

ANNEE: 2013

THESE N°:34

**LA SCLEROSE EN PLAQUES :
CONCEPTS FONDAMENTAUX
ET TRAITEMENTS**

Thèse

Présentée et soutenue le : 22 Mars 2013

PAR

Mlle. EL ASRAOUI Ntissar

Née le 01 MARS 1987 à salé

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Sclérose en plaques -sémiologie clinique -Anticorps monoclonaux- Immunosuppresseurs-
Immunomodulateurs.

JURY

Mr. M .YAHYAOUI

Professeur de Neurologie

Mr. J. TAOUFIK

Professeur de chimie thérapeutique

Mr. M.ANSAR

Professeur de chimie thérapeutique

Mr. T .DAKKA

Professeur de Physiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية: 32



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général:	Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 11. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |

47. Pr. HERMAS Mohamed
48. Pr. TOLOUNE Farida*

Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNABOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed*
57. Pr. HACHIMI Mohamed
58. Pr. KHARBACH Aïcha
59. Pr. MANSOURI Fatima
60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
61. Pr. SEDRATI Omar*
62. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
64. Pr. ATMANI Mohamed*
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
70. Pr. BENSOUDA Yahia
71. Pr. BERRAHO Amina
72. Pr. BEZZAD Rachid
73. Pr. CHABRAOUI Layachi
74. Pr. CHANA El Houssaine*
75. Pr. CHERRAH Yahia
76. Pr. CHOKAIRI Omar
77. Pr. FAJRI Ahmed*
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
79. Pr. KHATTAB Mohamed
80. Pr. NEJMI Maati
81. Pr. OUAALINE Mohammed*
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH
83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUDA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation

93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 94. Pr. FELLAT Rokaya
 95. Pr. GHAFIR Driss*
 96. Pr. JIDDANE Mohamed
 97. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 98. Pr. TAGHY Ahmed
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
 101. Pr. AL BAROUDI Saad
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 103. Pr. BENJAAFAR Nouredine
 104. Pr. BENJELLOUN Samir
 105. Pr. BEN RAIS Nozha
 106. Pr. CAOUI Malika
 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
 109. Pr. EL AOUAD Rajae
 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 111. Pr. EL HASSANI My Rachid
 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 115. Pr. ESSAKALI Malika
 116. Pr. ETTAYEBI Fouad
 117. Pr. HADRI Larbi*
 118. Pr. HASSAM Badredine
 119. Pr. IFRINE Lahssan
 120. Pr. JELTHI Ahmed
 121. Pr. MAHFOUD Mustapha
 122. Pr. MOUDENE Ahmed*
 123. Pr. OULBACHA Said
 124. Pr. RHRAB Brahim
 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
 126. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
 128. Pr. ABDELHAK M'barek
 129. Pr. BELAIDI Halima
 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 131. Pr. BENTAHILA Abdelali
 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 134. Pr. CHAMI Ilham
 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 136. Pr. EL ABBADI Najia
 137. Pr. HANINE Ahmed*
 138. Pr. JALIL Abdelouahed
 139. Pr. LAKHDAR Amina

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique

140. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie

Mars 1995

- 141. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 142. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 144. Pr. BARGACH Samir
- 145. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
- 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha
- 147. Pr. CHAARI Jilali*
- 148. Pr. DIMOU M'barek*
- 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas
- 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 152. Pr. FERHATI Driss
- 153. Pr. HASSOUNI Fadil
- 154. Pr. HDA Abdelhamid*
- 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 157. Pr. MANSOURI Aziz
- 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 159. Pr. RZIN Abdelkader*
- 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 162. Pr. AMIL Touriya*
- 163. Pr. BELKACEM Rachid
- 164. Pr. BELMAHI Amin
- 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 168. Pr. GAOUZI Ahmed
- 169. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
- 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed
- 172. Pr. MOULINE Soumaya
- 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed
- 174. Pr. OUZEDDOUN Naima
- 175. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-ptsisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

- 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
- 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem
- 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis
- 179. Pr. BIROUK Nazha
- 180. Pr. BOULAICH Mohamed
- 181. Pr. CHAOUIR Souad*
- 182. Pr. DERRAZ Said
- 183. Pr. ERREIMI Naima
- 184. Pr. FELLAT Nadia
- 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
- 186. Pr. HAIMEUR Charki*
- 187. Pr. KANOUNI NAWAL

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie

188. Pr. KOUTANI Abdellatif
 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 191. Pr. NAZI M'barek*
 192. Pr. OUAHABI Hamid*
 193. Pr. SAFI Lahcen*
 194. Pr. TAOUFIQ Jallal
 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 198. Pr. ALOUANE Mohammed*
 199. Pr. BENOMAR ALI
 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 201. Pr. ER RIHANI Hassan
 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 203. Pr. KABBAJ Najat
 204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
 Pneumo-ptisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
 206. Pr. KHATOURI ALI*
 207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
 209. Pr. AIT OUMAR Hassan
 210. Pr. BENCHERIF My Zahid
 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 213. Pr. CHAOUI Zineb
 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 216. Pr. EL FTOUH Mustapha
 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 218. Pr. EL OTMANY Azzedine
 219. Pr. GHANNAM Rachid
 220. Pr. HAMMANI Lahcen
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 222. Pr. ISMAILI Hassane*
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 225. Pr. TACHINANTE Rajae
 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-ptisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-ptisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra
 230. Pr. BENAMR Said

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale

- 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
- 232. Pr. CHERTI Mohammed
- 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 234. Pr. EL HASSANI Amine
- 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 236. Pr. EL KHADER Khalid
- 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 239. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 240. Pr. LACHKAR Azzouz
- 241. Pr. LAHLOU Abdou
- 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 243. Pr. MAHASSINI Najat
- 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 245. Pr. NASSIH Mohamed*
- 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

- 247. Pr. ABABOU Adil
- 248. Pr. AOUAD Aicha
- 249. Pr. BALKHI Hicham*
- 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 252. Pr. BENAMAR Loubna
- 253. Pr. BENAMOR Jouda
- 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 255. Pr. BENNANI Rajae
- 256. Pr. BENOUCHECHANE Thami
- 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 258. Pr. BERRADA Rachid
- 259. Pr. BEZZA Ahmed*
- 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 263. Pr. CHAT Latifa
- 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 265. Pr. DAALI Mustapha*
- 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
- 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
- 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
- 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
- 270. Pr. EL MADHI Tarik
- 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
- 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
- 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
- 274. Pr. ETTAIR Said
- 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
- 276. Pr. GOURINDA Hassan
- 277. Pr. HRORA Abdelmalek
- 278. Pr. KABBAJ Saad
- 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
- 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie

281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 294. Pr. AMEUR Ahmed *
 295. Pr. AMRI Rachida
 296. Pr. AOURARH Aziz*
 297. Pr. BAMOU Youssef *
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima
 300. Pr. BENZEKRI Laila
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 310. Pr. EL MANSARI Omar*
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 313. Pr. HADDOUR Leila
 314. Pr. HAJJI Zakia
 315. Pr. IKEN Ali
 316. Pr. ISMAEL Farid
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 318. Pr. KRIOULE Yamina
 319. Pr. LAGHMARI Mina
 320. Pr. MABROUK Hfid*
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 325. Pr. OUIJILAL Abdelilah
 326. Pr. RACHID Khalid *
 327. Pr. RAISS Mohamed
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 329. Pr. RHOU Hakima
 330. Pr. SIAH Samir *
 331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- 334. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 335. Pr. AMRANI Mariam
- 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
- 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
- 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
- 340. Pr. BOULAADAS Malik
- 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
- 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
- 343. Pr. CHERRADI Nadia
- 344. Pr. EL FENNI Jamal*
- 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
- 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
- 348. Pr. HACHI Hafid
- 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
- 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 351. Pr. KHABOUZE Samira
- 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 353. Pr. LEZREK Mohammed*
- 354. Pr. MOUGHIL Said
- 355. Pr. NAOUMI Asmae*
- 356. Pr. SAADI Nozha
- 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 358. Pr. TARIB Abdelilah*
- 359. Pr. TIJAMI Fouad
- 360. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

- 361. Pr. ABBASSI Abdellah
- 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 364. Pr. ALLALI Fadoua
- 365. Pr. AMAR Yamama
- 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
- 367. Pr. AZIZ Nouredine*
- 368. Pr. BAHIRI Rachid
- 369. Pr. BARKAT Amina
- 370. Pr. BENHALIMA Hanane
- 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
- 372. Pr. BENYASS Aatif
- 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
- 374. Pr. BOUKLATA Salwa
- 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
- 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
- 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
- 378. Pr. HAJJI Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie

379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOUSI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*
 386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najja

Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiham
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

- 458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
- 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
- 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
- 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
- 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
- 463. Pr. TOUATI Zakia
- 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
- 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
- 466. Pr. SELKANE Chakir*
- 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
- 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
- 469. Pr. EL ABSI Mohamed
- 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
- 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
- 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
- 473. Pr. GHARIB Noureddine
- 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
- 475. Pr. ISMAILI Nadia
- 476. Pr. MASRAR Azlarab
- 477. Pr. RABHI Moncef *
- 478. Pr. MRABET Mustapha *
- 479. Pr. SEKHSOKH Yassine *
- 480. Pr. SEFFAR Myriame
- 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
- 482. Pr. MRANI Saad *
- 483. Pr. GANA Rachid
- 484. Pr. ICHOU Mohamed *
- 485. Pr. TACHFOUTI Samira
- 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
- 487. Pr. MELLAL Zakaria
- 488. Pr. AMMAR Haddou *
- 489. Pr. AOUI Sarra
- 490. Pr. TLIGUI Houssain
- 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
- 492. Pr. ACHACHI Leila
- 493. Pr. MARC Karima
- 494. Pr. BENZIANE Hamid *
- 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
- 496. Pr. EL OMARI Fatima
- 497. Pr. MAHI Mohamed *
- 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
- 499. Pr. KEBDANI Tayeb
- 500. Pr. SIFAT Hassan *
- 501. Pr. HADADI Khalid *
- 502. Pr. ABIDI Khalid
- 503. Pr. MADANI Naoufel
- 504. Pr. TANANE Mansour *
- 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Anatomie pathologique
Anesthésie réanimation
Anesthésier réanimation
Anesthésie réanimation
Anesthésie réanimation
Cardiologie
Biochimie
Biochimie
Chirurgie cardio vasculaire
Chirurgie cardio vasculaire
Chirurgie cardio vasculaire
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie plastique
Chirurgie vasculaire périphérique
Dermatologie
Hématologie biologique
Médecine interne
Médecine préventive santé publique et hygiène
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Virologie
Neuro chirurgie
Oncologie médicale
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
ORL
Parasitologie
Parasitologie
Parasitologie
Pneumo phtisiologie
Pneumo phtisiologie
Pharmacie clinique
Pharmacie galénique
Psychiatrie
Radiologie
Radiologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Radiothérapie
Réanimation médicale
Réanimation médicale
Traumatologie orthopédie
Traumatologie orthopédie

Mars 2009

- Pr. BJIJOU Younes
- Pr. AZENDOUR Hicham *

Anatomie
Anesthésie Réanimation

Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-physiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale

Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEUR

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



DEDICACES



A la mémoire de ma mère,

Ma famille,

Mes amies,

Si les mots suffisaient ...



REMERCIEMENTS



À Notre Maître, Président de thèse Mr, M. YAHYAOUÏ

Professeur de Neurologie

Je vous remercie pour l'honneur que vous avez fait en présidant mon jury de thèse. Veuillez trouver en ce travail l'expression de ma gratitude pour la chance et le privilège que vous m'avez donné de travailler sous votre direction malgré vos nombreuses préoccupations

*À Notre Maître, Rapporteur de Thèse Mr J. TAOUFIK
Professeur de chimie thérapeutique*

Je me rends compte combien en pareille circonstance la force des mots est peu de chose pour vous exprimer mes remerciements. Vous m'avez fait confiance et accepté d'encadrer ce travail avec toute votre amabilité.

Je resterai fidèle à vos principes de valeur, sincèrement attachée à votre personne, aux immenses qualités humaines, et infiniment reconnaissante

*À Mr, T.DAKKA
Professeur de Physiologie*

Permettez-moi de vous exprimer toute ma gratitude et ma profonde admiration pour avoir accepté sans réserve aucune d'évaluer cette thèse à sa propre valeur, et de me faire part de vos remarques pertinentes qui ont contribué au perfectionnement du présent travail. Votre simplicité et votre modestie sont l'exemple de la signification morale de notre profession.

