg pendant 3 jours. L'évolution était favorable marquée par une régression de la symptomatologie. Depuis la poussée d'octobre 2017, la patiente n'est pas revue en consultation.

DISCUSSION

La sclérose en plaques se révèle chez le sujet jeune entre 20 ans et 40 ans, souvent du genre féminin (13). Cependant, les formes débutant après 50 ans existent et sont rares, constituant 1,3 à 6 % des SEP selon les études (2).

Les patientes de notre étude sont en effet âgées de 18 ans et de 23 ans au début de la symptomatologie. Elles sont de race noire et sont originaires du Gabon. La première rapporte cependant l'existence d'une tante maternelle porteuse également d'une sclérose en plaques. Dans la littérature, les antécédents familiaux de sclérose en plaques n'ont pas souvent été décrits chez les ascendants (1; 7). En revanche, bien que la sclérose en plaques ne soit pas une maladie héréditaire, le risque de la pathologie est plus élevé chez les enfants ou au sein de la fratrie d'une personne atteinte de cette pathologie que dans la population en générale. Des facteurs de prédisposition génétique ont été démontrés par l'étude de cas de jumeaux et par l'analyse de certains groupes HLA (17). Aussi, les résultats d'une étude menée par les Drs Anne Boullerne et Douglas Feinstein et leurs collaborateurs ont été publiés dans la revue American Society of Neurochemistry (ASN) Neuro. Ces travaux, entrepris à la suite d'un simple concours de circonstances, ont permis de déceler un nouveau facteur de risque génétique de la sclérose en plaques. En effet, des chercheurs ont retrouvé l'existence d'une famille de cinq enfants qui présentaient une sclérose en plaques alors que leurs parents n'en étaient pas atteints. L'étude a permis de retrouver une variation génétique au sein de cette fratrie soit un polymorphisme mononucléotidique dans le gène STK 11 connu pour son rôle dans la régulation des cellules immunitaires et dans la formation de la gaine de myéline des fibres nerveuses. De plus, cette variation génétique est près de deux fois plus fréquente dans les échantillons d'ADN prélevés chez les femmes atteintes de SEP mais également dans la forme progressive primaire de SEP versus témoins (4). Certains parlent d'hérédité complexe vue l'interaction de deux composantes, l'une génétique, l'autre environnementale (17). Nos patientes présentaient des troubles visuels à type de baisse de l'acuité visuelle, un syndrome cérébelleux et plus tard une manifestation radiculaire rendant bien compte de lésions touchant des zones myélinisées. La première patiente se plaignait de douleur radiculaire thoracique sans signe en rapport avec la lésion médullo-cervicale identifiée à l'imagerie par résonance magnétique. La sclérose en plaques était associée à une anémie. Aucune autre étude n'a montré cette même association, cela témoignerait probablement d'une comorbidité fortuite (9). Les autres signes étaient la rétention urinaire incomplète, la constipation, les troubles mnésiques, surtout l'asthénie. En effet, la vessie est sous le contrôle du système nerveux végétatif. Ainsi plus de 90 % des patients souffrent de troubles urinaires, 30 % sont constipés et 15 % sont sujets à des incontinences anales (10). La sclérose en plaques est responsable de multiples atteintes neurologiques auxquelles est fréquemment associée une fatigue sévère dans 53 à 92% des cas, selon les études et dont les modalités d'expression sont variées (3 ; 18). Il peut s'agir d'une fatigue quotidienne de nature physique ou psychique. Elle correspond aussi à une des plaintes les plus invalidantes des patients retentissant sur leurs relations familiales, sociales et professionnelles. Elle constitue donc une cause majeure d'arrêts de travail chez les patients concernés (10).

<http://ajns.paans.org>

Dans les scléroses en plaques du sujet jeune, le handicap est essentiellement social avec une perte de revenus et une perte d'emploi dans la moitié des cas, l'incidence familiale est majeure, avec une fréquence estimée de divorce ou de séparation de 10 %, et une nécessité d'aides quotidiennes dans 12 % des cas (5).

