



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 293

**Profil épidémiologique, clinique, paraclinique,
thérapeutique et évolutif de la sclérose en plaques au
CHU Mohammed VI de Marrakech**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14/11/2022

PAR

Mme. **Inasse MOURABITI**

Née Le 27 Octobre 1996 à Fkih Ben Salah

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Sclérose en plaques – épidémiologie – Diagnostic – Traitement - Evolution

JURY

Mr.	N. KISSANI Professeur de Neurologie	PRESIDENT
M ^{me} .	N. LOUHAB Professeur de Neurologie	RAPPORTEUR
Mr.	M. CHRAA Professeur agrégé de Physiologie	} JUGES
M ^{me} .	M. SEBBANI Professeur agrégée de Médecine Communautaire	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, Je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





***LISTE DES
PROFESSEURS***



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique

ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie- réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie- virologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie

BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie-réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie

Abderrahman			
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumatologie-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie

EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique

Abdelmajid			
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie

ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie Clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie- virology
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOUR Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUEIRAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie

DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

LISTE ARRETEE LE 03/03/2022



DÉDICACES



À la mémoire de ceux qui sont partis trop tôt : Mes Grands-pères, ma grand-mère maternelle et mon oncle Mohamed Mountasir.

Nous pensons à vous et prions pour vous. Merci d'avoir rendu nos vies meilleures pendant votre court séjour sur terre. Vous nous manquez. J'espère que vous êtes fiers de moi, là où vous êtes. Que la clémence de Dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.

À Ma Très chère Maman Sabah Mountasir

Je ne sais même pas d'où commencer, autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Depuis que nous sommes venus au monde, tu n'es en vie que pour nous, pour rendre notre quotidien meilleur. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours, et te rendre fière a toujours été ma plus grande motivation. Mon doctorat en médecine est l'accomplissement d'un rêve pour toi, et donc en ce jour mémorable, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

À mon Très cher Papa Hassan Mourabití

Une vie ne serait pas suffisante pour te remercier, et les plus beaux mots de la littérature ne pourraient exprimer à juste titre tout l'amour, le respect et l'admiration que j'ai pour toi. Tu es mon repère, ma force et mon ultime exemple. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

À Mon cher frère Ziyad,

Ma grande fierté, je t'ai vu venir au monde, J'ai assisté à tes premiers pas et je t'ai appris tes premiers mots. Je suis fière de l'homme que tu es devenu aujourd'hui. Ta gentillesse, ton grand cœur et ta clémence me surprendront toujours. Tu as un cœur en or, le plus grand cœur qui soit. Tu mérites ce qu'il y a de meilleur dans la vie et je ne peux que l'espérer pour toi. L'affection et l'amour fraternel que tu me portes m'ont soutenu durant mon parcours. J'espère que tu es fier de ta sœur et que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon amour et de mon affection. Que Dieu te guide et illumine ton chemin.

À mon très cher mari Aïssame Elghajouani

Ton amour, ta tendresse et ta patience m'ont toujours été d'un soutien inestimable. Rien au monde ne pourra te récompenser pour tes sacrifices. En témoignage de toute mon affection, tu es pour moi à la fois mari et ami. Jamais je ne trouverais de mots assez expressifs pour te montrer ma gratitude et mon amour. Puisse Dieu m'aider à ne jamais te décevoir et qu'il nous procure bonheur, joie et épanouissement.

À mes petits bouts de bonheur, mes fils, Jad et Iyad

Pour leur énergie, leur curiosité et leur joie de vivre. Pour leur soutien et encouragements si innocent pendant mes différents examens qui dépassaient leur compréhension mais qui arrivaient quand-même avec cette innocence de me donner la flamme d'avancer. Que dieu vous protège et vous garde mes amours.

À mes beaux-parents et ma chère belle-sœur Widade

Je pense que je ne pourrai jamais vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous occupez une place particulière dans mon cœur et j'espère que vous en êtes conscients même si je ne le montre pas assez. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour, ma reconnaissance et de mon respect.

À toute ma famille

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et de votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

À mon meilleur ami, mon binôme Younes Moussaddak

À nos 7 années d'amitié, aux choses extraordinaires que nous avons partagées, à notre merveilleux parcours, À nos fous-rires, nos escapades et nos sorties, aux longues années de partage qui nous attendent... Les mots ne peuvent suffire pour exprimer tout mon respect, gratitude et admiration envers toi. Je ne remerciais jamais assez Dieu de t'avoir mis sur mon chemin. Merci de m'avoir guidé vers le bon chemin, et de m'avoir tendu ta main à chaque fois que j'en avais besoin. Tu es sans doute un membre de notre famille. Puisse Dieu t'apporter santé, bonheur et réussite dans tout ce que tu entreprends.

À mon cher ami, Walid Charkaoui

Au meilleur de tous les psychologues au monde. Je ne te remercierai jamais assez d'avoir été là pour moi, dans le meilleur comme dans le pire. Merci pour tes conseils, tes suggestions et tes recommandations. Merci de toujours me raisonner quand il le faut, Dieu sait que j'en ai souvent besoin, Merci de faire partie de mon quotidien et de lui avoir apporté humour, gaieté et joie de vivre.

À tous mes chers amis

Ayoub Moukhlis, Yousra Rifai, Nouhaila Moustahfid, Ilyas Mouguina, Saad Mazouni, Soundous Abbour, Meryem Raqba, Nidal Oukacha, Zaynab Ihssane, Oussama Moufradi, Anas Oulmidí,

A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! En hommage à notre belle amitié et aux années à venir. Que notre amitié reste éternelle, que ce lien si spécial que nous avons tissé au fil du temps soit éternellement incassable. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

À tous mes amis et collègues avec qui j'ai partagé les années d'externat

Ayoub Moufissine, Saad Moumen, Asmaa Mourhri, Loubna Moustachir, Salah Masfar, Salah Marzouk, Mohamed Abdolwehab, Omeyma Mehl et Imane Mounqid. Des années furent aussi rapides que riches et enrichissantes. Je vous souhaite tous l'épanouissement et la réussite que vous méritez.

À tous mes amis anciens militants au sein du bureau des étudiants de Marrakech (BDE) et commission nationale des étudiants en médecine et pharmacie au Maroc (CNEMEP)

Meryem Ahra, Ayoub Aboubaiji, Nadir Inajjarne, Yasser Elkiassi, Wafae Toufalla, Zakaria Boudrik, A nos journées d'intégrations, à nos JEM, à tous nos échanges scientifiques et culturelles, à notre militantisme. En hommage à notre belle amitié et aux années à venir, je vous dédie cette thèse, en espérant que vous y trouvez le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

À la famille BAHJA (Bonnes actions humanitaires pour un joyeux avenir)

Je suis fière de tout ce qu'on a accompli ensemble, j'ai beaucoup appris de vous, vous allez tous me manquer, je vous aime !

À tous les collègues de classe, d'amphithéâtre et de stage hospitalier.

À tous les internes à Benguerir avec qui j'ai passé de sombres nuits de garde.

À tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Aux patients, j'espère que nous serons à la hauteur de vos attentes...

À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur...



REMERCIEMENTS



À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le professeur KISSANI NAJIB

Chef de service de Neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre honorable jury. Nous avons eu le privilège d'être une de vos étudiants et c'est durant notre passage dans votre service en tant que faisant fonction d'interne qu'une passion particulière pour la neurologie a dû naître. Nous avons toujours eu un profond respect pour votre sérieux, droiture et discipline. Nous vous remercions pour le modèle que vous donnez pour vos étudiants, grâce à vos compétences et rigueur. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de notre profonde gratitude, et notre haute considération.

NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

Madame la Professeur LOUHLAB NISSRINE

Professeur agrégée au service de Neurologie Au CHU Mohammed VI de Marrakech

Permettez-nous de vous exprimer toute notre gratitude pour l'immense honneur que vous nous faites en acceptant de nous confier ce travail. Vous nous avez ébloui par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines. Nous vous remercions infiniment pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de nous avoir guidé avec rigueur et bienveillance. Qu'Allah puisse vous procurer la santé. Nous vous dédions, chère Maître, ce travail en témoignage de nos hautes considérations, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect. Puisse qu'il soit à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

À NOTRE CHÈRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Monsieur le Professeur CHRAA MOHAMED

Professeur de Physiologie - Service de Neurologie au CHU Mohammed VI de Marrakech.

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail de thèse. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

Madame la professeur SEBBANI MAJDA

Professeur agrégée de médecine communautaire - CHU Mohammed VI de Marrakech

Aucun remerciement ne pourrait exprimer notre gratitude envers vous. Malgré vos multiples activités, vous nous avez beaucoup aidé et vous avez su vous rendre disponible.

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.



LISTES

DES

ILLUSTRATIONS



Liste des figures

Figure 1: Répartition annuelle des cas de SEP.	8
Figure 2: Répartition des patients selon l'âge de survenue des symptômes par tranches d'âge.	9
Figure 3: Répartition des patients selon le sexe.	9
Figure 4: Répartition des patients selon l'origine géographique.	10
Figure 5: Répartition des patients selon la couverture sociale.	10
Figure 6: Répartition des patients selon le degré de consanguinité.	11
Figure 7: Répartition des patients en fonction des symptômes révélateurs.	15
Figure 8: Répartition des patients en fonction du regroupement syndromique.	16
Figure 9: Répartition des patients en fonction de la forme clinique au moment du diagnostic.	16
Figure 10: a, b, c et d : Coupes axiales en séquence FLAIR en sus-tentorial montrant de multiples lésions nodulaires sous corticales et périventriculaires confluentes bilatérales et asymétriques en hypersignal.	18
Figure 11: Coupe axiale en T1 avec injection du gadolinium, en sus-tentorial montrant de multiples lésions nodulaires sous corticales bilatérales rehaussées par le produit de contraste.	19
Figure 12: a, b et c : Coupes axiales en T1, en sus-tentorial montrant de multiples lésions en hyposignal (trous noirs).....	19
Figure 13: a et b : Coupes axiales en séquences T2 montrant des des lésions en hypersignal périventriculaires bilatéraux et asymétriques, ovulaires du centre semi-oral.	20
Figure 14: Coupe axiale en séquence T2, montrant des lésions punctiformes intéressant les pédoncules cérébelleux en hypersignal	20
Figure 15: Coupe axiale en séquence FLAIR montrant des multiples lésions ovalaires volumineuses en hypersignal bilatérales et asymétriques de la substance blanche périventriculaire (SEP pseudo-tumorale).	21
Figure 16: a et b : Coupes sagittales en séquence FLAIR montrant des multiples lésions au dépend du corps calleux et le centre semi-ovale avec une légère atrophie corticale.	21

Figure 17: Coupe sagittale médiane médullaire cervicale en séquence T1 injecté qui montre une plaque de démyélinisation au niveau du cordon postérieur en regard de C6 avec prise de contraste.	22
Figure 18: Coupe sagittale médullaire prenant le tronc cérébral, en séquence T2 montrant de multiples plaques de démyélinisation.....	22
Figure 19: Répartition des patients selon le traitement de fond administré.	26
Figure 20: Stratégie d'escalade thérapeutique dans notre série.	27
Figure 21 : Evolution des syndromes cliniques des patients après traitement.....	28
Figure 22: Evolution clinique des patients selon le score EDSS.....	29
Figure 23 : Nombre de personnes atteintes de la SEP – prévalence pour 100 000 personnes.	34
Figure 24: Evaluation du handicap suivant l'échelle EDSS.....	49
Figure 25: Prise en charge des poussées de la SEP.....	54
Figure 26: Résultats à 2 ans de l'étude AFFIRM pour les critères cliniques primaires [131].....	61
Figure 27: Résultats à 2 ans de l'étude AFFIRM pour les critères secondaires d'imagerie [131].	61
Figure 28: Critère principal montrant la probabilité cumulative de progression clinique au moins 12 semaines plus tard [139].	64
Figure 29: Représentation du positionnement des traitements de fond de la SEP selon leur efficacité et leur sécurité d'emploi.....	68
Figure 30: Escalade ou induction thérapeutique [115].	69

Liste des tableaux

Tableau I: Les antécédents médicaux retrouvés chez les cas de SEP.	12
Tableau II: Principaux antécédents gynéco-obstétricaux retrouvés chez les patientes atteintes de SEP.	13
Tableau III: Principaux antécédents familiaux retrouvés chez les patientes atteintes de SEP.	14
Tableau IV : Les anomalies cytochimiques retrouvées chez les patients de notre série.	23
Tableau V : Cause de suspension de traitement par interféron bêta chez nos patients.	25
Tableau VI : Récapitulatif des aspects cliniques et thérapeutiques des patients de notre série:	30
Tableau VII: Prévalence de la sclérose en plaques pour 100 000 habitants par région du monde en 2013 et 2020 [21].....	33
Tableau VIII: Comparaison de l'âge de début avec la littérature.	36
Tableau IX: Tableau comparatif des âges moyens du diagnostic selon différentes séries.....	37
Tableau X: Comparaison de sex-ratio avec les données de la littérature :	39
Tableau XI: Comparaison des symptômes révélateurs entre les différentes séries.	44
Tableau XII: Comparaison de la fréquence des formes cliniques entre les séries :	48
Tableau XIII: Différentes indications des bêta-interférons.	56



ABRÉVIATIONS



Liste des abréviations

ALT : alanine aminotransférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

ATCDs : antécédents

AVC : accident vasculaire cérébral

BAV : Baisse de l'acuité visuelle

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BOC: bandes oligoclonales

CHU : centre hospitalier universitaire

CMV : cytomégalovirus

DIS: Dissémination dans l'espace

DIT : dissémination dans le temps

EBV : Virus d'Epstein-Barr

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EMSP : Plateforme Européenne de la Sclérose en Plaques

EP : échange plasmatique

Gd+ : Prise de gadolinium

GNA : glomérulonéphrite aigue

HPV : Virus herpes

HTA : Hypertension artérielle

HTIC : Hypertension intracrânienne

IEPP : Immunoélectrophorèse des protéines

IFN- β : Interféron bêta

IM : intramusculaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalorachidien

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive

MAGNIMS : Magnetic Resonance Imaging in MS

NMSS : National Multiple Sclerosis Society

NORB : neuropathie optique rétrobulbaire

nTreg : les lymphocytes T régulateurs naturels

NTZ : natalizumab

PEA : Potentiels évoqués auditifs

PEV : Potentiels évoqués visuels

PPF : paralysie faciale périphérique

PL : Ponction lombaire

PNA : pyélonéphrite aigue

PP : Primaire progressive

RAA : Rhumatisme articulaire aigue

RAMED : Régime d'Assistance Médicale

RR : rémittente – récurrente

SC : sous cutanée

SCI : Syndrome cliniquement isolé

SD : Syndrome

SEP : sclérose en plaques

SNC : système nerveux central

SP : secondairement progressive

TVP : thrombose veineuse profonde

UVB : Ultraviolet - B

VCAM : molécule d'adhésion des cellules vasculaires

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine



PLAN



Introduction :	1
Patients et méthodes	4
I. Présentation de l'étude :	5
II. Population cible :	5
1. Critères d'inclusion :	5
2. Critères d'exclusion :	5
III. Recueil des données :	5
IV. Analyse statistique :	6
V. Ethique :	6
Résultats :	7
I- Profil épidémiologique :	8
1. Fréquence :	8
2. Age :	8
3. Sexe :	9
4. Origine géographique et couverture sociale :	10
5. Profession :	11
II- Profil clinique :	11
1. Lien de consanguinité :	11
2. Les antécédents :	11
3. Symptômes révélateurs :	14
4. Regroupement syndromique :	15
5. Formes cliniques au moment du diagnostic :	16
6. EDSS au moment du diagnostic :	17
III- Profil paraclinique :	17
1. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :	17
2. Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR) :	23
3. Potentiels évoqués visuels (PEV) :	23
4. Potentiels évoqués auditifs (PEA) :	23
IV- Profil thérapeutique :	24

1.	Traitement de la poussée :	24
2.	Traitement de fond :	24
V-	Profil évolutif :	27
1.	Evolution clinique :	28
2.	Evolution paraclinique :	29
	Discussion :	31
I.	Profil Epidémiologique :	32
1.	Fréquence :	32
2.	Répartition selon l'âge :	35
3.	Répartition selon le sexe :	38
II.	Profil clinique :	40
1.	Les antécédents :	40
2.	Symptômes révélateurs :	42
3.	Les regroupements syndromiques :	46
4.	Formes cliniques :	46
5.	Score EDSS :	49
III.	Profil paraclinique :	50
1.	Imagerie par résonance magnétique (IRM) :	50
2.	Etude du liquide céphalorachidien (LCR) :	51
3.	Potentiels évoqués :	51
IV.	Profil thérapeutique :	52
1.	Traitement de la poussée :	52
2.	Traitement de fond :	55
V.	Perspectives et recommandations :	70
	Conclusion :	73
	Annexes :	74
	RESUMES :	93
	Bibliographie :	100



INTRODUCTION



La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique, inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central. Elle touche 36 pour 100 000 personnes dans le monde et elle est considérée comme la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune. Elle survient en général aux environs de 30 ans et préférentiellement chez les femmes [1]. Étant donné l'âge de début de la maladie, son impact est très important sur la vie familiale, sociale et professionnelle des patients.

L'épidémiologie de la sclérose en plaques a fait l'objet d'études intensives qui concluent que son apparition résulte de l'action combinée de facteurs génétiques et environnementaux. Certes, c'est une maladie non héréditaire, mais la plupart des gènes associés à la maladie jouent un rôle dans l'immunité. Ainsi, des facteurs climatiques influencent le développement de la SEP notamment le niveau d'ensoleillement qui influe sur les taux de la vitamine D. En outre, le tabagisme actif, ou passif au cours de l'enfance, les polluants respiratoires, l'obésité ou l'infection par le virus Epstein-Barr... sont également incriminés. Néanmoins, aucun de ces facteurs n'a été identifié comme "causal". L'accumulation de ces différents agents ainsi que leurs interactions contribuent probablement au développement de la maladie [2].

La SEP est une maladie auto-immune au cours de laquelle la gaine de myéline, entourant et protégeant les axones est progressivement détruite. A la suite de cette altération, des lésions dispersées au sein de la substance blanche apparaissent, formant ainsi des plaques de démyélinisation, aboutissant à long terme à la dégénérescence axonale [3].

En général, la SEP se manifeste au début par un ou plusieurs symptômes très divers, survenant seuls ou associés, de façon brutale ou insidieuse. Les symptômes varient d'un individu à l'autre, en fonction de la localisation des plaques dans le système nerveux central (SNC), mais aussi en fonction de la forme évolutive de la maladie. En effet, elle existe sous différentes formes cliniques, mais elle évolue généralement par des épisodes de poussées-rémissions conduisant à un handicap, devenant progressivement permanent avec perte de l'autonomie [3].

En dépit des avancées en neuro-imagerie et des essais génétiques, les causes de la SEP continuent de nous échapper. L'utilisation de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis d'améliorer le diagnostic et le traitement de la SEP à des stades beaucoup plus précoces, bien que le diagnostic de sclérose en plaques continue à reposer sur des arguments cliniques [4].

Il n'existe pas de test unique, le diagnostic est posé en présence de manifestations cliniques évocatrices après démonstration d'une dissémination spatiale et temporelle des lésions sur la clinique et/ou d'examens paracliniques d'imagerie selon des critères spécifiques dont les derniers en date sont les critères révisés de McDonald 2017 (Annexe 2) [5] ainsi que sur des examens complémentaires : analyse du liquide céphalorachidien et des potentiels évoqués visuels.

Malgré les progrès de la recherche sur la sclérose en plaques, il n'y pas à ce jour, de traitements curatifs. Cependant, il existe une prise en charge de la maladie, qui permet d'améliorer le quotidien des personnes atteintes de sclérose en plaques, cela inclut le traitement des poussées, le traitement de fond ainsi que les traitements symptomatiques [6].

En effet, il existe des traitements de première et de deuxième intention, chacun ayant un mécanisme d'action différent au niveau du système immunitaire, chacun permettant aux patients d'être de bons répondeurs au traitement [6]. Il existe également deux stratégies à discuter avec le patient : l'une est la stratégie d'escalade ; l'autre est la stratégie d'induction, en particulier dans les cas de SEP récurrente agressive précoce [7].

Cette prise en charge doit être effectuée par une équipe pluridisciplinaire, coordonnée par les neurologues, qui réunit des professionnels de santé du secteur médical et paramédical.

Le nombre de patients atteints de sclérose en plaques dans le monde est en augmentation continue. L'Afrique du Nord n'a pas été épargnée par cette hausse des cas. En effet, cette région est passée d'une zone de faible prévalence à une zone de moyenne, voire haute prévalence en une quarantaine d'années [1,4,8]. Ainsi, le Maroc a été classé parmi les pays de moyenne prévalence [1]. Plusieurs études ont été publiées sur la prise en charge de la sclérose en plaques au Maroc, toutefois, peu d'études épidémiologiques ont été réalisées.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs de la sclérose en plaques au service de neurologie au centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech.



PATIENTS

ET

METHODES



I. Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive d'une série des patients atteints de sclérose en plaques colligés au service de neurologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech sur une période allant de janvier 2000 à juin 2022.

II. Population cible :

1. Critères d'inclusion :

Après l'analyse de tous les dossiers classés « SEP » dans les archives du service et les registres d'hospitalisation, nous avons retenu tous les patients dont le diagnostic et le suivi ont été faits au sein du service entre janvier 2000 et juin 2022.

Tous nos patients ont bénéficié d'au moins une IRM et d'une ponction lombaire ainsi que d'un bilan étiologique systématique (un bilan inflammatoire, un bilan immunologique, des sérologies TPHA/VDRL, et VIH et un examen ophtalmologique).

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de l'étude les patients ayant un dossier médical incomplet ou des données insuffisantes.

III. Recueil des données :

Une fiche d'exploitation (Annexe 1) a été élaborée en collaboration avec le service d'épidémiologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech afin de collecter les différentes données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives à partir des dossiers des malades et des données du suivi en consultation.

La gestion de la base de données a été faite par Excel 365

Pour chaque patient, nous avons relevé les données suivantes :

- Données démographiques (l'âge de début, l'âge du diagnostic, sexe, profession, couverture sociale...)

- Renseignements cliniques (antécédents personnels et familiaux, signes cliniques lors du premier épisode neurologique, examen neurologique de l'épisode lors duquel le diagnostic a été confirmé...)
- Résultats des explorations paracliniques (PL, IEPP, IRM, PEV, et PEA),
- Formes évolutives
- Les traitements prescrits.

IV. Analyse statistique :

L'étude statistique est effectuée par le logiciel IBM SPSS statistics 21 (Statistical Package for the Social Sciences). Il a été procédé au calcul des moyennes et des écarts types pour les variables quantitatives et aux effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives. Les tableaux et les graphiques en revanche ont été réalisés par Excel 365.

Il est nécessaire de noter que les résultats obtenus exprimés en pourcentage sont des pourcentages valides, c'est-à-dire après élimination des données manquantes.

V. Ethique :

L'analyse des dossiers de manière rétrospective ne nécessite pas un consentement du patient, et ce type de travail ne demande pas de soumission formelle à une commission d'éthique.

Cependant, des considérations éthiques ont été respectées tout au long de l'étude telles que le respect de l'anonymat et la non-divulgence du secret médical.



RÉSULTATS



I. Profil épidémiologique :

1. Fréquence :

Le nombre de patients hospitalisés pour une sclérose en plaques au service de neurologie entre 2000 et 2022 était de 500 patients. Parmi eux, 358 patients qui ont répondu aux critères d'inclusion. La répartition annuelle des cas de sclérose en plaques est représentée ci-dessous (figure 1) avec une moyenne de 15,6 patients/année. Le maximum des cas (46 patients) a été enregistré en 2021. A noter que seulement le 1^{er} semestre de l'année de 2022 qui a été pris en compte.

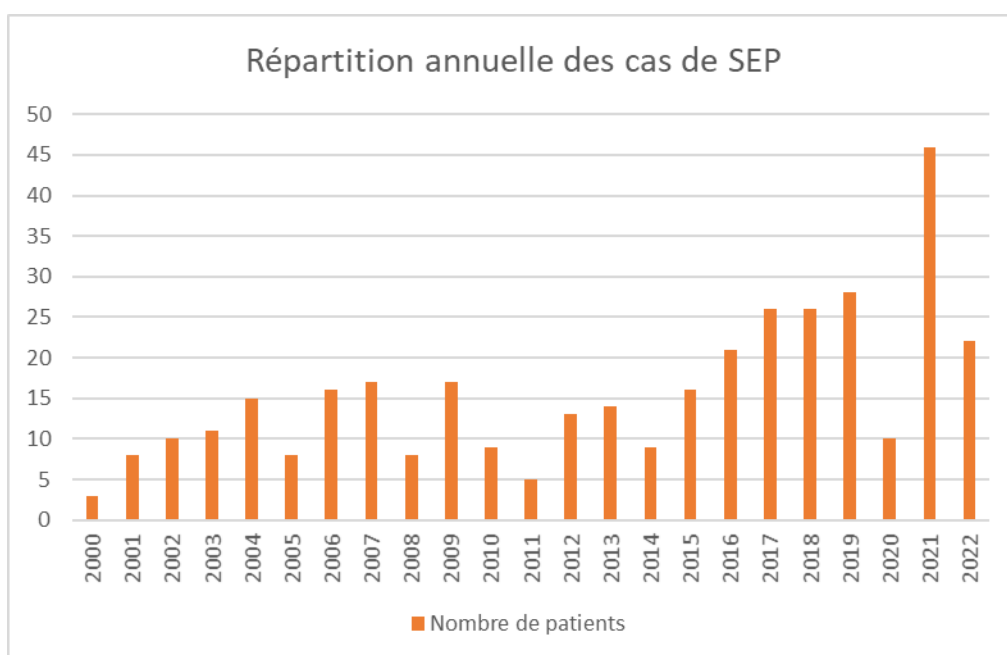


Figure 1: Répartition annuelle des cas de SEP.

2. Age :

L'âge moyen de survenue des symptômes a été de 31,4 ans \pm 10 avec un âge minimal de 10 ans (1 cas) et un âge maximal de 66 ans (1 cas).

La répartition des patients par tranches d'âge a montré que 62,3 % de l'ensemble des patients ont entre 20 et 39 ans, les patients ayant plus de 50 ans sont les moins représentés.

Le début pédiatrique a été constaté chez 7 % des patients avec un âge moyen de 13,5 ans et une sex-ratio F/H de 2,12.

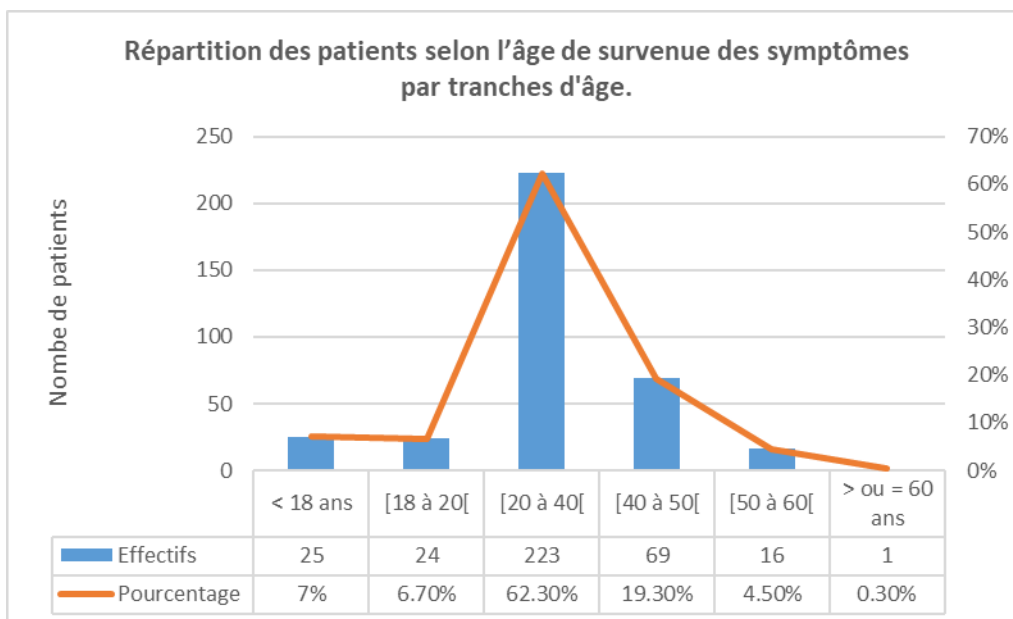


Figure 2: Répartition des patients selon l'âge de survenue des symptômes par tranches d'âge.

En revanche, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic a été de 34.6 ans ± 10.5, avec une moyenne de délai de prise en charge de 3 ans.

3. Sexe :

L'analyse des résultats montre une prédominance féminine. Parmi les 358 patients, 258 sont des femmes avec un pourcentage de 72 % alors que les hommes représentent 100 cas soit un pourcentage de 28 %. La sex-ratio femme/homme est de 2,6.