*À Mr, M .ANSAR
Professeur agrégé de chimie thérapeutique*

Mes sincères remerciements pour avoir accepté de répondre au souhait de vous avoir siéger parmi les membres du jury, et pour l'honneur que vous m'avez accordé en acceptant de juger ce travail, et de contribuer à son élaboration dans sa présente forme. Veuillez accepter l'expression de mes considérations les plus distinguées



*Liste des figures, tableaux et
abréviations*



Listes des figures

Figure 1 : Organisation de la substance grise

Figure 2 : coupe sagittale du cervelet

Figure 3 : coupe transversale de la moelle

Figure 4 : Structure d'un neurone

Figure 5 : Risque relatif pour la SEP en fonction des combinaison d'allèles au locus HLA- DRB1 (Ramagopalan et al, 2008)

Figure 6 : Altération de la barrière hémato-encéphalique dans la SEP

Figure 7 : Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques (d'après Grassin, 2000)

Figure 8 : forme rémittente récurrente

Figure 9 : forme secondairement progressive

Figure 10 : Forme primaire progressive

Figure 11 : Forme progressive avec poussées

Figure 12 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale en séquence pondérée T2 (A), FLAIR (B)

Figure 13: Imagerie par résonance magnétique cérébrale en séquence pondérée T1

Figure 14 : IRM cérébrale en séquence pondérée, T1-gadolinium

Figure 15 : Mise en évidence de bandes oligoclonales d'IgG par focalisation isoélectrique suivie d'immuno marquage des IgG.

Figure 16 : Immunofixation du couple LCR (CSF)/ sérum (S).

Figure 17 : Traitement en cas de poussées

Figure 18 : Structure de l'interféron $\beta 1a$

Figure 19 : Structure de l'interféron $\beta 1b$

Figure 20 : mécanisme d'action de l'interféron β

Figure 21 : Schéma du mécanisme d'action de l'interféron β

Figure 22 : structure de l'acétate de glatiramère

Figure 23 : Mécanisme d'action du glatiramère

Figure 24 : Structure du Mitoxantrone

Figure 25 : Structure chimique du méthotrexate

Figure 26 : Structure chimique du Cyclophosphamide

blocage de l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales

Figure 27 :Structure chimique de l'azathioprine

Figure 28 :Structure chimique du Fingolimod

Figure 29 : mécanisme d'action du Fingolimod

Figure 30 : Pourcentage de patients sans lésions apparentes (rehaussées au gadolinium) à L'IRM étudié dans les 3 différents groupes en fonction du temps

Figure 31 : Pourcentage des patients sans nouvelle poussées en fonction du temps

Figure 32 : structure chimique du Laquinimod

Figure 33 : structure du Teriflunomid

Figure 34 : Blocage de l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales

Traitement de fond de la SEP RR

Figure 35 : Mécanisme d'action de l'alemtuzumab

Figure 36 : Réduction de 71% du risque de progression du handicap

Figure 37 : Mécanisme d'action du Daclizumab

Figure 38 : Mécanisme d'action du Rituximab

Figure 39 :Traitement de fond de la sclérose en plaques récurrente rémittente

Figure 40 : Traitement d'escalade ou d'induction

Figure 41 : Traitement de fond de la sclérose en plaques progressive

Liste des tableaux

Tableau I : Description des interférons disponibles dans le traitement de la Sclérose en plaque

Tableau II : Description de l'Acétate de glatiramère

Tableau III : Posologie et mode d'administration du Mitoxantrone

Tableau IV : Présentation du Natalizumab

Tableau V : Présentation des différents anticorps monoclonaux

Tableau VI : Résumé des études concernant l'alemtuzumab

Tableau VII : Résumé des études concernant le Daclizumab

Tableau VIII : Résumé des études HERMES et

Liste des abréviations

BHE: Barrière hémato-encéphalique

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

CPAg: Cellule présentatrice d'antigènes

CPM : Cyclophosphamide

EAE: Encéphalomyélite auto-immune expérimentale

EBV : Virus Epstein Barr

EDSS: Expanded Disability Status Score

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

HLA: Human Leucocyte Antigen

ICAM : Intercellular Adhesion Molecule

IFN : Interféron

IgG: Immunoglobulines de type G

IL : Interleukine

IM : Intramusculaire

IRM: Imagerie par résonance magnétique nucléaire

IV : Intraveineuse

LB: Lymphocyte B

LCR: Liquide céphalo-rachidien

LT: Lymphocyte T

MAG : myelin associated glycoprotein

MAI: Maladie auto-immune

MBP : myelin basic protein

MMP : Métalloprotéases Matricielles

MOG : Glycoprotéine Oligodendrocytaire de la Myéline

MTE : migration trans-endothéliale

NO : Oxyde Nitrique

PAF : facteur activateur des plaquettes

PE : Potentiel Evoqué

PMB: Protéine basique de la myéline

S1P : Sphingosine 1 Phosphate

SC: Sous- Cutané

SEP: Sclérose en plaques

SEP-RR : Sclérose En Plaques Récurrente-Rémittente

SEP-SP : Sclérose En Plaques Secondairement Progressive

SEP-PP : Sclérose En Plaques Progressive Primaire

SNC : Système Nerveux Central

TCR : T Cell Receptor



Sommaire



Introduction.....	2
Première partie : Concepts fondamentaux de la sclérose en plaques	
A. Historique de la maladie	4
B. Rappel anatomique	6
C. Epidémiologie	12
D. Etiopathogénie.....	14
a . La susceptibilité génétique	14
b. Les facteurs environnementaux	16
c. Mécanismes physiopathologiques	18
E .La sémiologie clinique	23
a .Les signes cliniques.....	23
b .Evolution de la maladie	26
c. Les moyens de diagnostic	29
Deuxième partie : Traitements de la sclérose en plaques	
A .Traitement des poussées	39
B. Traitements de fond	42
a. Les immunomodulateurs	42
1. Les interférons	43
2. Acétate de glatiramère	48
b. Les immunosuppresseurs	52
1. Mitoxantrone	52
2. Méthotrexate	54

3. Cyclophosphamide	56	
4. L'azathioprine	58	
c. Médicaments de nouvelle génération par voie orale		
1. Fingolimod	59	
2. Laquinimod	66	
3. Teriflunomid	68	
d. Les anticorps monoclonaux		71
1. Natalizumab	74	
2. Alemtuzumab	78	
3. Daclizumab	80	
4. Rituximab	82	
5. Ocrelizumab	84	
C. Stratégie thérapeutique	85	
D. Traitements symptomatiques	88	
E. La kinésithérapie	93	
Conclusion	97	

Résumé

Référence bibliographiques



Introduction



Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central. Elle est caractérisée par l'apparition des plaques de démyélinisation et une perte progressive des axones; due à un conflit antigène-anticorps affectant le système nerveux central [1]. Il s'agit d'une maladie neurologique fréquente du jeune sujet .

L'âge moyen d'apparition de la maladie, toutes formes confondues, se situe aux alentours de 30 ans. Cet âge moyen se situe chez la femme 5 ans plus tôt en comparaison à l'homme. En général les maladies auto-immunes, et la SEP en particulier, touchent les femmes plus souvent que les hommes.

La sclérose en plaques est une maladie relativement fréquente au Maroc avec une prévalence de 20 personnes par 100 000 habitants contre 90 à 120 par 100 000 en Europe du Nord, elle bénéficie d'avancées technologiques comme l'IRM qui facilite le diagnostic, mais également des développements biologiques avec la mise sur le marché de nombreuses molécules. [1]

Notre travail bibliographique a pour objectifs de faire le point sur les connaissances actuelles de la maladie et d'aborder les nouveaux développements en matières de traitements. Il se présente en 2 parties : une première partie sur les concepts fondamentaux et une deuxième partie sur les traitements.



Première partie :

*Concepts fondamentaux
de la sclérose en plaques*



A. Historique de la maladie

Depuis ses premières descriptions anatomiques, et pendant plus d'un siècle de travaux consacrés à la sclérose en plaques, de nombreux progrès ont été réalisés dans la connaissance de la physiopathologie, de l'épidémiologie, des caractéristiques cliniques et évolutives, mais aussi de la prise en charge thérapeutique de cette pathologie.

C'est Jean-Martin Charcot (1825-1893), neurologue français, qui a donné la première description précise de la maladie et de son évolution en **1868**.

Quelques dates essentielles :

1824 : première description détaillée du système nerveux ;

Avant Charcot, Jean Cruveilhier avait déjà rapporté, en 1835, les premières représentations des lésions de la sclérose en plaques ;

1838 : sur autopsie, il est possible de déceler les altérations du système nerveux due à la sclérose en plaques . (Robert Carswell, identifie et dessine les lésions).

1849, un médecin allemand, Friedrich Theodor von Friedrichs a diagnostiqué une sclérose en plaques pour la première fois chez un patient vivant.

1863, Eduard Rindfleisch met en évidence un syndrome inflammatoire.

1866, Edmé Félix Alfred Vulpian utilise, le premier, le terme de "sclérose en plaques", au lieu de l'ancien terme de "sclérose en taches ou en îles".

Traitements de l'époque : doses d'argent, d'iode, d'arsenic, de moutarde, électro-chocs et bains d'eau froide.

Mais c'est Charcot qui a donné à la maladie son identité nosographique.

C'est le 14 mars **1868** que le Dr Jean Martin Charcot, fondateur de la neurologie moderne, donne une description des lésions observées dans la sclérose en plaques. C'est lui qui la nomme définitivement ainsi . Il la différencie de la maladie de Parkinson qu'il avait décrite quelques années plus tôt sous le nom de « paralysie agitante » (1861-1862). La même année, il confirme l'existence d'une autre maladie, la sclérose latérale amyotrophique (SLA), connue sous le nom de maladie de Charcot.

1916, James Dawson, grâce au microscope, observe la progression de la SEP dans le cerveau. Même chose pour Carl Rokitansky.

Traitements de l'époque: massages, diètes spéciales, injection d'anti-allergiques, rayons X.

Dans les années **1930**, Russell Brain est le premier à collecter des informations sur la fréquence, l'âge d'apparition ... de la SEP.

Ce n'est qu'en 1948, après une étude canadienne, que la recherche avance et qu'on fait le rapprochement entre SEP et système immunitaire.

1965, les critères de diagnostic de la maladie sont posés

1981, apparition de la technique de l'IRM [2]

B. Rappel anatomique

a. Système nerveux central (SNC)

Le système nerveux central est constitué d'un réseau complexe de communications dont les influx règlent le fonctionnement des organes. Il est principalement formé de substance blanche et de substance grise. L'anatomie le décompose en 2 parties : l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale est contenu dans la boîte crânienne, la moelle épinière dans le canal vertébral du rachis jusqu'au premier ou deuxième disque lombaire.

1. L'encéphale comprend le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet.

1.1. Le cerveau :

Il est composé du télencéphale et du diencephale. Le télencéphale est constitué de deux hémisphères séparés par la scissure interhémisphérique où pénètrent les méninges, Le diencephale réunit les deux hémisphères cérébraux par le corps calleux et par le trigone cérébral. Il fait la jonction entre le télencéphale et le tronc cérébral.

La morphologie interne du cerveau sur toutes les coupes montre qu'il est formé par :

La substance grise : faite de 2 parties:

- Périphérique: l'écorce cérébrale qui recouvre toute la surface extérieure des hémisphères et s'enfonce entre les circonvolutions en suivant les lèvres des scissures et des sillons,
- Centrale : Forme les noyaux gris centraux:
le striatum: (le noyau caudé, le noyau lenticulaire et le claustrum ou avant-mur);
le thalamus ; l'hypothalamus; le subthalamus.

La substance blanche

Elle occupe l'espace compris entre le cortex, les noyaux gris centraux et les ventricules. On y distingue plusieurs territoires appelés capsule extrême, capsule externe, capsule interne, centre ovale.

et un système de cavités appelés ventricules (VL, 3V, 4V).