L'asthénie est très souvent décrite comme dépendante de l'humeur des personnes atteintes de SEP. Même s'il ne semble pas exister de corrélation avec les paramètres d'IRM conventionnelle que nous connaissons, elle pourrait être le reflet de l'activité inflammatoire de la pathologie (3 ; 12). Les troubles de l'humeur et la dépression concernent plus de la moitié des patients atteints de sclérose en plaques (12). Ils sont détectés à tous les stades de la maladie et interfèrent avec d'autres symptômes comme la fatigue et les troubles cognitifs. Parmi ces derniers, figurent les troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire. La dépression est retrouvée dans 60 % des cas et pourrait résulter d'une perturbation du bien être personnel ou d'une plaque de démyélinisation interférant avec le circuit de l'humeur (10). Elle est une cause importante de suicide augmentant le taux d'environ sept fois par rapport aux sujets non porteurs de sclérose en plaques (10).

La forme récurrente rémittente a été retenue chez les deux patientes. Comme il est décrit dans la littérature, il s'agit de la forme la plus fréquente (8). Les critères diagnostiques de la sclérose en plaques ont énormément évolué mais reposent toujours sur la dissémination temporelle et spatiale de la maladie, initialement définies sur des données cliniques (11). L'échelle EDSS était cotée à 3. En effet, l'évolution de la sclérose en plaques est inhomogène, par conséquent durant la phase précoce de la maladie, plus de 85 % des patients verront leurs symptômes se développer par poussées provoquant des limitations fonctionnelles qui régressent spontanément dans nombreux cas (13). Les poussées responsables d'un handicap fonctionnel ne se résolvent pas complètement à la fin de la poussée et sont à la base de l'évolution des symptômes de la forme rémittente d'où la chronicité de la pathologie (14). Dans une étude réalisée par Ongagna et collaborateurs en 2010 en Alsace, par les praticiens neurologues et de médecine physique et de réadaptation (MPR) sur une période de 4 mois, chez deux cent sept patients présentant une sclérose en plaques et en âge de travailler, le taux d'emploi était de 67,6 % (15). Parmi les difficultés exprimées par les patients, la fatigabilité physique et intellectuelle apparaît comme la principale difficulté ressentie au travail et peut ainsi mener à une perte d'emploi. Dans une autre enquête sur l'activité sportive et la sclérose en plaques, il en ressortait que l'activité physique semble améliorer la qualité de vie de patients. Sachant que la force musculaire est améliorée par l'exercice chez les patients ayant un EDSS inférieur à 6, il paraît intéressant de favoriser la poursuite ou la mise en place d'une activité physique régulière chez les patients atteints de sclérose en plaques (10).

Le traitement des poussées est basé sur la corticothérapie à forte dose (14). Aussi, la première patiente avait présenté au moins deux poussées de sclérose en plaques en moins de deux ans avec des critères de dissémination spatio-temporelle à l'imagerie, ce qui représentait une indication de traitement de fond. Néanmoins, vu l'absence de moyens thérapeutiques adéquats, seul le traitement des poussées était institué. En effet, le traitement immunomodulateur par interféron bêta ou encore par fingolimod est administré afin de réduire la fréquence des poussées, la sévérité et la progression de la pathologie (16). Il est à noter aussi dans les perspectives thérapeutiques, de nombreux essais par des traitements immunologiques qui semblent plus efficaces que l'interféron parmi lesquels les anticorps monoclonaux notamment anti-CD25 et les anti-CD20 dirigés contre les lymphocytes B.