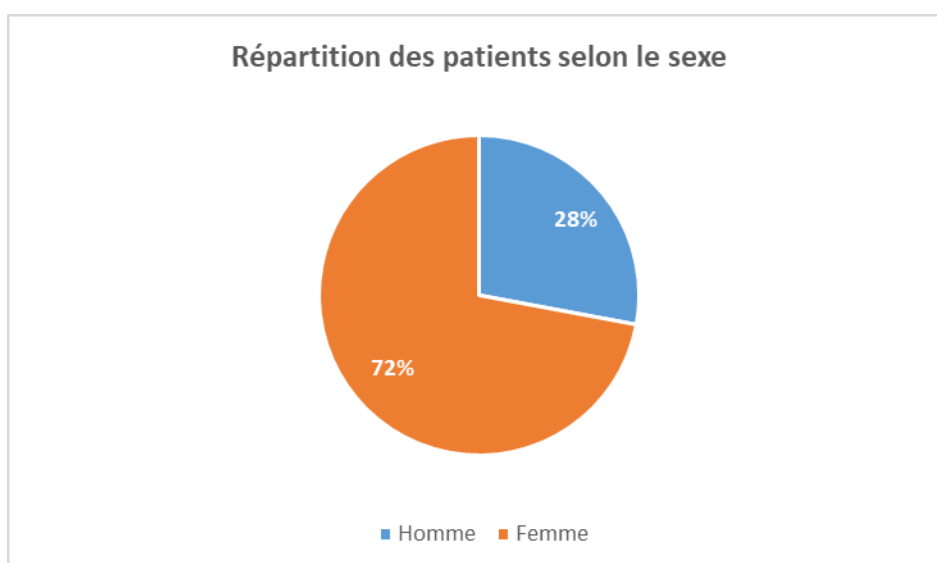


Figure 3: Répartition des patients selon le sexe.

4. Origine géographique et couverture sociale :

76,3 % de nos patients sont d'origine urbaine, alors que 23,7 % sont d'origine rurale.

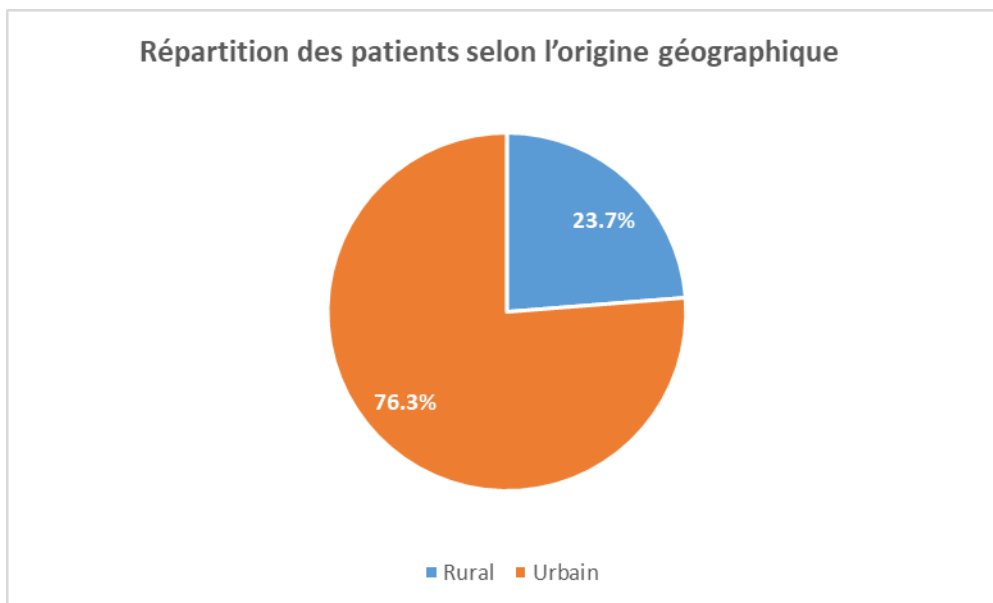


Figure 4: Répartition des patients selon l'origine géographique.

61.5 % de nos patients ont une couverture sociale, soit par le système mutuelle ou système RAMED. En revanche, 38.5 % des patients n'ont aucune couverture sociale.

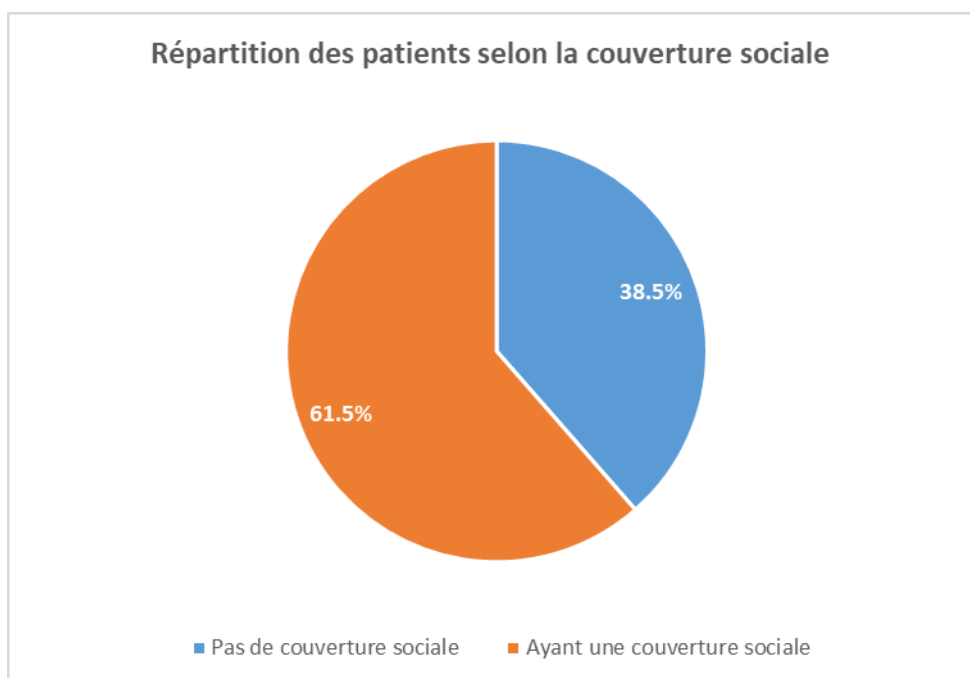


Figure 5: Répartition des patients selon la couverture sociale.

5. Profession :

Seulement 27.1 % de nos patients ont un travail fixe, et 22.7 % sont en arrêt de travail à cause des symptômes de leur maladie.

I- Profil clinique :

1. Lien de consanguinité :

Le lien de consanguinité est présent chez 11 de nos patients, soit un pourcentage de 3,1 %.

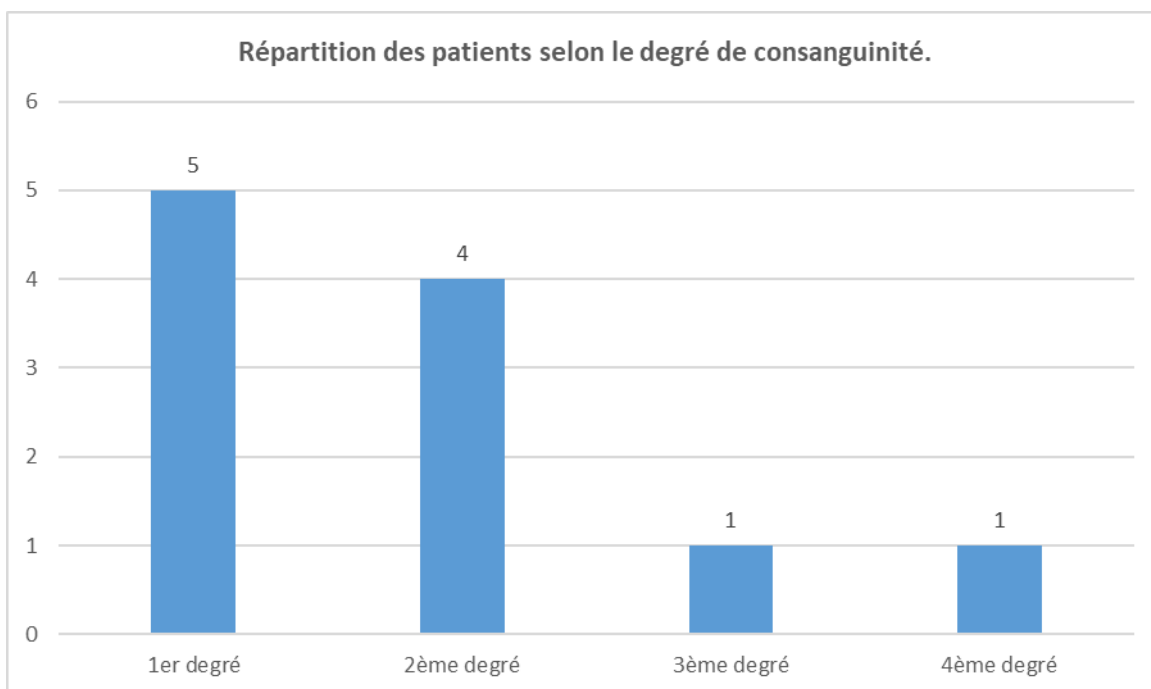


Figure 6: Répartition des patients selon le degré de consanguinité.

2. Les antécédents :

38,5 % de nos patients n'avait aucun antécédent pathologique, alors que 61,5 % avait des antécédents répartis comme suit :

2.1 Antécédents médicaux :

Les antécédents médicaux sont regroupés dans le tableau ci-dessous (tableau I) qui renseigne sur leurs nombres et leurs pourcentages dans notre échantillon.

Tableau I: Les antécédents médicaux retrouvés chez les cas de SEP.

Affections	Type	Nombre	Pourcentage
Cardiovasculaire (5,3 %)	HTA	11	3,1 %
	RAA	5	1,4 %
	TVP	2	0,6 %
	Embolie pulmonaire	1	0,3 %
	Dilatation de l'aorte ascendante	1	0,3 %
Pneumopulmonaire (2,2 %)	Asthme	6	1,7 %
	Pneumothorax spontané	1	0,3 %
	Rhinite allergique	1	0,3 %
Neurologique (4,7 %)	Migraine	6	1,7 %
	AVC ischémique	2	0,6 %
	Traumatisme crânien	2	0,6 %
	Epilepsie	1	0,3 %
	HTIC en post partum	1	0,3 %
Auto-immuns (5,0 %)	Diabète T1	3	0,8 %
	Polyarthrite rhumatoïde	1	0,3 %
	Panuvéite	1	0,3 %
	Psoriasis	1	0,3 %
Infectieux (7,3 %)	Angines à répétition	5	1,4 %
	Tuberculose	3	0,8 %
	Infection à CMV	3	0,8 %
	Gastro entérite	3	0,8 %
	Hépatite B	2	0,6 %
	PNA post infectieuse	2	0,6 %
	Hépatite A	1	0,3 %
	Fièvre typhoïde	1	0,3 %
	Zona	2	0,6 %
	Infection à EBV	1	0,3 %
	Herpes	1	0,3 %
	Sinusite drainée	1	0,3 %
Psychiatrique (3,4 %)	Dépression chronique	6	1,7 %
	Troubles anxieux	3	0,8 %
	Trouble bipolaire	1	0,3 %
Autres (5,3 %)	Diabète Type 2	10	2,8 %
	Hydrocèle	1	0,3 %
	Lithiase biliaire	1	0,3 %
	GNA	1	0,3 %
	Hémorroïde	1	0,3 %
	Colopathie	1	0,3 %
	Hyperthyroïdie	1	0,3 %
	Glaucome	1	0,3 %
Goitre	1	0,3 %	

L'analyse de la vitamine D a été faite chez 11 patients soit 3,1 % de notre échantillon. Les résultats étaient tous pathologiques avec 10 patients en carence et 1 patient en insuffisance en vitamine D.

2.2 Antécédents chirurgicaux :

Seulement 10 % de nos patients ont été des antécédents chirurgicaux.

2.3 Habitudes toxiques :

Les habitudes toxiques ont été présentes chez 19 % de nos patients, réparties comme suit : 12 % de nos patients sont tabagiques ; et parmi eux, 20 % ont une notion de tabagisme passif. 4,5 % de nos patients sont alcooliques, et 2,5 % ont un antécédent de cannabisme.

2.4 Antécédents gynéco-obstétricaux

Les antécédents gynéco-obstétricaux ont été présents chez 16.3 % de nos patientes femmes, répartis comme suit : (tableau II)

Tableau II: Principaux antécédents gynéco-obstétricaux retrouvés chez les patientes atteintes de SEP.

Antécédent	Effectifs	Pourcentage
Fausse couche	16	38.1 %
Contraception oestroprogestatifs	13	31.0 %
Fibrome	7	16.7 %
Stérilité primaire	2	4.8 %
Ligature des trompes	1	2.4 %
Kyste de sein	1	2.4 %
Kyste ovarien	1	2.4 %
Eclampsie	1	2.4 %

2.5 Antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux ont été présents chez 10.3 % de nos patients, répartis comme suit : (tableau III)

Tableau III: Principaux antécédents familiaux retrouvés chez les patientes atteintes de SEP.

ATCDs familiaux	Effectifs	Pourcentage
SEP familial	5	1,4 %
Symptomatologie similaire sans diagnostic posé	5	1,4 %
AVC ischémique	4	1,1 %
Migraine	3	0,8 %
Diabète familial	15	4,2 %
Pathologie cancéreuse	1	0,3 %
Autres	4	1,1 %

3. Symptômes révélateurs :

Le symptôme clinique prédominant a été le déficit moteur, constaté chez 74.3 % des malades, suivi par les troubles sensitifs rapportés par 50.6 % des patients.

L'atteinte cérébelleuse a été notée dans 50 % des cas (vertiges, troubles de la marche et de l'équilibre).

Les troubles visuels à type de brouillard visuel unilatéral, BAV unilatéral sont présents chez 48.3 % des patients.

Les troubles sphinctériens (miction impérieuse, incontinence urinaire, dysurie, rétention urinaire, constipation, incontinence anale) ont été retrouvés chez 36.6 % des patients.

Les troubles d'élocution ont été trouvés chez 14,2 % des patients, les troubles anxiodépressifs ont été constatés chez 4.5 % des patients, et les troubles cognitifs chez 3,9 % des cas.

D'autres symptômes cliniques ont été observé, à type de Céphalées (8,4 %), mouvements anormaux à type de tremblement intentionnel (5 %), dystonie paroxystique (1,1 %).

Les signes extra-neurologiques à type d'aphtose récidivante, sécheresse buccale ou oculaire, et polyarthralgies, ont été présents chez 11,2 % des cas.

Le phénomène d'Uhthoff a été présent chez 14.2 % des patients. Et l'aggravation des symptômes par la grossesse a été constatée chez 1,6 % de nos patientes.

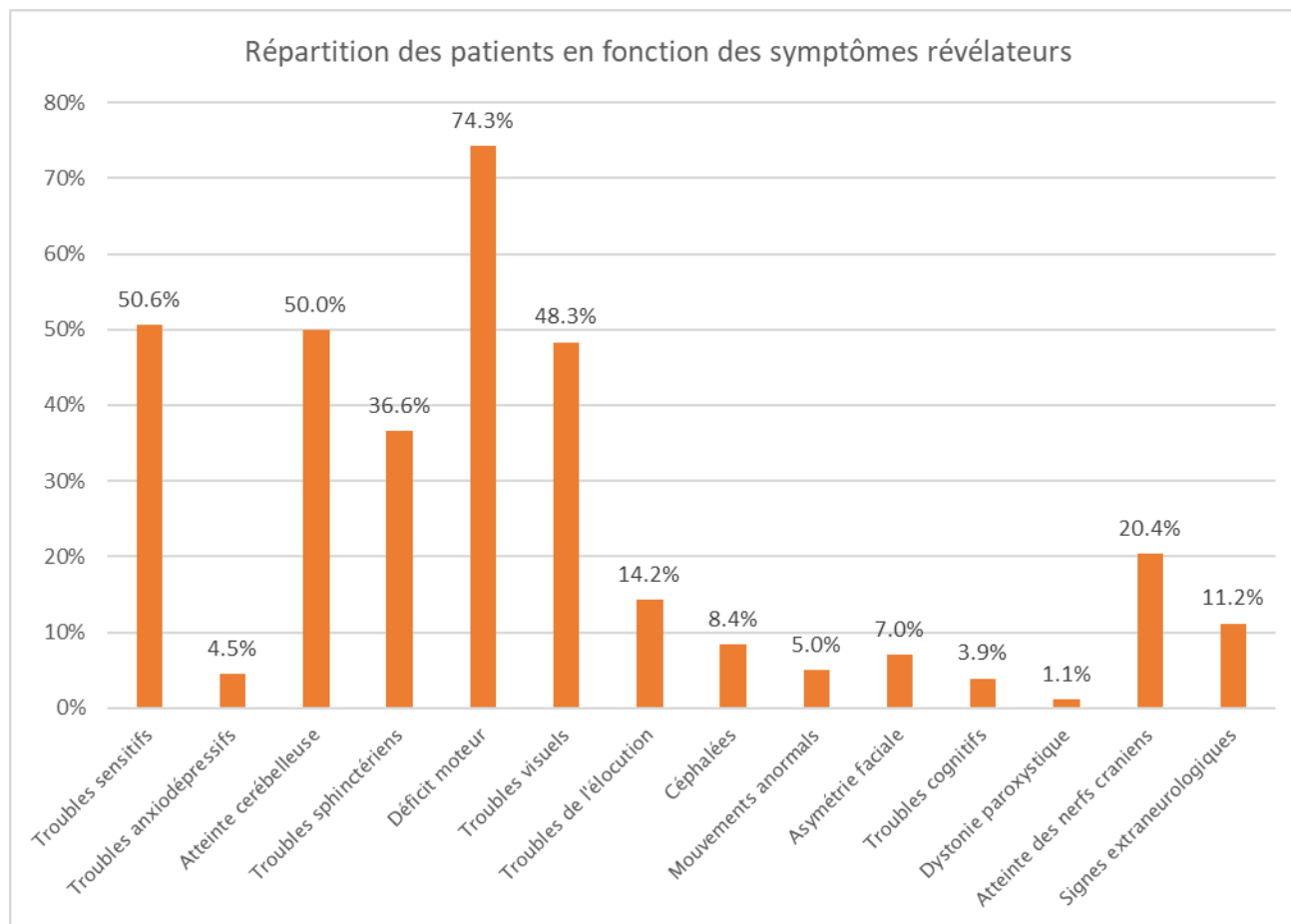


Figure 7: Répartition des patients en fonction des symptômes révélateurs.

4. Regroupement syndromique :

Les signes cliniques ont été dominés par le syndrome pyramidal présent dans 83.2 % des cas, suivi du syndrome cérébelleux noté dans 42.7 % des cas. Puis le syndrome vestibulaire dans 13,1 % des cas, le syndrome médullaire dans 12 % des cas, la névrite optique rétrobulbaire (NORB) unilatérale dans 6,1 % des cas et le syndrome ataxo-spasmodique dans 2 % des cas.

L'atteinte des nerfs crâniens a été présente dans 20,4 % des cas, dominée par l'atteinte du nerf VIII dans 49,3 % des cas, puis le nerf VI dans 21,9 % et le nerf III dans 19,2 % des cas.

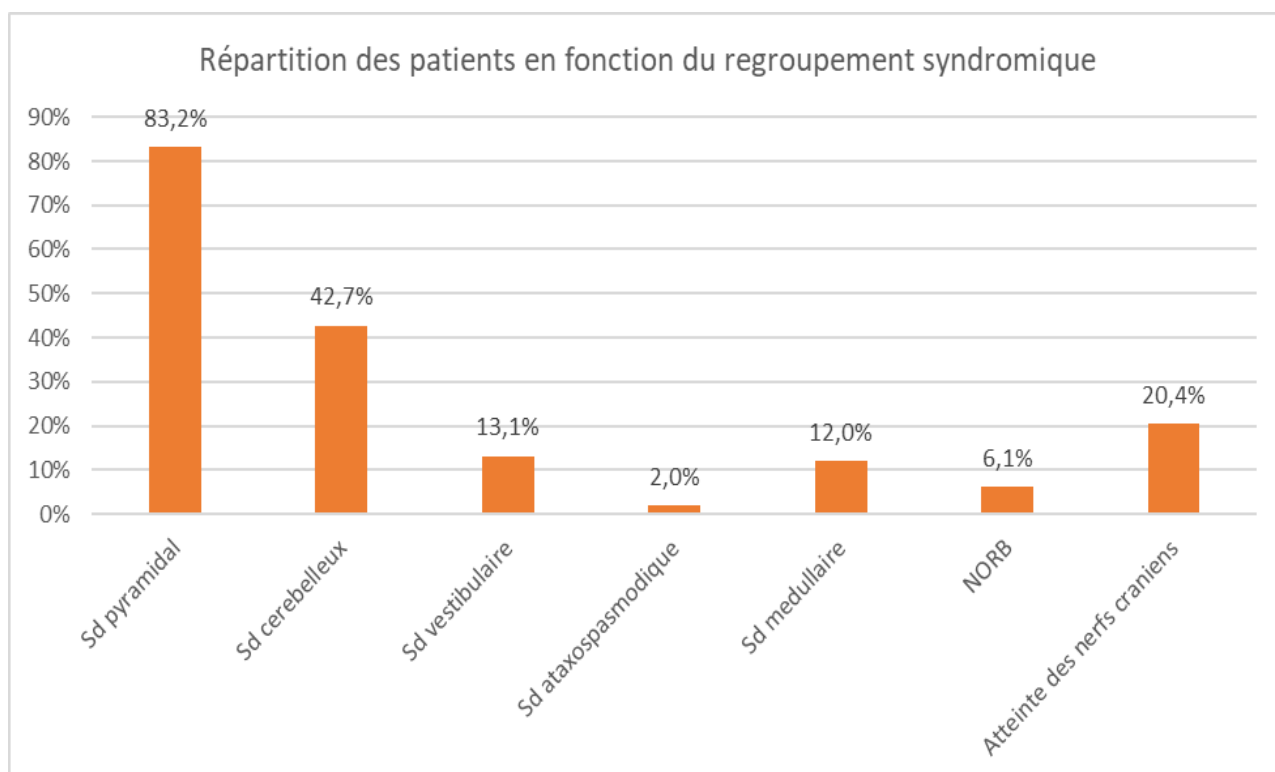


Figure 8: Répartition des patients en fonction du regroupement syndromique.

5. Formes cliniques au moment du diagnostic :

La forme clinique la plus fréquente a été la forme rémittente-récurrente, que ça soit chez le sexe féminin ou masculin, elle représente 74.3 % des cas, suivie par la forme primaire progressive chez 16.2 % des cas. 9.5 % des patients présentent une forme secondairement progressive.

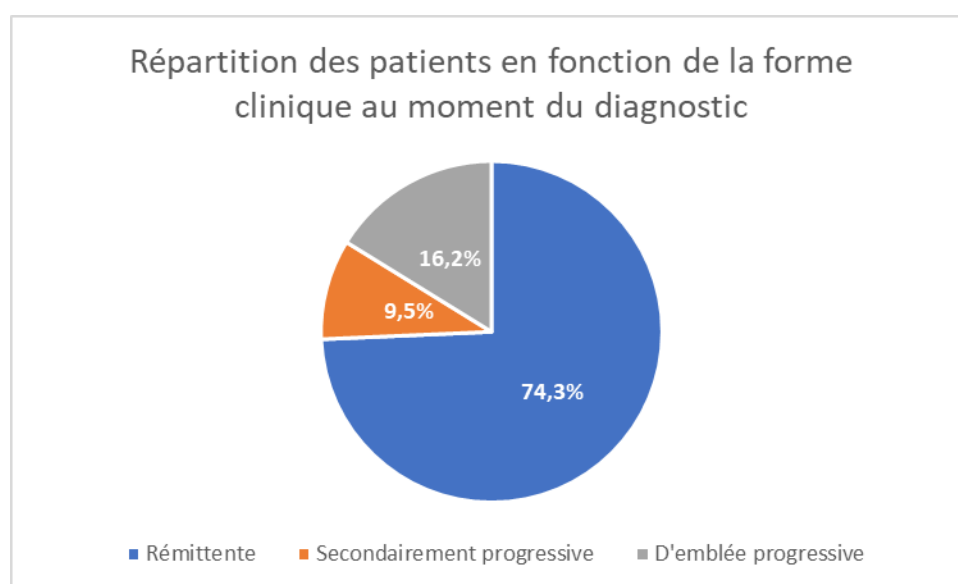


Figure 9: Répartition des patients en fonction de la forme clinique au moment du diagnostic.

6. EDSS au moment du diagnostic :

L'EDSS a été évalué chez 199 de nos patients soit un pourcentage de 55,6 %. Nous avons trouvé une moyenne de $3,7 \pm 1,9$. La valeur minimale est de 0 et la maximale est de 9,0.

II- Profil paraclinique :

1. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

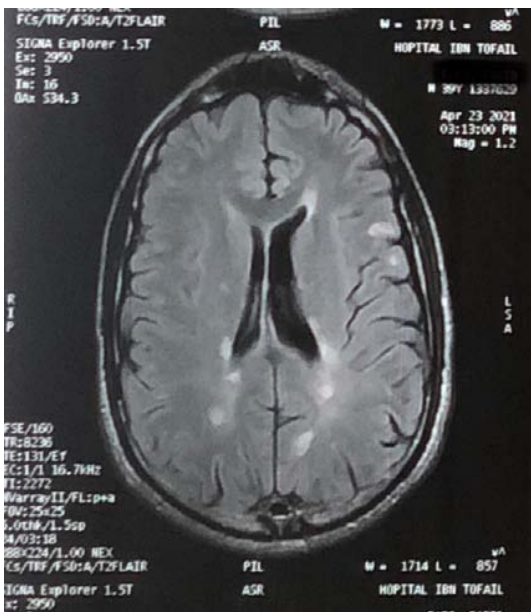
96 % de nos patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale au moment du diagnostic, 4 % restants en ont bénéficié durant leur suivi. Toutes ces IRM remplissaient les critères de dissémination temporo-spatiale.

Les lésions apparaissent sous forme d'hypersignaux sur la séquence pondérée T2 ainsi que la séquence T2 flair, Elles peuvent être arrondies ou ovoïdes. Leur diamètre varie de quelques millimètres à quelques centimètres (formes pseudo-tumorales). Elles peuvent aussi confluer et sont alors irrégulières. Certaines lésions apparaissent sous forme d'hyposignaux sur les séquences pondérées T1 (Aspect en trou noir).

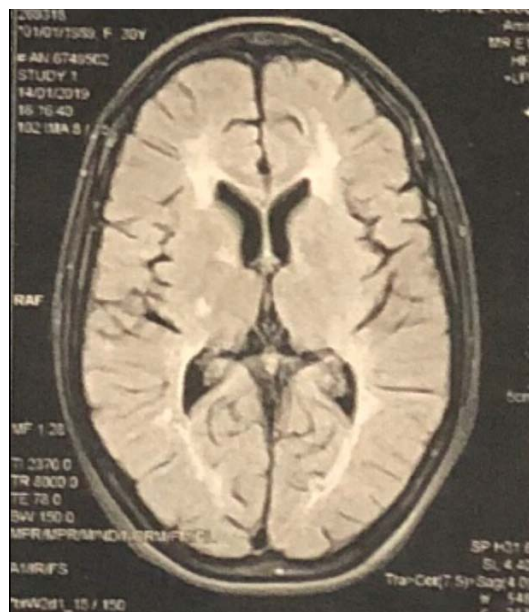
Sur l'IRM cérébrale, la localisation la plus fréquente a été en périventriculaire avec un pourcentage de 96.1 %, suivie de la localisation sous tentorielle (63,6 %), la localisation juxta-cortical (23,3 %), puis 1,5 % sur les voies optiques. La prise de contraste des lésions a été notée dans 22.4 % des cas. L'atrophie cortico sous corticale a été notée chez 17.3 % de nos patients, et l'atrophie du corps calleux a été présente chez 13.9 % de nos malades

L'IRM médullaire a été réalisée chez 67.3 % de nos patients, la moelle cervicale a été atteinte dans 91.7 % des cas, la moelle dorsale dans 34.2 % des cas, et la moelle lombaire dans 8.8 % de nos patients. La prise de contraste des lésions a été notée dans 14.0 % des cas. L'atrophie médullaire a été présente chez 6 patients, soit 3.1 %.

Quelques images d'IRM de nos propres patients :



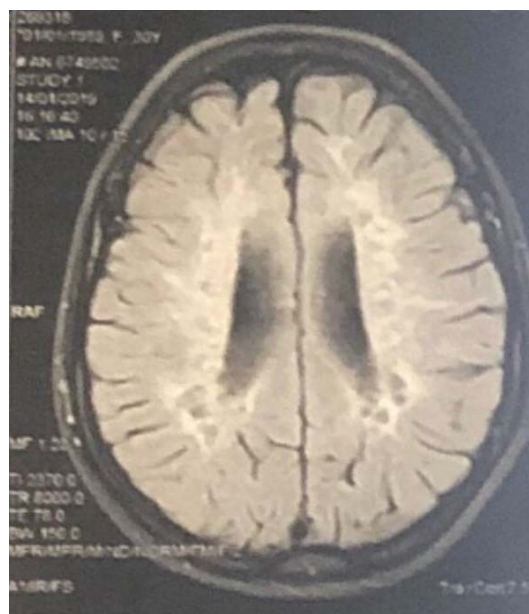
a)



b)



c)



d)

Figure 10: a, b, c et d : Coupes axiales en séquence FLAIR en sus-tentorial montrant de multiples lésions nodulaires sous corticales et périventriculaires confluentes bilatérales et asymétriques en hypersignal.

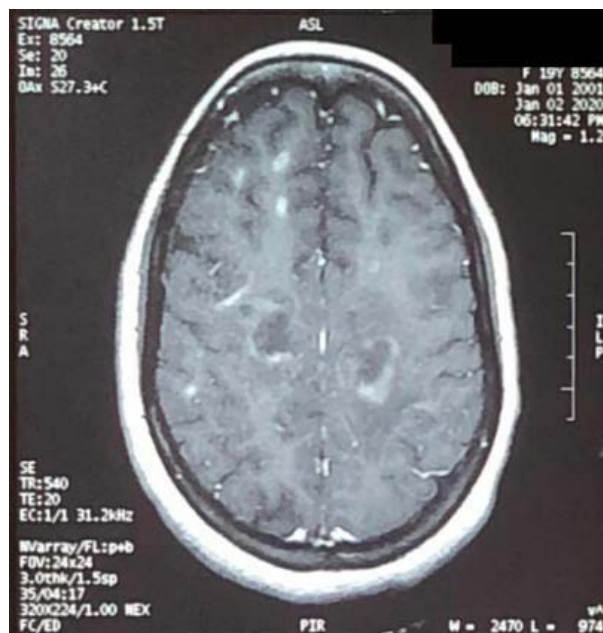


Figure 11: Coupe axiale en T1 avec injection du gadolinium, en sus-tentorial montrant de multiples lésions nodulaires sous corticales bilatérales rehaussées par le produit de contraste.