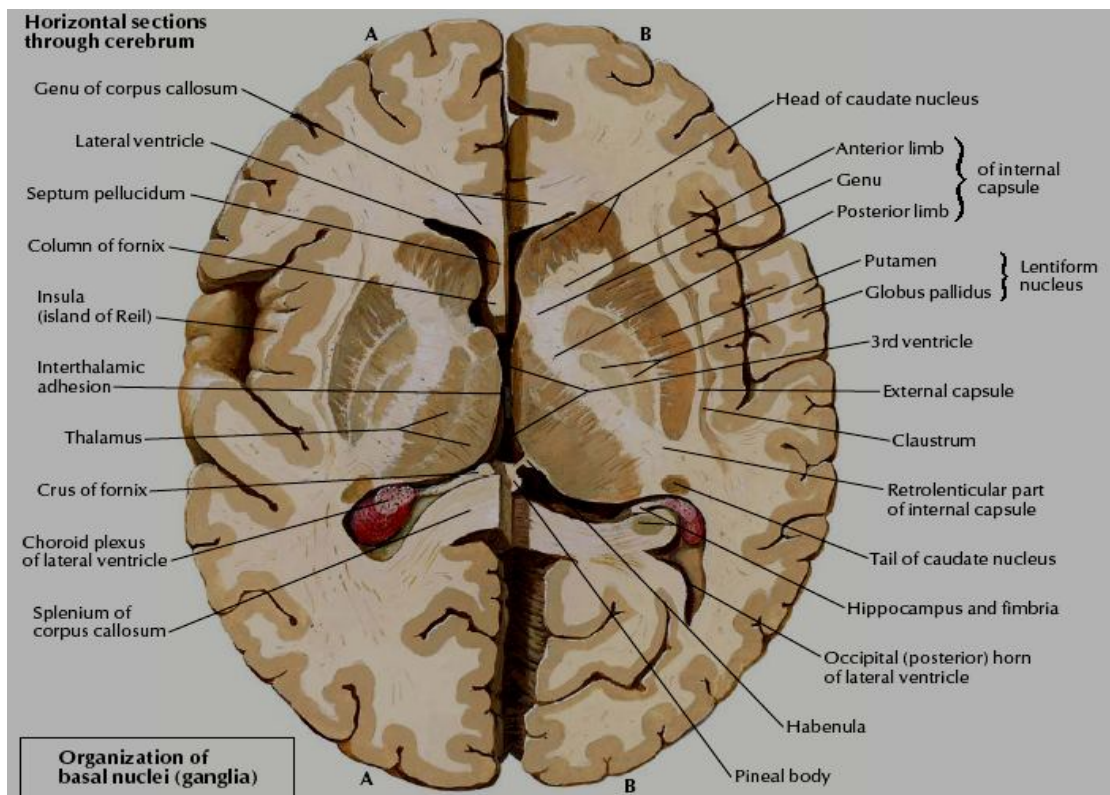


Figure 1: Organisation de la Substance grise

1.2. Le tronc cérébral

Le tronc cérébral se compose de trois parties : le myélocéphale (ou moelle allongée ou bulbe rachidien), le mésencéphale et la protubérance. Il est formé de substance blanche externe et de substance grise interne morcelée en de multiples noyaux de substance grise ou noyaux gris (noyau rouge, locus niger, noyau vestibulaire par exemple). La substance blanche du tronc cérébral est constituée de fibres sensibles dont la plupart vont au cerveau, et de fibres motrices en provenance du cerveau. Le tronc cérébral a donc un rôle conducteur mais il est également responsable de certaines fonctions inconscientes liées à la déglutition et à la respiration.

1.3. Le cervelet :

Comme l'ensemble du névraxe, le cervelet comprend une **substance blanche** et une **substance grise**.

La substance blanche est située au centre de l'organe et forme le centre médullaire qui envoie des ramifications lamelleuses à la périphérie du cervelet. Elle est constituée par des fibres myélinisées :

- Les fibres efférentes sont les axones des cellules de Purkinje qui se rendent aux noyaux gris du cervelet,
- Les fibres afférentes viennent de toute la hauteur du névraxe, de la moelle épinière, du tronc cérébral et du cerveau. On décrit deux variétés :

Les fibres mossues avec des expansions ayant contact avec les terminaisons des dendrites des grains,

Les fibres grimpantes : arrivent à la couche moléculaire et se terminent autour des arborisations des dendrites de cellules de Purkinje.

La substance grise: répartie en 2 zones:

- Le cortex cérébelleux qui couvre toute la périphérie de l'organe (Figure2)
- Les noyaux du cervelet : noyaux gris centraux situés dans la substance blanche centrale au nombre de 4. Le cervelet a pour rôle le maintien de l'équilibre, la coordination des mouvements et une action sur les centres moteurs du cortex qui, agissent sur les muscles .

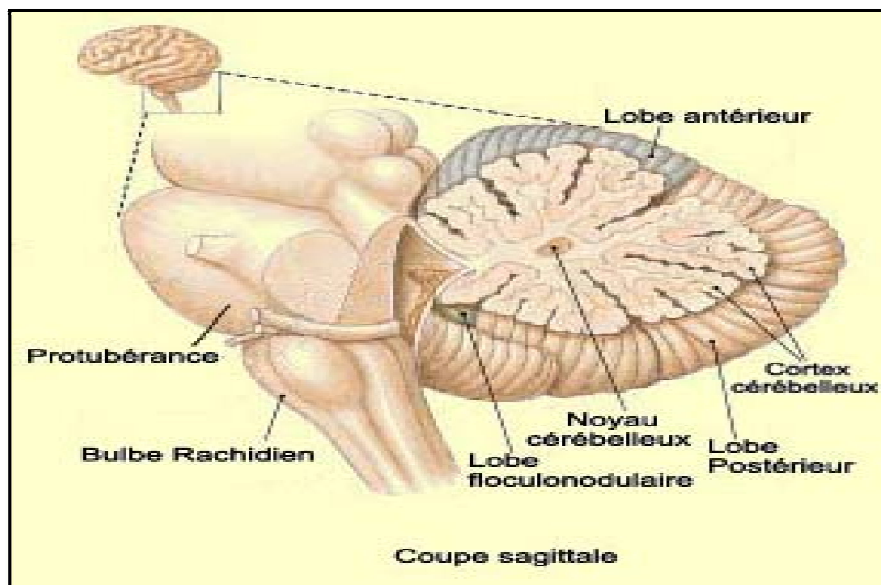


Figure 2 : coupe sagittale du cervelet

2 . La moelle épinière

La moelle épinière s'étend du trou occipital du crâne jusqu'à la partie inférieure de la première vertèbre lombaire. Elle est logée dans le canal vertébral situé derrière les corps vertébraux et devant les lames vertébrales. La moelle est entourée de 3 membranes méningées: pie-mère, arachnoïde et dure-mère. La structure interne de la moelle sur coupe transversale (Figure 3) permet de distinguer :

- Le Canal épendymaire.
- La Substance **grise** centrale, en forme de papillon aux ailes étalées, elle forme dans chaque moitié de la moelle un croissant qui présente 3 cornes :
 - Une corne antérieure motrice.
 - Une corne postérieure sensitive.
 - Une corne latérale
- La Substance **blanche** périphérique, elle entoure la substance grise et se regroupe dans les 3 cordons de la moelle: antérieurs, postérieurs, latéraux

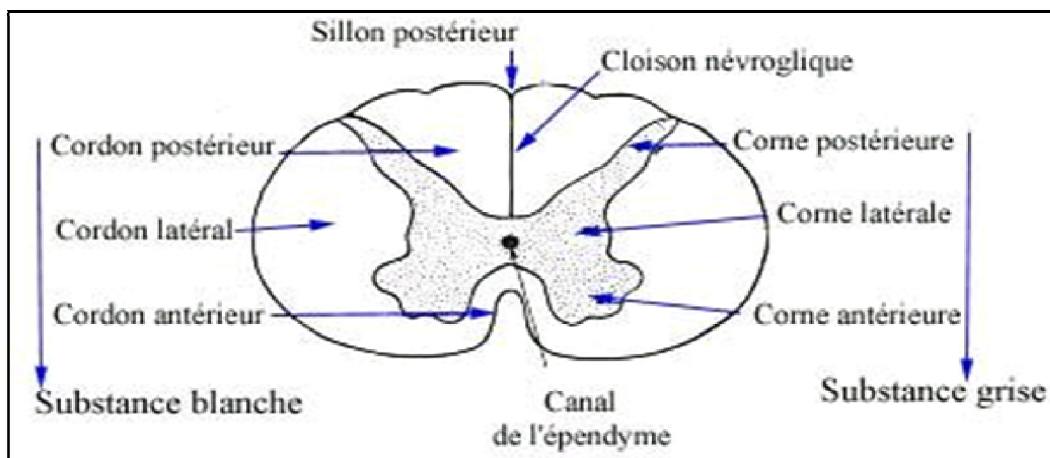


Figure 3: Coupe transversale de la moelle

b. Les neurones

Les neurones (ou cellules nerveuses) hautement différenciées et spécialisées dans la communication intercellulaire reçoivent, traitent et transmettent des informations codées sous la forme de signaux ou influx nerveux. Délimité par sa membrane, le neurone est constitué par un corps cellulaire d'où partent des prolongements de deux types, les dendrites et l'axone, (Figure 4) Certains axones sont entourés d'une gaine de myéline qui les isole électriquement et augmente considérablement la vitesse de propagation de l'influx nerveux.

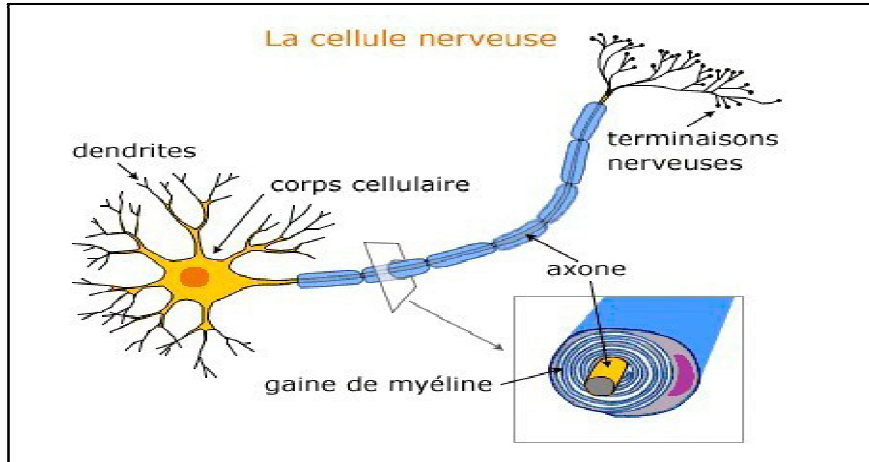


Figure 4 : structure d'un neurone

c. Composition biochimique de la gaine de myéline

À la différence de la membrane plasmique classique de la très grande majorité des cellules de l'organisme, la membrane plasmique des cellules nerveuses constituant la gaine de myéline est composée de 70% de lipides. La fraction protéique de la gaine de myéline comprend un certain nombre de molécules spécifiques tel que la protéine basique de la myéline (MBP pour

"myelin basic protein"), la MOG ("myelin oligodendrocyte glycoprotein") et la MAG ("myelin associated glycoprotein") (la MAG est une protéine minoritaire de la myéline centrale alors qu'elle est majoritaire dans la myéline périphérique).

d. La Barrière hémato encéphalique (BHE)

La barrière hémato encéphalique sépare les vaisseaux sanguins de l'espace extracellulaire du tissu nerveux. Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux diffèrent de celles du reste de l'organisme. Elles sont liées par des jonctions serrées ayant une résistance très élevée qui empêche la diffusion de toutes les molécules même celles de petite taille comme les ions, à l'exception des leucocytes activés qui peuvent traverser la barrière hémato encéphalique par migration trans-endothéliale en situation inflammatoire. La migration trans endothéliale se fait en étapes par interaction des molécules d'adhérence des leucocytes avec leurs contre-récepteurs endothéliaux. Cette migration peut être inhibée par des anticorps monoclonaux (Natalizumab, anti-VLA4).

C .Epidémiologie

On estime à près d'un million et demi à 2 millions le nombre de cas de la sclérose en plaque dans le monde. C'est dans les pays au climat tempéré et de niveau socio-économique élevé que la prévalence est la plus grande. Maladie du sujet caucasien, elle n'épargne cependant pas les autres ethnies raciales, même si sa prévalence y est moindre [3].

La répartition de la sclérose en plaque à travers le monde n'est pas uniforme, sa prévalence décroît schématiquement en fonction d'un gradient nord-sud dans l'hémisphère nord. On distingue ainsi trois zones de prévalence [4,5]:

- Une zone de forte prévalence (dite aussi zone à haut risque), 30 à 80 cas par 100.000 habitants : en Europe du nord, dans le nord des États-Unis, dans le nord du Canada, dans le sud de la Nouvelle Zélande, dans le sud-est de l'Australie et dans l'est de la Russie.
- Des zones de moyenne prévalence (entre 10 et 30 pour 100.000) correspondent au Sud de l'Europe et dans le sud des États-Unis, dans la plus grande partie de l'Australie, en Afrique du sud, dans le sud du bassin méditerranéen, en Sibérie et Ukraine, et dans une partie de l'Amérique latine.
- Des zones de faible prévalence, inférieure à 5 cas par 100.000 habitants, correspondant à la zone intertropicale (Asie (Japon, Chine), Afrique noire), En principe il n'y a pas de sclérose en plaque dans la population noire .Au Maroc aucun cas de sclérose en plaque n'est diagnostiqué dans cette ethnie.

Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de début est de 30 - 49 ans. 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, 31,2 ans pour Ben Hamida en Tunisie, entre 36 et 40 ans pour Aniba au Maroc et 24 ans pour Draï en Algérie [6,7]

D. Etiopathogénie

a. La susceptibilité génétique de la maladie

La SEP est associée à de nombreuses variantes génétiques :

1. Gènes impliqués dans la rupture de la barrière hémato encéphalique :

La mutation (délétion) Δ CCR32 au niveau du gène CCR5 conduit à une sous expression du récepteur CCR5 sur les cellules périphériques (Pulkiner et al 2004) [8] et dans les lésions du SNC (kantarci et al 2005) [9]. En outre une baisse des niveaux de CCR5 a été corrélée avec un taux plus élevé de la remyélinisation (Van Veen et al 2007) [10,11]

Parmi les signaux déclenchant l'infiltration des leucocytes, on trouve des signaux locaux d'activation plaquettaires comme le facteur activateur des plaquettes (PAF). [12] La liaison du PAF à son récepteur spécifique PAFR situé sur les leucocytes conduit à l'activation des intégrines des leucocytes, Ces intégrines adoptent alors leur forme à haute affinité et se fixent sur les molécules d'adhésion CAM entraînant le passage des leucocytes à travers la barrière hémato encéphalique [13]

Le PAFR est codé par un gène situé sur le chromosome 1p35-p34.3. La mutation A224D de la protéine PAFR est en relation avec la forme rémittente de la sclérose en plaques. [14 ,15].