CONCLUSION

La sclérose en plaques est une affection plutôt rare en Afrique subsaharienne. Cependant, ces dernières années surtout avec l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique dans nos régions, quelques cas ont été diagnostiqués dans le service de Neurologie du Centre Hospitalier de Libreville. Les données cliniques de nos observations semblent être similaires à celles retrouvées en zone tempérée. Il s'agit d'une pathologie dont les manifestations sont diverses mais prédominant au niveau visuel et cérébelleux. Elle est invalidante sur le plan fonctionnel et social ; sa chronicité et le handicap fonctionnel engendré entravent nettement les activités quotidiennes. Une dépression est retrouvée chez certains patients et à un stade extrême, un acte suicidaire peut s'observer. Cette dépression pourrait être la conséquence de l'asthénie observée chez la plupart des patients. Toutefois sur le plan thérapeutique, la prise en charge reste limitée dans notre contexte ne disposant pas de traitements immunomodulateurs en cas de nécessité d'un traitement de fond.

Ce travail préliminaire au Gabon constitue une entrée vers une meilleure connaissance de la pathologie dans nos régions et rend bien compte de l'existence de la pathologie en Afrique même en zone équatoriale, chaude et humide.

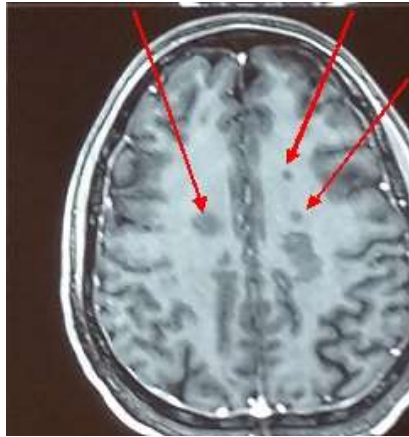


Photo 1 : IRM cérébrale de la patiente 1 en coupe axiale T1 montrant de multiples lésions arrondies en hyposignal de taille variable dans la région frontale bilatérale.

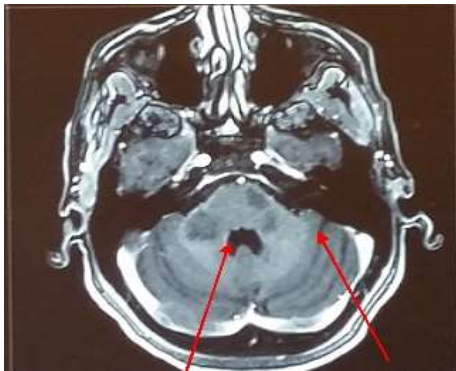


Photo 2 : IRM cérébrale de la patiente 1 en coupe axiale T1 objectivant des lésions en hyposignal de la région cérébelleuse

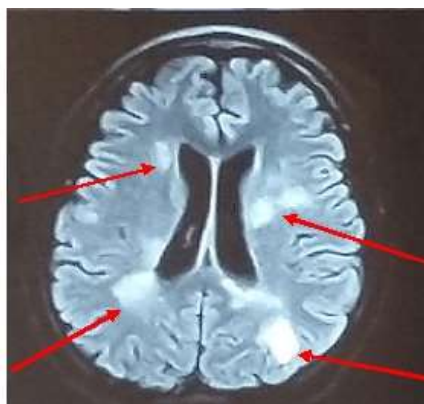


Photo 3 : IRM cérébrale de la patiente 1 en coupe axiale T2 objectivant des multiples lésions plus étendues en hypersignal de la substance blanche périventriculaire. La prise de contraste et l'aspect indiquent la dissémination temporelle.



Photo 4 : IRM cérébrale de la patiente 1 en coupe axiale T2 mettant en évidence les lésions frontales ci-dessus en hypersignal et d'aspect plus étendu car prenant fortement le contraste.

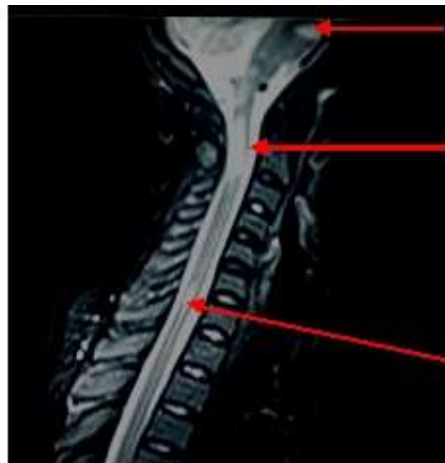


Photo 5. IRM cérébrale de la patiente 1 en coupe sagittale T2 objectivant de multiples plaques de démyélinisation tronculaire et médullaire en hypersignal.