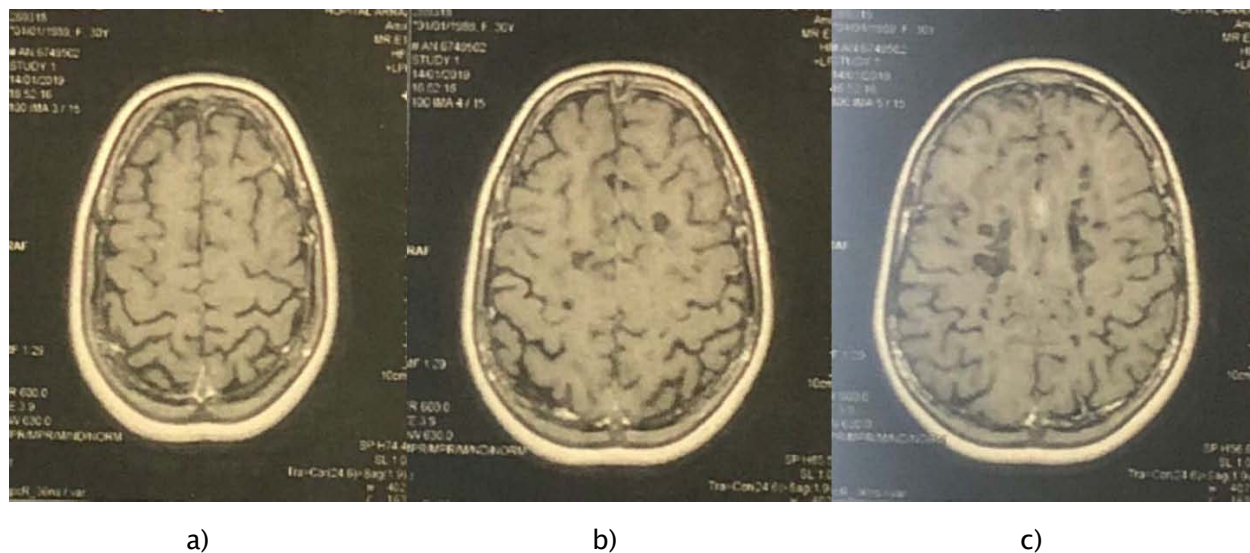


Figure 12: a, b et c : Coupes axiales en T1, en sus-tentorial montrant de multiples lésions en hyposignal (trous noirs)

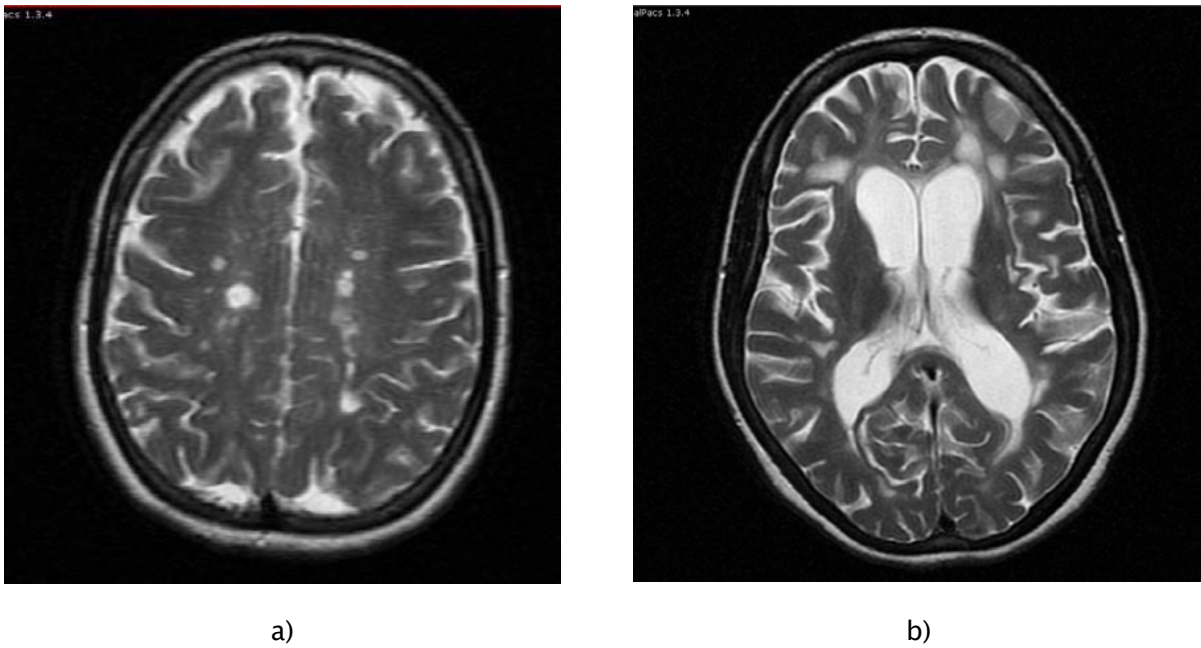


Figure 13: a et b : Coupes axiales en séquences T2 montrant des des lésions en hypersignal périventriculaires bilatéraux et asymétriques, ovulaires du centre semi-orale.

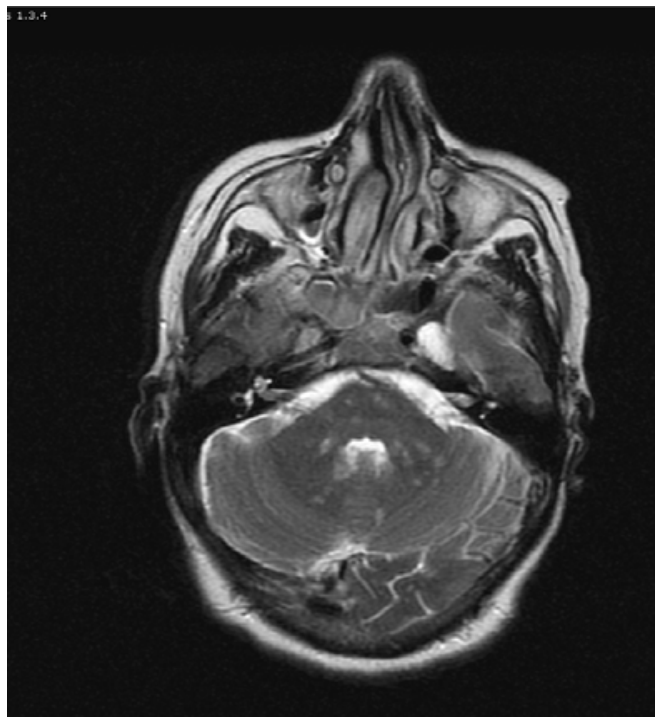
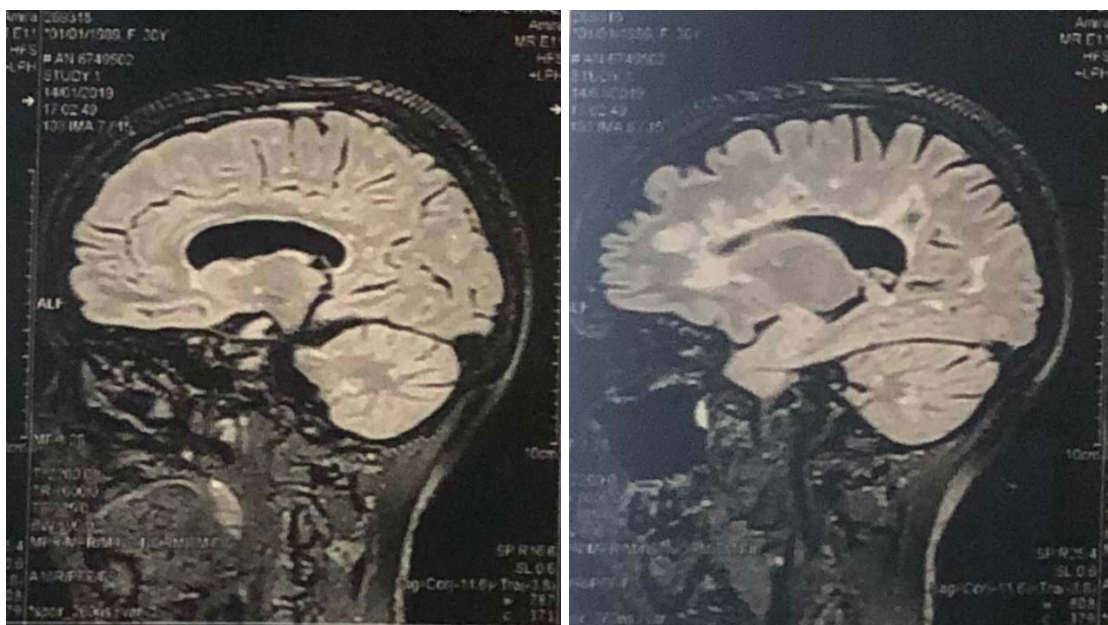


Figure 14: Coupe axiale en séquence T2, montrant des lésions punctiformes intéressant les pédoncules cérébelleux en hypersignal.



Figure 15: Coupe axiale en séquence FLAIR montrant des multiples lésions ovoides volumineuses en hypersignal bilatérales et asymétriques de la substance blanche périventriculaire (SEP pseudo-tumorale).



a)

b)

Figure 16: a et b : Coupes sagittales en séquence FLAIR montrant des multiples lésions au dépend du corps calleux et le centre semi-ovale avec une légère atrophie corticale.



Figure 17: Coupe sagittale médullaire cervicale en séquence T1 injecté qui montre une plaque de démyélinisation au niveau du cordon postérieur en regard de C6 avec prise de contraste.



Figure 18: Coupe sagittale médullaire prenant le tronc cérébral, en séquence T2 montrant de multiples plaques de démyélinisation.

2. Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR) :

La ponction lombaire a été faite chez 95.5 % de nos patients, l'étude cytochimique (tableau IV) a été pathologique chez seulement 56 patients soit un pourcentage 15,6 %.

Tableau IV : les anomalies cytochimiques retrouvées chez les patients de notre série.

Hypercellulorrhachie	Nombre de cas	Pourcentage	Min - Max (elts/mm3)	La moyenne (elts/mm3)
	35	9,8 %	6 - 163	18,9
Hyperproteinorrhachie	Nombre de cas	Pourcentage	Min - Max (g/l)	La moyenne (g/l)
	41	11,4 %	0,42 - 1,65	0,67

L'immunoélectrophorèse des protéines de LCR a été faite chez 260 patients, soit 72,6 % des cas. Parmi eux, 104 avaient une synthèse intrathécale soit 40 % des cas.

3. Potentiels évoqués visuels (PEV) :

Les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été réalisés chez 134 patients soit 37.4 %. Les résultats ont montré un allongement des latences P100 chez 83.6 % parmi ces patients, et une diminution d'amplitude chez 8.2 % des cas.

4. Potentiels évoqués auditifs (PEA) :

Les potentiels évoqués auditifs (PEA) ont été réalisés chez 12 patients soit un pourcentage de 3,4 %. Les résultats étaient pathologiques chez 8 patients (66,7 %), 7 parmi eux avait un allongement du temps de conduction, et un patient avait un allongement des latences V et l'intervalle V-1.

III- Profil thérapeutique :

1. Traitement de la poussée :

Le traitement de la poussée repose sur des perfusions de Méthylprednisolone à raison de 1g par jour pendant 3 à 5 jours selon l'importance de la poussée.

98.6 % de nos patients en ont bénéficié lors de leur 1^{ère} hospitalisation à dose de 3g chez 54.7 %, 5g chez 42.2 % et 7g chez 6 patients soit 1.7 %. Les 5 patients restants ont consulté en dehors de la période de poussée et donc ils n'ont pas reçu de bolus de méthylprednisolone.

22.6 % de nos patients ont bénéficié d'un relai par corticothérapie orale.

La plasmaphérèse a été indiquée chez 5 patients (1,4 %). Parmi eux, 3 patients avaient une atteinte motrice avec un syndrome pyramidal manifeste, associé à une NORB chez 2 patients. Ainsi, deux autres patients avaient un syndrome cérébello-vestibulaire. Tous ces patients ont bénéficié de 5 séances chacun.

2. Traitement de fond :

L'âge moyen du début du traitement de fond a été de 35.4 ans \pm 10,4 avec des extrêmes allant de 13 à 60 ans.

La moyenne de la durée de suivi de la maladie avant la mise en route d'un traitement de fond a été de 22 mois.

244 Patients (68,1 %) inclus dans notre série ont bénéficié d'un traitement de fond.

2.1 Traitement immunomodulateur :

2.1.1 Interféron bêta :

Le traitement par interféron bêta a été admis chez 72 de nos patients soit 29,5 % des cas qui ont reçu un traitement de fond.

6 patients ont eu un changement de traitement à cause d'une aggravation clinique des poussées et d'une surcharge lésionnelle sur l'IRM.

11 patients ont suspendu leur traitement pour multiples raisons cités ci-dessous (tableau V).

Tableau V : Cause de suspension de traitement par interféron bêta chez nos patients.

Cause de l'arrêt de traitement	Nombre de patients
Faute de moyen	5
Découverte d'une tumeur gastrique	1
Insuffisance rénale chronique terminale	1
Cytolyse hépatique asymptomatique sous Rebif®	1
Contre avis médical	3

2.1.2 Tériflunomide :

1 patient a bénéficié d'un traitement par tériflunomide soit 0,4 % des patients qui ont reçu un traitement de fond. Aucun changement ni arrêt du traitement n'a été signalé.

2.2 Traitement immunosuppresseur :

2.2.1. Fingolimod :

22 patients ont bénéficié d'un traitement par Fingolimod, soit 9 % des patients qui ont reçu un traitement de fond.

Parmi ces patients, 7 patients ont eu un changement de traitement :

- 3 patients à cause d'une aggravation clinique des poussées.
- 2 patients à cause d'une lymphopénie sévère persistante.
- 1 patients à cause de l'apparition de zona.
- 1 patient à cause d'une surcharge lésionnelle sur l'IRM.

1 seul arrêt de traitement par Fingolimod a été signalé contre avis médical.

2.2.2. Natalizumab :

13 patients ont bénéficié d'un traitement par Natalizumab, soit 5,3 % des patients qui ont reçu un traitement de fond.

Parmi ces patients, 1 patient a eu un changement de traitement à cause d'une intolérance. Et un autre patient a arrêté son traitement par faute de moyen.

2.2.3. Traitements immunosuppresseurs hors AMM :

Des traitements immunosuppresseurs hors AMM pour la sclérose en plaques ont été utilisés également dans le traitement de fond de nos patients à savoir :

L'azathioprine a été administré chez 116 de nos patients, soit 47,5 % des cas.

Le cyclophosphamide a été administré chez 88 de nos patients, soit un pourcentage de 36 %.

Le méthotrexate a été administré chez 2 patients, soit 0,8 %.

2.3 Traitement anti-CD20 :

2.3.1. Rituximab :

28 patients ont bénéficié d'un traitement par Rituximab, soit 11,5 % des patients qui ont reçu un traitement de fond. Aucun changement ni arrêt du traitement n'a été signalé.

2.3.2. Ocrézulimab :

5 patients ont bénéficié d'un traitement par Ocrézulimab, soit 2 % des patients qui ont reçu un traitement de fond. Aucun changement ni arrêt du traitement n'a été signalé.

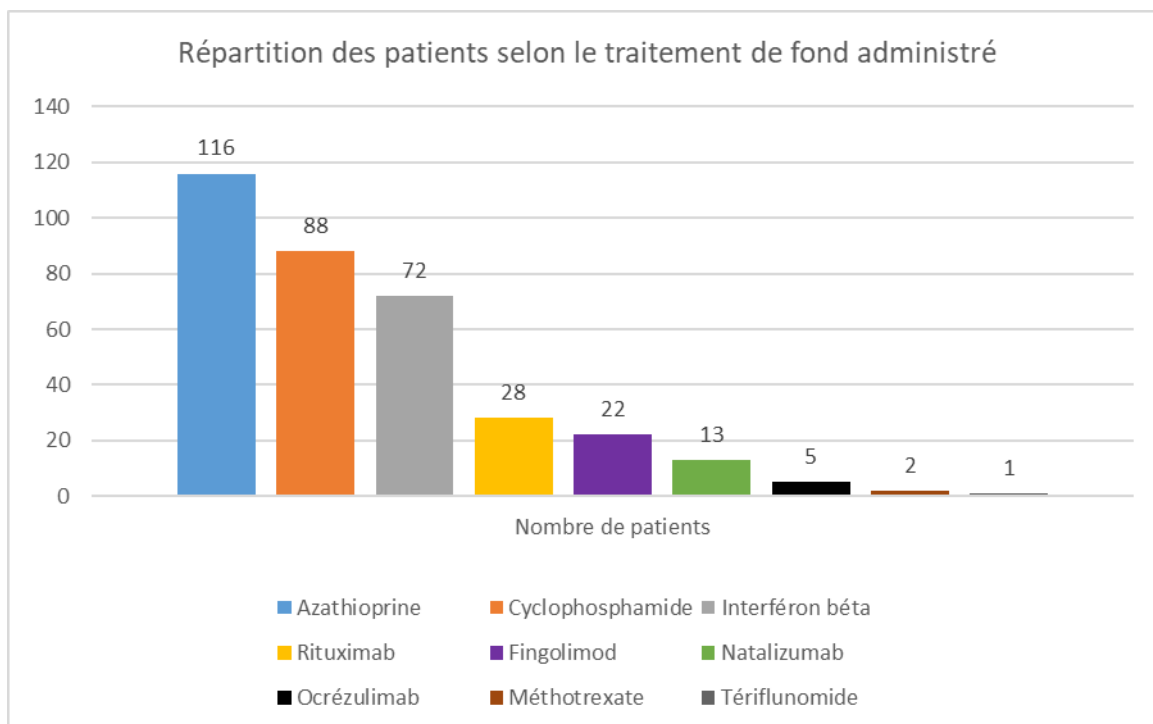


Figure 19: Répartition des patients selon le traitement de fond administré.

2.4 Stratégie thérapeutique :

Nous avons suivi une stratégie d'escalade thérapeutique chez 20 patients soit 8,2 % des cas, ils ont tous bénéficié de l'interféron bêta comme traitement de 1ère intention, puis nous avons switcher vers le fingolimod chez 14 patients, le natalizumab chez 4 patients, et le rituximab chez 2 patients. Encore plus, parmi ces 14 patients sous fingolimod, 3 patients ont switché vers le natalizumab et 2 patients vers ocrélizumab.

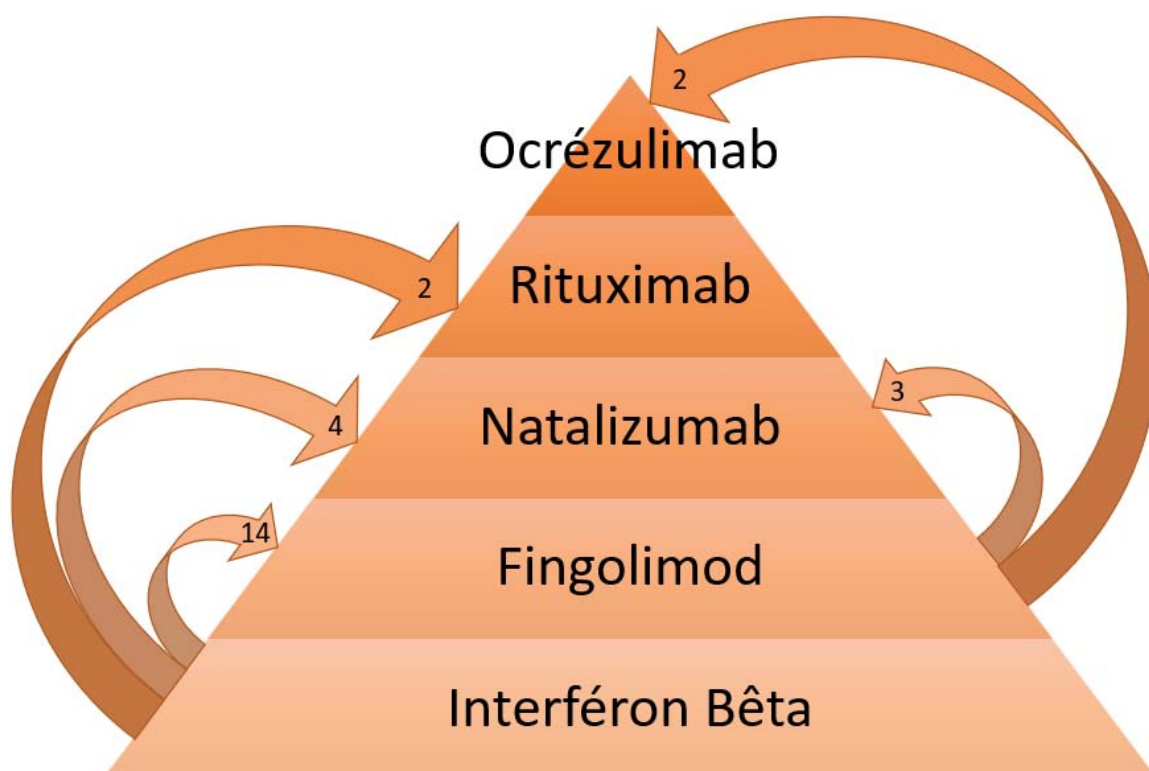


Figure 20: Stratégie d'escalade thérapeutique dans notre série.

En revanche, Nous avons commencé par des traitements de 2^{ème} ligne chez 35 patients soit 14,3 % des cas. Le fingolimod chez 7 patients, le natalizumab chez 6 patients, le rituximab chez 21 patients, et l'ocrélizumab chez 1 patient. Mais aucun de ces patients n'a reçu un traitement d'entretien par immunomodulateur.

IV- Profil évolutif :

La durée moyenne de suivi de nos patients varie entre 6 mois et 20 ans, avec une moyenne de 66,6 mois.

1. Evolution clinique :

Durant le dernier examen clinique de nos patients, nous avons constaté les résultats suivants (figure 11) :

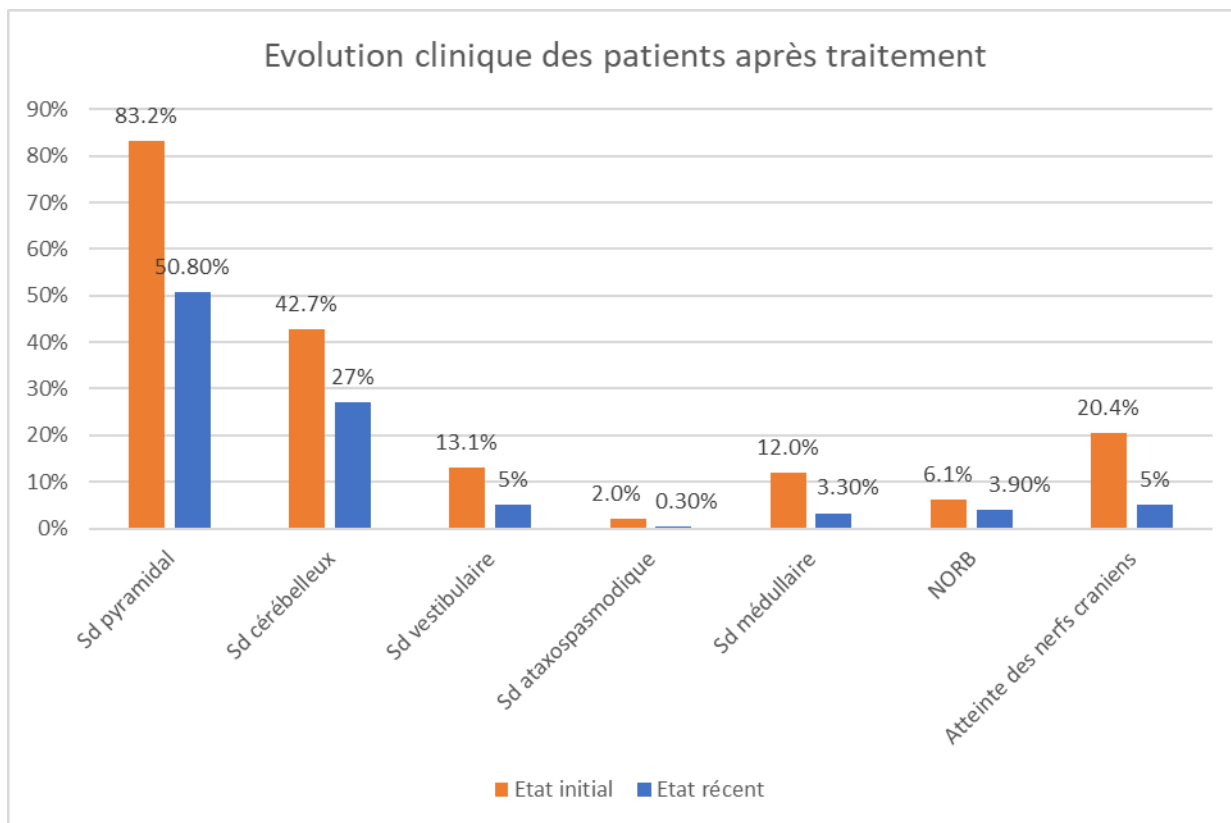


Figure 21 : Evolution des syndromes cliniques des patients après traitement.

7 patients avaient un examen clinique strictement normal.

L'EDSS a été réévalué chez 169 patients, soit un pourcentage de 47.5 %. Les résultats ont montré une amélioration de l'EDSS chez 50,8 %, une stabilisation chez 39,3 % et une aggravation chez 9,8 % de ces patients.

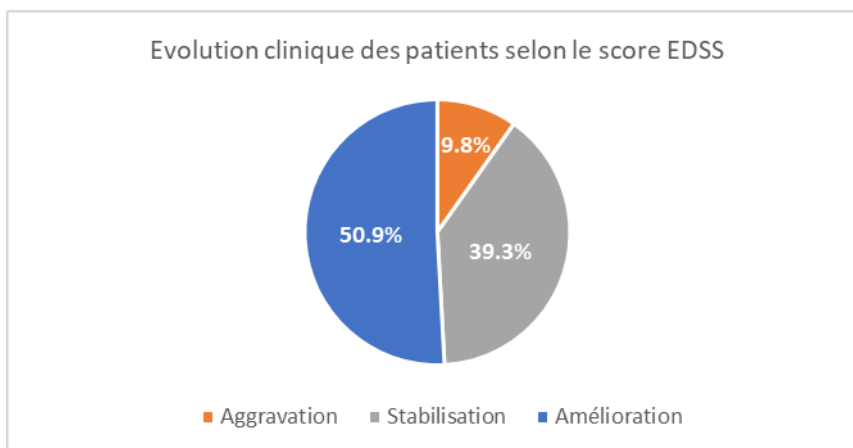


Figure 22: Evolution clinique des patients selon le score EDSS

Le nombre de poussées dans les deux ans qui suivaient la mise en route du traitement de fond a été évalué chez seulement 190 de nos malades, avec une médiane de 1 [0–5].

La forme clinique de la maladie a été réévalué chez 218, 28 patients ont passé de la forme rémittente à la forme secondairement progressive, soit 12,8 % des cas.

2. Evolution paraclinique :

Le contrôle par IRM cérébral a été fait chez 114 patients, soit 31.8 % de notre échantillonnage. Les résultats ont montré une surcharge lésionnelle chez 58 cas, soit un pourcentage de 51,8 % ; un aspect stable des lésions chez 34 patients, soit 30,4 % des cas ; et une régression des lésions chez 20 patients, soit 17,9 % des cas. Une prise de produit de contraste a été signalée chez seulement 27,4 % de nos patients. L'IRM cérébral a été normal chez 2 patients, soit 1,8 % des cas

Le contrôle par IRM médullaire a été fait chez 74 patients soit 20.7 % de notre échantillonnage. Les résultats ont montré une surcharge lésionnelle chez 27 cas, soit un pourcentage de 36,5 % ; un aspect stable des lésions chez 20 patients, soit 27 % des cas ; et une régression des lésions chez 16 patients, soit 21,6 % des cas. Une prise de produit de contraste a été signalée chez seulement 15,1 % de nos patients. L'IRM médullaire a été normale chez 11 patients, soit 14,9 % des cas.

Une PEV de contrôle a été faite chez 3 patients, le résultat a montré un allongement des latences P100 chez 2 patients, et un résultat normal chez 1 patient.