2. Gènes impliqués dans l'initialisation de la réponse inflammatoire :

L'association entre certains allèles de la Classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et la sclérose en plaques a été établie, plus particulièrement l'haplotype étendu (humain leucocyte antigen) HLA-DRB1 * 1501,HLA-DQA1 * 0102 ,et HLA -DQB1 * 0602 .Les études d'association

génomiques effectuées dans différents pays, ont permis d'établir une hiérarchie (figure 5) d'allèles de susceptibilité dans le locus HLA-DRB1(Masterman et al 2000 ; Modin et all ,2004 ;Sadovnick,2011) [16 ;17 ;18]

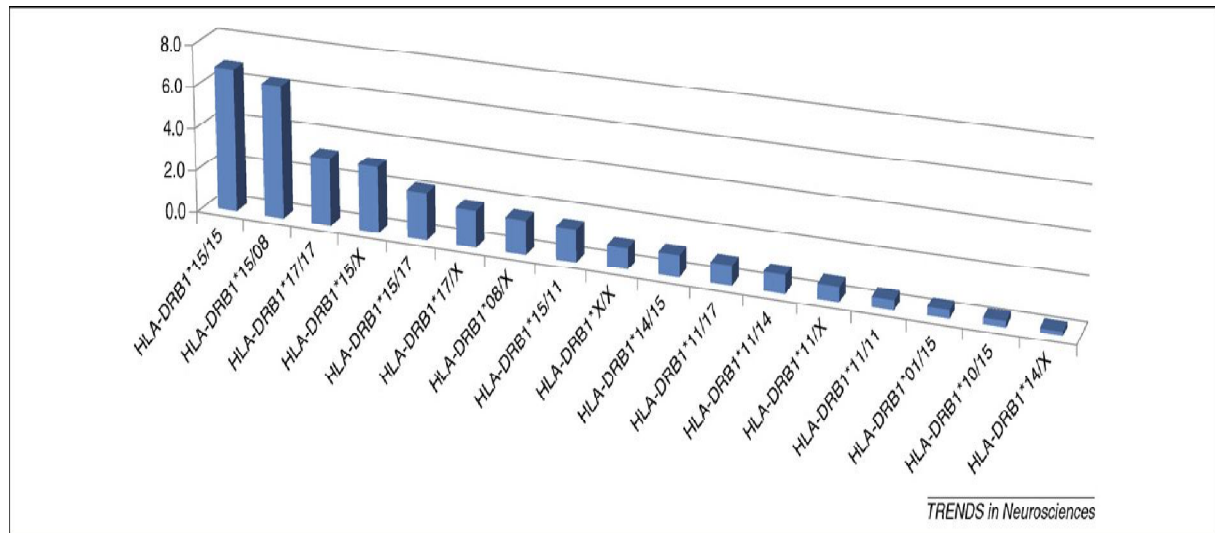


Figure 5 : Risque relatif pour la SEP en fonction des combinaison d'allèles au locus HLA- DRB1 (Ramagopalan et al, 2008) [19]

3. Les gènes impliqués dans la régulation de l'inflammation :

L'interleukine -1 est une cytokine pro inflammatoire exprimée dans les lésions de la sclérose en plaque activés. L'interaction entre l'IL-1 Ra (L'antagoniste au récepteur de l'IL-1) et l'IL-1RI (récepteur) empêche l'activation Th1.Par conséquent, il a été suggéré que les polymorphismes modulant le rapport IL1/IL1Ra pourrait influencer la gravité de la SEP (Dujmovic et al 2009) [20]. Une tendance à une association entre une production élevée de l'allèle de l'IL-1 Ra et une SEP bénigne a été trouvé dans plusieurs études (de la Concha et al [21], 1997;. Feakes et al, 2000 [22]; Mann et

al, 2002[23], et une production basse de l'IL- a été corrélée à une gravité plus élevée (Sciacca et coll., 1999 [24])

b. Facteurs environnementaux : [36]

Tout comme pour la génétique, de nombreux facteurs environnementaux ont été incriminés dans la physiopathologie de la SEP (Compston et confavreux , 2006 [25] ; Ascherio et Munger, 2007 [26,27]).Toutefois, aucun facteur à lui seul n'est suffisant pour déclencher la maladie.

1. La Latitude :

La sclérose en plaque n'est pas distribuée de manière homogène sur la surface du globe. La prévalence de la maladie est d'autant plus faible qu'on se rapproche de l'équateur et plus élevée quand les latitudes augmentent, dans l'hémisphère nord comme dans l'hémisphère sud (Kurtzke et al.[28] 1979 ; Rosati, 2001[29] ; Simpson et al.2011[30]).

2. La migration :

Plusieurs études ont confirmé que les personnes ayant émigré d'une région de haute prévalence pour la SEP vers une région de basse prévalence voyaient leur risque de SEP diminué si la migration avait eu lieu avant l'âge adulte (Dean et Kurtzke, 1971 [31]).

3. Vitamine D

L'hypovitaminose D est très fréquente dans les pays tempérés et nordiques où, la source solaire est naturellement réduite et où le mode de vie urbain réduit l'exposition solaire. Ce sont aussi les pays où la prévalence de la SEP est la plus importante.

Il n'y a pas de consensus sur les valeurs sériques normales de 25-hydroxy-vitamine D dans la population générale, mais le seuil inférieur proposé varie entre 20 et 30 ng/L (50 à 75nmol/l). Ainsi, les besoins journaliers ont été réévalués entre 1000 et 4000 UI/j, soit environ dix fois plus que les estimations les plus anciennes. Ces quantités conduisent à un taux sérique qui reste cependant très loin des seuils potentiellement toxiques (Holick, 2007 [32]; Ascherio et al., 2010[33] ; Pierrot-Deseilligny,2010,[34]).

4. Epstein-Barr virus.

Parmi les nombreux virus qui ont été suspectés d'un lien avec la survenue d'une sclérose en plaque, le virus Epstein-bar est celui pour lequel les arguments épidémiologiques sont les plus solides. L'infection par le virus d'Epstein-bar est très fréquente, on estime ainsi que plus de 95 % de la population adulte est séropositive pour l'EBV. La séoprévalence est plus importante chez les patients sclérose en plaques adultes, plus de 99 %. Cette séoprévalence très élevée dans la population des cas et des témoins pose des problèmes de puissance statistique pour démontrer une association. En revanche, les personnes séronégatives auraient un risque environ dix fois plus faible de développer une sclérose en plaque (Ascherio et Munger, 2007).

5. Tabagisme.

Le tabagisme est le facteur de risque le plus discuté. Une méta-analyse de six études a montré une augmentation significative du risque de survenue d'une SEP chez les fumeurs, (Hawkes, 2007) [35]. Mais les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer ce lien restent imprécis.

c. Mécanismes physiopathologiques

Parmi les différentes approches de la maladie, l'approche immunologique se distingue par le fait qu'elle a permis l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Histologiquement, la maladie est caractérisée par l'infiltration de la substance blanche du système nerveux central (SNC) par des lymphocytes, essentiellement des lymphocytes T (LT), et par des macrophages.

Biologiquement, il existe des signes d'activation lymphocytaire, comme la présence d'immunoglobulines G (IgG) de répartition oligoclonale dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) qui témoigne d'une activation intrathécale des lymphocytes B, et l'expression à la surface des LT de molécules HLA de classe II, de CD25, et de CD45R0 et de CD69 montre que ceux-ci sont activés.

C'est ainsi que la SEP est considérée comme une maladie, dysimmunitaire, consistant en une attaque auto immune de la gaine de myéline dans le système nerveux central, Il en résulte une altération de la conduction de l'influx nerveux expliquant les signes cliniques. [37]

1. Les différentes étapes menant à la lésion du système nerveux

1.1. Activation des lymphocytes T

La toute première étape se situe loin du système nerveux, dans les organes lymphoïdes, à savoir les ganglions lymphatiques et la rate. C'est là que la cellule présentatrice d'antigène, le plus souvent macrophage, présente un antigène au lymphocyte T.

Ces lymphocytes T auto réactifs reconnaissent via leur récepteur (TCR) l'antigène présenté par la molécule CMH de classe II exprimée à la surface de cellules présentant l'antigène comme les macrophages dans le sang périphérique

ou les cellules microgliales dans le SNC Un second signal impliquant des molécules de costimulation comme CD28 et B7, est nécessaire pour rompre la tolérance de ces cellules T auto réactives [38]

- Type d'antigène

Les antigènes qui suscitent et pérennisent la réponse immunitaire sont pour l'instant inconnus (Chabas et Liblau, 2000). Certes, des auto anticorps anti-myéline sont détectables dans le LCR des patients atteints de SEP, mais la cible majeure des Ig oligoclonale du LCR est inconnue. De même, plusieurs équipes ont étudié les LT anti-protéine basique de la myéline (PBM) et anti-protéine protéolipidique (PLP) chez les patients atteints de SEP, du fait de l'importance quantitative de ces molécules. Globalement, de nombreux antigènes myéliniques ont été étudiés ; il en résulte une hétérogénéité interindividuelle importante dans la SEP et aucune de ces études n'a pu trancher formellement en faveur d'un antigène spécifique responsable de la maladie.[37]

1.2 Passage de la barrière hémato-encéphalique

Les lymphocytes T auto réactifs devenus encéphalitogènes expriment à leur surface des molécules d'adhésion comme VLA-4, et rentrent en contact avec les cellules endothéliales constituant la barrière hémato encéphalique et exprimant à leur surface des ligands comme ICAM-1. (Figure 6)

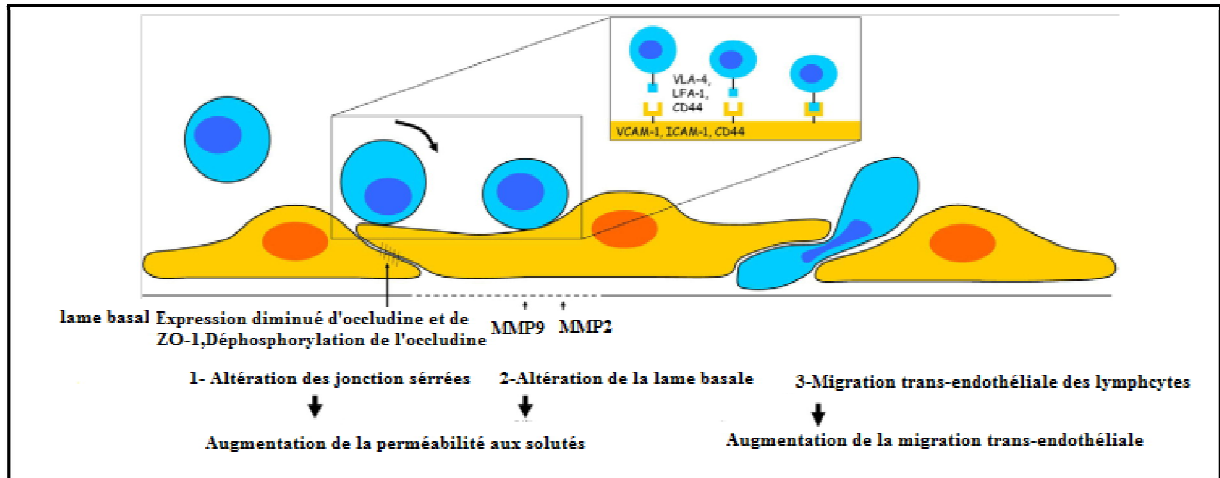


Figure 6: Altération de la barrière hémato-encéphalique dans la SEP[38]

Implication de la barrière hémato encéphalique

L'altération de la BHE semble être un facteur clef de la progression de la SEP, aboutissant à une augmentation de la perméabilité vasculaire et une infiltration leucocytaire massive (Lassmann et al.1983 ; Engelhardt et al., 1997) [4,41]

- **Altération de la diffusion de solutés dans la SEP**

Des observations anatomopathologiques sur coupes cérébrales de patients atteints de SEP ont confirmé le lien existant entre l'augmentation de la perméabilité capillaire et la perte d'expression ou la délocalisation des protéines des jonctions serrées, telles que occludine, VE-cadhérine ou ZO-1 (Kirk et al., 2003 ; Minagar et al., 2003).[42,43]

Au cours du suivi clinique, l'augmentation de la perméabilité de la BHE dans les lésions actives de SEP, est visualisée en IRM par la diffusion du gadolinium à travers les jonctions serrées des cellules endothéliales dont l'intégrité est altérée en situation inflammatoire (Waubant, 2006).[44]

La perméabilité de la barrière hémato encéphalique est également augmentée en raison de la sécrétion de MMPs qui, comme lorsqu'elles sont injectées par voie intracérébrale, sont capables d'induire une augmentation de la perméabilité capillaire (Chandler et al.1997 ; Rosenberg et al,1998). (45,46).Des études réalisés par (Lee et al, 1999 ; Waubant et al., 1999) ont pu montrer la corrélation entre les taux sériques de MMPs à l'index de dysfonctionnement de la BHE, mesuré en IRM avec injection de gadolinium.[47,48]

- **Augmentation de la migration trans-endothéliale dans la SEP**

Même si l'étiologie de la maladie n'est pas clairement identifiée, il a été proposé qu'une inflammation pourrait être responsable d'une surexpression de molécules d'adhérence au niveau des cellules endothéliales cérébrales favorisant l'infiltration de lymphocytes et de monocytes vers le SNC (Noseworthy et al., 2000) [49]. Un tel processus (associé notamment à une surexpression des molécules d'adhérence ICAM-1 et VCAM-1) a été largement documenté dans des lésions de patients atteints de SEP, par rapport à la substance blanche d'apparence saine ou au tissu sain (Washington et al.1994, Bo et al., 1996) [50,51].