REFERENCES

1. AMMAR N, GOUIDER-KHOUJA N, HENTATI F. Étude comparative des aspects cliniques et paracliniques de la sclérose en plaques en Tunisie. *Rev Neurol* 2006;162:729-33.
2. BASIR A, BOUGTEBA A, KISSANI N. Sclérose en plaques à début tardif : à propos de trois cas. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie* 2008;9:293-7.
3. BOËRIO D, LEFAUCHEUR J-P, HOGREL J-Y, CREANGE A. Physiopathologie et traitement de la fatigue dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol* 2006;162:311-20.
4. BOULLERNE, A. ET COLL. « A single-nucleotide polymorphism in serine-threonine kinase 11, the gene encoding liver kinase B1, is a risk factor for multiple sclerosis », *ASN Neuro* 2015,7(1).
5. CREANGE A LABAUGE P. Handicap social des formes précoces de sclérose en plaques. *Rev Neurol* 2009;165:167-72.
6. CORLOBEA, RENARD D, GOIZET C, BERGER E, RUMBACH L, ROBINSON A, DUPUY D, TOUZE E, ZEPHIR H, VERMERSCH P, BROCHET B, EDAN G, DEBURGHGRAEVE V, CREANGE A, CASTELNOVO G, COHEN M, LEBRUN-FRENAY C, BOESPFLUG-TANGUY O, LABAUGE P. Formes cavitaires de sclérose en plaques : étude multicentrique sur vingt patients. *Rev Neurol* 2013 ; 169:965-9.
7. DABILGOU A, TIENTORE B/KAMBOU, NAPON C, KYELEM J, DAO A, DRAVE A, KABORE J. Sclérose en plaques en Afrique de l'ouest, découverte d'un cas burkinabé au CHU Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou. *Rev Neurol* 2016:172;86.

8. GALLIEN P, NICOLAS B, GUICHET A. Le point sur la sclérose en plaques. *Kinésithérapie, la revue* 2012;12;17-22.
9. HASSINE A, AMOR SB, CHATTI I, HALIMA M B, KHEFIFI A, HARZALLAH M S, AMMOU S B. Sclérose en plaques et syndrome de Guillain-Barré : association fortuite ou similitude physiopathologique ? *Rev Neurol* 2015;171;A156.
10. KASPER DL, BRAUWAL DE, HAUSER S, LONGO D, JAMESON JL, FAUCI AS. Atlas of MS. *Harrison principles of internal medicine*. 16e ed. Flammarion medicine 2006:2880.
11. KERDONCUFF V, DURUFLE H, LETALLEC A, LASSALLE S, PETRILLI B, NICOLAS S, ROBINEAU G, EDAN P, GALLIEN. Activité sportive et sclérose en plaques. *Ann Med Phys* 2016;49;32-6.
12. LABAUGE P. Critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique – FMC*, 2017; 8;118-21.
13. LEBRUN C, COHEN M. Dépression et sclérose en plaques – *Rev Neurol* 2009 : 165;156-62.
14. MAGY L. Traitements actuels de la SEP. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*. 2009;5;20-5.
15. ONGAGNA A, PASSADORI J, PINELLI JC, ISNER-HOROBETI ME, ZAENKER C, DE SEZE J. . Difficultés ressenties au travail par les patients atteints de sclérose en plaques. *Rev Neurol* 2015;171;782-6.
16. OUALLET JC, BROCHET B. Aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC-Neurologie* 2004;1;415-57.
17. SEBOUN E. Étude des facteurs génétiques d'une maladie à hérédité complexe la sclérose en plaques. *Annales de l'Institut Pasteur / Actualités* 1996;7;37-41.
18. ZEPHIR. H. Fatigue et sclérose en plaques. *Pratique Neurologique –FMC* 2014;5;49-56.