Tableau VI : Récapitulatif des aspects cliniques et thérapeutiques des patients de notre série :

		SEP – RR	SEP – SP	SEP – PP	SEP pédiatrique	SEP tardive	Total
Nombre de cas		266	34	58	25	17	358
Age moyen (ans)		30,6 (10 – 66)	33,4 (16 – 51)	34,17 (18 – 54)	15,24 (10 – 17)	52,6 (50 – 66)	31,4 (10 – 66)
Sexe	Homme	23,3 %	44,1 %	39,7 %	32,0 %	23,5 %	28 %
	Femme	76,7 %	55,9 %	60,3 %	68,0 %	76,5 %	72 %
	Sex-ratio (F/H)	3,3	1,3	1,5	2,1	3,3	2,6
Clinique	Syndrome pyramidal	80,8 %	91,2 %	89,7 %	72,0 %	82,4 %	83,2 %
	Syndrome cérébelleux	39,1 %	67,6 %	44,8 %	48,0 %	29,4 %	42,7 %
	Syndrome vestibulaire	10,5 %	38,2 %	10,3 %	16,0 %	5,9 %	13,1 %
	Syndrome ataxospasmodique	1,5 %	2,9 %	3,4 %	0,0 %	5,9 %	2 %
	Syndrome médullaire	12,4 %	8,8 %	12,1 %	8,0 %	5,9 %	12 %
	NORB	8,3 %	0,0 %	0,0 %	12,0 %	0,0 %	6,1 %
La moyenne de l'EDSS		3,4	4	4,8	3,1	4,5	3,7
Pourcentage de cas de SEP active		25,6 %	11,8 %	22,4 %	20,0 %	17,6 %	23,7 %
Pourcentage des cas de SEP agressive		10,9%	14,7%	19%	16%	20%	36,5%
Nombre sous traitement de fond		185	24	35	20	8	244
Traitement de fond	Cyclophosphamide	28,1 %	50,0 %	68,6 %	20,0 %	37,5 %	36 %
	Méthotrexate	1,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,8 %
	Azathioprine	46,5 %	58,3 %	45,7 %	30,0 %	50,0 %	47,5 %
	Interféron beta	32,4 %	37,5 %	8,6 %	45,0 %	25,0 %	29,5 %
	Fingolimod	11,4 %	4,2 %	0,0 %	35,0 %	12,5 %	9 %
	Natalizumab	7,0 %	0,0 %	0,0 %	5,0 %	0,0 %	5,3 %
	Rituximab	12,4 %	8,3 %	8,6 %	5,0 %	0,0 %	11,5 %
	Ocrélizumab	2,2 %	0,0 %	2,9 %	5,0 %	0,0 %	2 %
	Tériflunomide	0,5 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,4 %



DISCUSSION



I. Profil Epidémiologique :

1. Fréquence :

Le nombre de patients atteints de sclérose en plaques dans le monde est en augmentation continue, passant de 2.3 millions en 2013 à 2.8 millions en 2020. (36 pour 100 000), Cela signifie qu'une personne sur 3 000 dans le monde entier est atteinte de la SEP. Ce qui est cohérent avec les augmentations déclarées de la prévalence nationale dans certains pays au cours de cette période [1].

En effet, selon l'Atlas of MS (Atlas de la SEP), 86 % des 81 pays ayant fourni des données en 2013 et 2020 ont vu leur prévalence augmenter (tableau VII). À l'appui de cette constatation, de nombreux pays ont publié de nouvelles études épidémiologiques qui ont mis en évidence une augmentation de la prévalence de la SEP. parmi ces études citons une étude britannique réalisée en 2018 qui a montré une augmentation de 30 % [9], une autre étude américaine a montré une forte hausse des cas de SEP, qui a presque doublé [10]. Également, le baromètre européen de la sclérose en plaques de l'EMSP a publié des résultats intermédiaires montrant une augmentation de 35 % du nombre de personnes atteintes de la SEP en Europe depuis 2017 [11]. D'autres exemples notables où la prévalence rapportée a doublé voire triplé : L'Allemagne, l'Argentine, la Chine, l'Égypte, l'Irak, la Libye, Palestine, la Serbie, le Sri-Lanka, la Thaïlande et les États-Unis [1].

Plusieurs facteurs susceptibles de jouer un rôle important dans l'explication de cette augmentation notamment, une amélioration des méthodes de comptage, une amélioration du diagnostic de la SEP [5], une amélioration également du traitement et du soutien de la SEP [12]. Par conséquent, l'espérance de vie des patients atteints de la SEP s'est améliorée, ainsi que la croissance démographique mondiale qui a augmenté de 9 % depuis 2013 [1].

Tableau VII: Prévalence de la sclérose en plaques pour 100 000 habitants par région du monde en 2013 et 2020 [12]

	Nombre de pays inclus ^a	Prévalence pour 100 000 habitants en 2013 [IC 95 %]	Prévalence pour 100 000 habitants en 2020 [IC 95 %]	Augmentation ; Absolue (%)
Global	81	29.26 [29.21, 29.30]	43.95 [43.90, 44.01]	14.69 (50 %)
Europe	35	108.25 [108.01, 108.49]	142.81 [142.53, 143.08]	34.56 (32 %)
Amériques	15	62.89 [62.72, 63.05]	117.49 [117.27, 117.71]	54.6 (87 %)
Méditerranée orientale	14	23.91 [23.77, 24.04]	33.00 [32.85, 33.15]	9.09 (38 %)
Asie du sud-est	4	5.44 [5.41, 5.48]	8.62 [8.58, 8.66]	3.18 (58 %)
Afrique	6	5.52 [5.41, 5.62]	8.76 [8.64, 8.89]	3.24 (59 %)
Pacifique occidentale	7	3.64 [3.61, 3.67]	4.79 [4.75, 4.82]	1.15 (32 %)
IC : intervalles de confiance a: seuls les pays fournissant des données pour les éditions 2013 et 2020 de l'atlas de la sep sont inclus dans l'analyse.				

L'Afrique du Nord n'a pas été épargnée par cette hausse des cas de SEP. En effet, cette région est passée d'une zone de faible prévalence à une zone de moyenne, voire haute prévalence en une quarantaine d'années [1], [4], [8]. En Tunisie, les premiers rapports ont indiqué des taux de prévalence de 3,34 pour 100 000 habitants en 1977 [13]. Mais, d'après l'étude de Ammar et al. Concernant les patients suivis pour SEP à Tunis entre 1974 et 2000, la prévalence corrigée était estimée à 20,1 par 100 000 [14]. En Algérie, la prévalence de la SEP

était de 10 pour 100 000 en 1984 [15]. Actuellement, elle atteint environ 40 pour 100 000 dans certaines régions (41,5 pour 100 000 à Tlemcen et 39,5 pour 100 000 à Blida) la classant dans une zone de haute prévalence de la maladie [16], [17]. En Libye, une seule étude publiée en 1985 a rapporté une prévalence de l'ordre de 5,9 pour 100 000 [18]. Quant au Maroc, il a été classé parmi les pays de moyenne prévalence avec 17/100 000 habitants en 2010 par Ron Milo et Esther Kahana [19]. Aujourd'hui, il garde le même classement mais avec une fréquence de 20 pour 100 000 [1,20].

Plusieurs études ont montré que la prévalence de la SEP est liée à la latitude [21], les personnes vivant dans des pays proches de l'équateur étant moins exposées à la SEP, tandis que celles vivant dans des pays à latitudes plus élevées (plus proches des pôles nord/sud) sont plus exposées. Cet effet de latitude s'observe également au sein de nombreux pays. Par exemple, en Australie [22], les personnes vivant en Tasmanie (la plus éloignée de l'équateur) ont presque deux fois plus de risques de développer la SEP que celles vivant dans l'État du Queensland, au nord du pays. (139 pour 100 000 personnes en Tasmanie contre 75 pour 100 000 dans le Queensland). La même chose pour la France où la sclérose en plaques est plus représentée dans le nord que dans le sud-ouest. Toutefois, dans une même zone géographique où la latitude et le climat sont à peu près identiques, les fréquences de la SEP peuvent présenter des différences significatives.

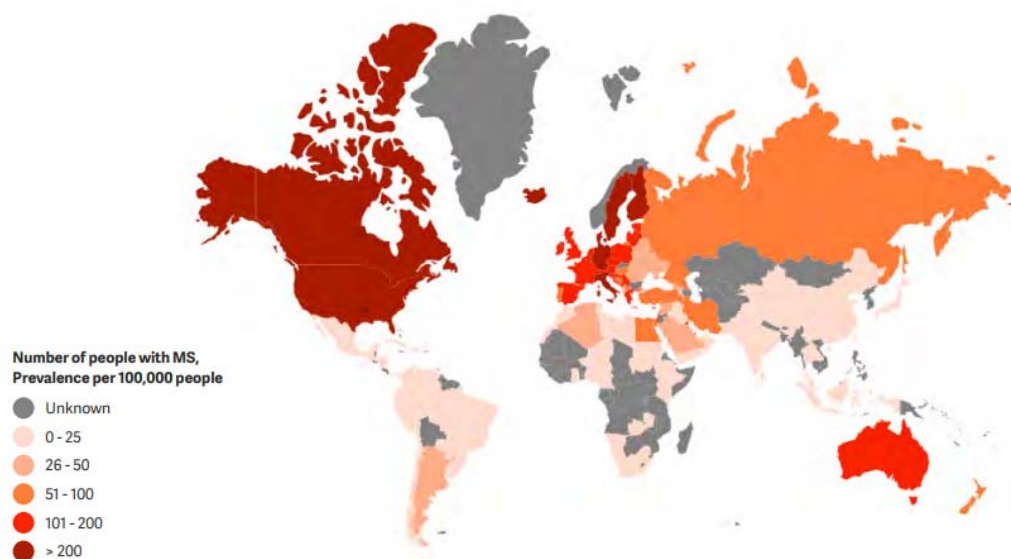


Figure 23 : Nombre de personnes atteintes de la SEP – prévalence pour 100 000 personnes.

Notre étude, étant une série hospitalière, elle ne reflète pas l'incidence réelle de la SEP dans la population générale marocaine. Le nombre de malades atteints est probablement sous-estimé, beaucoup sont en dehors du système de santé, d'autres sont pris en charge par les différents pôles hospitaliers et le secteur privé. La création d'un registre national des malades atteints de SEP permettra d'affiner l'épidémiologie sur le territoire national.

2. Répartition selon l'âge :

2.1. Age de début des symptômes :

62,3 % de nos patients avaient un âge de début de la maladie compris entre 20 et 40 ans. Nos résultats avoisinent ceux de M. kamli Abderrahim qui avait trouvé les mêmes valeurs représentant 69,44 % de sa série lors de son étude de thèse en 2009, ainsi que les résultats de Diankanagbè CAMARA où elles représentaient 57,85 % en 2017 [23]. Ces résultats sont superposables aux données de la littérature : entre 20 et 40 ans dans plus de 70 % des cas selon Vermersch (2011) [24]. Contrairement à certaines études menées au Maghreb, les études rapportent des résultats très hétérogènes, difficilement comparables, avec un âge de début variant de 23 à 40 ans, 23 ans pour Al Zemmouri au Maroc [25], 28 ans \pm 8 pour Ait Benhaddou et al [26], 31,2 ans pour Ben Hamida en Tunisie [13], 29,01 ans pour Bedrane en Algérie [16] et 24 ans pour Draï en Algérie également [17].

Tableau VIII: Comparaison de l'âge de début avec la littérature.

Pays	Année	Auteur	Age moyen de début (années)
Maroc	1980	Al Zemmouri, et al (N=70)	23
	2011	Ait Benhaddou et al	28 ± 8
		Belkheribchia et al	29,6
	2012	Abbad et al (N=186)	32,1
	2014	S. Laajouri et Al (N=70)	29,69 ± 9,24
	2017	Camara et al (N=121)	30,31 ± 11,72
	2022	Notre série	31,4 ± 10
Tunisie	1977	Ben Hamida (N=100)	31,2
	2006	Ammar et coll (N=372)	32,4 ± 10,1
	2011	Gouider et al	30,2 ± 9
Algérie	2005	Drai et al (N=806)	28,5 ± 8,8
	2013	Bedrane -Barka Zahira (N=202)	29.23 ± 7.55
Liban	2008	Yamout et al (N=202)	30,2 ± 10,2
Jordanie	2006	Al Salem et al (N=224)	29.3 ± 9,6
Iran	2010	Sahraian et al (N=8146)	27.24 ± 8,32
Emirat arabes	2011	Inshasi et al (N=158)	26.66 ± 6.6
Arabie saoudite	2009	Al Deeb (N=150)	30
	2022	Al Harbi et al (N=100)	35
France	2007	Debouverie (N=2871)	29,9±9,8
		Jeannin et al (N=76)	29,5
Angleterre	2006	Tremlett et al (N=2319)	30,6 ± 10,0

Nous avons constaté que 7 % de nos patients avait un début pédiatrique, l'âge moyen de ces patients était de 13,5 ans avec un sex-ratio F/H de 2,12. Ces chiffres rejoignent la littérature puisque la SEP pédiatrique reste une maladie rare qui représente entre 3 et 10 % de tous les SEP diagnostiquées. Son incidence varie selon les pays et est estimée entre 0,66 et

1,66/100 000 enfants de moins de 16 ou 18 ans [27–31]. Selon une cohorte Kidbiosep, ils ont observé une fréquence de 30–35 nouveaux cas chaque année en France [32].

2.2. Age au moment du diagnostic :

La SEP est une maladie du sujet jeune, l'âge moyen au moment du diagnostic dans notre série est de 34.6 ± 10.5 , de 49,9 ans en France selon Vukusic (2007) (résultat fondé sur la base de données informatisée du système d'assurance maladie des agriculteurs nationaux) [35] et de 43 ans $\pm 10,9$ en Italie (2011) [34]. Vers 30 ans selon Confavreux (1980) [33]. 34,5 ans selon Bernet–Bernady (2000) [36] et 30,7 ans selon Coustans (2000) [37].

Tableau IX: Tableau comparatif des âges moyens du diagnostic selon différentes séries.

Pays	Année	Auteur	Age moyen du Diagnostic
France	1980	Confavreux et Al	30 ans
	2000	Bernet–Bernady et Al (N=199)	34,5 ans
		Coustans et Al (N=243)	30,7 ans
Tunésie	2006	Ammar et Al (N=372)	38,9 ans
Maroc	2012	Abbad et Al (N=186)	38,8 ans
	2014	Laajouri et Al (N=70)	32,71 ans
	2022	Notre série	34,6 ans

2.3. Le délai de diagnostic :

C'est le délai qui sépare les premiers signes de la maladie et la prise en charge hospitalière. Il est souvent reconnu comme facteur pronostic. C'est un paramètre qui dépend de la qualité du système médical mais aussi des facteurs culturels et socio-économiques en place.

Au Maghreb, Ben Hamida retrouve un délai de 4,5 ans [13]. Ce délai est de l'ordre de 3 ans pour notre population. Ce qui peut être expliqué par un niveau socio-économique bas et le taux insuffisant de couverture sociale ainsi que les difficultés d'accès au médecin spécialiste neurologue. (38.5 % de nos patients n'avaient pas une couverture sociale).

3. Répartition selon le sexe :

La répartition de nos patients selon le sexe met en évidence une nette prédominance féminine avec 72 % de femmes contre 28 % d'hommes ce qui correspond à une sex-ratio de 2,6. Cette prédominance du sexe féminin est retrouvée dans la littérature : Aux états unis, la sex-ratio est de 2.8 selon une étude faite par Mitchell T. Wallin et Al [9], dans une série française (n=200), la sex-ratio était de 2,3 [36]. En Maghreb, elle est comprise entre 1 et 3 [38], 1,8 pour Draï [17], 1,87 pour Bedrane en Algérie [16], et 1,7 pour Laajouri au Maroc en 2014 [20]. Le même résultat est remarqué dans les études faites sur la population maghrébine vivant en France [39, 40]

L'atteinte fréquente du sexe féminin, confirme l'hypothèse d'une prédisposition génétique associée à un facteur environnemental favorisant ainsi la survenue de la SEP. Les hormones sexuelles semblent jouer au sein du SNC un rôle trophique, immunomodulateur, voire neurotransmetteur. Ainsi, les interactions entre le système immunitaire, les hormones sexuelles et le système nerveux central semblent certaines. De plus, il semble que l'intensité de la réponse immunitaire soit plus marquée chez les femmes que chez les hommes, ce qui explique la plus grande fréquence des maladies auto immunes dans le sexe féminin [41].

Tableau X: Comparaison de sex-ratio avec les données de la littérature :

Pays	Année	Auteur	Sex-ratio (F/H)
Maroc	1980	Al Zemmouri, et al (N=70)	1
	2011	Ait Benhaddou et al	2,1
		Belkheribchia et al	2
	2012	Abbad et al (N=186)	2,3
	2014	S. Laajouri et Al (N=70)	1,7
	2017	Camara et al (N=121)	1,9
	2022	Notre série	2,6
Tunisie	2006	Ammar et coll (N=372)	1,49
	2011	Gouider et al	2
Algérie	2005	Drai et al	1,8
	2012	Drai et al (N=806)	1,9
	2013	Bedrane -Barka Zahira (N=202)	1,87
Liban	2008	Yamout et al (N=202)	1,8
Jordanie	2006	Al Salem et al (N=224)	2,5
Iran	2010	Sahraian et al (N=8146)	3,12
Emirat arabes	2011	Inshasi et al (N=158)	2.85
Arabie saoudite	2009	Al Deeb (N=150)	2
Qatar	2012	Deleu et al (N=154)	1,3
France	2000	Bernet-Bernady (N=199)	2
	2007	Debouverie (N=2871)	1,9
		Jeannin et al (N=76)	1,6

Concernant la population pédiatrique, la première étude publiée sur le sexe dans la SEP a objectivé une tendance de la maladie à se présenter avec une sex-ratio égale à 1 avant l'âge de 12 ans, et d'une prépondérance féminine par la suite atteignant 2 femmes /1 hommes [42]. Au cours des dernières années, cette tendance a été observée par le Groupe d'étude KIDSEP, avec un rapport femmes-hommes de 1,2/1 chez les patients de moins de 10 ans, qui augmente à 1,8/1 après l'âge de 10 ans [43].

Toutefois, dans un rapport par le Groupe d'étude neurologique KIDMUS, il y a déjà une prépondérance féminine dans près de 70 % pour les patients âgés de moins de 12 ans, contre près de 75 % pour ceux âgés de plus de 12 ans [44].

Actuellement, il est prouvé mondialement que la SEP est plus fréquente chez la femme que chez l'homme [45]. Cependant, au cours des 100 dernières années, le sex-ratio femme /homme a nettement augmenté [46], suggérant ainsi une augmentation significative de la SEP chez la femme. Ainsi, les femmes sont plus susceptibles que les hommes de développer la maladie après un seul épisode de névrite optique.

II. Profil clinique :

1. Les antécédents :

Dans notre série, la notion de tabagisme est la plus évoquée parmi les antécédents de nos patients, elle représente 12 % de notre échantillon.

La première grande étude épidémiologique, qui a examiné l'incidence de la SEP et du tabagisme dans deux cohortes de plus de 100 000 femmes américaines dans le cadre de la Nurses' Health Study (NHS) et de la NHS II en 2001, a montré que l'incidence de la SEP était 1,6 fois plus élevée chez les fumeuses actives que chez les non-fumeuses [47].

Une méta-analyse rétrospective plus récente a révélé un risque accru de 1,51 de développer une SEP chez les fumeurs par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé [48]. D'autres études ont démontré que le fait de continuer à fumer est associé à une accélération de l'évolution vers une SEP progressive secondaire [49], et que le tabagisme régulier est également associé à une maladie plus grave et à une progression plus rapide vers l'invalidité [50].

Il est intéressant de noter que, contrairement aux autres facteurs de risque de la SEP, le tabagisme augmente le risque de SEP indépendamment de l'âge d'exposition, la durée et l'intensité du tabagisme contribuant indépendamment à l'augmentation du risque de SEP [51, 52].

Les antécédents infectieux sont les plus fréquents parmi les antécédents médicaux dans notre série, ils représentent 7,3 % des cas. Les agents infectieux, en particulier les virus, sont souvent mis en cause pour leur rôle dans le développement de la SEP, en partie parce que les études sur la migration ont suggéré la présence d'un facteur environnemental précoce. Les virus de la rougeole, de la rubéole, des oreillons et de la varicelle sont des infections courantes de l'enfance et ont donc été largement étudiés. Pourtant, malgré des résultats controversés, aucune étude n'a réellement démontré l'implication possible de ces différents virus dans la maladie de la SEP, et l'EBV reste particulièrement intéressant. L'infection latente prolongée par ce virus implique les lymphocytes B et touche 90 % de la population adulte. L'infection est souvent bénigne chez l'enfant, mais les symptômes peuvent être plus sévères en cas de primo-infection chez l'adulte avec le développement d'une mononucléose infectieuse [53].

Quant à la vitamine D, nous avons observé un taux bas chez tous nos patients qui ont bénéficié d'un dépistage. D'ailleurs, plusieurs arguments indirects plaident en faveur d'un rôle de la vitamine D dans la physiopathologie de la SEP [53] : La prévalence de la SEP augmente avec la latitude en s'éloignant de l'équateur, et donc elle est inversement corrélée à la durée et à l'intensité des UVB. En revanche, la prévalence de la maladie est plus faible chez les personnes vivant dans des régions de hautes latitudes et consommant des poissons gras riches en Vitamine D [54]. En fait, de nombreuses études ont examiné les taux et les apports en vitamine D chez les patients atteints de SEP et ont révélé qu'un faible taux sérique de $1,25(\text{OH})_2$ est corrélé à un risque accru de développer une SEP et vice versa [55–58].

Les mécanismes d'action exacts de la vitamine D sont encore inconnus. Cependant, après une supplémentation, une augmentation du nombre de cellules T CD4^+ IL-10^+ a été observée chez 14 patients atteints d'une SEP récurrente-rémittente [59], tandis que la fréquence des cellules T naturelles (nTregs) est restée inchangée. Néanmoins, une association positive a été trouvée entre les niveaux sanguins de $1,25(\text{OH})_2$ et la capacité de suppression des nTregs

[60]. Compte tenu de l'incidence élevée de la carence ou de l'insuffisance en vitamine D due au manque d'exposition au soleil, il semble raisonnable de penser qu'une supplémentation systématique dans la population générale pourrait réduire le risque de SEP [54].

Nous n'avons retrouvé que 5 antécédents familiaux de SEP dans notre série, soit 13,5 % des tous les antécédents familiaux. Ces données rejoignent la littérature où les cas de SEP familiaux varient de 2 à 20 % [61]. Nos résultats restent supérieurs à celle de l'étude algérienne où la forme familiale était présente dans 2,4 % [15], et celle de Berdane où une histoire familiale de SEP était rencontrée dans 9,6 % [16]. De même, pour une série libanaise 5 % [62] ainsi qu'une étude jordanienne 9,6 % [63]. Cependant, notre taux reste faible par rapport à celui des études de méthodologie où le nombre de patients ayant une histoire familiale de SEP était de 22,5 % au Canada [64], 20 % en Arabie saoudite [65] de 19 % en Angleterre [66]. Bien que la sclérose en plaques ne soit pas une maladie héréditaire (transmise directement du parent à l'enfant), le risque de SEP est plus élevé chez les enfants ou au sein de la fratrie d'une personne atteinte de SEP que dans la population en générale. Ce schéma héréditaire laisse supposer que des facteurs de risque génétiques sont impliqués dans la détermination du risque de SEP. En fait, plus de 100 variations génétiques – dont un grand nombre sont liées à la régulation du système immunitaire – ont été associées au risque de SEP, à la suite d'analyses de l'ADN de personnes atteintes de SEP et de sujets témoins semblables, en bonne santé. Toutefois, ces variations génétiques ne représentent qu'une partie des facteurs génétiques de la SEP, qui demeurent largement inconnus.

2. Symptômes révélateurs :

Dans notre série, les troubles moteurs constituaient le mode d'entrée le plus fréquent (74,3 %), suivis des troubles sensitifs (50,6 %), et des troubles visuels (48,3 %). L'atteinte cérébelleuse étaient retrouvés chez 50 % des cas, ainsi que les troubles sphinctériens chez 36,6 % des cas.

Ce profil est semblable à certaines autres études où le déficit moteur était considéré comme le symptôme révélateur le plus fréquent et le déficit sensitif étant au second plan. Comme le cas dans les séries de Belkhibchia et al (2011), et Abbad et al [67] au Maroc, bedrane

et al en Algérie [16], Ammar et al en Tunisie [14], Inshasi et al en Emirats arabes, El Salem en Jordanie, Sekkat en France, et Lee en Asie. (Tableau XI)

Quant à l'atteinte cérébelleuse, ses troubles sont très fréquemment associés à un stade évolué de la maladie [68]. L'analyse de leur fréquence est rendue difficile car de nombreuses séries ne les distinguent pas de l'ensemble des troubles moteurs ou des troubles vestibulaires. Il est du reste difficile d'apprécier l'étendue de l'atteinte cérébelleuse chez les patients très déficitaires.

Ainsi, les troubles visuels étaient présents chez 48,3 % de nos patients. En effet, il était rapporté dans la littérature que les problèmes oculaires sont relativement fréquents chez les personnes atteintes de SEP [69]. Selon Graves et al, un quart des patients atteints de SEP souffrent d'un problème visuel diagnostiqué cliniquement. Les symptômes les plus courants comprennent une vision floue, une diplopie, une oscillopsie, une perte de stéréopsie et une fatigue de lecture, et la convergence reste généralement intacte [70]. De même, une étude faite par Al Harbi en Arabie saoudite [65], a montré que plus de la moitié des patients atteints de SEP ont été détectés avec une vision floue. Dans une étude similaire menée par Balcer et al [71], il a été signalé que les changements de la vision dans la SEP sont reconnaissables lorsqu'ils sont symptomatiques. Par conséquent, il peut y avoir une grande variété de problèmes visuels causés par la SEP, que les personnes peuvent négliger et qui restent inconnues.

Longtemps sous-estimé. Les troubles vésico-sphinctériens sont extrêmement polymorphes Ils sont en général associés à la première poussée de SEP dans 2 à 10 % des cas, voire 34 % [72]. Ainsi, dans 2-6 % des cas, ils peuvent représenter le premier signe de la maladie neurologique, qui sera par la suite diagnostiquée sur l'apparition et l'évolution d'autres signes neurologiques [72]. Les troubles vésico-sphinctériens sont actuellement reconnus comme l'une des causes les plus importantes d'handicap dans la SEP. Dans la littérature, ces taux sont très variables et peuvent toucher jusqu'à 89,6 % des patients [73]. En ce qui nous concerne, 36,6 % de nos patients avaient des troubles sphinctériens.

Tableau XI: Comparaison des symptômes révélateurs entre les différentes séries.

	Déficit moteur	Troubles sensitifs	Atteinte cérébelleuse	Troubles visuels	Troubles sphinctériens
Maroc Belkhibchia et al (2011)	51,4 %	38,1 %	43,7 %	20,7 %	-
Maroc Abbad (2012)	64,6 %	57,1 %	28 %	28,8 %	-
Maroc Laajouri et al (2014)	40 %	57,1 %	20 %	22,9 %	14,3 %
Algerie Draï et al (2012)	-	23 %	10 %	28,7 %	-
Algérie Bedrane (2013)	53,4 %	46,5 %	25,7 %	18,3 %	-
Tunisie Ammar et al (2006)	53,5 %	42,7 %	-	32,8 %	-
Liban Yamout et al (2008)	33,9 %	42,5 %	46,2 %	29,6 %	-
Emirats arabes Inshasi et al (2011)	72,78 %	48,41 %	-	-	-
Arabie Saoudite Alharbi A. (2022)	65 %	80 %	-	47 %	37 %
Jordanie El salem(2006)	36,9 %	14,2 %	25 %	18,8 %	-
France Jeannin et al (2007)	-	10,1 %	56 %	-	-
France Sekkat (2012)	39,1 %	36,8 %	19,6 %	19,5 %	-
Canada Kremenchutzky (2006)	33 %	36 %	15 %	22 %	-
Asie Lee (2006)	45 %	9 %	11,3 %	29,6 %	-
Tremlett et al (2006)	17,4 %	40,7 %	16,8 %	18,5 %	-
Maroc : Notre série	74.3 %	50.6 %	50 %	48.3 %	36.6 %

D'autres symptômes ont été signalés lors de notre étude à savoir :

Les céphalées : en effet, une étude a rapporté que les céphalées et la SEP étaient toutes les deux associées à des altérations fonctionnelles ou structurelles du tronc cérébral et du cortex [74].

Les troubles anxiodépressifs sont très fréquents au cours de la SEP, de 25 à 55 % des cas selon les séries [68]. Deux conceptions se sont heurtées. La première considère la dépression comme un symptôme réactionnel. L'autre estime que la dépression fait partie de la maladie. Plusieurs arguments vont dans ce sens : l'apparition des troubles dépressifs avant les troubles

neurologiques, l'existence d'une relation de la dépression avec l'activité de la maladie mais pas avec le niveau d'handicap, et d'une corrélation entre troubles affectifs et certaines données d'imagerie. Une étiologie multifactorielle de la dépression associée à la SEP est cependant probable [68].

Les troubles cognitifs : étant donné que de nombreuses études ont montré que les troubles cognitifs sont fréquents, atteignant suivant les études de 40 à 70 % des cas [68]. Ces troubles intéressent l'attention, la mémoire, le raisonnement, le maniement des concepts, l'abstraction, la vitesse de traitement de l'information, les fonctions visuo-spatiales et le transfert interhémisphérique. On note une grande variabilité interindividuelle concernant le type et la sévérité de l'atteinte cognitive. L'atteinte cognitive dans la SEP est prédictive d'un mauvais pronostic et de la mortalité [75].

En dehors du tremblement, les mouvements anormaux sont rares au cours de la SEP, Certains patients peuvent présenter une dystonie paroxystique, souvent hémi-corporelle, pouvant révéler la maladie. Il existe une centaine d'observations publiées avec une sémiologie clinique relativement stéréotypée mais avec certaines différences évolutives [76]. Dans notre série, 4 patients avaient une dystonie paroxystique (1,1 %), ce qui rejoint des études qui se sont intéressées à la dystonie paroxystique et à sa fréquence dans la SEP. Sur une période de 10 ans, 10 cas (0,4 %) sur 2500 patients ont été rapportés dans une étude [77], tandis qu'une autre a rapporté 12 cas (1,6 %) sur 733 patients [78], et une cohorte algérienne de 289 patients ayant reçu un diagnostic de SEP, l'apparition de dystonie paroxystique a été observée dans huit cas (2,76 %) [79].