Bettelli et Kebir ont montré que les lymphocytes T CD4 + produisant de l'IL-17 (Th17) sont vraisemblablement des acteurs majeurs dans la progression de la maladie, une partie de leur rôle néfaste, lié à la sécrétion d'IL-17, pourrait être en rapport avec une altération des jonctions serrées.

De plus, il a été montré que les monocytes circulants, après avoir migré à travers la BHE, pouvaient acquérir des fonctions de cellules dendritiques et favoriser l'infiltration des Th17 dans le système nerveux central par la sécrétion de chimiokines (Ifergan et al., 2008).[39 ;52].

1.3 La démyélinisation

Les lymphocytes pénètrent dans le système nerveux central où ils créent les lésions. La démyélinisation locale s'accompagne de la présence de radicaux libres avec une augmentation de l'expression de l'iNO synthase et de la synthèse de iNO (Figure7). [38]

Globalement, la polarisation Th1 (médiée par l'IL2, l'INF γ , le TNF α , l'ostéopontine et le TGF β) des lymphocytes T du LCR ou du SNC semble être corrélée avec les formes graves et évolutives de la maladie. Contrairement à la polarisation TH2 (médiée par l'IL10, l'IL4 et l'IL5) [18] les lésions myéliniques induisent un relargage local de peptides myéliniques variés, induisant une cascade de réactions auto immunes appelée « epitope spreading » (Yu et al., 1996)[38])

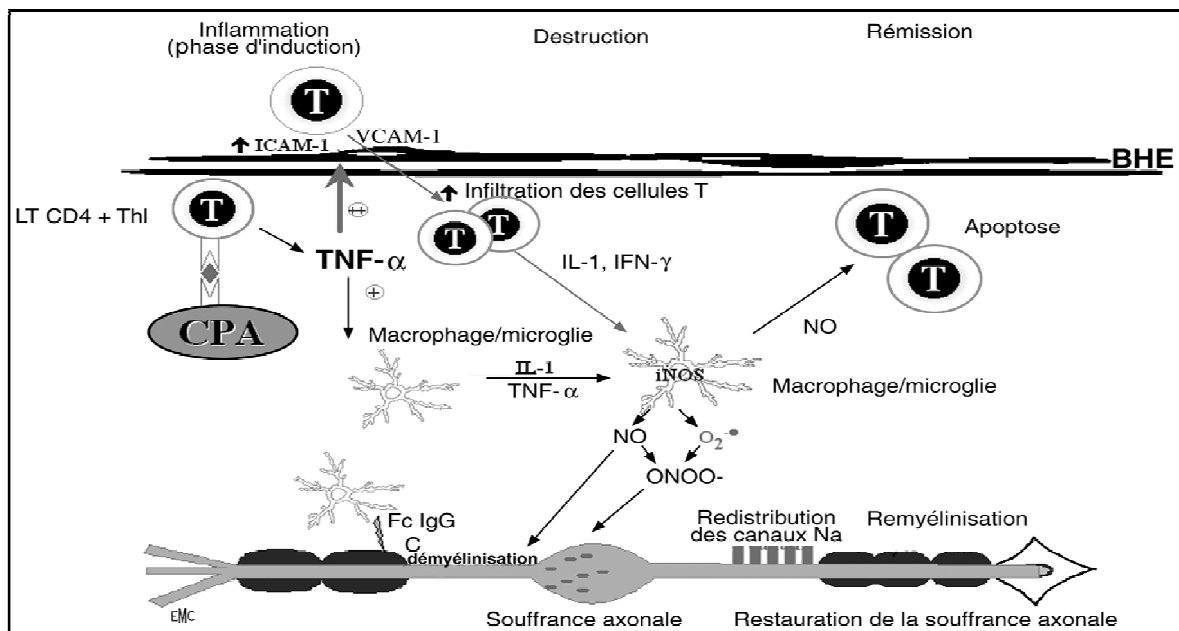


Figure7: Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques (d'après Grassin, 2000) [53]

E Sémiologie clinique

a .Les Signes cliniques [54,55, 56,57]

La sémiologie de la SEP est très variée du fait de la multifocalité des lésions au sein de la substance blanche, les atteintes les plus fréquentes sont :

1. Atteinte pyramidale :

L'atteinte pyramidale associe trouble de la commande motrice qui peut concerner tous les territoires et troubles du tonus à type de spasticité. À la phase initiale, les troubles moteurs sont présents dans 20 % des cas, plus fréquemment dans les formes progressives primitives. À la phase d'état, 80 % à 90 % des patients ont une atteinte motrice.

2. Atteinte cérébelleuse :

L'atteinte cérébelleuse est fréquente, associant ou non, syndrome cinétique et statique avec des troubles du tonus (hypotonie), des troubles de l'exécution du mouvement et un trouble de l'équilibre statique. Dix pour cent des patients ont des troubles à la phase initiale ; jusqu'à 70 % à la phase d'état.

3. Atteinte sensitive :

Les troubles subjectifs à type de paresthésies, de sensation d'« eau qui coule », de « toile d'araignée » sont présents initialement dans 20 % des cas. Les syndromes douloureux sont fréquents, comme le syndrome de Lhermitte : décharges électriques survenant lors de mouvements brusques de flexion-extension de la nuque. Des tableaux de sciatalgies peuvent être un mode d'entrée et poser des problèmes diagnostiques .Les troubles des sensibilités profonde et superficielle vont altérer les performances motrices.

4. Troubles visuels :

La névrite optique rétrobulbaire est un mode d'entrée classique dans la maladie : 20 % à 25 % des patients à la phase initiale ; à la perte d'acuité visuelle peuvent également s'ajouter des troubles de l'oculomotricité : paralysie oculomotrice, ophtalmoplégie internucléaire, nystagmus.

5. Troubles de la mémoire :

Les problèmes de mémoire font partie des troubles les plus fréquemment rapportés (40 % à 65 %) et concernent le plus souvent la mémoire des faits récents. Toutefois, les troubles de la mémoire verbale sont souvent plus sévères et apparaissent plus tôt dans la maladie. Il existe une grande variabilité interindividuelle dans la sévérité des troubles mnésiques, une altération de la mémoire est souvent observée avec la progression de la maladie.

6. Troubles neuropsychologiques :

Les manifestations dépressives sont peu fréquentes, observées au cours de la première phase de la maladie, ensuite les malades sont plutôt joviaux

7. Troubles vésicosphinctériens et sexuels :

7.1. Troubles urinaires :

La survenue des troubles urinaires est variable dans l'évolution de la maladie. Ils peuvent être inauguraux dans 2 % à 34 % des cas survenant parfois de façon isolée. La symptomatologie est polymorphe. Le tableau le plus fréquent associe pollakiurie, impériosité avec ou sans incontinence. La dysurie est diversement

appréciée par les auteurs : dysurie d'attente, de poussée, jet urinaire haché et impression de ne pas bien vider sa vessie. La présence d'un résidu post mictionnel dans ce contexte est fréquente. [57, 59,60]

7.2 Troubles du transit :

La constipation est le symptôme le plus fréquent, concernant 50 % de la population, avec finalement peu de conséquences sur le plan fonctionnel. À l'inverse, des fuites sur impériosité peuvent être observées dans le cadre d'une hyperactivité motrice. [61,62]

7.3 Troubles génito-sphinctériens :

Presque 75 % des hommes présentent une dysérection. Ces troubles peuvent s'associer à une baisse de la libido. Chez la femme, les difficultés sont souvent sous-estimées et non recherchées, alors que la fréquence est tout aussi grande : baisse de la libido, anorgasmie, sécheresse vaginale, dyspareunie. Les troubles urinaires sont fortement intriqués et tendent à majorer les difficultés : la peur de la fuite urinaire lors des relations sexuelles peut amener la femme à éviter celles-ci .[62,63]

8. Fatigue :

La prévalence de la fatigue dans la SEP est de 50 % à 90 %, 50 % des patients estiment que leur fatigue aggrave leurs autres symptômes et plus de 50 % des patients estiment que la fatigue fait partie de leurs trois symptômes les plus sévères. La fatigue est un symptôme subjectif avec deux composantes : primitive pour laquelle différentes hypothèses ont été proposées dont un dysfonctionnement sous-cortico-frontal ou des anomalies d'activation et/ou de

conduction des fibres myélinisées et secondaire aux autres conséquences de la maladie dont les troubles psychologiques, troubles du sommeil.[58,64,65]

b .Evolution de la maladie

L'évolution de la SEP et son pronostic sont hétérogènes et considérés comme peu prévisibles. Les formes évolutives sont variables et peuvent correspondre à des indications thérapeutiques différentes. [66]

Quatre principales formes d'évolution de la SEP peuvent exister, on parle alors de formes évolutives.

La SEP rémittente récurrente ;

La SEP secondairement progressive ;

La SEP progressive primaire ;

La SEP progressive rémittente.

1 . La forme rémittente-récurrente (RR) est caractérisée par des rechutes séparées par des périodes de rémission, complète ou avec séquelles, et des déficits résiduels. Il n'y a pas de progression de la maladie pendant la période incluse entre deux rechutes. Cette forme concerne 85 à 90 % des cas de SEP à son début. Elle peut évoluer vers une forme secondairement progressive(SP).

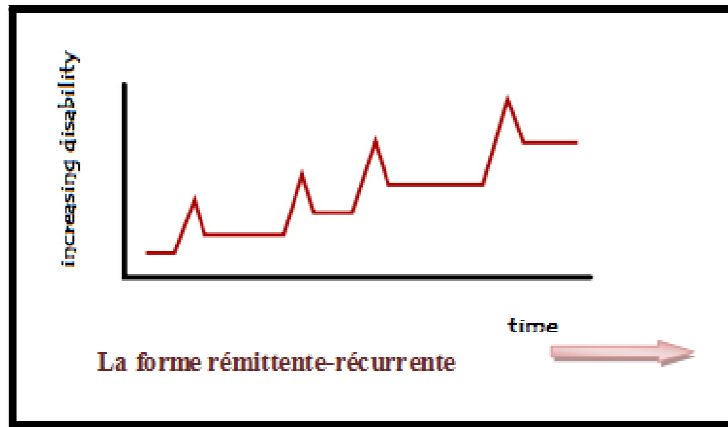


Figure 8: forme rémittente récurrente [66]

2. La forme secondairement progressive (SP) est précédée de la forme RR. Elle comporte peu ou pas de rechutes, des rémissions mineures et des phases de plateau.

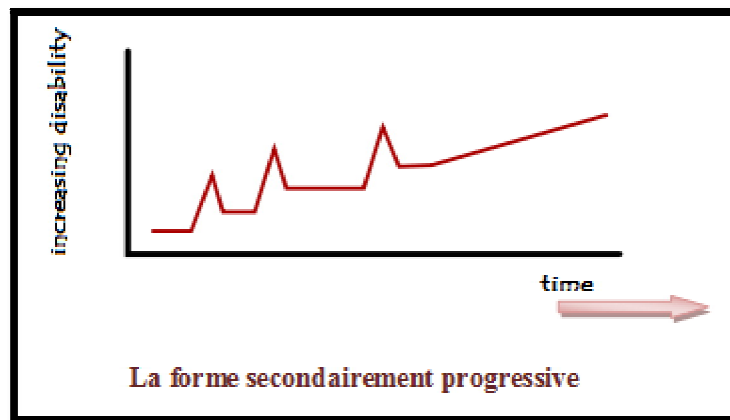


Figure 9: forme secondairement progressive [66]

3. La forme primaire progressive (PP) est caractérisée quant à elle par une progression continue de la maladie dès son début avec, de temps en temps, des périodes de stabilité. Mais ces phases de plateau ne permettent que des améliorations mineures et temporaires. La forme PP concerne 10 à 15 % des

patients en début de SEP. Ces patients présentent un déficit des fonctions neurologiques dès le début de la maladie, sans poussée aiguë.