Le phénomène d'Uhthoff était présent chez 14,2 % de nos patients. McAlpine et Compston en 1952 ont constaté qu'un tiers des patients ont présenté une aggravation des signes neurologiques après l'exercice physique [80]. La prévalence de ce phénomène varie entre 33 et 50 % selon les auteurs [81]. Le phénomène d'Uhthoff est attribué à un bloc de conduction transitoire, réversible des fibres nerveuses démyélinisées. La démyélinisation est responsable d'une réorganisation des canaux sodiques, favorisée soit par une diminution du facteur de sécurité sensible à la chaleur, soit par la libération de substances solubles bloquantes (cytokines, oxyde nitrique) [82].

3. Les regroupements syndromiques :

Les manifestations cliniques de nos patients étaient prédominées par le syndrome pyramidal (83,2 %). En effet, l'atteinte pyramidale est très fréquente au cours de la sclérose en plaques. À un moment ou un autre de l'évolution, plus de 80 % des patients présentent une atteinte pyramidale [68]. Quant au syndrome cérébelleux, – qui vient en 2^{ème} lieu avec un pourcentage de 42.7 % – il est considéré comme un élément de mauvais pronostic en termes de prédiction du handicap à long terme. Son taux élevé dans notre série peut s'expliquer par le retard de consultation de nos patients [83].

Le syndrome médullaire est retrouvé dans 12 % des cas. L'absence de choc spinal, la présence de symptômes sensitifs initiaux et l'absence d'atteinte sphinctérienne sévère sont en faveur d'une myélite partielle aiguë dans le cadre d'une SEP [84]. Le signe de Lhermitte fait partie des signes cliniques de myélite évocateurs de SEP, même s'il n'est pas spécifique à cette pathologie [85]. Comme décrit précédemment, il existe le plus souvent une atteinte sensitive incomplète à la phase initiale de la myélite, et le patient présente fréquemment des paresthésies ou une atteinte proprioceptive [84].

La névrite optique rétrobulbaire (NORB) représente environ 20 % des manifestations inaugurales de la sclérose en plaques [86]. Par exemple, dans la cohorte lorraine du réseau lorrain pour la prise en charge de la sclérose en plaques (LORSEP) [87], 554 patients sur 2 871 (19 %) ont eu, comme manifestation inaugurale de leur maladie, une névrite optique. De plus, l'étude ONTT [88], qui portait sur 389 patients suivis pendant 15 ans, a montré que la probabilité cumulée de déclarer une SEP 15 ans après le début de la névrite optique est de 50 %, avec un risque plus élevé les 5 premières années.

4. Formes cliniques :

Le consensus de 1996 [89] sur les différentes formes évolutives de la SEP décrivait quatre phénotypes : la forme récurrente rémittente, la forme secondairement progressive, la forme primaire progressive et la forme progressive avec poussées. En 2011, le comité consultatif de la NMSS a commencé à réexaminer ses définitions de 1996 et a publié une nouvelle classification avec nouvelles définitions en 2014 (Annexe 5) où trois des quatre formes

ont été retenues [20] : la forme rémittente récurrente, qui est la forme la plus fréquente de notre série et représente 74.3 % des cas, la forme d'emblée progressive qui représente 16.2 % de nos patients, et la forme secondairement progressive qui ne représente que 9.5 % des cas de notre étude.

La proportion des formes RR dans notre échantillonnage rejoint les autres séries, où la fréquence de cette forme est située entre 60 et 89 % [33, 36, 90]. Cette différence entre les proportions des formes RR pourrait être liée à une méthodologie différente ainsi qu'une durée de suivi différente entre les études, considérant que l'allongement de la durée de suivi augmenterait la proportion des formes SP, puisque certains auteurs considèrent que les formes secondairement progressives sont simplement des « formes rémittentes ayant eu le temps de vieillir » et que « presque tous les malades sont destinés à connaître la progression un jour » [91].

Environ 10 à 20 % des patients débutent leur SEP par une évolution progressive d'emblée. Certains auteurs dénombrent 18,7 % de formes purement progressives, mais également 14,8 % de formes progressives avec des poussées surajoutées, ce qui porte le total de formes primitives progressives à 33,5 % [68]. Par ailleurs, si l'évaluation prend en compte uniquement les patients vus précocement, le pourcentage de formes progressives diminue de manière importante. Ceci peut s'expliquer par un retard de consultation, de prise en charge par rapport aux formes évoluant par poussées ainsi que par le délai évolutif nécessaire pour confirmer le diagnostic de SEP.

Au Maghreb, en dehors de l'étude de Draï menée en Algérie, les travaux réalisés retrouvent près de 50 % de formes PP (50 % pour Ben Hamida au Tunisie, 42,3 % pour Al Zemmouri) [13, 25]. Ces résultats montrent que la SEP maghrébine se caractérise par une forte proportion des formes PP. Mais dans certains cas, certains symptômes anciens spontanément résolutifs ne sont jamais rapportés, et au lieu de retenir une forme SP, les patients sont classés PP.

Une grande majorité des patients ayant une évolution initiale rémittente évoluent secondairement sur un mode progressif : 50 % dans les 10 ans, 70 % dans les 20 ans et jusqu'à

90 à 95 % durant leur vie selon les séries. L'évolution progressive est en général définie par une progression confirmée du handicap au-delà de 6 mois en dehors de toute poussée. Cette phase fait habituellement suite à la phase de poussées avec séquelles mais débute parfois alors que le patient ne gardait aucune séquelle objective des poussées antérieures. Le passage à la phase progressive survient en moyenne après 7 ans d'évolution rémittente vers l'âge de 39 ans en moyenne [77].

Dans notre série, les données rejoignent celles de la littérature : le taux de SEP SP est de 9,5 %.

Tableau XII: Comparaison de la fréquence des formes cliniques entre les séries :

Pays	Auteur	SEP-RR (%)	SEP- SP (%)	SEP- PP (%)
Maroc	Al zemmouri et al (1980)	40	7,1	42,8
	Ait benhaddou et al (2011)	61,3	18,2	12,5
	Belkhibchia et al (2011)	62,4	18,4	19,4
	Abbad et al (2012)	53,7	10,2	32,3
	S. Laajouri et al (2014)	80	7,1	11,4
	Notre série	74.3	9.5	16.2
Algérie	Chaouch (1984)	65	18	17
	Drai (2005)	70	20	10
	Berdane (2013)	76,8	18,8	7,4
Tunisie	Benhamida(1977)	50		50
	Gouider et coll(2011)	72	13	13
Iraq	Al araji (2005)	66,3	18,7	15
Liban	Yamout et al (2008)	87,1		7,9
France	Debouverie (2007)	84,4		15,6
	jeannin et al (2007)	61,8	18,4	17,1
Angleterre	Tremlett et coll (2006)	87,6		12,4

5. Score EDSS :

L'Expanded Disability Status Score (EDSS) est l'échelle la plus communément utilisée pour évaluer l'incapacité dans la sclérose en plaques (SEP). Cette échelle graduée de 0 à 10 avec des paliers de 0,5 point (Annexe 3). Les niveaux les plus faibles sont déterminés par la combinaison des scores fonctionnels obtenus par la cotation de 7 fonctions neurologiques (Annexe 4) : pyramidale, cérébelleuse, sensitive, visuelle, sphinctérienne, tronc cérébral, et cognitive [92].

Les grades 0 à 3,5, sont ainsi déterminés par la combinaison des scores fonctionnels. A ce stade l'EDSS est une échelle composite de déficiences. Les scores 4 à 7,5 sont déterminés par l'autonomie à la marche et constitue alors une échelle d'incapacité. Entre 8 et 8,5, les patients n'étant plus ambulatoires, c'est la motricité des membres supérieurs qui rentre en ligne de compte et entre 9 et 9,5 les fonctions bulbaires sont prises en compte. Sa très large utilisation tient probablement à une bonne validité de contenu combinant à la fois déficiences et incapacité [92].

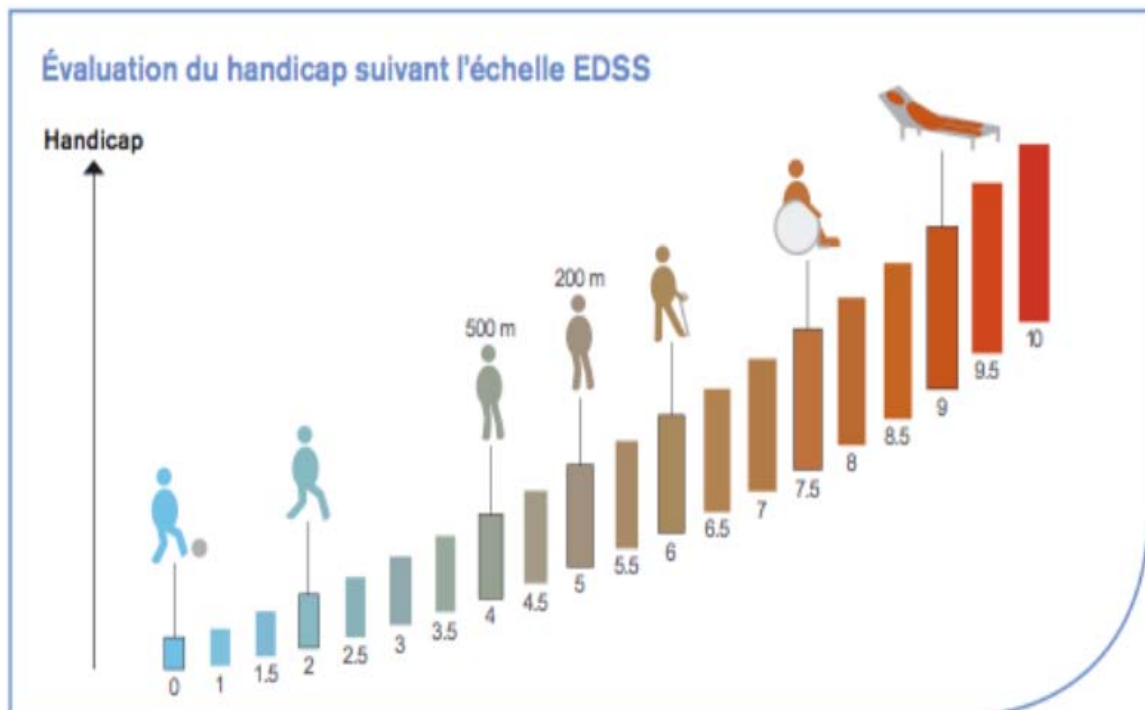


Figure 24: Evaluation du handicap suivant l'échelle EDSS.

Dans notre série, La moyenne de l'EDSS était 3,7 avec des valeurs extrêmes allant de 0 à 9.

III. Profil paraclinique :

1. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

C'est l'examen de première intention dans les suspicions de SEP. C'est de loin l'examen le plus sensible et le plus prédictif. Il peut remplacer les résultats cliniques dans la détermination de la dissémination dans l'espace (DIS) ou de la dissémination dans le temps (DIT) chez les patients présentant un syndrome typique cliniquement isolé [93].

MAGNIMS et le Consortium des centres de sclérose en plaques ont récemment proposé des protocoles d'IRM standardisés pour le processus de diagnostic, pour déterminer le pronostic et pour le suivi [94,95]. Le groupe d'experts a recommandé que l'IRM cérébrale soit réalisée chez tous les patients chez qui un diagnostic de sclérose en plaques est suspecté, tout en reconnaissant que cela peut parfois ne pas être possible en raison de la disponibilité, du coût ou d'une contre-indication de cet examen. Il y a eu un accord général sur le fait que malgré que l'IRM de la colonne vertébrale ne soit pas obligatoire dans tous les cas, elle est conseillée lorsque la présentation suggère une localisation de la moelle épinière, une évolution progressive primaire, ou lorsqu'on considère la sclérose en plaques dans une population dans laquelle la maladie est moins fréquente (par exemple, les personnes âgées ou les populations non blanches), ou encore lorsque des données supplémentaires sont nécessaires pour augmenter la confiance diagnostique (par exemple, lorsque les résultats de l'IRM cérébrale remplissent tout juste les critères du DIS) [94,95].

L'IRM de la colonne vertébrale semble moins utile dans le diagnostic de la sclérose en plaques chez les enfants que chez les adultes. Ainsi, Plusieurs études IRM ont été menées pour définir les critères de diagnostic du SEP pédiatrique. La présence d'au moins une lésion périventriculaire et/ou d'une lésion en hyposignal T1 ou l'absence de lésions diffuses bilatérales lors de la première attaque est beaucoup plus évocatrice d'une SEP pédiatrique. Les critères révisés de MacDonald révisés peuvent être appliqués aux enfants, mais avec prudence chez les enfants de moins de 12 ans étant donné leur faible spécificité et sensibilité. Il est intéressant de noter que la charge lésionnelle en T2 semble plus élevée chez les enfants que chez les adultes

au moment de l'apparition de la maladie. En outre, l'atrophie cérébrale peut être présente dès le tout début de la maladie, touchant même la substance grise profonde [96].

Dans notre série, 96 % de nos patients ont bénéficié d'une IRM du névraxe au moment du diagnostic, 4 % restants en ont bénéficié durant leur suivi. Elles se sont révélées toutes anormales.

2. Etude du liquide céphalorachidien (LCR) :

La mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobine constitue une étape clé dans le diagnostic de SEP, Cette recherche constitue une aide indiscutable au diagnostic de sclérose en plaques, justifiant son intégration aux critères de McDonald (annexe 2), révisés en 2017 [97].

Le LCR est caractérisé d'inflammatoire lorsque des BOC sont présentes dans le LCR et absentes dans le sérum. Elle repose sur une analyse quantitative et qualitative du LCR et du sérum, prélevés simultanément en associant un dosage des protéines et la recherche de BOC qui seraient uniquement présentes dans le LCR, détecté par iso électrofocalisation ou par l'augmentation de l'index IgG (rapport des quotients IgG LCR/sérum sur albumine LCR/sérum $> 0,7$) qui témoigne de la synthèse intrathécale d'IgG.

En l'absence d'un processus pathologique, il n'y a pas de synthèse intrathécale d'immunoglobine, la faible concentration d'immunoglobine dans le LCR (20-40 mg/L) est exclusivement d'origine plasmatique.

Dans notre série, L'immunoélectrophorèse des protéines de LCR a été faite chez 260 patients, soit 72,6 % des cas. Parmi eux, 104 avaient une synthèse intrathécale soit 40 % des cas.

3. Potentiels évoqués :

Les potentiels évoqués sont considérés comme outils diagnostiques mineurs de la classification de McDonald. Cependant, ils permettent d'apporter des arguments essentiels en faveur de la dissémination spatiale, ce qui est indispensable pour un diagnostic fiable et précoce.

Les potentiels évoqués visuels (PEV) ont été réalisés chez 134 patients soit 37,4 %. Dans 83,6 % des cas, un allongement des latences P100 a été trouvé, ce qui correspond aux valeurs retrouvées dans la littérature, 67 % selon Hess et Ravnborg, 70 % selon Rossini, 75,6 % selon ghariani, 78 % selon khellouf, 83,3 % selon Laajouri, et 85 % selon Schumacher [98 – 103].

Les potentiels évoqués auditifs (PEA) ont été réalisés chez 12 patients soit un pourcentage de 3,4 %, dont 66,7 % des résultats étaient anormales, pour des valeurs retrouvées dans la littérature de 77,5 % selon laajouri, 65 % selon Schumacher, 35,7 % pour Rossini, 38 % Pour Versino, 39 % pour Hess, 42 % pour Ravnborg [20, 98 – 101, 104]. Le rendement des PEA est estimé faible, et leur apport diagnostique n'a pas été retenu par la conférence de consensus de 2001 [105].

IV. Profil thérapeutique :

1. Traitement de la poussée :

1.1. Corticothérapie :

La corticothérapie à forte dose par voie intraveineuse présentait le traitement de référence des poussées de SEP jusqu'en 2015. Il repose sur l'administration de méthylprednisolone à la dose de 1 g en perfusion lente par jour pendant 3 à 5 jours de suite. Cependant, cette pratique est basée sur des études qui, menées entre les années 1970 et 2000, souffrent de limites méthodologiques [106].

En 2015, l'étude COPOUSEP (Corticothérapie Orale dans le traitement des POUssées de SEP) [150] apportant des arguments forts en faveur de la corticothérapie orale à forte dose pour le traitement des poussées de SEP et a permis de confirmer l'hypothèse de non-infériorité de la MP à forte dose par voie orale comparée à la voie intraveineuse, en termes d'efficacité et de tolérance.

Cette étude répond aux recommandations émanant de la revue Cochrane puisqu'elle est la première étude randomisée contrôlée en double insu, suffisamment puissante, utilisant une méthode statistique appropriée, des doses similaires dans les deux groupes, dans l'indication de poussées ayant débuté depuis moins de 2 semaines : Elle inclut 200 patients ayant une SEP

rémittente suivis pendant 6 mois, tous les patients recevaient une perfusion et absorbaient 10 gélules en début de perfusion. Le critère majeur de l'étude était la proportion de patients améliorés d'au moins 1 point sur le système fonctionnel le plus touché, 28 jours après le début du traitement. Les résultats de cette étude sont les suivants :

- 80,5 % patients du groupe oral versus 80 % du groupe IV atteignaient le critère majeur.
- 76,8 % du groupe oral versus 75,6 % du groupe IV étaient améliorés d'au moins 1 point EDSS. À 6 mois, 65,6 % patients versus 66,7 % avaient totalement récupéré avec un temps médian de récupération de 1,8 mois dans le groupe oral versus 1,3 mois dans le groupe IV, différence non significative et probablement expliquée par le fait que davantage de patients recevaient 2 jours de traitement additionnel dans le groupe IV.
- 70 % versus 72 % ne présentaient pas de nouvelle poussée (jusqu'à 6 mois de suivi).
- La tolérance ressentie était similaire entre les deux groupes, sauf pour l'insomnie qui était plus fréquemment rapportée par les patients traités par voie orale.
- La corticothérapie orale est moins invasive et plus confortable pour le patient avec un accès plus rapide au traitement grâce à une organisation plus simple en termes logistiques.
- Economies significatives en termes de coûts pour la corticothérapie orale (pas d'hospitalisation ni recours aux professionnels et au matériel nécessaires pour les perfusions à domicile).

Cependant, la simplification du traitement des poussées de SEP, ne doit pas conduire à banaliser le diagnostic de poussée pour plusieurs raisons : les corticoïdes ne sont pas dénués d'effets indésirables et leur indication doit donc être validée par un neurologue qui jugera selon les caractéristiques de la poussée, si elle justifie un traitement par corticoïdes [106].

Concernant notre série, 98.6 % de nos patients en ont bénéficié lors de leur 1^{ère} hospitalisation à dose de 3g chez 54.7 %, 5g chez 42.2 % et 7g chez 6 patients soit 1.7 %. Les 5 patients restants ont consulté en dehors de la période de poussée et donc ils n'ont pas reçu de

bolus de méthylprednisolone. Ainsi que 22.6 % de nos patients ont bénéficié d'un relai par corticothérapie orale.

Le schéma suivant représente la stratégie thérapeutique adoptée dans le traitement de la poussée de SEP [108]:

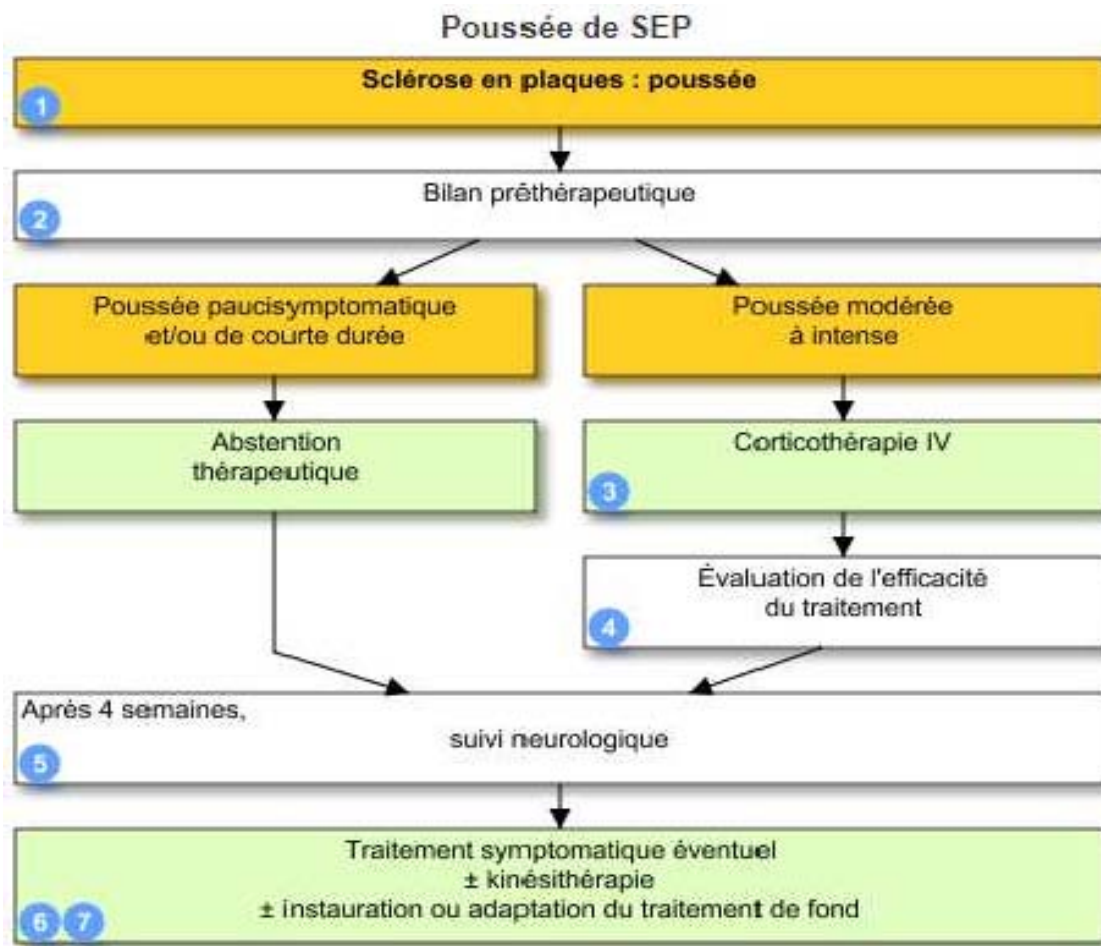


Figure 25: Prise en charge des poussées de la SEP.

1.2. Plasmaphérèse :

Les guidelines européennes recommandent le recours à l'échange plasmatique (EP) pour le traitement des poussées "cortico-résistantes". Ces recommandations étaient initialement basées sur une étude randomisée croisée, qui a démontré chez 22 patients la supériorité de l'EP par rapport à une procédure de « pseudo échanges » pour le traitement des poussées sévères et cortico-résistantes des pathologies démyélinisantes du SNC. Ce résultat a depuis été renforcé par de nombreuses études observationnelles [109].

Cinq patients de notre série ont bénéficié d'une plasmaphérèse, 5 séances chacun.

2. Traitement de fond :

Aujourd'hui, les patients atteints de la sclérose en plaques disposent de nombreux traitements pour contrôler l'activité inflammatoire clinique et radiologique à court terme qui sont aussi potentiellement efficaces contre l'accumulation d'handicaps à moyen et long terme.

Les traitements considérés comme ayant le meilleur équilibre entre l'efficacité et la sécurité sont appelés traitements de première intention. Les premiers d'entre eux ont été les immunomodulateurs injectables, c'est-à-dire les interférons bêta et l'acétate de glatiramère (GA). Mais au cours des dernières années, les traitements oraux tériflunomide et le fumarate de diméthyle (DMF) ont été ajoutés à l'arsenal des traitements de première ligne. Les traitements de deuxième ligne, principalement le fingolimod et le natalizumab, peuvent être utilisés comme traitement de première ligne dans certains cas particulièrement agressifs de SEP [110].

2.1. Traitement de 1ere ligne :

Le schéma thérapeutique communément admis place en première ligne des traitements immunomodulateurs (Interféron bêta et Acétate de glatiramère) et des traitements immunosuppresseurs (Diméthylfumarate et Teriflunomide). Du fait de leur meilleure tolérance, les traitements immunomodulateurs sont généralement privilégiés chez les patients naïfs.

Dans notre série, deux traitements de cette classe ont été utilisés : L'interféron bêta chez 72 de nos patients soit 29,5 % des cas qui ont reçu un traitement de fond, et le teriflunomide chez 1 seul patient.

2.1.1. Interféron bêta :

Les IFN-bêta ont un mécanisme d'action commun mais il n'est pas complètement connu. Ces traitements inhibent la présentation de l'antigène, induisent une diminution de production par les lymphocytes T et leur activation inhibent la production de cytokines TH-1 pro-inflammatoires, activent la sécrétion de cytokines TH-2 anti-inflammatoires et/ou inhibent le passage de lymphocytes auto-réactifs dans le SNC en modifiant la perméabilité de la BHE [111].

Les IFN- β sont indiqués pour le traitement des SCI, les formes rémittentes de SEP et en Europe, l'IFN- β -1 b est en plus indiqué pour les formes secondairement progressives avec poussées surajoutées [21].

Tableau XIII: Différentes indications des β -interférons.

	IFN- β -1 a Avonex®	IFN- β -1 a Rebif®	IFN- β -1 b Betaferon®
Posologie	30 μ g, 1 fois/semaine	22-44 μ g, 3 fois/semaine	250 μ g, 1 jour/2
Voie d'administration	Intra Musculaire	Sous Cutanée	Sous Cutanée
Indication	- SEP RR caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des trois années - SCI	- SEP RR caractérisée par deux poussées ou plus au cours des deux années - SCI	- SEP RR caractérisée par deux poussées ou plus au cours des deux années - SEP SP évoluant par poussées - SCI

Trois études pivots ont été faite pour évaluer l'efficacité de ces traitements [110], Ces études ont montré, par rapport au placebo :

- Une réduction significative du taux annuel de poussées d'alentour de 33 % pour les 3 interférons.
- Une réduction de la progression confirmée d'handicap de 37 % pour l'IFN- β 1a IM, 30 % pour l'IFN- β 1a SC, sans effet significatif pour l'IFN- β 1b.
- Une réduction du nombre de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium et/ou de nouvelles lésions pondérées en T2 pour l'IFN- β 1a SC ainsi que Pour l'IFN- β 1a IM. En revanche, Pour l'IFN- β 1b, les études pivots n'ont fourni aucune donnée sur les lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM ; Cependant, la charge lésionnelle médiane est apparue significativement plus faible dans le groupe traité.

Les interférons sont généralement considérés comme des médicaments sans danger. Cependant, les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions au site d'injection et les

symptômes flasques (30–60 % des patients) qui répondent à l'ibuprofène, à l'acétaminophène et aux glucocorticoïdes et qui ont tendance à diminuer avec le temps. Un dysfonctionnement hépatique asymptomatique est fréquemment associé au traitement par l'IFN- β . D'ailleurs, un patient de notre série a eu une cytolyse hépatique asymptomatique sous Rebif®. Cependant, l'hépatotoxicité grave est rare.

D'autres effets indésirables rares incluent la leucopénie et l'anémie, la dépression, le dysfonctionnement de la thyroïde, la néphropathie et la microangiopathie thrombotique ; une polyneuropathie partiellement réversible a été décrite dans une petite série de patients atteints de SEP traités par l'IFN- β [6].

Pendant le traitement, il convient de vérifier périodiquement la numération formule sanguine, ainsi que la fonction hépatique, rénale et thyroïdienne. Les patients sous IFN- β peuvent développer des anticorps neutralisants contre le médicament, ce qui peut réduire l'efficacité du médicament ; des titres élevés d'anticorps neutralisants 12 à 24 mois après le début du traitement devraient conduire à un changement de traitement, même en l'absence d'activité de la maladie [6].

2.1.2. Tériflunomide :

Le tériflunomide est approuvé pour le traitement de la SEP-RR sur la base des résultats d'essais de phase III contrôlés par placebo (TEMPO et TOWER), dans lesquels le traitement a été associé à une réduction du taux annuel de rechute de 31 % et 36 % à deux ans respectivement [112, 151]. Le tériflunomide se prend une fois par jour à la dose de 14 mg. Les effets indésirables les plus fréquents sont les maux de tête, la diarrhée, les nausées, l'augmentation des taux d'ALT ; les effets indésirables rares mais potentiellement graves sont l'hépatotoxicité, la destruction de la moelle osseuse, les infections opportunistes, l'augmentation de la pression artérielle, la neuropathie périphérique et la pneumopathie interstitielle [6].

Dans notre série, aucun effet secondaire n'a été détecté, ce qui peut être expliqué par le nombre très minime des patients sous ce traitement (un seul patient).

L'immunisation avec des vaccins vivants pendant le traitement par tériflunomide doit être évitée [112]. Avant le début du traitement, les patients doivent être mis à jour de toutes

leurs vaccinations et faire l'objet d'un dépistage de l'infection tuberculeuse latente. Pendant le traitement, les taux de transaminases et de bilirubine doivent être contrôlés tous les mois, au moins pendant les six premiers mois. La numération globulaire et les paramètres rénaux doivent être contrôlés tous les 6 mois à partir du début du traitement [6].

2.2. Traitements de 2^{ème} ligne :

Deux molécules sont reconnues comme ayant une efficacité suffisante et un profil de tolérance favorable pour être proposées en deuxième intention : le Fingolimod et le Natalizumab.

Dans notre série, 22 patients ont bénéficié d'un traitement par Fingolimod, soit 9 % des cas, et 13 patients ont bénéficié d'un traitement par Natalizumab, soit 5,3 % des patients qui ont reçu un traitement de fond.

2.2.1. Fingolimod :

Le Fingolimod, commercialisé sous le nom de Gilenya®, est un analogue de la sphingosine-1-phosphate qui se lie aux récepteurs à la surface des lymphocytes, induisant ainsi la dégradation des récepteurs, ce qui inhibe la sortie des lymphocytes du tissu lymphoïde. Deux études pivots (FREEDOMS I et II) ont démontré l'efficacité du fingolimod dans la SEP récurrente.

Comparé au placebo, le fingolimod a été associé à des taux de rechute inférieurs de 48 % [113] et 54 % [114] sur 2 ans, tandis que le temps nécessaire à la progression de l'invalidité a été réduit d'un tiers (dans FREEDOMS I uniquement) [114]. À l'IRM, le fingolimod a été associé à une réduction de 75 % des lésions T2 nouvelles ou élargies et à une moindre perte de volume cérébral (dans FREEDOMS II) [113]. Une troisième étude (TRANSFORMS) a comparé le fingolimod à l'IFN- β pendant 12 mois : le taux de rechute était inférieur de 40 à 51 % et le nombre de lésions renforcées par le gadolinium à l'IRM était de 55 à 72 % inférieur chez les patients traités par fingolimod [115]. Sur la base de ces études, la dose de fingolimod choisie est de 0,5 mg.

Le profil de sécurité du fingolimod est principalement lié à la distribution des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate et au fait que tous les lymphocytes ne sont pas

piégés de la même façon. Comme les récepteurs sont également présents dans le cœur, la rétine, le foie et les poumons, les patients prenant le médicament peuvent être exposés à une bradycardie et à des troubles de bloc de conduction auriculo-ventriculaire (AV) au moment de l'initiation, ainsi qu'une hypertension, un œdème maculaire et une augmentation des taux d'alanine aminotransférase [115–117]. De plus, la contre-indication du fingolimod chez les patients atteints de maladies cardiaques a été récemment renforcée.

Dans notre série, deux patients s'est compliqués d'une lymphopénie sévère < 200 , ce qui est décrit dans la littérature, car il affecte principalement les cellules T naïve et à mémoire centrale [118], avec un risque accru de maladies infectieuses telles que l'encéphalite à herpès simplex et l'infection disséminée par le virus varicelle-zona (VZV) [115–117], d'ailleurs un de nos patients avait développé un zona. Par conséquent, et en but de prévention, si la recherche d'anticorps anti-VZV est négative avant le début du traitement, la vaccination est obligatoire [119]. Par ailleurs, une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été rapportée chez 79 patients, dont 22 cas attribuables au fingolimod [120], bien qu'aucun de ces patients ne présentait de lymphopénie chronique.

La surveillance cutanée est d'une importance particulière en raison du risque de cancers cutanés tels que le mélanome, le carcinome basocellulaire et le carcinome spinocellulaire [121–125], ainsi que du risque de mycoses [126–129]. Ainsi, un examen méticuleux de la peau avant de commencer le fingolimod est crucial, avec des examens répétés tous les 6–12 mois.

2.2.2. Natalizumab :

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre un récepteur exprimé à la surface des lymphocytes activés et des monocytes. Il agit comme un inhibiteur de la sous unité $\alpha 4$ de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ qui est présente à la surface des lymphocytes activés et des monocytes et va donc bloquer l'interaction intégrine $\alpha 4\beta 1$ / VCAM-1, ce qui va limiter la migration des cellules immunitaires à travers la BHE et par conséquent, diminuer le risque de réactions auto-immunes au sein du LCR [110].

Le natalizumab est commercialisé sous le nom de Tysabri®, il est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP RR pour les groupes de patients suivants :

- En deuxième intention chez les patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par interféron (SEP présentant au moins une poussée sous traitement au cours de l'année précédente et avec une IRM montrant au moins une lésion Gd+ ou au moins 9 lésions T2)
- En première intention chez les patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère d'évolution rapide (SEP avec au moins 2 poussées invalidantes en 1 an et une IRM présentant au moins 1 lésion gadolinium positive ou une augmentation de la charge lésionnelle).

L'étude de phase III AFFIRM a comparé le natalizumab au placebo pendant deux ans sur une cohorte de 942 patients. Dans cet essai contre placebo, les résultats sont les représentés comme suite [130] :

- Le TAP à deux ans était diminué de 68 % dans le groupe traité.
- La progression du handicap était réduite de 42 % avec un score EDSS maintenu à 3 mois et de 54 % avec un EDSS maintenu à 6 mois.
- Les critères secondaires d'imagerie corroboraient ces résultats avec une réduction de 92 % du nombre de lésions Gd+ à deux ans et de 83 % du nombre de lésions T2 nouvelles ou en expansion.

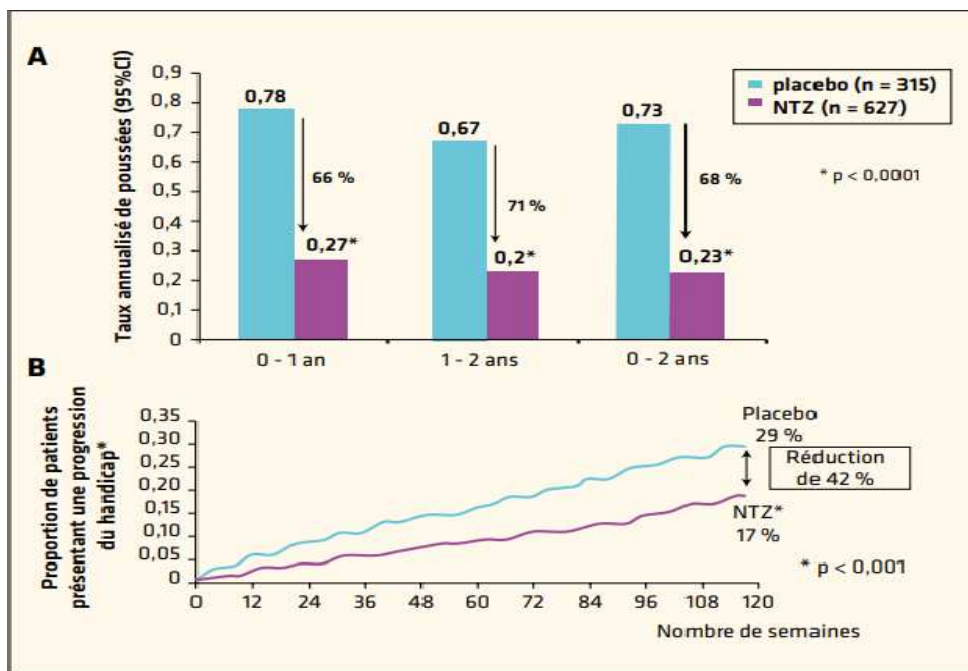


Figure 26: Résultats à 2 ans de l'étude AFFIRM pour les critères cliniques primaires [130].

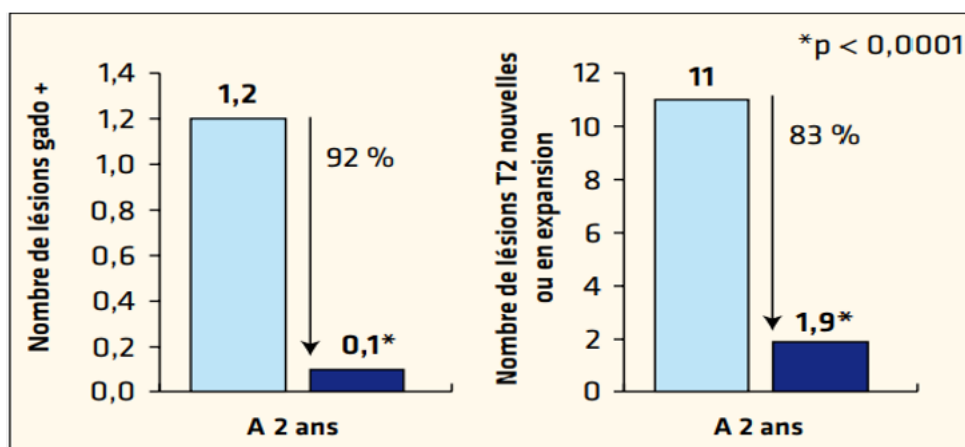


Figure 27: Résultats à 2 ans de l'étude AFFIRM pour les critères secondaires d'imagerie [130].

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés dans ces études pivots étaient la fatigue, les réactions allergiques et la congestion ORL (oreille-nez-gorge) [108,131]. Cependant, le principal risque lié aux NTZ est la LEMP. En septembre 2017, 749 cas de LEMP ont été signalés [132], faisant de la LEMP liée au NTZ (LEMP-NTZ) la troisième cause de LEMP, après les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)/syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et les cancers du sang [132]. Dans notre série, un seul patient qui avait une intolérance au traitement.

2.2.3. Rituximab :

Bien que la SEP soit considérée comme une maladie classique des lymphocytes T, l'efficacité des anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab) dans la SEP rémittente a été rapportée pour la première fois par deux études en 2008 [133,134]. L'antigène CD20 est exprimé à la surface des cellules pré B ainsi que des cellules B matures et immatures, mais pas sur les cellules pro-B ou des plasmocytes. Le rituximab agit en induisant une cytotoxicité dépendante du complément conduisant à une apoptose massive des cellules B CD20+.

En 2010, Naismith et al. [135] ont fait état d'une étude de phase II sur l'efficacité potentielle de rituximab en tant que traitement d'appoint chez des patients atteints de SEP-RR cliniquement et radiologiquement active malgré des traitements immunomodulateurs injectables. Cette étude a révélé une réduction de 88 % des lésions prenant le contraste et une amélioration du score MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) à la semaine 52.

Récemment, une étude rétrospective a comparé 461 patients recevant rituximab, appariés par score de propension, avec 922 patients recevant de l'IFN- β ou de l'acétate de glatiramère, et a trouvé une réduction de 87 % du taux de rechute et une diminution moyenne du score EDSS de 0,15 0,58 points après 24 mois de traitement par rituximab contre 0,02 0,49 points avec l'IFN- β /acétate de glatiramère [136].

Les effets secondaires les plus fréquemment signalés étaient des réactions liées à la perfusion, des infections des voies respiratoires supérieures, des maux de tête et des infections des voies urinaires. Les autres effets secondaires rapportés avec les anti-CD20 étaient la maladie à cytomégalovirus (CMV), l'infection à *Pneumocystis jiroveci* [137] et la réactivation de l'hépatite B [138]. Compte tenu des modes d'action de Rituximab, la vaccination doit être effectuée avant l'initiation de l'anti-CD20 ou juste avant une nouvelle perfusion si cela n'était pas possible avant l'initiation [139].

Par ailleurs, aucun effet secondaire n'a été signalé dans notre série.

2.2.4. Ocrélizumab :

Ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement les lymphocytes B exprimant le CD20. Après liaison à la surface cellulaire, l'ocrelizumab entraîne une déplétion sélective en lymphocytes B exprimant le CD20. La capacité de reconstitution des lymphocytes B et l'immunité humorale préexistante sont préservées. De plus, l'immunité innée et le nombre total de lymphocytes T ne sont pas affectés [140].

Commercialisé sous le nom d'Ocrévus®, Il s'agit du premier médicament homologué pour le traitement de la sclérose en plaques progressive primaire. L'ocrelizumab a été approuvée aux États-Unis en 2017 pour le traitement des patients présentant les formes progressives primaire ou récurrente-rémittente de sclérose en plaques. À la fin de 2017, Santé Canada a approuvé l'utilisation de ce médicament dans la SEP RR et, en février 2018, dans la forme progressive primaire de la maladie également.

Dans la SEP, une phase d'induction est recommandée : La première dose consiste en deux perfusions intraveineuses de 300 mg effectuées à deux semaines d'intervalle pendant 1 mois, suivi d'une phase de d'entretien : 600 mg perfusion intraveineuse unique tous les 6 mois.

Deux études pivots de phase III, intitulés OPERA I et OPERA II, avaient pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Ocrevus® et de comparer ses effets à ceux de l'interféron bêta-1a chez des personnes atteintes de SEP RR ou de SEP SP accompagnée de poussées.

Dans ces études, Ocrevus® s'est révélé plus efficace que le traitement de référence (interféron bêta-1a à forte dose) pour ce qui est des trois principaux marqueurs de l'activité de la maladie : il a réduit le taux annualisé de poussées de près de 50 % (plus précisément, 46 % dans l'étude OPERA I et 47 % dans l'étude OPERA II), ralenti la progression de l'invalidité et significativement réduit le nombre de lésions visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) comparativement à cet interféron durant une période de traitement contrôlée de deux ans [141].

Une autre étude appelée ORATORIO où les personnes atteintes de SP PP ont y participé. Ces derniers ont été répartis dans deux groupes, le premier recevait 600 mg d'ocrelizumab, et le second un placebo. La proportion de participants présentant une progression de l'incapacité

soutenue après 12 semaines, déterminée par une augmentation d'un point à l'échelle EDSS, constituait le paramètre d'évaluation principal.

Les résultats de cet essai, publiés dans la revue New England Journal of Medicine :

- Ocrélizumab avait réduit la progression de l'incapacité après 12 semaines : 32,9 % des personnes traitées par l'ocrélizumab comparativement à 39,3 % des personnes ayant reçu un placebo.
- Ocrélizumab avait permis de réduire la proportion de participants présentant une progression de l'incapacité après 24 semaines : 29,6 % des personnes traitées avec l'ocrélizumab, comparativement à 35,7 % des personnes ayant reçu un placebo [142].

A 12-Wk Confirmed Disability Progression

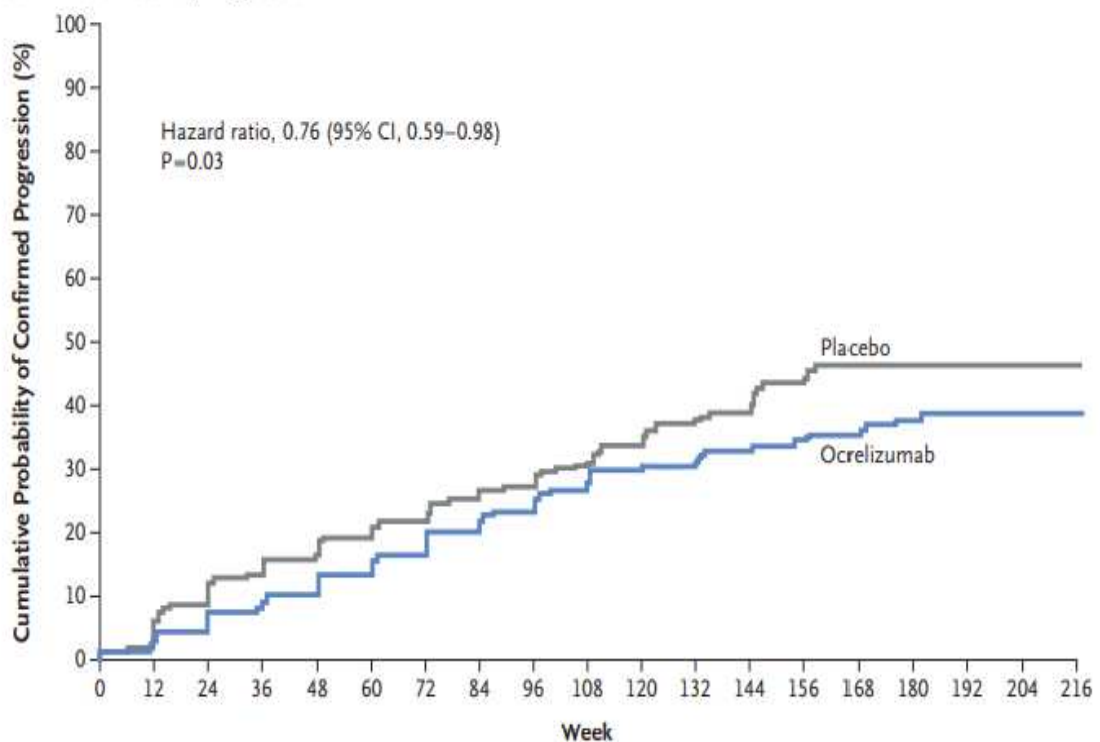


Figure 28: Critère principal montrant la probabilité cumulative de progression clinique au moins 12 semaines plus tard [142].

Le principal effet secondaire est lié à la perfusion (céphalées, nausée, fatigue ou prurit) chez environ 40 % des patients et les infections des voies aériennes supérieures et urinaires.

Dans notre série, aucun effet secondaire n'a été signalé.

2.3. Médicaments immunosuppresseurs non cités dans les références (Hors AMM) :

2.3.1. Azathioprine :

L'azathioprine (Imurel®) est un immunosuppresseur cytotoxique, c'est un antimétabolite interférant avec la synthèse et le métabolisme des purines, il inhibe ainsi la prolifération des lymphocytes.

Ce médicament est largement utilisé chez les receveurs de transplantation d'organes ainsi que dans le traitement des maladies auto-immunes. Dans le cas de la SEP, l'azathioprine a montré un effet modeste dans la réduction de la progression de la maladie et du taux de poussées, il fait partie des médicaments de 1ère ligne, utilisé hors AMM dans le traitement de fond de la SEP. Mais son utilisation dans la gestion de la SEP n'est pas soutenue actuellement par des résultats valides d'essais thérapeutiques suffisamment robustes [143].

Dans notre série, l'azathioprine est le traitement administré le plus chez nos patients (47,5 %), grace à sa disponibilité et son coût.

Imurel® est administrée à une dose de 2 à 3 mg par kilo et par jour, chez les personnes atteintes de SER RR avec un taux élevé de poussées. Mais n'ayant aucun effet sur l'évolution d'handicap. L'azathioprine étant une drogue ubiquitaire de nombreux effets secondaires graves sont à déplorer comme les problèmes gastro-intestinaux, la toxicité hépatique et la leucopénie et peuvent être empêchés en surveillant et ajustant la dose. L'azathioprine représente une inquiétude potentielle liée à l'augmentation du risque de lymphome hodgkinien et de cancer de la peau lors de l'utilisation prolongée (plus de 10 ans ou dose cumulative de plus de 600g) [143].

2.3.2. Cyclophosphamide :

Le cyclophosphamide (Endoxan®) est un agent alkylant appartenant aux moutardes azotés, utilisé généralement en cancérologie pour ses capacités antimitotiques et dans le traitement des maladies auto-immunes en tant qu'immunosuppresseur. Il provoque des ruptures dans l'ADN qui affectent principalement les cellules à reproduction rapide, par exemples les lymphocytes, et a également démontré une capacité à moduler ou déclencher des changements dans le système immunitaire [143].

Ce médicament est utilisé hors AMM dans les formes progressives et dans les formes rémittentes de la SEP comme traitement de fond de 3ème ligne. Il est largement utilisé dans les formes rapidement évolutives de la maladie à une posologie comprise entre 500 et 750 mg/m², associé ou non à de la méthylprednisolone, à la fréquence d'une perfusion mensuelle la première année puis bimestrielle la seconde année, voire trimestrielle la troisième année. La durée optimale de traitement n'a pas été déterminée mais la plupart des administrations de produits durent de deux à trois ans. Cette molécule constitue une alternative au traitement par la mitoxantrone [144]. 36 % de nos patients ont bénéficié de ce traitement.

Les effets secondaires peuvent comprendre des gênes gastro-intestinales mineures dont nausées et vomissements ainsi que des effets plus graves tels que la leucopénie, la cystite hémorragique, la myocardite, l'infertilité et la chute des cheveux. Les personnes atteintes de SEP recevant au cyclophosphamide doivent être surveillées pour tout signe de lymphopénie, niveaux anormalement bas de lymphocytes dans le sang ou tout signe d'infection. La toxicité vésicale peut être évitée grâce à une hydratation importante.

En résumé, un effet significatif sur la progression de la SEP n'a pas été prouvé et le médicament est réservé aux patients dont la progression de la maladie se produit sur une période relativement courte et avec de fréquentes poussées cliniques et radiologiques qui ne répondent pas bien ou ne tolèrent pas d'autres médicaments immunosuppresseurs moins toxiques.

2.3.3. Méthotrexate :

Le méthotrexate (MTX) est un médicament qui interfère avec la synthèse de l'ADN en inhibant une enzyme appelée dihydrofolate réductase. Il agit principalement par l'appauvrissement des lymphocytes mais possède également des effets immunomodulateurs tels que l'inhibition de la sécrétion de chimiokines et de cytokines [143].

Utilisé généralement à la dose de 7,5mg/semaine, le méthotrexate aurait un petit effet sur la progression du handicap dans les formes progressives ; cependant, son utilisation demeure exceptionnelle et hors AMM.

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

2.4. Nouveaux essais thérapeutiques et traitements à venir :

Si les conséquences liées à l'inflammation sont mieux contrôlées, les lésions neurodégénératives échappent encore aux thérapeutiques actuelles et donc limitent l'impact des traitements sur la progression du handicap. Cependant, de nouvelles pistes ont émergé pour mieux maîtriser cette progression [145].

Etant donnée que des cellules immunitaires innées contribuent à la dégénérescence neuronale, Il est possible de moduler les effets de ces cellules en inhibant la tyrosine kinase de type Bruton (BTKI) surexprimées dans les lésions de sclérose en plaques notamment au niveau des lymphocytes B et des cellules myéloïdes. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton font actuellement l'objet d'essais cliniques en phase avancée, notamment l'étude PERSEUS qui est une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, d'efficacité et d'innocuité comparant le SAR442168 à un placebo chez des participants atteints de sclérose en plaques progressive primaire, dont la date d'achèvement primaire estimée en 2024 et qui a comme objectif principal de retarder la progression de l'invalidité dans la SEP-PP [131].

Ainsi, l'amélioration de la qualité de vie par le soulagement des symptômes est une préoccupation centrale dans l'accompagnement à long terme des patients atteints de SP. Les spasmes musculaires douloureux constituent ici un défi particulier et l'extrait de cannabis nabiximols (Sativex®), représente pour leur traitement une option intéressante. Sachant que le CBD ne possède aucune propriété psychoactive (il n'est donc pas un stupéfiant comme le THC), mais présente des effets analgésiques, anticonvulsivants, neuroprotecteurs et anxiolytiques. Ce mélange a fait ses preuves, puisque le CBD est capable d'atténuer le potentiel psychoactif et le potentiel de dépendance du THC [152].

De nombreuses autres stratégies sont en cours d'évaluation, visant de limiter la démyélinisation ou de stimuler la remyélinisation, ou encore ayant des possibilités de neuroprotection directe. Certaines d'entre elles sont des produits repositionnés qui ont déjà été

étudiés et parfois prescrits en thérapie humaine, comme les statines ou la metformine, ainsi que des antioxydants puissants comme l'acide lipoïque. D'autres études se concentrent sur la neuroprotection liée à la remyélinisation, comme des molécules ciblant le guidage des oligodendrocytes, notamment les sémaphorines ou la clémastine [145].

Enfin des études sont lancées sur la greffe de cellules souches d'origine mésenchymateuse [146] et neurale [147].

Ainsi, après les avancées dans les formes rémittentes, de réels espoirs existent pour les formes progressives [145].

2.5. Stratégie thérapeutique :

L'escalade est de loin la stratégie la plus couramment utilisée chez les patients atteints de SEP. elle consiste en l'introduction initiale d'un médicament sûr mais moins efficace (figure), avec une montée en palier uniquement en cas d'échec de ce médicament de première intention. Dans cette stratégie, la sécurité est privilégiée par rapport à l'efficacité, ce qui semble approprié pour la majorité des patients atteints de la SEP en particulier pendant les premières années de la maladie. La stratégie d'escalade nécessite surveillance étroite pour détecter les réponses sous-optimales et informer sur la nécessité de passer à un médicament plus efficace [139].

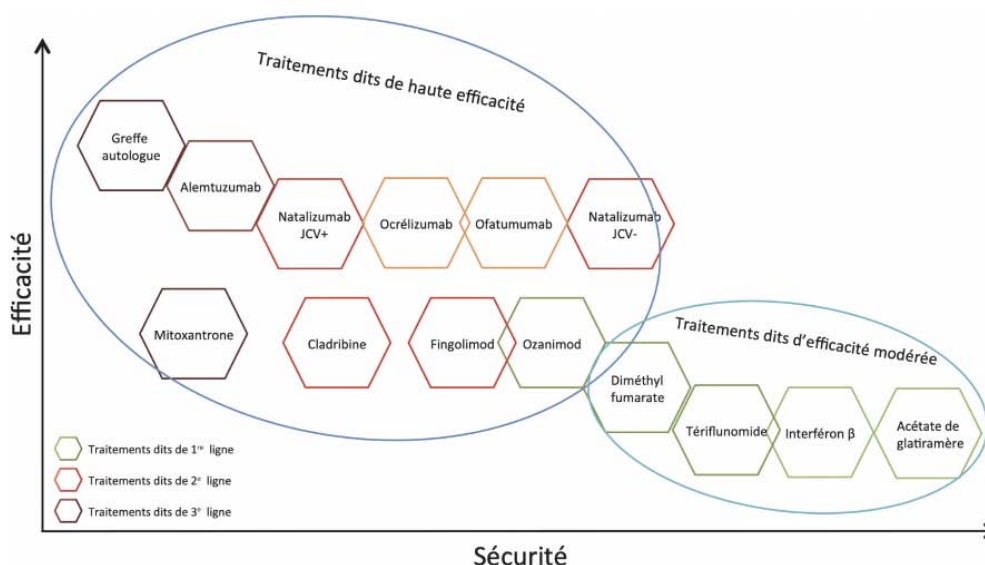


Figure 29: Représentation du positionnement des traitements de fond de la SEP selon leur efficacité et leur sécurité d'emploi.

Un schéma d'escalade propose en première intention la prescription d'un traitement immunomodulateur, interféron bêta (IFN- β), acétate de glatiramère (AG), le tériflunomide ou le diméthylfumarate. Le changement se fait vers un traitement de 2^{ème} ligne, famille représentée surtout par le natalizumab, le fingolimod et l'alemtuzumab ou un traitement de recours : mitoxantrone ou cyclophosphamide

Cependant, cette stratégie prend beaucoup de temps et, par conséquent, est inadéquate pour les patients atteints de SEP très active ou agressive [7]. Dans ces cas, la stratégie d'induction, qui consiste à commencer par un traitement de fond qui contrôle rapidement l'activité de la maladie, suivi d'un traitement d'entretien à long terme, semble être plus appropriée. La séquence thérapeutique précédente est inversée avec utilisation première d'un immunosuppresseur puissant (un traitement de 2^{ème} ou de 3^{ème} ligne) par exemple la mitoxantrone, le natalizumab, la cyclophosphamide (hors AMM)... Puis passage possible aux immunomodulateurs ou à des combinaisons thérapeutiques. Chez les patients atteints d'une maladie active, des études randomisées ont démontré que cette stratégie est beaucoup plus efficace que l'utilisation de traitement de fond de première ligne pour contrôler l'activité précoce de la maladie et prévenir le handicap à moyen terme [148,149].

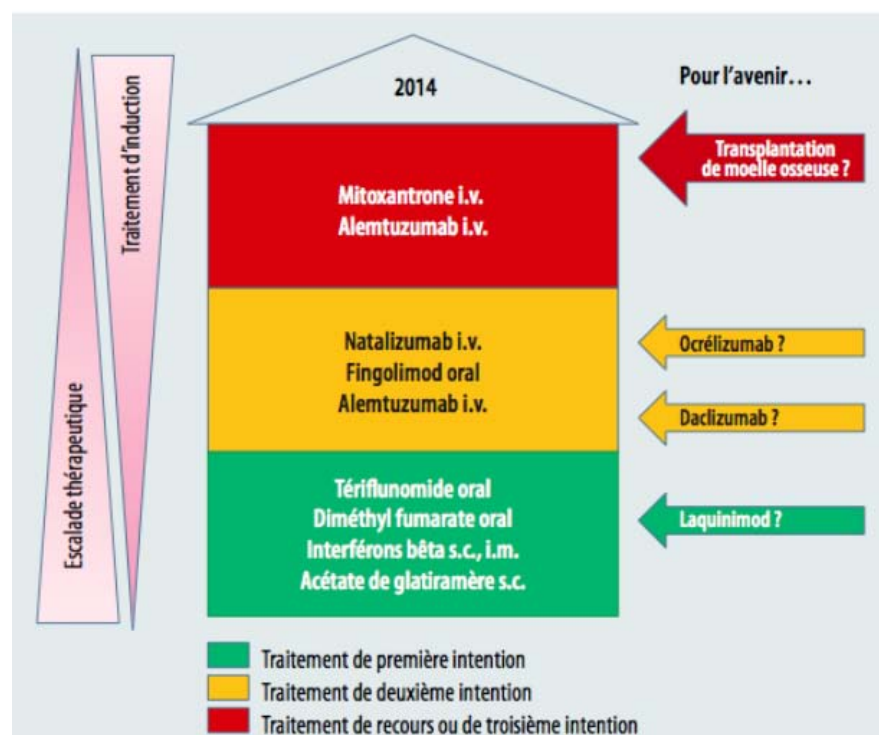


Figure 30: Escalade ou induction thérapeutique [114].

Dans notre série, l'induction thérapeutique était la stratégie la plus utilisée en raison du profil de nos patients ainsi que l'activité de leur maladie.

V. Perspectives et recommandations :

La SEP constitue un prototype d'affection chronique nécessitant une prise en charge multidisciplinaire bien coordonnée entre les différents intervenants. D'où l'intérêt d'un programme d'éducation et d'une prise en charge globale dans le cadre d'un réseau, en articulation avec des structures spécialisées.