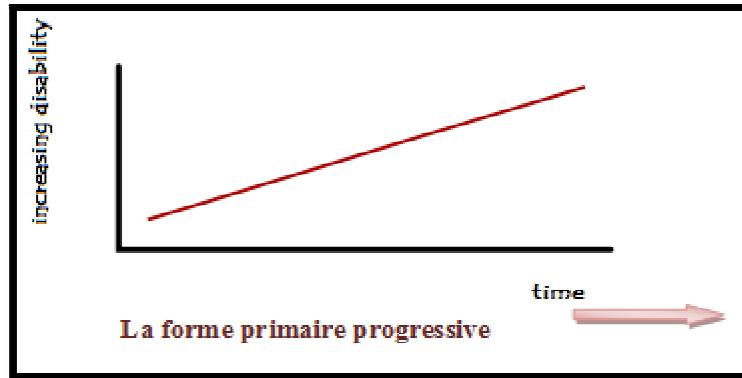


Figure 10: forme primaire progressive [66]

4. La forme progressive avec poussées se manifeste pour sa part par une progression de la maladie depuis son début avec des poussées aiguës clairement identifiées, avec ou sans récupération. La progression se poursuit pendant la période comprise entre deux rechutes. Mais, quel que soit le mode d'évolution, il semble exister un seuil de progression du handicap clinique, à partir duquel débute une neurodégénérescence "programmée".[67]

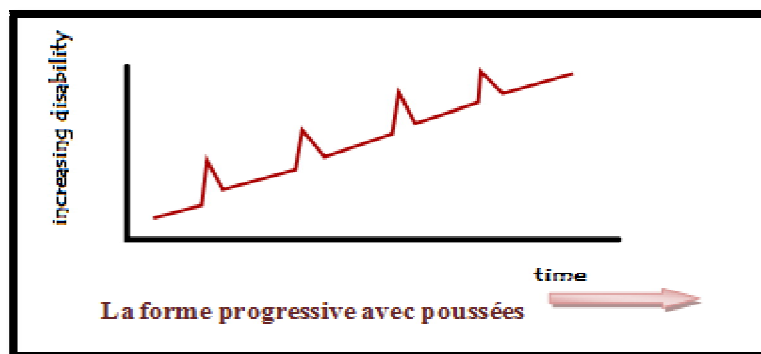


Figure 11: forme progressive avec poussées [66]

- **L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)**

L'échelle d'évaluation du handicap spécifiquement adaptée à la sclérose en plaque est l'EDSS (Brochet 2009) (Echelle étendue d'évaluation du handicap). Elle se compose de deux parties : une première partie, cotée de 0 à 3,5, tient compte de paramètres fonctionnels, une deuxième partie cotée de 4 à 10 tient compte des capacités ambulatories du patient. Les différentes fonctions évaluées sont la fonction motrice, sensitive, urinaire, la parole, la déglutition, la vue et les fonctions cognitives [68]. Chaque valeur de l'échelle, correspond à un niveau de Handicap

c. **les moyens de diagnostique**

Il est important de rappeler qu'aujourd'hui encore aucun test reposant uniquement sur l'analyse d'un seul critère clinique ou biologique ne permet de diagnostiquer de manière fiable un début de SEP. A l'origine, le diagnostique de la maladie reposait sur un faisceau d'arguments clinique et parfois paracliniques

1. **Imagerie par résonance magnétique**

L'imagerie du système nerveux central est devenue un examen incontournable pour le diagnostic et le suivi de la sclérose en plaque. Il doit être réalisé sur une machine d'au moins 1 Tesla et comporter au minimum les séquences suivantes : T1, FLAIR, T2 double écho, T1 réalisée 5 minutes après injection d'une dose de gadolinium (l'insuffisance rénale sévère contre-indique l'injection de gadolinium du fait du risque de fibrose systémique)., l'IRM médullaire est systématique [69]

L'IRM peut aider au diagnostic en montrant une dissémination dans le temps (critères de dissémination temporelle selon McDonald, (annexe 3) et dans l'espace (critères de Barkhof, (annexe 4) des lésions inflammatoires du SNC [53]

1.1. Lésions en hyper signal T2

Les séquences pondérées T2 ou FLAIR sont très sensibles aux plaques qui apparaissent sous forme de zones d'hyper signal (figure 12 (A et B) .Ces hyper signaux ne sont pas spécifiques d'un mécanisme pathologique et traduisent un ensemble d'inflammation, œdème, démyélinisation, perte axonale et gliose. [70]

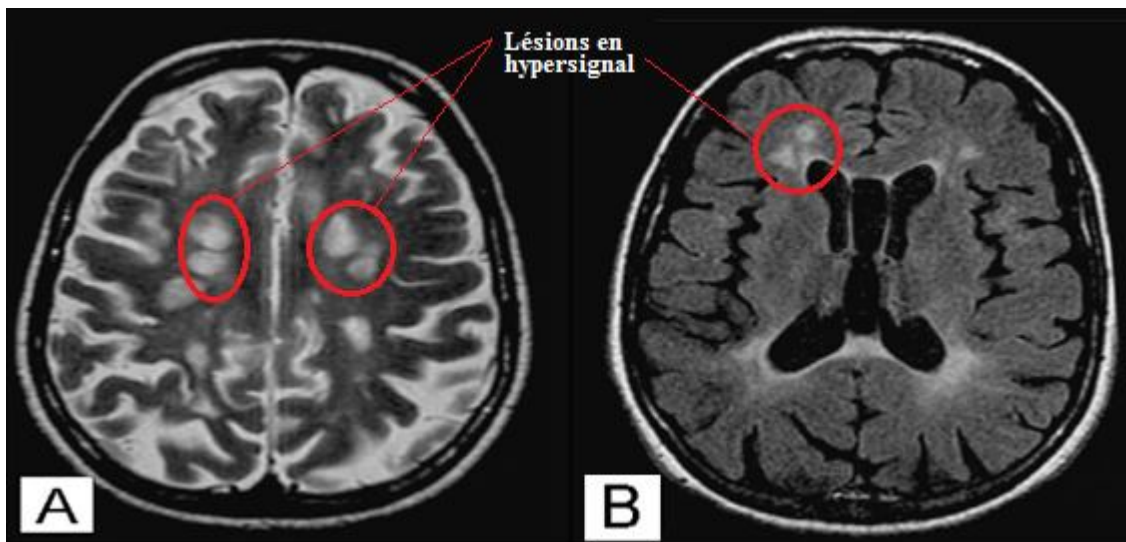


Figure 12 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale en séquence pondérée T2 (A), FLAIR (B) [70]

1.2 Lésions en hypo signal T1

Un nombre variable (10–20 %) de lésions hyper intenses en T2 est aussi visible sous forme d'un hypo signal en séquences pondérée T1 (figure 13). Les zones en hypo signal modéré ne persistent pas au cours de l'évolution de la

maladie. Ils seraient en rapport avec un œdème réversible ou une démyélinisation partielle, tandis que les hypo signaux persistants, dont le signal est proche de celui du liquide céphalorachidien, appelés « trous noirs » traduisent une destruction tissulaire avec perte axonale permanente

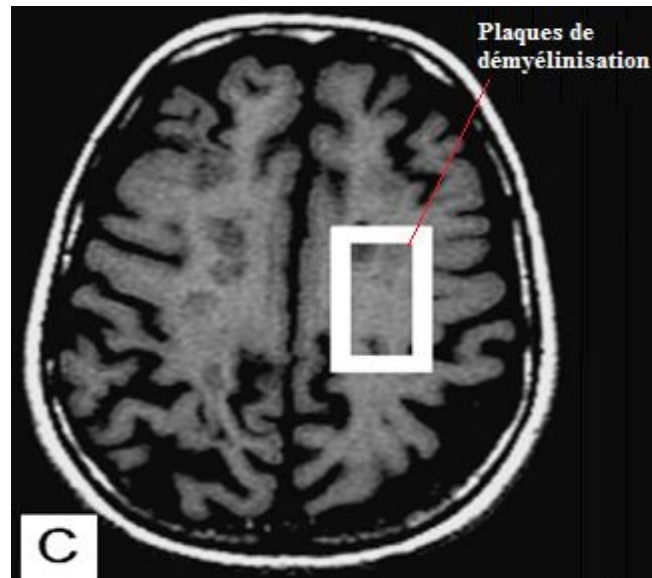


Figure 13 : Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale en séquence pondérée T1, [70]

1.3 Prises de contraste pathologiques

L'injection intraveineuse de produit de contraste paramagnétique (gadolinium) lors d'une imagerie en séquence conventionnelle T1, permet de détecter des zones de rupture de la barrière hémato-encéphalique secondaires à l'inflammation et ainsi de visualiser les lésions actives (figure 14). Certaines des lésions les plus récentes (moins de 3 semaines en moyenne, moins de 3 mois dans tous les cas) sont donc rehaussées par le gadolinium tandis que les lésions plus anciennes ne le sont pas.

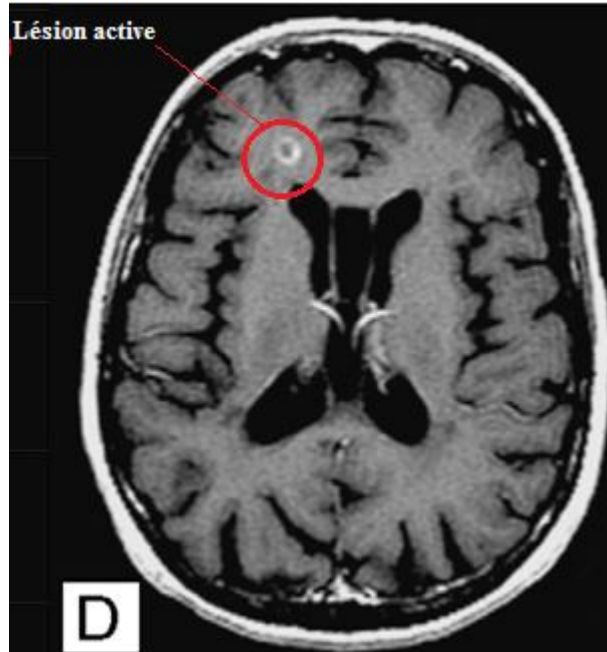


Figure14 : IRM cérébrale en séquence pondérée, T1-gadolinium [70]

2. Liquide céphalorachidien

La Ponction lombaire est un critère essentiel de diagnostic biologique selon Poser, son apport est moindre dans les critères récents (dans les formes progressives primaires, ou pour prouver le caractère inflammatoire des troubles dans les tableaux peu typiques). La PL n'est plus nécessaire si les critères de dissémination dans le temps et dans l'espace sont établis [70].

Le Liquide céphalorachidien prélevé par ponction lombaire, montre le plus souvent un syndrome inflammatoire avec une hyperprotéinorachie, dans 50% des cas, qui reste modérée ($< 1\text{g/L}$) et une pléiocytose (40 % des cas) à prédominance lymphocytaire.[38] Les paramètres admis dans les différents critères sont la présence de bandes oligoclonales d'Immunoglobuline G (IgG) détectées par iso-électro-focalisation ou par l'augmentation de l'index Immunoglobulines G (IgG) qui exprime la concentration d'IgG du LCR par

rapport à celle de la sérumalbumine du LCR : il s'agit du rapport entre le quotient IgG LCR/sérum et le quotient albumine LCR/sérum afin de distinguer les immunoglobulines sériques de celles synthétisées dans le SNC [72 ,53 ,73].L'index IgG est décrit par Rudick et *al* en 1999 comme ayant possiblement un intérêt dans la surveillance des traitements dans le cadre de la SEP: sa valeur peut être ramenée aux valeurs de référence avec la corticothérapie, ainsi qu'avec les traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs [73].

Selon la conférence de consensus de 1994, la mise en évidence d'une synthèse locale intrathécale d'immunoglobulines G (IgG) par focalisation isoélectrique est la technique de référence (Figure15) dans le diagnostic de la sclérose en plaques (SEP) pour révéler d'une manière précoce la réaction inflammatoire d'un LCR. Cette technique relativement longue est réservée à quelques laboratoires spécialisés en neuro-immunologie. Une étude rétrospective menée au laboratoire de biochimie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, a concerné 363 couples LCR/sérum, sur une période de quatre ans,et a montré que la sensibilité de l'immunofixation sensibilisée des Ig G dans la SEP est de 65,5 %, la spécificité est de 96 %. L'immunofixation sensibilisée en particulier sur Hydragel 3 CSF (Hydrasys1, Sebia) est donc une alternative à la technique de focalisation isoélectrique. Elle présente une bonne praticabilité en raison de sa semi-automatisation (Figure16) [74]

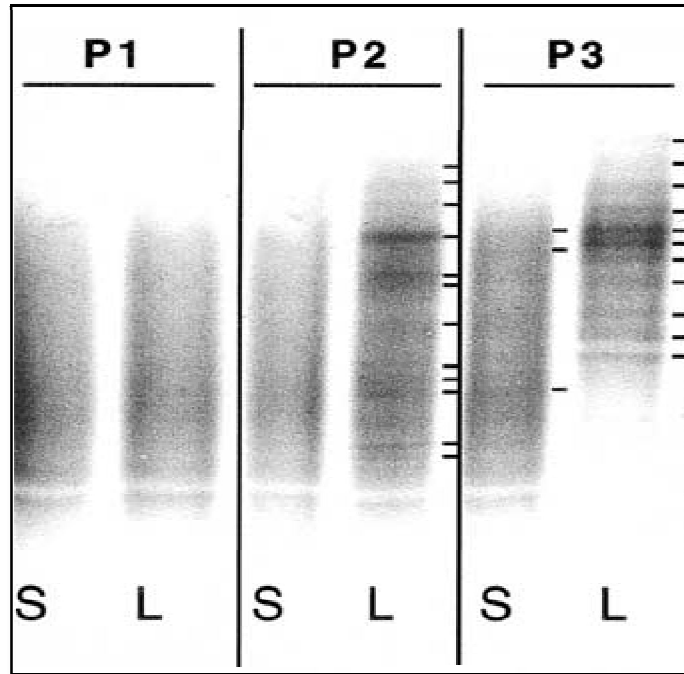


Figure 15: Mise en évidence de bandes oligoclonales d'IgG par focalisation isoélectrique suivie d'immunomarquage des IgG.

Pour chaque patient la migration correspondant au sérum (S) , en parallèle de celle du LCR .

P1	absence de bandes dans le LCR et le sérum, coloration homogène de la bande de révélation
P2	présence de bandes oligoclonales dans le seul LCR (L) : synthèse intrathécale d'IgG
P3	présence de bandes oligoclonales dans le sérum (S) et dans le LCR (L), mais les bandes sont plus nombreuses dans le LCR (L) : synthèse intrathécale d'IgG



Figure 16: Immunofixation du couple LCR (CSF)/ sérum (S).[74]

1 et 3	profil du LCR identique à celui du sérum, pas de synthèse intrathécale d'IgG
2	profil oligoclonal des Ig G, présence de synthèse intrathécale d'Ig G.(tel)

3. Exploration ophtalmique :

3.1 Le potentiel évoqué visuel :

Le potentiel évoqué visuel est l'enregistrement au niveau du scalp des variations de l'activité électrique du cortex occipital consécutives à un stimulus visuel. Il renseigne sur la perméabilité des voies optiques ; c'est à dire sur la conduction de l'information visuelle au niveau des cellules ganglionnaires, du chiasma, des bandelettes optiques et des radiations optiques et sur son intégration sous-corticale (ondes précoces) et corticales (composantes secondaires).

L'intérêt de l'étude du potentiel évoqué visuel est majeur, quel que soit le stade du processus démyélinisant : patent, infra-clinique ou séquellaire. Les modifications d'amplitude suivent les variations de l'acuité visuelle. Les potentiels évoqués sont des outils diagnostiques mineurs de la classification de McDonald pourtant ils permettent d'apporter des arguments essentiels en faveur de la dissémination spatiale, critère indispensable pour un diagnostic fiable et précoce. La contribution diagnostique des potentiels évoqués visuels et a été retenue par la conférence de consensus, surtout, chez les patients sans symptômes visuels ni sensitifs.

3.2 Examens complémentaire

3.2.1 Tests de couleurs.

Les tests de Fransworth et leurs dérivés

3.2.2 Tests à couleurs spectrales.

L'anomalo-scope de Nagel type I est le plus utilisé et le plus ancien,

3.2.3 Examen du champ visuel.

Le champ visuel est étudié par une périmétrie statique automatique et/ou par la périmétrie cinétique de Goldman, utilisée surtout en cas d'acuité visuelle effondrée [75].

3.2.4. Angiographie à la fluorescéine.

L'angiographie à la fluorescéine a étendu la connaissance sur la physiologie de la circulation de la rétine et de la choroïde et sur les maladies du fond d'oeil.

Son utilité dans la SEP demeure dans le diagnostic des atteintes du nerf optique des vaisseaux rétiniens des couches rétinienne et de la choroïde [76].

3.2.5. Etude de l'épaisseur de la couche des fibres neuro-rétinienne (RNFL) par tomographie en cohérence optique (OCT)

Les publications récentes s'intéressent beaucoup à l'étude de l'épaisseur de la couche des fibres neuro-rétinienne des patients atteints de sclérose en plaque [77]. Il existe une différence significative de l'épaisseur de la RNFL entre témoins et patients atteints de SEP même indemne de neuropathie optique [78]. La diminution de l'épaisseur de la couche des fibres neuro-rétiniennes chez les patients atteints de SEP est l'expression d'une perte axonale secondaire à une transection des fibres optiques [79]. Il existe une apoptose des cellules ganglionnaires de la rétine par mort programmée entraînant un amincissement de la couche des fibres nerveuses de la rétine par disparition progressive des axones.



Deuxième partie :

Traitements

de la sclérose en plaques



Traitements de la sclérose en plaque

La composante inflammatoire est la cible de beaucoup de traitements qui ont été développés depuis le début des années 90. Cette première période thérapeutique a permis d'établir que la modulation ou la réduction de la composante inflammatoire modifiait l'évolution de la maladie mais n'avait pas d'efficacité sur la courbe évolutive de la maladie. Plus récemment, sont apparues de nouvelles classes thérapeutiques, ciblant les autres mécanismes impliqués. Ce sont les nouvelles molécules telles les anticorps monoclonaux, les immunosuppresseurs de nouvelle génération. Les résultats préliminaires sont encourageants, avec un risque d'effets secondaires notamment infectieux qui doivent faire bien peser le rapport bénéfice/risque.

A. Traitements des poussées

1. Les corticoïdes

Le traitement repose d'une part sur le repos, d'autre part sur des médicaments anti inflammatoires, et plus particulièrement les corticoïdes à fortes doses par voie intraveineuse(IV). Ainsi, la méthylprednisolone est utilisée en bolus à la dose de 500 à 1 000 mg/j pendant 3 à 5 jours. Une corticothérapie par voie orale n'est pas recommandée car elle expose à un certain nombre d'effets secondaires et n'a pas prouvé son efficacité. [80]

1.1 Précautions

La dose totale ne doit pas être perfusée en moins d'une heure (2 à 3 heures sont le plus souvent utilisées), le patient doit être au régime désodé et pauvre en glucides. Il doit être alité pendant la perfusion, et ne doit pas présenter d'infection non traitée ; un bilan ionique (kaliémie), un électrocardiogramme (ECG) et une numération doivent être réalisés avant la cure.[53]

1.2 Actions pharmacologique

Plusieurs propriétés pharmacologiques de la méthylprednisolone sont mises à profit dans le traitement des poussées .Il a été montré un effet sur la réponse immune cellulaire (baisse des LT CD4, diminution de synthèse des cytokines pro-inflammatoires, inhibition de l'activation des cellules microgliales en présence d'IFN- α), un effet sur la barrière hémato encéphalique (réduction des lésions Gd+ en IRM, diminution de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales et de l'activité des métallo protéinases), un effet sur les paramètres du LCR (diminution des LT, diminution de la synthèse intrathécale d'IgG, du taux de PMB (myelin basic protein) et d'anticorps anti-PBM). Un effet direct sur la production de peroxy-nitrite est discuté. L'étude d'Oliveri et al. a montré une réduction des nouvelles lésions avec les doses élevées.[53]

1.3 Schéma thérapeutique des poussées

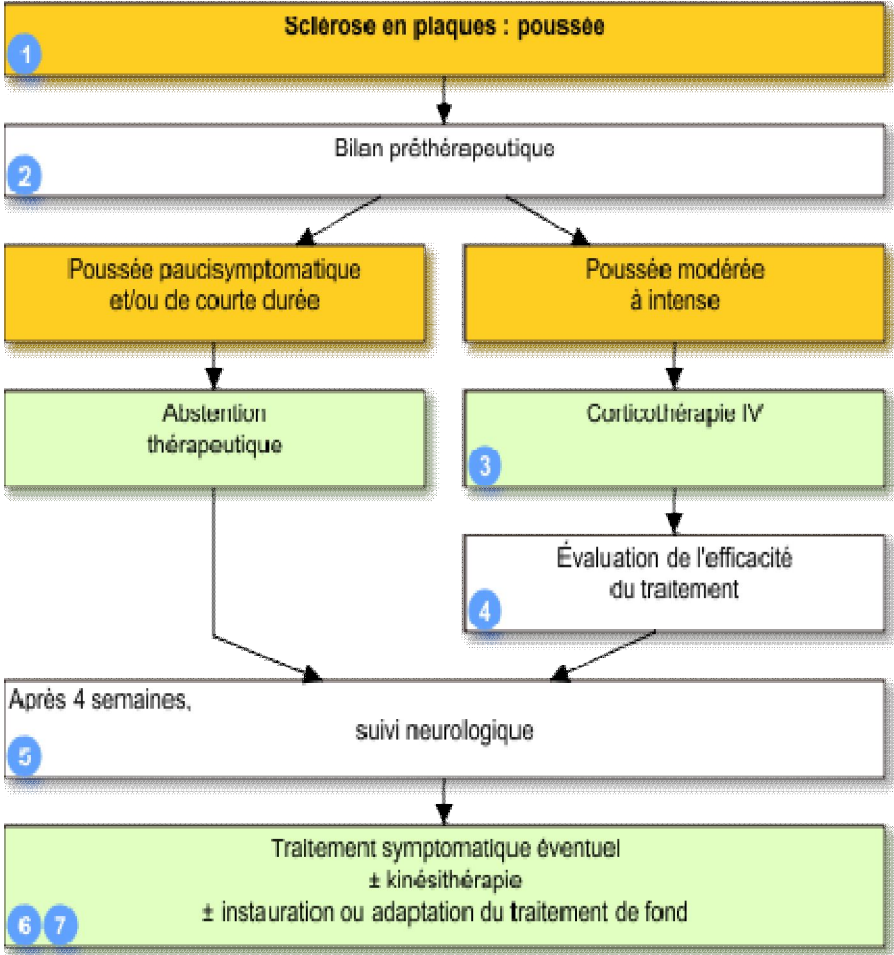


Figure 17 : Traitement des poussées [81]

B. Traitement de fond

a . Les immunomodulateurs

Depuis la commercialisation d'un premier immunomodulateur (interféron β 1b) en 1995, quatre nouveaux immunomodulateurs ont été commercialisés pour le traitement de la SEP : (trois interférons et l'acétate de glatiramère). Ils ont une efficacité comparable : ils réduisent d'environ 30 % le taux de poussée, et restent en premier plan dans le traitement de la sclérose en plaque de formes rémittentes, [82]

1. Les interférons (INF)

Les interférons sont des glycoprotéines de taille moyenne appartenant à la famille des cytokines. Ce sont des médiateurs d'activité antivirale, antiproliférative, et immunomodulatrice, sécrétés en réponse aux infections virales et à d'autres inducteurs enzymatiques. Trois principales catégories d'INF sont décrites : alpha, bêta, et gamma en fonction de leurs spécificités antigéniques. Ils diffèrent par l'origine cellulaire et par des différences structurales, biochimiques et antigéniques. Ils sont d'origine leucocytaire (monocytes, lymphocytes B) pour l'INF alpha, d'origine fibroblastique pour l'INF bêta et d'origine immune (lymphocytes T activés) pour l'INF gamma.[82]

1.1 Interféron bêta

La masse moléculaire est de 23 kD et il contient 166 acides aminés (figure 18).