La création d'une unité spécialisée SEP composée de :

- Un médecin neurologue traitant qui fait la prescription initiale et le renouvellement d'un traitement de fond, assure le suivi des patients, le dépistage des effets indésirables, et intervient aussi pour les traitements à visée symptomatique.
- La prise en charge de la rééducation fonctionnelle est du domaine d'un médecin spécialiste en rééducation physique connaissant les spécificités de la maladie, en articulation avec les autres intervenants paramédicaux appropriés (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, etc.).
- Une prise en charge psychologique à visée de soutien psychologique, il est recommandé de faire appel à un psychologue clinicien spécifiquement formé.
- Une équipe paramédicale qui intervient pour la réalisation des actes de soins selon la prescription médicale et pour leur rôle propre selon la démarche clinique infirmière : aide, accompagnement et éducation du patient et de ses aidants, en fonction des organisations locales.

Mettre en place une télé-expertise régionale via une plateforme électronique d'échange sécurisée à laquelle l'ensemble des neurologues de la région pourront recourir pour avis diagnostique ou thérapeutique, sans déplacement.

Lancer un programme de numérisation des dossiers médicaux pour objectif d'améliorer la coordination des professionnels, simplifier tous les échanges, au sein des structures elles-mêmes, ainsi qu'entre le corps soignant et les patients. Car une bonne gestion des dossiers

médicaux est le point de départ d'une bonne gestion des soins. Et donc, dématérialiser les dossiers médicaux est une démarche incontournable pour fluidifier le parcours de soins des patients, améliorer leur suivi médical et optimiser l'organisation.

L'éducation thérapeutique constitue une des dimensions de l'activité de divers professionnels de santé. Elle doit s'assurer de l'implication active du patient ayant une sclérose en plaques : intelligibilité de sa maladie et adaptation du mode de vie.

Elle va commencer dès l'annonce du diagnostic qui s'assortit d'une information sur la maladie, ses conséquences et son retentissement sur la vie personnelle, familiale et socio-professionnelle. Elle va ensuite se poursuivre tout au long du parcours du patient vis-à-vis duquel un accompagnement et soutien psychologique jouent un rôle essentiel dans la qualité de la prise en charge.

L'information va porter aussi sur les traitements disponibles, les effets indésirables possibles des traitements reçus par le patient, la planification des examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et leurs résultats.

L'éducation thérapeutique va comporter également un apprentissage des injections, des sondages et autres gestes techniques pour les patients qui en ont besoin et leurs aidants.

Elaborer un guide pour les patients atteints de la sclérose en plaques afin d'adapter leur mode de vie et éliminer –dans la limite du possible– tout facteur de risque modifiable dans le but de minimiser potentiellement l'impact de la SEP sur la vie des patients. Et aussi, les aider à se tenir au courant des dernières informations et les conseils crédibles et sûrs à suivre loin du battage médiatique afin de les aider à gérer leur maladie. De plus, un guide qui vise à donner aux professionnels de la santé les moyens de fournir des conseils fondés sur des preuves (evidence-based advice) à leurs patients atteints de SEP.

Ces actions pourront être adoptées au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech, comme dans des cabinets de neurologues spécialistes, ou au sein des associations créées dans ce but telle que l'association SEPSUD.

SEPSUD est une association des malades atteints de la sclérose en plaques créée le 3/11/2012 à la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech sous l'initiative des patients atteints de cette affection et leurs familles dans l'objectif de sensibilisation du grand public en matière de diagnostic et de PEC spécialisée de cette maladie.

Cela dit, la collaboration entre tous ces parties pourra améliorer le rendement de tous et aider les patients et surmonter et vaincre.



CONCLUSION



A travers cette étude de cas de sclérose en plaques suivis au service de neurologie au CHU de Marrakech, nous avons constaté que nos résultats sont concordants avec celles des données de la littérature. En effet, cette affection est plus fréquente chez la femme jeune de 20 – 40 ans. En revanche, la forme pédiatrique est présente chez 25 enfants soit 7 % de notre série. En outre, la forme rémittente – récurrente est la plus fréquente (74,3 %) suivi de la forme primaire progressive (16,2 %) puis la forme secondairement progressive (9,5 %).

La sclérose en plaques constitue un motif d'hospitalisation qui n'est pas rare dans la région de Marrakech. Son diagnostic est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques de dissémination temporelle et spatiales des lésions du SNC en dehors d'une autre maladie évolutive.

Parmi les 358 patients de cette étude, 244 patients (68,1 %) ont bénéficié d'un traitement de fond.

Le traitement de fond spécifique a été administré chez 143 patients soit 40 % des cas : interféron bêta (29,5 %), tériflunomide (0,4 %), Fingolimod (9 %), Natalizumab (5,3 %), Rituximab (11,5 %), Ocrélizumab (2 %), et méthotrexate (0,8 %). En outre, 47,5 % des patients ont été traité par L'azathioprine et 36 % des patients par cyclophosphamide.

Cependant, l'accès aux traitements de seconde ou troisième intention n'est pas universel et le coût des médicaments peut être limitant pour certains patients et services de santé .

Ce qui est certain, c'est que cette maladie ainsi que son traitement nécessitent encore de la recherche intensive afin de mieux comprendre sa physiopathologie pour pouvoir développer de nouvelles thérapies encore plus adaptées et plus efficaces pour mieux contrôler la maladie, diminuer ses rechutes et améliorer la qualité de vies des patients.



ANNEXES



Annexe 1 :

Fiche d'exploitation des dossiers de SEP

Identité :

IP

Sexe

Masculin

Féminin

Date de naissance

Origine géographique

Lieu de résidence

Etat matrimonial

Célibataire Marié(e) Divorcé(e) Veuf (ve)

Nombre d'enfant

Profession

Sans profession Actif Arrêt de travail

Couverture sanitaire:

CNSS Ramed Sans couverture Autres : _____

Antécédents :

Antécédents médicaux :

Diabète

Maladies cardiovasculaire

Antécédents psychiatriques

Affections respiratoires

Affections neurologiques

Affections auto-immunes

ATCD infectieux : Rougeole EBV HPV

virus ourlien

Hypovitaminose D

Autres : _____

Aucun

Antécédents chirurgicaux :

Oui

Non

Si oui, lequel ?

Antécédents toxiques :

Tabac

Alcool

Cannabis

Autres : _____

Antécédents Gynéco – obstétricaux :

Contraception oestroprogestative

Autres :

Antécédents familiaux:

Consanguinité

Si oui, degrés : _____

ATCD SEP

Affection auto-immune

Autres : _____

Histoire de la maladie

Age de survenue des
symptômes

Troubles moteurs Si oui, lequel ? _____

Fatigue

Troubles sensitifs

NORB

Vertiges

Atteinte du nerf III

Atteinte du nerf V

PFP

Symptômes révélateurs

Troubles sexuels

Atteinte cérébelleuse

Aggravation par la chaleur

Troubles sphinctériens

Crise épileptique

Dystonie paroxystique

Etat anxiodépressif

Autres : _____

Age au diagnostic

Durée d'évolution avant le dg _____

Forme clinique au moment du diagnostic

Rémittente secondairement progressive

D'emblée progressive

EDSS initial:

Examens complémentaires initiaux:

PL

Normal

Pathologique

Cytorachie: _____ Proteinoachie : _____

IEPP

Sang : Normal

Profil oligoclonal

LCR : Normal

Profil oligoclonal

Synthèse intrathécale

IRM Cérébral

Normal

Atrophie parenchymateuse cérébrale

Plaques de démyélinisation:

Siège et nombre : Juxta-corticale

Périventriculaire

sous-tentorielle

Voies optiques

Signal :

T1 sans gadolinium : Isosignal

Hyposignal

T1 avec gadolinium : Prise de contraste

Absence de prise de contraste

T2 : Isosignal

Hypersignal

T2 Flair : Isosignal

Hypersignal

Autres anomalies : _____

IRM Médullaire Normal

Atrophie parenchymateuse Médullaire

Plaques de démyélinisation:

Siège et nombre : Cervical Thoracique Lombar

Centromédullaire Périphérique

Signal :

T1 sans gadolinium : Isosignal Hyposignal

T1 avec gadolinium : Prise de contraste Absence de prise de contraste

T2 : Isosignal Hypersignal

Autres anomalies :

PEV Normal Pathologique

L'anomalie: allongement de la latence de l'onde P100

Baisse de l'amplitude de l'onde P100

PEA Normal Pathologique

L'anomalie:.....

Evolution

Nombre d'année d'évolution

Le nombre de poussées avant le diagnostic

Forme clinique actuelle

Rémittente secondairement progressive

D'emblée progressive

Examen clinique actuel :

Syndrome	<input type="checkbox"/> Syndrome pyramidal	<input type="checkbox"/> Syndrome cérébelleux
	<input type="checkbox"/> Syndrome vestibulaire	<input type="checkbox"/> Syndrome ataxo-spasmodique
	<input type="checkbox"/> Syndrome médullaire	
NORB	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Atteinte des nerfs crâniens	<input type="checkbox"/> Oui, le(s)quel(s)_____	<input type="checkbox"/> Non
EDSS actuel:	_____	

Examens complémentaires de contrôle récent:

IRM Cérébral Normal

Atrophie parenchymateuse cérébrale

Plaques de démyélinisation:

Siège et nombre : Juxta-corticale Périventriculaire

sous-tentorielle Voies optiques

Signal :

T1 sans gadolinium : Isosignal Hyposignal

T1 avec gadolinium : Prise de contraste Absence de prise de contraste

T2 : Isosignal Hypersignal

T2 Flair : Isosignal Hypersignal

Autres anomalies : _____

IRM Médullaire Normal

Atrophie parenchymateuse Médullaire

Plaques de démyélinisation:

Siège et nombre : Cervical Thoracique Lombaire

Centromédullaire Périphérique

Signal :

T1 sans gadolinium : Isosignal Hyposignal

T1 avec gadolinium : Prise de contraste Absence de prise de contraste

T2 : Isosignal Hypersignal

Autres anomalies : _____

PEV Normal Pathologique

L'anomalie: allongement de la latence de l'onde P100

Baisse de l'amplitude de l'onde P100

PEA Normal Pathologique

L'anomalie:_____

Traitement

Traitement de poussée

Age au début du traitement

Durée de la maladie avant le traitement

Traitement reçu

Corticothérapie 3g

Corticothérapie 5g

Plasmaphérèse

Traitement de fond

Immunomodulateur

Immunosuppresseur

Cyclophosphamide (Endoxan©)

Azathioprine (Imurel©)

Autres

Age au début du traitement

Durée de la maladie avant le traitement

EDSS au début du traitement

Notion de changement du traitement

Oui

Non

Si oui, la cause : _____

Nombre de poussée après 2 ans du traitement

Notion d'arrêt de traitement

Oui

Non

Si oui, la cause : _____

Annexe 2 :

Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de SEP chez les patients avec poussées initiale (Thompson et al., 2018)

1. Chez un patient ayant une présentation typique de CIS et remplissant les critères cliniques ou IRM de DIS, sans meilleure explication pour la présentation clinique, la présence de BOC spécifiques dans le LCR permet de faire le diagnostic de SEP.
 - *Ajout aux critères de McDonald 2010*
2. Les lésions IRM symptomatiques et asymptomatiques peuvent être prises en compte pour déterminer DIS et DIT.
 - *Dans les critères de McDonald 2010, la lésion symptomatique chez un patient présentant une atteinte clinique du tronc cérébral ou de la moelle ne pouvait pas être prise en compte comme une preuve de DIS ou DIT*
3. Les lésions corticales et juxta-corticales peuvent être utilisées pour établir les critères IRM de DIS
 - *Dans les critères de McDonald 2010, les lésions corticales ne pouvaient pas être utilisées pour établir des critères IRM de DIS*
4. Les critères diagnostiques pour les SEP progressives d'emblée sont les mêmes en 2017 qu'en 2010
 - *En dehors de la suppression de la distinction entre lésions symptomatiques et asymptomatiques et du fait que les lésions corticales peuvent être utilisées.*
5. Au moment du diagnostic, une forme clinique évolutive devrait être précisée et périodiquement ré-évaluée en fonction des informations accumulées.
 - *Ajout aux critères de McDonald 2010*

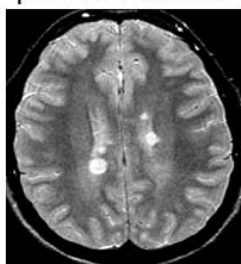
Critères de McDonald 2017 pour le diagnostic de SEP chez les patients avec poussées initiale :

Présentation clinique (SEP possible)	Nombre de lésions objectivées cliniquement	Données supplémentaires requises pour établir le diagnostic de SEP
≥2 poussées	≥2	Aucune
≥2 poussées	1 (aussi bien qu'une histoire claire d'un précédent épisode impliquant une lésion dans une localisation anatomique distincte)	Aucune
≥2 poussées	1	DIS démontrée par un autre épisode clinique impliquant un site du SNC différent ou par IRM.
1 poussée	≥2	DIT démontrée par un autre épisode clinique ou par IRM OU présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR.
1 poussée	1	DIS démontrée par un autre épisode clinique impliquant un site du SNC différent ou par IRM. et DIT démontrée par un autre épisode clinique ou par IRM ou présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR.

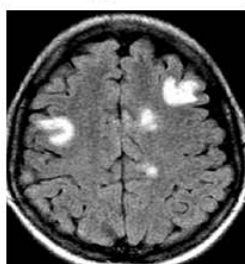
Démonstration de la DIS – IRM:

DIS: ≥1 lésion T2 dans ≥2 localisations

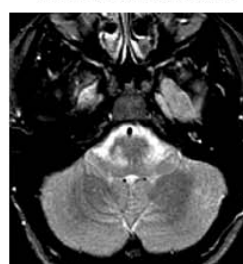
périventriculaire



corticale /juxtacorticale



infratentorielle



moelle épinière



Modifications par rapport aux critères McDonald 2010 :

- *Pas de distinction entre lésions symptomatiques et asymptomatiques*
- *Les lésions corticales et juxta-corticales peuvent toutes être utilisées*

Démonstration de la DIT – IRM

La DIT peut être démontrée par :

- La présence simultanée de lésions réhaussées et non réhaussées par le gadolinium à n'importe quel moment

OU

- Une nouvelle lésion hyperintense T2 ou une lésion réhaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, en comparaison à un examen de référence, indépendamment du moment de la réalisation de cette IRM de référence

Modification par rapport aux critères de McDonald 2010 : pas de distinction entre lésions symptomatiques et non symptomatiques

Une SEP progressive d'emblée peut être diagnostiquée par :

- ≥ 1 an de progression du handicap (déterminé rétrospectivement ou prospectivement) libre de poussée clinique.

Plus 2 des 3 critères suivants :

- ≥ 1 lésion hyper-T2 dans ≥ 1 localisation cérébrale caractéristique de la SEP (périventriculaire, corticale/juxta-corticale, or infratentorielle)
- ≥ 2 lésion hyper-T2 dans la moelle épinière

Démonstration de la présence de BOC dans le LCR.

Annexe 3 :

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0 ; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1). 2.5 Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2 ; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

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

Annexe 4 :

Scores Fonctionnels

Fonction pyramidale

Score	Critères
0	Normal
1	Signes anormaux sans handicap
2	Handicap minime
3	Paraparésie ou hémiparésie légère ou modérée
4	Paraparésie ou hémiparésie marquée ; tétraparésie modérée ; ou monoplégie
5	Paraplégie, hémiparésie, ou tétraparésie marquée
6	Tétraplégie

Fonction cérébelleuse

Score	Critères
0	Normal
1	Anormal sans handicap
2	Légère ataxie
3	Ataxie modérée des membres ou du tronc
4	Ataxie sévère des quatre membres
5	Impossibilité de réaliser des mouvements coordonnés en raison de l'ataxie
X	À ajouter quand le déficit moteur (grade 3 ou plus du score pyramidal) interfère avec l'examen

Fonction sensitive

Score	Critères
0	Normal
1	Diminution du sens vibratoire ou seulement altération de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau, affectant un ou deux membres
2	Légère diminution au touché-piqué ou au sens de position, et/ou diminution modérée du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution du sens vibratoire (ou de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau) dans trois ou quatre membres
3	Diminution modérée au touché-piqué ou au sens de position, et/ou perte du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution légère du sens tactile nociceptif et/ou diminution modérée de tous les tests proprioceptifs de trois ou quatre membres.
4	Diminution marquée au touché-piqué ou perte de la proprioception, isolées ou associées dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou diminution sévère de la proprioception dans plus de deux membres
5	Perte (essentiellement) de la sensibilité dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou perte de la proprioception de l'ensemble du corps en-dessous de la tête
6	Perte de la sensibilité en-dessous de la tête

Fonction du tronc cérébral

Score	Critères
0	Normal
1	Signes uniquement
2	Nystagmus modéré ou autre handicap léger
3	Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée, ou handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4	Dysarthrie marquée ou autre handicap marqué
5	Incapacité de déglutir ou parler

Fonction sphinctérienne

Score	Critères
0	Normal
1	Légère dysurie, impériosité ou rétention
2	Dysurie, impériosité modérées, rétention urinaire ou constipation modérée, ou incontinence urinaire rare
3	Incontinence urinaire fréquente
4	Nécessite des sondages quasi-constants
5	Perte de fonction urinaire

Fonction visuelle

Score	Critères
0	Normal
1	Scotome avec acuité visuelle corrigée > 0,67
2	Scotome sur l'œil le plus atteint avec une acuité visuelle entre 0,34 et 0,67
3	Large scotome sur l'œil le plus atteint, ou réduction du champ visuel, avec acuité visuelle comprise entre 0,2 et 0,33
4	Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel, acuité visuelle entre 0,1 et 0,2 ; ou grade 3 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
5	Acuité visuelle de l'œil le plus atteint < 0,1 ; ou grade 4 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
6	6 Grade 5 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
X	À ajouter quand il y a pâleur temporale

Fonction cérébrale

Score	Critères
0	Normal
1	Altération isolée de l'humeur (n'affecte pas le score EDSS)
2	Diminution légère de l'idéation
3	Diminution modérée de l'idéation
4	Diminution marquée de l'idéation
5	Démence

Autres fonctions

Score	Critères
0	Normal
1	Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP

Annexe 5 :

La nouvelle classification des formes évolutives d'après Lublin et al(2014)

Syndromes cliniquement isolés » (SCI)	Une attaque unique sans autre critère de SEP-RR.
Syndromes radiologiquement isolés » (RIS)	Des résultats d'imagerie fortuits suggérant une démyélinisation inflammatoire sont visualisés en l'absence de signes cliniques ou d'antécédents de poussée et/ou de progression
Forme rémittente - récurrente	La plus fréquente, elle est composée exclusivement de poussées qui peuvent laisser des séquelles, ces séquelles restent stables entre deux épisodes.
Forme secondairement progressive	Elle est considérée comme l'évolution naturelle tardive de la forme précédente, une phase de progression succédant à la phase rémittente. Elle peut toucher tous les patients initialement rémittents.
Forme primaire progressive (Ou progressive d'emblée)	Où la progression est présente dès le début, sans poussée, débute en moyenne un peu plus tardivement, vers 40ans. Elle se caractérise habituellement par une atteinte médullaire.

Ceci a conduit à deux niveaux de catégorisation : par phénotype clinique (SCI, la SEP-RR, la SEP-SP et la SEP-PP) ; et par processus pathologique (actif ou non, progressif ou non). Ainsi, un patient atteint de SCI pourrait être actif avec de nouvelles attaques/lésions et certainement diagnostiqué comme ayant une SEP-RR, tandis qu'un patient progressif pourrait être classé comme progressif ou non, avec ou sans activité superposée [3].

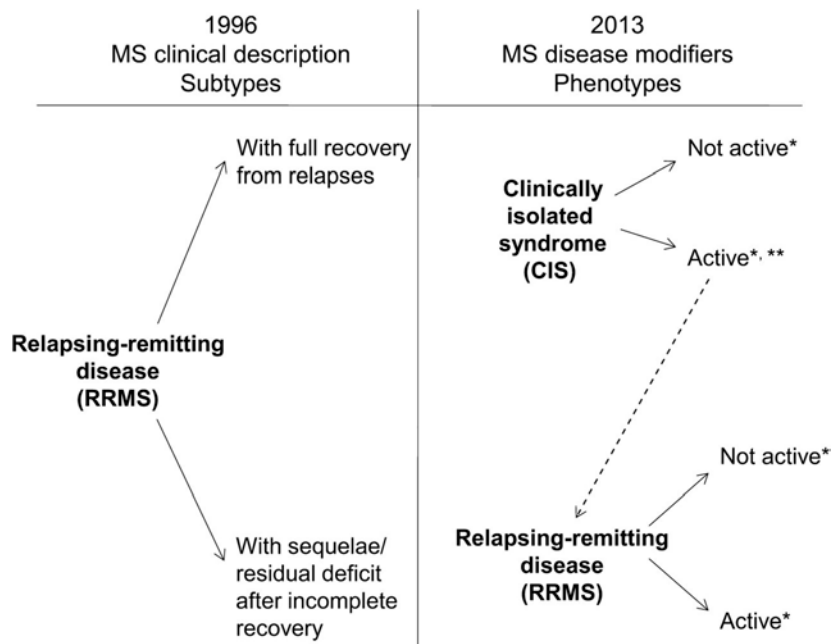


Figure: Description du phénotype de la SEP de 2013 par rapport à celui de 1996 pour la forme récurrente

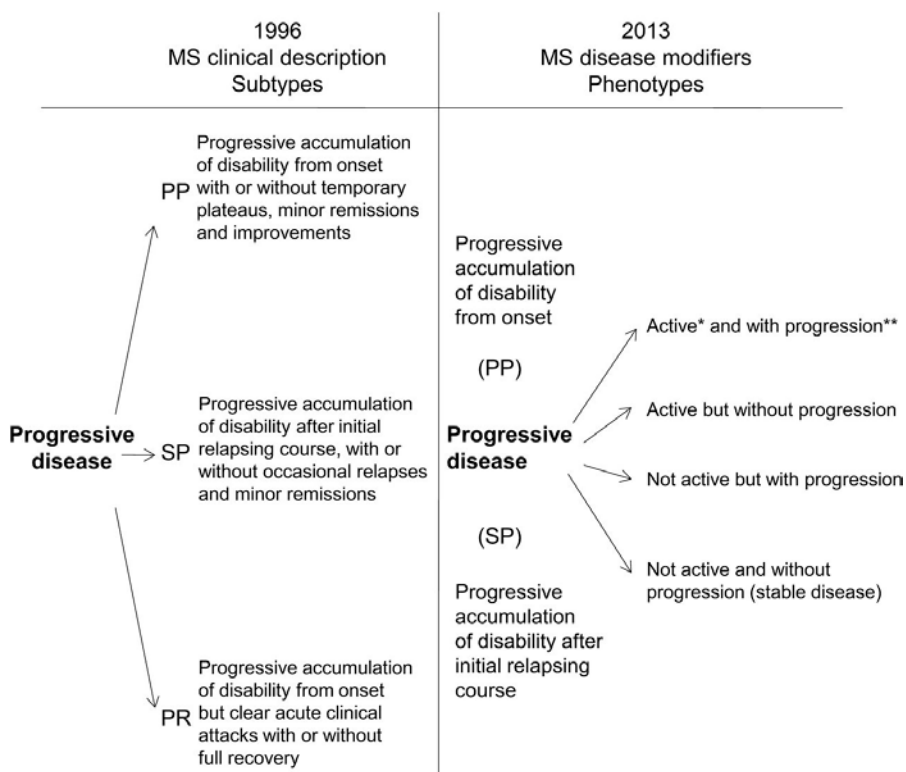


Figure: Descriptions du phénotype de la SEP de 2013 par rapport à celui de 1996 pour la forme progressive.



Résumé

Titre : Profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique, et évolutif de la sclérose en plaques au CHU Mohammed VI de Marrakech

Rapporteur : Professeur N. Louhab

Auteur : Mourabiti Inasse

Mots clés : Sclérose en plaques – épidémiologie – Diagnostic – Traitement – Evolution

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique, inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central. Elle touche 36 pour 100 000 personnes dans le monde et elle est considérée comme la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune. Elle survient en général aux environs de 30 ans et préférentiellement chez les femmes. Étant donné l'âge de début de la maladie, son impact est très important sur la vie familiale, sociale et professionnelle des patients.

Objectif : Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, et évolutifs des patients atteints de sclérose en plaques et pris en charge au service de neurologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, puis comparer ces données avec celle de la littérature.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive d'une série des patients atteints de sclérose en plaques colligés au service de neurologie du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période allant de janvier 2000 à juin 2022.

Résultats : Le nombre de patients est de 358 patients, dont 72 % de sexe féminin. L'âge moyen de survenue des symptômes est de 31,4 ans \pm 10 tandis que l'âge moyen du diagnostic est de 34.6 ans \pm 10.5 avec un délai moyen de prise en charge de 3 ans. Le symptôme clinique prédominant est le déficit moteur, constaté chez 74.3 % des malades, suivi par les troubles sensitifs rapportés par 50.6 % des patients puis l'atteinte cérébelleuse chez 50 % des cas. Par ailleurs, la forme clinique la plus fréquente est la forme rémittente-récurrente présente chez 74.3 % des cas, suivie par la forme primaire progressive chez 16.2 % des cas et puis la forme secondairement progressive chez 9.5 % des patients. Quant à l'EDSS au moment du diagnostic, la moyenne est de 3,7 \pm 1,9. Concernant les examens paracliniques, 96 % des patients ont bénéficié d'une IRM cervicale au moment du diagnostic, 4 % restants en ont bénéficié durant

leur suivi. Toutes ces IRM remplissaient les critères de dissémination temporo-spatiale. Ainsi, L'IEPP de LCR a été faite chez soit 72,6 % des cas, une synthèse intrathécale a été trouvée chez 40 % des cas. Les PEV ont été réalisés chez 37,4 % des patients, ils étaient anormaux dans 91,8 % des cas. Et les PEA ont été réalisés chez de 3,4 % patients, ils étaient pathologiques dans 66,7 % des cas. Concernant le traitement de la poussée, 98,6 % de nos patients ont bénéficié de la méthylprednisolone à dose de 3g chez 54,7 %, 5g chez 42,2 % et 7g chez 6 patients soit 1,7 % tandis que 4 % de nos patients ont bénéficié de la plasmaphérèse à raison de 5 séances chacun. En revanche, 68,1 % de nos patients ont bénéficié d'un traitement de fond 29,5 % par interféron bêta, 0,4 % par tériflunomide, 9 % par Fingolimod, 5,3 % par Natalizumab, 11,5 % par Rituximab, 2 % par Ocrélizumab. 47,5 % par L'azathioprine, 36 % par cyclophosphamide, 0,8 % par méthotrexate. Le suivi a montré une amélioration de l'EDSS chez 50,8 %, une stabilisation chez 39,3 % et une aggravation chez 9,8 % de ces patients. Et sur l'IRM, une surcharge lésionnelle chez 51,8 % des cas, un aspect stable des lésions chez 30,4 % des cas, et une régression des lésions chez 17,9 % des cas.

Conclusion : A l'issue de cette étude, les résultats étaient globalement concordants avec les données de la littérature et avec les caractéristiques connues de la sclérose en plaques (pic de fréquence 20 - 40 ans, prédominance féminine, prépondérance de la forme RR...). Cependant, cette maladie ainsi que son traitement nécessitent encore de la recherche intensive afin de mieux comprendre sa physiopathologie pour pouvoir développer de nouvelles thérapies encore plus adaptées et plus efficaces pour mieux contrôler la maladie, diminuer ses rechutes et améliorer la qualité de vies des patients.

Abstract:

Title: Epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary profile of multiple sclerosis at the Mohammed VI University Hospital of Marrakech

Thesis reporter: Professor N. Louhab

Author: Mourabiti Inasse

Key words: Multiple sclerosis – Epidemiology – Diagnosis – Treatment – Evolution

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory, demyelinating disease of the central nervous system. It affects 36 per 100,000 people worldwide and is considered as the leading cause of non-traumatic disability in young adults. It generally occurs around the age of 30 and it is most common among women. Given the age of the disease onset, its impact is very crucial not only on the family, but also on the social and professional life of patients.

Objective: To describe the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic, and evolutionary aspects of patients with multiple sclerosis treated in the neurology department of the Mohammed VI University Hospital of Marrakech, and to compare these data with those reported in the literature.

Patients and methods: it's a retrospective descriptive study of series of patients with multiple sclerosis collected in the neurology department of the Mohammed VI University Hospital of Marrakech over a period starting from January 2000 to June 2022.

Results: 358 was the number of the patients, 72 % of whom were female. The average age of onset of symptoms was 31.4 ± 10 years, while the average age of diagnosis was 34.6 ± 10.5 years, with an average delay in treatment of 3 years. The predominant clinical symptom is the motor deficit, observed in 74.3 % of the patients, followed by sensory disorders reported by 50.6 % of the patients and then cerebellar damage in 50 % of the cases. Moreover, the most frequent clinical form is the relapsing–remitting form appear in 74.3 % of the cases, followed by the primary progressive form in 16.2 % of the cases and then the secondary progressive form in 9.5 % of the patients. The average EDSS at the time of diagnosis was 3.7 ± 1.9 . Regarding paraclinical examinations, 96 % of the patients had a cervical MRI at the time of diagnosis, the remaining 4 % had one during their follow–up. All of these MRIs met the criteria for temporo–spatial dissemination. Thus, protein immunoelectrophoresis of CSF was performed in 72.6 % of

the cases, intrathecal synthesis was found in 40 % of the cases. EPI was performed in 37.4 % of the patients, they were abnormal in 91.8 % of the cases. And the PEA were performed in 3.4 % of the patients, they were pathological in 66.7 % of the cases. As far as the treatment of the relapse is concerned, 98.6 % of our patients benefited from methylprednisolone at a dose of 3g in 54.7 %, 5g in 42.2 % and 7g in 1.7 % while 4 % of our patients benefited from plasmapheresis at a rate of 5 sessions each. On the other hand, 68.1 % of our patients benefited from a background treatment 29.5 % by beta interferons, 0.4 % by teriflunomide, 9 % by Fingolimod, 5.3 % by Natalizumab, 11,5 % by Rituximab, 2 % by Ocrelizumab. 47.5 % by azathioprine, 36 % by cyclophosphamide, 0.8 % by methotrexate. The follow-up showed an improvement of the EDSS in 50.8 %, a stabilization in 39.3 % and a worsening in 9.8 % of these patients. Also, the MRI showed a lesion overload in 51.8 % of the cases, a stable aspect of the lesions in 30.4 % of the cases, and a regression of the lesions in 17.9 % of the cases.

Conclusion: At the end of this study, the outcomes were globally concordant with the data in the literature and with the known recognized characteristics of multiple sclerosis (peak frequency 20 – 40 years, female predominance, preponderance of the RR form...). All in all, multiple sclerosis and its treatment still require intensive research to comprehend its pathophysiology efficiently, so that we can develop new, more adapted and more effective therapies so as to control the disease, reduce its relapses and improve the quality of life of the patients.

ملخص

العنوان: المظاهر الوبائية، السريرية، العلاجية والتطورية لمرض التصلب اللوحي بالمستشفى الجامعي محمد السادس
بمراكش

المقرر: البروفيسور ن. الوهاب

المؤلف: إيناس مرابطي

الكلمات الدالة: التصلب اللوحي - علم الأوبئة - التشخيص - العلاج - التطور

مقدمة: التصلب اللوحي هو مرض مزمن، التهابي ومزمل للميلين يؤثر على الجهاز العصبي المركزي، يصيب 36 من كل 100000 شخص في أنحاء العالم ويعتبر السبب الرئيسي للإعاقة غير الرضحية لدى الشباب. هو مرض تصاب به الإناث أكثر من الذكور ويظهر عادةً في سن الثلاثين تقريباً مما يجعل تأثيره مهماً جداً على الأسرة والحياة الاجتماعية والمهنية للمرضى.

الهدف: وصف الجوانب الوبائية، السريرية، العلاجية والتطورية للمرضى المصابين بالتصلب اللوحي والذين تم تتبع مرضهم بمصلحة طب الأعصاب بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، ثم مقارنة هذه البيانات مع تلك الموجودة في الانتاجات الفكرية العلمية السابقة.

المنهج: يتعلق الأمر بدراسة وصفية بأثر رجعي لسلسلة من مرضى التصلب اللوحي تم جمعها في مصلحة طب

الأعصاب بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش منذ يناير 2000 إلى يونيو 2022.

النتائج: بلغ عدد المرضى 358 مريضاً، 72٪ منهم إناث. يبلغ متوسط عمر ظهور الأعراض 31.4 سنة ± 10 بينما يبلغ متوسط عمر التشخيص 34.6 سنة ± 10.5 مع متوسط وقت العلاج 3 سنوات. العَرَض السريري السائد هو العجز الحركي، الذي لوحظ في 74.3٪ من المرضى، يليه الاضطرابات الحسية التي أبلغ عنها 50.6٪ من المرضى ثم إصابة المخيخ في 50٪ من الحالات. بالإضافة إلى ذلك، فإن المسار السريري السائد هو النوع الناكس الهاجع الموجود في 74.3٪ من الحالات، يليه النوع التدريجي الابتدائي في 16.2٪ من الحالات ثم النوع التدريجي الثانوي في 9.5٪ من المرضى. فيما يخص مقياس اتساع مدى الإعاقة فقد كان المتوسط 3.7 ± 1.9 . أما فيما يتعلق بالفحوصات السريرية، فقد استفاد 96٪ من المرضى من التصوير بالرنين المغناطيسي للمخ وقت التشخيص، واستفاد 4٪ الباقية منه أثناء المتابعة. نتائج التصوير بالرنين المغناطيسي كانت تقي كلها بمعايير الانتشار الزمني والمكاني. كذلك، تم إجراء الرحلان الكهربائي المناعي للسائل الدماغي الشوكي في 72.6٪ من الحالات، وتم العثور على إنتاج للبروتينات داخل القراب في 40٪ من الحالات. تم إجراء الاستجابات المرئية المستثارة لدى 37.4٪ من المرضى، وكانت مرضية في 91.8٪ من الحالات. كما أجريت عمليات الاستجابات السمعية المستثارة لدى 3.4٪ من المرضى وكانت كذلك مرضية لدى 66.7٪ من الحالات. فيما يتعلق بعلاج الهجمات العرضية، فقد استفاد 98.6٪ من مرضانا من ميثيل بريدنيزولون بجرعة 3 جرام لدى 54.7٪، 5 جرام لدى 42.2٪ و 7 جرام ل 6 مرضى، أي 1.7٪ من الحالات، بينما 4٪ من مرضانا استفادوا من فصادة البلازما. من ناحية أخرى، استفاد 68.1٪ من مرضانا من العلاجات المعدلة للمرض حيث تم استخدام الانترفرون بيتا لدى 29.5٪ من المرضى، تريفلونوميد لدى 0.4٪، فينجوليمود لدى 9٪، ناتاليزوماب لدى 5.3٪، ريتوكسيماب لدى 22.1٪، أوكريزوليماب لدى 2٪، كذلك، أزيثوبرين لدى 47.5٪، سيكلوفوسفاميد لدى 36٪، ميثوتريكسات لدى 0.8٪ من المرضى. في النهاية، أظهرت نتائج تتبع المرضى تحسن مقياس اتساع مدى الإعاقة في 50.8٪، واستقراره لدى 39.3٪، وتفاقم لدى

9.8% من المرضى. كما ظهر على مستوى التصوير بالرنين المغناطيسي زيادة الآفات في 51.8% من الحالات، واستقرارها في 30.4% من الحالات، وتراجع الآفات في 17.9% من الحالات.

الخلاصة: في نهاية هذه الدراسة، كانت النتائج متوافقة مع البيانات الموجودة عالمياً ومع الخصائص المعروفة للتصلب المتعدد (ذروة التردد 20-40 عاماً، هيمنة الإناث، غلبة نموذج الناكس الهاجع...). بشكل عام، لا يزال التصلب اللويحي وعلاجه يتطلبان أبحاثاً مكثفة حتى نتمكن من تطوير علاجات جديدة أكثر تكيفاً وفعالية للسيطرة على المرض وتقليل الانتكاسات وتحسين نوعية حياة المريض.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Federation MSI**
Atlas of MS: mapping multiple sclerosis around the world [Consulté le 13 septembre 2022. Disponible sur: <http://www.atlasofms.org>]
2. **Michel L.**
Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Revue neurologique* (2018)
3. **Mathey G, et al.**
Classification and diagnostic criteria for demyelinating diseases of the central nervous system: Where do we stand today? *Revue neurologique* (2018)
4. **E. Leray, T. Moreau, A. Fromont, G. Edan**
Epidemiology of multiple sclerosis *Rev Neurol* (2016).
5. **Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, et al.**
Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. March 2019
6. **Ilaria Callegari, Tobias Derfuss, Edoardo Galli,**
Update on treatment in multiple sclerosis, *La Presse Médicale*, Volume 50, Issue 2, 2021
7. **Carson KR, Evens AM, Edan G, Le Page E.**
Induction therapy for patients with multiple sclerosis: why? When? How? *CNS Drugs* 2013.
8. **P. Browne, D. Chandraratna, C. Angood, H. Tremlett, C. Baker, B.V. Taylor, et al.**
Atlas of MS 2013: a growing global problem with widespread inequity *Neurology*.
9. **Wallin M, et al**
The prevalence of MS in the United States – A population-based estimate using health claims data, *Neurology*. March 2019.
10. **MS Society UK,**
MS Prevalence Report January 2020.
11. **European MS Platform.**
2020 MS Barometer. Brussels: EMSP
12. **C Walton, R King et al:**
Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition 2020
13. **M. Ben Hamida**
La sclérose en plaques en Tunisie. Étude clinique de 100 observations *Rev Neurol*.
14. **N. Ammar, N. Gouider-Khouja, F. Hentati**
A comparative study of clinical and paramedical aspects of MS in Tunisia *Rev Neurol* 2006.

15. **M. Boukhlife-chaouch**
Profil épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques dans la wilaya d'Alger [Thèse de médecine, université d'Alger I]
16. **Z. Baraka Bedrane**
Prévalence, formes cliniques, évolution et traitements de la sclérose en plaques dans la région de Tlemcen 2013 [Thèse de médecine, université de Tlemcen]
17. **R. Draï**
Étude clinique et profil évolutif des patients suivis pour une sclérose en plaques au niveau du CHU de Blida avec une estimation de la prévalence dans la commune de Blida (2018).
18. **K. Radhakrishnan, P.P. Ashok, R. Sridharan, M.E. Mousa**
Prevalence and pattern of multiple sclerosis in Benghazi, north-eastern Libya J Neurol Sci.
19. **Milo R, Kahana E.**
MS: geoeidemiology, genetics and the environment. Autoimmun Rev. 2010.
20. **Laajouri Siham**
Profil épidémiologique, clinique et évolutif de la sclérose en plaques à propos de 70 cas ; 2014 [Thèse de médecine, université de Mohammed V Rabat].
21. **Simpson S Jr, Wang W, Otahal P, Blizzard L, van der Mei IAF, Taylor BV.**
Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019.
22. **MS Research Australia,**
Health Economic Impact of MS in Australia 2017.
23. **Diankanagbè CAMARA.**
Sclérose En Plaque à propos de 121 cas; 2017 [Thèse de médecine, université de Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès].
24. **Vermersch P.**
La sclérose en plaques débutante. Pathologie Sciences. Paris : John Libbey Eurotext; 2008.
25. **Al Zemmouri K, Yahiaoui M, el alaoui M, Chkili T, Medjel A.**
la sclérose en plaques au Maroc. Mar med.
26. **Ait benhaddou.E, Alhyan.M, Belahcene.MF, Benomar, Bourazza.A, Chtaou.N et al.**
Demographic and clinical manifestation and course of MS a retrospective study.
27. **Absoud M, Lim MJ, Chong WK, et al.**
Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. Mult Scler 2013.
28. **Banwell B, Kennedy J, Sadovnick D, et al.**
Incidence of acquired demyelination of the CNS in Canadian children. Neurology 2009.

29. **Ketelslegers IA, Catsman-Berrevoets CE, Neuteboom RF, et al.**
Incidence of acquired demyelinating syndromes of the CNS in Dutch children: a nationwide study. *J Neurol* 2012.
30. **Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C.**
Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2013.
31. **Reinhardt K, Weiss S, Rosenbauer J, Gartner J, von Kries R.**
Multiple sclerosis in children and adolescents: incidence and clinical picture – new insights from the nationwide German surveillance (2009–2011). *Eur J Neurol* 2014.
32. **Deiva K.**
Pediatric onset multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2020
33. **Confavreux C, Aimard G, Devic M.**
Evolution et pronostic de la sclérose en plaques. *Revue Pratique*.
34. **Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C.**
Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007
35. **Chtaou.N et al.**
demographic and clinical manifestation and course of multiple sclerosis a retrospective study. *WCN*. 2011.
36. **Bernet-Bernady P, Preux PM, Preux C, Dumas M, Vallat JM, Couratier P.**
Etude descriptive de 199 patients atteints de sclérose en plaques à partir du programme EDMUS. *Rev Neurol (Paris)*.
37. **F. Patti M. P. Amato M. Trojano C. Solaro A. Pappalardo V. Zipoli E. Portaccio D. Paolicelli A. Paolillo F. S. Mennini A. Marcellusi C. Ricci M.**
38. **Benamer HT, Ahmed ES, Al-Din AS, Grosset DG.**
Frequency and clinical patterns of multiple sclerosis in Arab countries: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2009.
39. **Jeannin.S,Berthier.F,Lebrun.C.**
Caractéristiques phénotypiques et évolutives de la SEP chez des patients originaires du Maghreb et suivis au CHRU de Nice. *Rev Neurol (Paris)*. 2007.
40. **Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, et al.**
Increasing incidence of MS among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler*. 2007.
41. **Agnès Fromont.**
Epidémiologie de la sclérose en plaques en France. *Médecine humaine et pathologie*. Université de Bourgogne, 2012.

42. **Gall JC, Hayles AB, Siekert RG, Keith HM.**
Multiple sclerosis in children. A clinical study of 40 cases with onset in childhood. Pediatrics.
43. **Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Suissa S, Tardieu M, on behalf of the KIDSEP Study Group.**
Prognostic factors for early severity in a childhood multiple sclerosis cohort. Pediatrics.
44. **Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al.**
Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. N Engl J Med. 2007.
45. **Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al.**
The natural history of MS: a geographically based study, Clinical course and disability. Brain.
46. **Alonso A, Hernan MA.**
Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurol. 2008.
47. **Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A.**
Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. Am J Epidemiol 2001
48. **Hawkes CH.**
Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. Mult Scler 2007
49. **Ramanujam R, Hedstrom AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al.**
Effect of smoking cessation on multiple sclerosis prognosis. JAMA Neurol 2015.
50. **Manouchehrinia A, Tench CR, Maxted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS.**
Tobacco smoking and disability progression in MS: UK cohort study. Brain 2013.
51. **Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L.**
Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. Neurology 2009.
52. **Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L.**
Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for MS. 2011.
53. **Ascherio A, Munger KL, Simon KC.**
Vitamin D and multiple sclerosis. Lancet Neurol 2010.
54. **Michel L.**
Environmental factors in the development of multiple sclerosis. Revue neurologique (2018)
55. **Jilek S, Schluep M, Harari A, Canales M, Lysandropoulos A, Zekeridou A, et al.**
HLA-B7-restricted EBV-specific CD8+ T cells are dysregulated in MS. J Immunol 2012.
56. **Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, et al.**
Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.

57. **Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A.**
Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA 2006.
58. **H. Razzouki, F. Belahsen, O. Messouak**
Vitamine D et sclérose en plaques. Étude prospective d'une cohorte de patients au CHU de Fès, Revue Neurologique, Volume 170, Supplement 1, 2014
59. **Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Cohen Tervaert JW, Menheere P, Hupperts R, et al.**
Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis. PLoS One 2010.
60. **Smolders J, Thewissen M, Peelen E, Menheere P, Tervaert JW, Damoiseaux J, et al.**
Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis. PLoS One 2009.
61. **Hemminki K, Li X, Sundquist J, Hillert J, Sundquist K.**
Risk for multiple sclerosis in relatives and spouses of patients diagnosed with autoimmune and related conditions. Neurogenetics. 2009.
62. **Yamout.B, Barada.W, Tohme.RA, Mehio-Sibai.A, Khalifeh.R, El Hajj.T.**
Clinical characteristics of MS in Lebanon. Journal of the Neurological Sciences. 2008.
63. **El-Salem K, Al-Shimmery E, Horany K, Al-Refai A, Al-Hayk K, Khader Y.**
Multiple sclerosis in Jordan: A clinical and epidemiological study. J Neurol. 2006.
64. **Sadovnik AD, Baird PA.**
The familial nature of MS: Age-corrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. Neurology.
65. **Alharbi A.**
Frequency of ocular manifestations in multiple sclerosis patients admitted in tertiary care hospital in Saudi Arabia. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2022
66. **Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton N and al.**
Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. Brain.
67. **Abbad F.**
Épidémiologie de la sclérose en plaques en milieu hospitalier à propos de 186 cas; 2012 [Thèse de médecine, université de Mohammed V Rabat].
68. **Ouallet JC, Brochet B.**
Aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la SEP. EMC-Neurologie 2004
69. **Harbo HF, Gold R, Tintoré M.**
Sex and gender issues in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord 2013

70. **Graves J, Balcer LJ.**
Eye disorders in patients with MS: natural history and management. Clin Ophthalmol 2010.
71. **Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, Cohen JA.**
Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. Brain 2015.
72. **S. Bart, M. De Sèze, E. Chartier-Kastler, A. Ruffion,**
Troubles vésico-sphinctériens et SEP, Progrès en Urologie, Vol 17, Issue 3, 2007.
73. **Haensch CA, Jörg J.**
Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol. 2006
74. **Beckmann Y, Türe S.**
Headache characteristics in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2019.
75. **Cavaco S, Ferreira I, Moreira I, Santos E, Samões R, Sousa AP, Pinheiro J, Teixeira-Pinto A, Martins da Silva A.**
Cognitive dysfunction and mortality in MS: Long-term retrospective review. MS. 2022.
76. **H. El Otmani, Y. Benmansour, A. Araqi-Houssaini, N. Benkirane, F. Dany, M. Abdoh Rafai, B. El Moutawakil, I. Slassi,**
Dystonie paroxystique et sclérose en plaques, Revue Neurologique, Vol 170, Issue 2, 2014.
77. **Potulska-Chromik A, Rudzinska M, Nojszewska M, Podlecka-Pietowska A, Szczudlik A, Zakrzewska-Pniewska B, et al.**
Clinical and neuroimaging correlation of movement disorders in multiple sclerosis: case series and review of literature. Folia Neurpatol. 2014.
78. **Nociti V, Bentivoglio AR, Frisullo G, Fasano A, Soleti F, Iorio R, et al.**
Movement disorders in multiple sclerosis: causal or coincidental association? Mult Scler.
79. **S.A. Hatteb, S. Daoudi**
Movement disorders in a cohort of Algerian patients with MS, revue neurologique 2018.
80. **McAlpine D, Compston N, Some**
aspects of the natural history of disseminated sclerosis. Perkin GD, Rose FC Uthoff's syndrome. Br J Ophthalmol
81. **C. Donze, L. Malapel**
Visual dysfunction rehabilitation in multiple sclerosis Lett. Méd. Phys. Réadapt. (2010)
82. **Fromont A, Bénatru I, Gignoux L, et al**
Phénomène d'Uthoff lié à l'effort, isolé, précédent une SEP. Revue Neurologique
83. **Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, Drulovic J, Stosic-Opincal T, et al.**
Relationship between damage to the cerebellar peduncles and clinical disability in multiple sclerosis. Radiology 2014.

84. **Brochet, Bruno**
La Sclérose en Plaques – Clinique et Thérapeutique, Signes et symptômes de la SEP, 2017.
85. **Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS, et al.**
Differential diagnosis of suspected MS: a consensus approach. MS Houndmills Basingstoke Engl 2008.
86. **J. de Seze,**
Névrites optiques et sclérose en plaques : diagnostic et suivi, La Lettre du Neurologue, Vol. XVIII – N6 – juin 2014.
87. **Debouverie M, Pittion–Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F; LORSEP Group.**
Natural history of multiple sclerosis in a population–based cohort. Eur J Neurol 2008.
88. **Optic Neuritis Study Group.**
MS risk after optic neuritis: final Optic Neuritis Treatment Trial follow–up. Ar Neurol 2008
89. **Lublin FD, Reingold SC.**
Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey: National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in MS.
90. **Coustans M, Le Duff F, Brunet P, Le page E, Chaperon J, Edan G.**
Facteurs pronostiques de la sclérose en plaques : résultats d’une étude de 1243 patients de la clinique de la sclérose en plaques à Rennes. Rev Neurol. 2000
91. **Vukusic S, Moreau T, Bouhour F, Adeleine P, Confavreux C.**
Sclérose en plaques : évolution spontanée, histoire naturelle. Neurol.
92. **B. Brochet.**
Place de l’EDSS dans l’évaluation précoce du handicap, Revue Neuro, Vol 165, Sup4, 2009.
93. **Alan J Thompson, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, et al,**
Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, The Lancet Neurology, Volume 17, Issue 2, 2018.
94. **Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, et al.**
MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. Nat Rev Neurol 2015.
95. **Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al.**
Revised recommendations of the Consortium of MS Centers task force for a standardized MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow–up of multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiology 2016.
96. **Deiva K.**
Pediatric onset multiple sclerosis. Revue neurologique (2019)

97. **Eléonore Micoud, Morgane Gossez, Françoise Poitevin, Christophe Malcus, Guillaume Monneret, Marine Godignon,**
Apport du dosage des chaînes légères libres kappa et lambda dans le diagnostic de la sclérose en plaques, *Revue Francophone des Laboratoires*, Volume 2021, Issue 531, 2021.
98. **Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schrefler TN.**
Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol*.
99. **Ravnborg M, Liguori R, Chrisiansen P, Larsson H, Sorensen PS.**
The diagnosis reliability of magnetically evoked motor potentials in multiple sclerosis. *Neurology*.
100. **Rossini PM, Zarola F, Floris R, Aernardi G, Perretti A, Pelosi L, Caruso G, Caramia MD.**
Sensory (VEP,BAEP,SEP) and motor-evoked potentials, liquoral and magnetic resonance findings in multiple sclerosis. *Eur Neurol*.
101. **Schumacher GA, Beebe G, Kibler RE et al.**
Problems of experimental trials in multiple sclerosis: report by a panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci*.
102. **Mohamed Ridha Khelouf, Amel Benbakhti, Hichem Bouzenada, M. Nefti, M. Bendini, Fayçal Messaoudi,**
Les potentiels évoqués visuels gardent-ils encore un intérêt diagnostique dans la sclérose en plaques ? *Revue Neurologique*, Volume 172, Supplement 1, 2016.
103. **Ahmed Ghariani, Saloua Mrabet, Amira Souissi, Mariem Dammak, Imen Kacem, Chokri Mhiri, Riadh Gouider,**
Intérêt des potentiels évoqués visuels dans l'évaluation de l'efficacité du traitement de deuxième en ligne de la Sclérose en Plaques, *Revue Neurologique*, Volume 176, 2020.
104. **Versino M, Bergamaschi R, Roamani A, Banfi P, Callieco R, Citterio A, Gerosa E, Cosi V.**
Middle latency auditory evoked potentials improve the detection of abnormalities along auditory pathways in multiple sclerosis patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*.
105. **ANAES.**
Conférence de consensus sur la SEP, organisée par la Fédération Française de Neurologie. *Rev Neuro (Paris)*.
106. **Le Page E, Deburghgraeve V, Veillard D, Edan G.**
La prise en charge des poussées de sclérose en plaques en 2016. *Pratique Neurologique* 2016.
107. **Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al.**
Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014.

108. **Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue E-W, et al.**
Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006.
109. **A.-L. Dubessy, B. Stankoff,**
Place des échanges plasmatiques dans la sclérose en plaques et la neuromyéélite optique, *Pratique Neurologique* 2019.
110. **Biotti D, Ciron J.**
First-line therapy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Revue neurologique* (2018)
111. **Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B.**
Interferon b for multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018.
112. **Rommer PS, Zettl UK, Kieseier B, Hartung HP, Menge T, Frohman E, et al.**
Requirement for safety monitoring for approved multiple sclerosis therapies: an overview. *Clin Exp Immunol* 2014.
113. **Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al.**
Safety and efficacy of fingolimod in patients with RR multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014.
114. **Zéphir H.**
Actualités thérapeutiques dans la SEP. *La Lettre du neurologue*, 2014
115. **Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al.**
Safety and efficacy of fingolimod in patients with RR multiple sclerosis (FREEDOMS II)
116. **Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al.**
A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing MS. *N Engl J Med* 2010.
117. **Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al.**
Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing MS. *N Engl J Med* 2010.
118. **Ghadiri M, Fitz-Gerald L, Rezk A, Li R, Nyirenda M, Haegert D, et al.**
Reconstitution of the peripheral immune repertoire following withdrawal of fingolimod. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2017.
119. **Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, Morris MI, Reder AT, Tornatore C, et al.**
Varicella-Zoster virus infections in patients treated with fingolimod. *JAMA Neurol* 2015.
120. Drug Safety Update volume 11 issue 5; December 2017.
121. **Manouchehri N, Mirmosayyeb O, Badihian S, Shaygannejad V.**
Cutaneous anaplastic large cell lymphoma in a multiple sclerosis patient receiving Fingolimod. *Mult Scler Relat Disord* 2018.

- 122. Stitt DW, Boes CJ, Flanagan EP, Howard MT, Colgan JP.**
A case of cutaneous large B-cell lymphoma during treatment of multiple sclerosis with fingolimod. *Mult Scler Relat Disord* 2017.
- 123. Robinson CL, Guo M.**
Fingolimod (Gilenya) and melanoma. *BMJ Case Rep* 2016.
- 124. Papathemeli D, Graefe R, Hildebrandt U, Zettl UK, Ulrich J.**
Development of a primary cutaneous CD30+ anaplastic large-cell T-cell lymphoma during treatment of MS with fingolimod. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2016.
- 125. Samaraweera APR, Cohen SN, Akay EM, Evangelou N.**
Lymphomatoid papulosis: a cutaneous lymphoproliferative disorder in a patient on fingolimod for multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2016.
- 126. Carpenter AF, Goodwin SJ, Bornstein PF, Larson AJ, Markus CK.**
Cutaneous cryptococcosis in a patient taking fingolimod for multiple sclerosis: here come the opportunistic infections? *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2017.
- 127. Forrestel AK, Modi BG, Longworth S, Wilck MB, Micheletti RG.**
Primary cutaneous cryptococcus in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *JAMA Neurol* 2016.
- 128. Seto H, Nishimura M, Minamiji K, Miyoshi S, Mori H, Kanazawa K, et al.**
Disseminated cryptococcosis in a 63-year-old patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Intern Med Tokyo Jpn* 2016.
- 129. Veillet-Lemay GM, Sawchuk MA, Kanigsberg ND.**
Primary cutaneous histoplasma capsulatum infection in a patient treated with fingolimod: a case report. *J Cutan Med Surg* 2017.
- 130. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al.**
A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2006.
- 131. Primary Progressive Multiple Sclerosis (PPMS) Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Tolebrutinib (SAR442168) clinicaltrials.gov**
- 132. Wollebo HS, White MK, Gordon J, Berger JR, Khalili K.**
Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol* 2015.
- 133. Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, et al.**
Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol* 2008.

- 134. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, et al.**
B-cell depletion with rituximab in relapsing–remitting MS. *N Engl J Med* 2008.
- 135. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam NT, Parks BJ, et al.**
Rituximab add–on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 2010.
- 136. Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J.**
Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN–b or glatiramer acetate in relapsing–remitting MS from the Swedish MS registry. *MS Houndmills Basingstoke Engl* 2017.
- 137. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S.**
Does rituximab increase the incidence of infectious complications? *Int J Infect Dis* 2011.
- 138. Yeo W, Chan TC, Leung NWY, Lam WY, Mo FKF, Chu MT, et al.**
Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. 2009.
- 139. A. Maarouf, C. Boutière, A. Rico, B. Audoin, J. Pelletier,**
How much progress has there been in the second–line treatment of multiple sclerosis: A 2017 update, *Revue Neurologique*, Volume 174, Issue 6, 2018.
- 140. Boye J, Elter T, Engert A.**
An overview of the current clinical use of the anti–CD20 monoclonal antibody rituximab. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2003.
- 141. Hauser SL, Bar–Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al.**
Ocrelizumab versus Interferon Beta–1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine* 2017.
- 142. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar–Or A, Comi G, et al.**
Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine* 2017.
- 143. Sefraoui M.**
Prise en charge médicamenteuse de la sclérose en plaques : actualités et nouvelles stratégies ; 2019 [Thèse de médecine, université de Mohammed V Rabat].
- 144. Lévy–Chavagnat DD.**
Traitement de fond de la SEP, des acquis solides. *Actualités Pharmaceutiques* 2011.
- 145. Patrick Vermersch.**
Nouveaux essais thérapeutiques de neuroprotection dans la sclérose en plaques, *Revue Neurologique*, Volume 178, 2022

146. **Uccelli, A., A. Laroni, R. Ali, M. A. Battaglia, M. Blinkenberg, L. Brundin, M. Clanet, O. Fernandez, J. Marriot, P. Muraro, S. M. Nabavi, R. S. Oliveri, E. Radue, C. Ramo Tello, I. Schiavetti, J. Sellner, P. S. Sorensen, M. P. Sormani, J. T. Wuerfel Et M. S. Freedman, chercheurs de l'essai MESEMS.**
« Safety, tolerability, and activity of mesenchymal stem cells versus placebo in multiple sclerosis (MESEMS): a phase 2, randomised, double-blind crossover trial », *Lancet Neurol*, janvier 2022.
147. **SMITH, J. A., A. M. NICAISE, R. B. IONESCU, R. HAMEL, L. PERUZZOTTI-JAMETTI et S. PLUCHINO.**
« Stem Cell Therapies for Progressive Multiple Sclerosis », *Front Cell Dev Biol*, 2021
148. **Edan G, Comi G, Page EL, Leray E, Rocca MA, Filippi M, et al.**
Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011.
149. **Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A, Dunn J, Freedman MS, Gazda SK, et al.**
Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl* 2008.
150. **Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al.**
Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2015.
151. **O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al.**
Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011.
152. **Claude Vaney**
Le cannabis dans le traitement de la sclérose en plaques : possibilités et limites, *Revue Médicale Suisse*, 2015.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذقة وسعي في إنقاذ هلمن الهلاك والمرض

والألم والقلق

وأن أحفظ للناس كرامتهم وأسرتهم وأكرمهم وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذقة رعايتي الطبية للقريب والبعيد للصالح

والطالح والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسانية لأدام

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخلا كل زميل في المهنة الطبية متعاونين

على البر والتقوى

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي،

نقية ممليشيتها تجاه الله ورَسُولِهِ والمؤمنين

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 293

سنة 2022

المظاهر الوبائية، السريرية، العلاجية والتطورية لمرض التصلب اللوحي بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/11/14

من طرف

السيدة إيناس مرابطي

المزودة في 27 أكتوبر 1996 بالفقيه بن صالح

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التصلب اللويحي - علم الأوبئة - التشخيص - العلاج - التطور

اللجنة

الرئيس	السيد	ن. كيساني
المشرف	السيدة	أستاذة في أمراض الدماغ والجهاز العصبي ن. لوهاب
الحكام	السيد	أستاذة في أمراض الدماغ والجهاز العصبي م. الشرع
	السيدة	أستاذة مبرز في الفيزيولوجيا م. الصباني
		أستاذة مبرزة في الطب الاجتماعي