-L'**IFN β1a** recombinant est un polypeptide glycosylé produit par génie génétique et par une lignée modifiée de cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO), contenant le gène de l'IFN β humain. Sa séquence de 166 acides aminés est identique à celle de l'IFN β naturel dérivé de fibroblastes humains en culture. Comme pour l'IFN β, le site potentiel de N glycosylation se situe au niveau du résidu asparagine en position 80 et il existe un pont disulfure entre les résidus cystéine 31 et 141. [83]

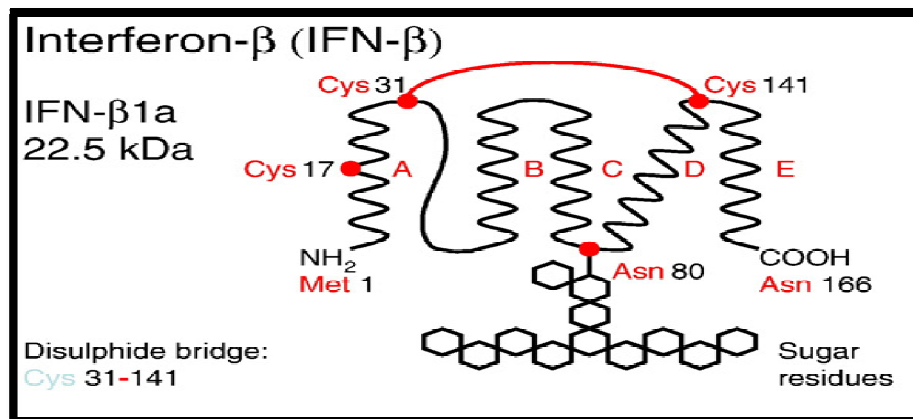


Figure 18: Structure de l'interféron β1a [84]

- L'**IFN β1b** produit par génie génétique à partir de souche d'*Escherichia coli*, contient un acide aminé de moins (absence de méthionine en 1) et n'est pas glycosylé. La glycosylation apporterait une meilleure stabilité de la molécule. [83] (figure 19)

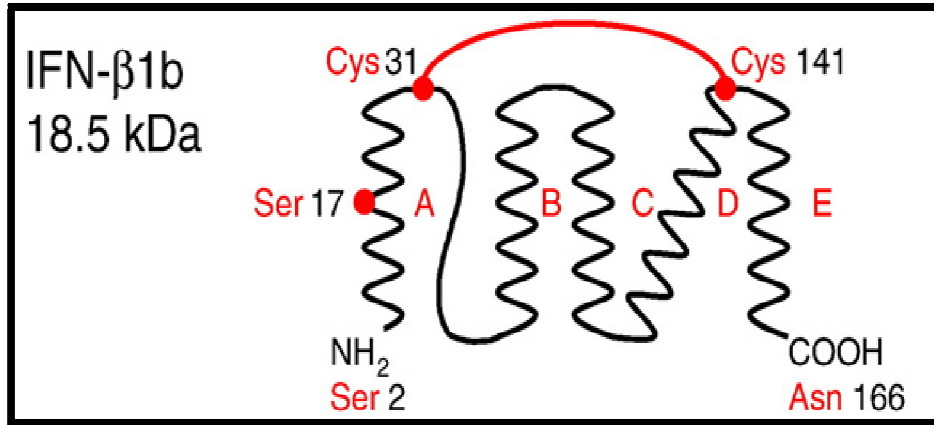


Figure 19 : Structure de l'interféron β1b [84]

1.2 Mécanisme d'action

L'interféron-bêta, comme la protéine naturelle sécrétée par l'organisme en réponse à la présence d'un agent étranger, se lie à des récepteurs présents à la surface des lymphocytes et des macrophages(77) La transmission du signal, suite à la liaison de l'IFN sur son récepteur, nécessite l'activation des tyrosines kinases Jak 1 et Jak 2, associées respectivement aux chaînes IFNGR1 et IFNGR2 du récepteur. Deux molécules STAT 1 sont alors phosphorylées et forment un homodimère. Ce dernier va migrer dans le noyau et se lier à la séquence GAS pour activer la transcription de gènes cibles, impliqués dans la régulation des réponses immunitaires.[83]

Les INF ont montré une action anti-inflammatoire et immunomodulatrice par :

- inhibition de la production de cytokines Th1 et activation de la sécrétion de cytokines Th2 ;

- diminution du passage des lymphocytes auto-réactifs à travers la barrière hémato encéphalique en diminuant la sécrétion des métallo-protéinases

(MMP-9) et l'expression des molécules d'adhésion, notamment VLA-4, qui permet la migration des lymphocytes à travers la BHE.[86]

-inhibition de la prolifération des lymphocytes T et diminution de l'expression du CMH de classe II . (Figure 20) [86]

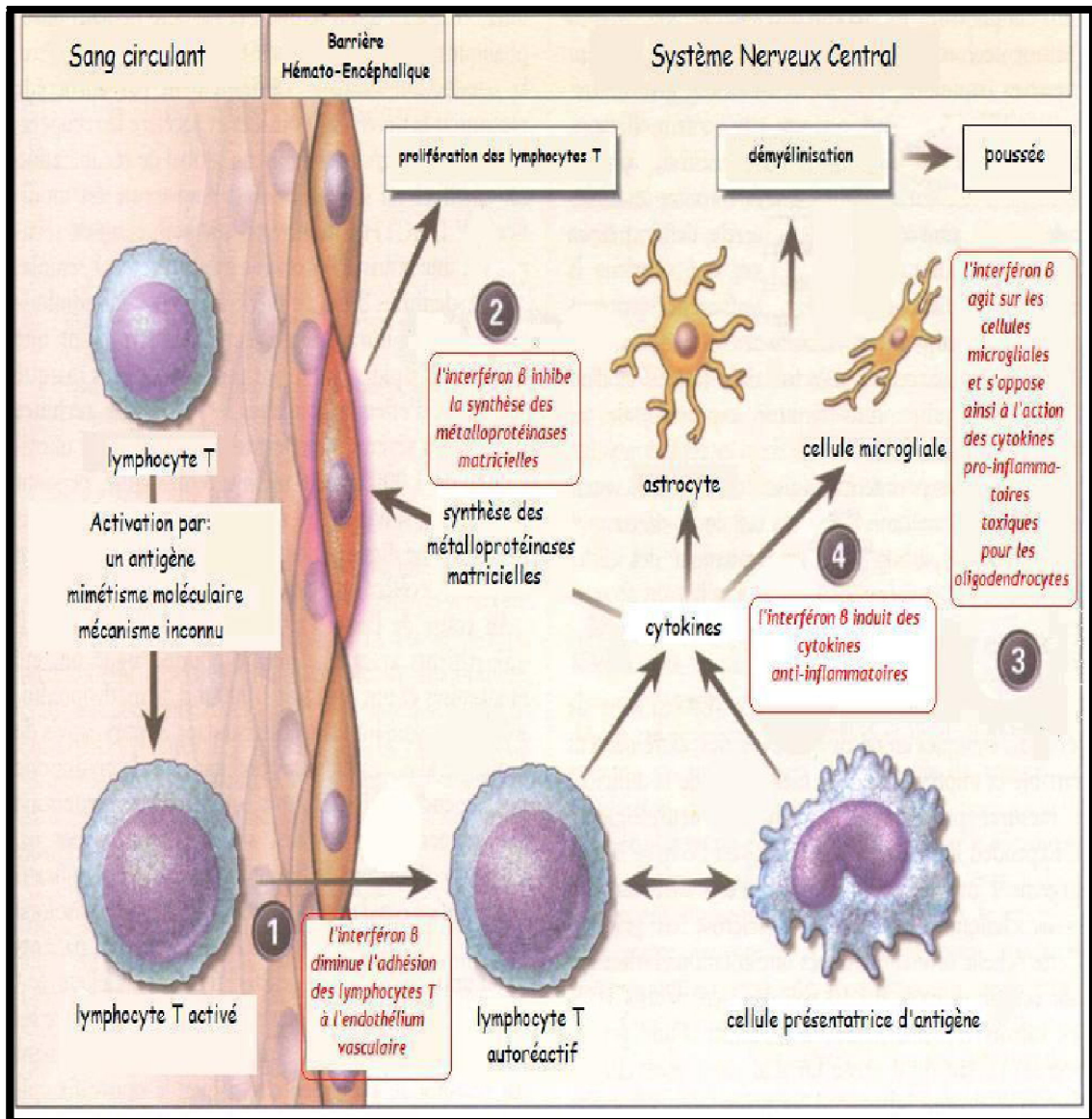


Figure 20 : mécanisme d'action de l'interféron β [87]

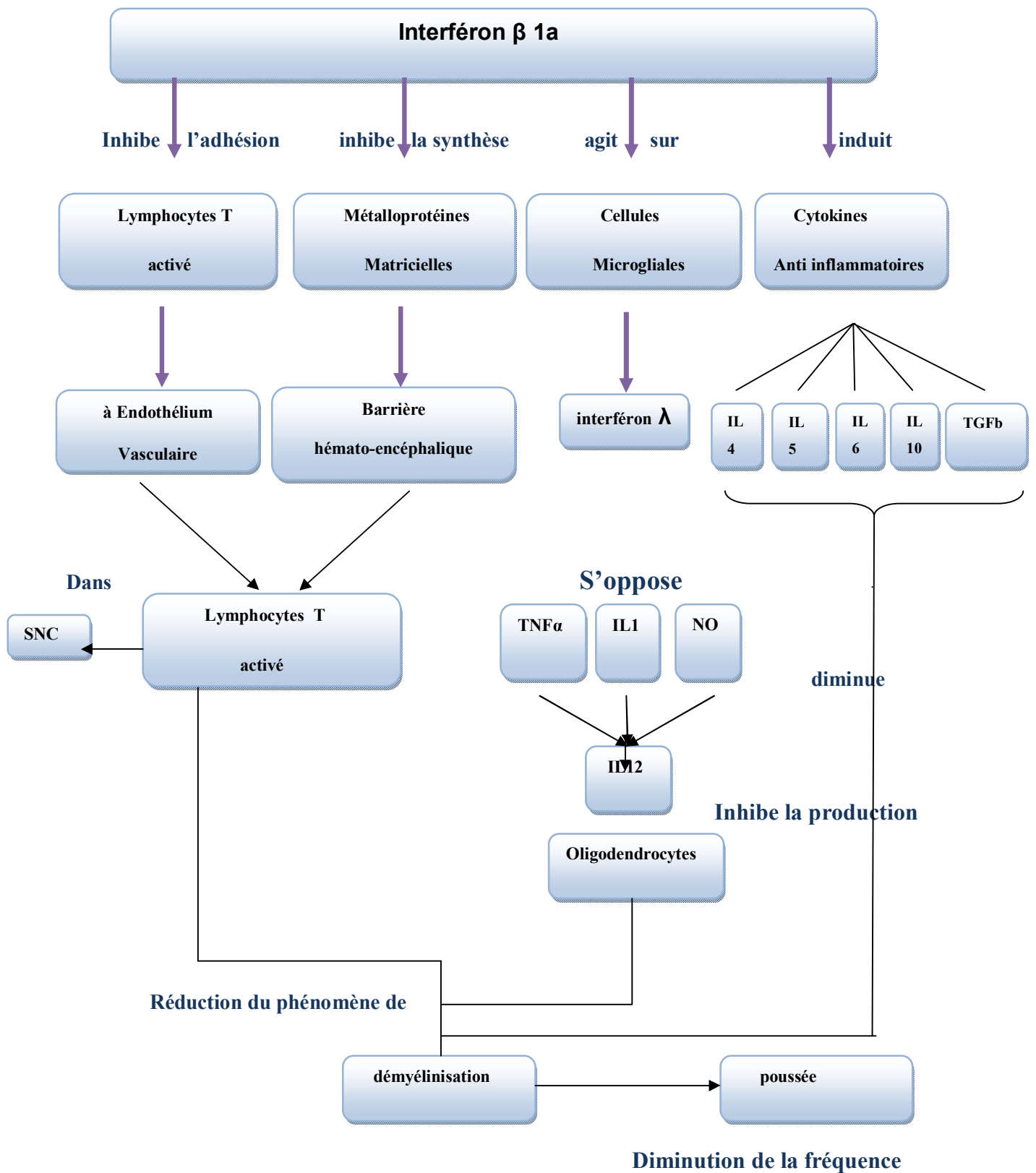


Figure 21 : Schéma du mécanisme d'action de l'interféron β [87]

1.3 Indications :

Interféron bêta-1b : Traitement de la forme rémittente-récurrente de la SEP avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années. Traitement de la forme secondairement progressive de la SEP, évoluant par poussées.

Interféron-bêta-1a ,SC : Patients atteints de SEP qui ont eu deux poussées ou plus au cours des deux années précédentes. L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de SEP évoluant sans poussées associées.

Interféron-bêta-1a IM : Patients capables de se déplacer seuls, atteints des formes de SEP évoluant par poussées et définies par au moins 2 poussées récurrentes de troubles neurologiques (rechutes) au cours des 3 dernières années, sans évidence de progression régulière entre les rechutes.

1.4 Les effets indésirables et précautions particulières [85 ,88]

La tolérance du traitement par IFN reste médiocre : réactions au site d'injection, syndrome pseudo-grippal (frissons, courbatures, céphalées, fièvres) dans les heures qui suivent l'injection (prévenu par la prescription d'un antipyrétique type paracétamol). Cet effet général est fréquemment décrit par les patients pendant les trois mois qui suivent l'instauration du traitement mais ces effets s'atténuent souvent avec le temps.

Plus rarement, des épisodes dépressifs sont majorés sous traitement. Enfin, la possibilité d'une cytolyse hépatique ou d'une leucopénie justifie une surveillance mensuelle de l'hémogramme et des transaminases pendant le premier trimestre puis tous les trois à six mois ultérieurement.

2. Acétate de glatiramère

L'acétate de glatiramère commercialisé en 2003, est un polypeptide composé d'une séquence aléatoire de 4 acides aminés d'une longueur moyenne de 40 à 100 aminoacides (acide glutamique, lysine, alanine, tyrosine) présents dans la structure de la MBP (Myelin Basic Protein). Il peut prévenir l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) qu'elle soit induite par la MBP (myelin basic protein,) le PLP (Proteolipid Protein) ou la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein) [89]

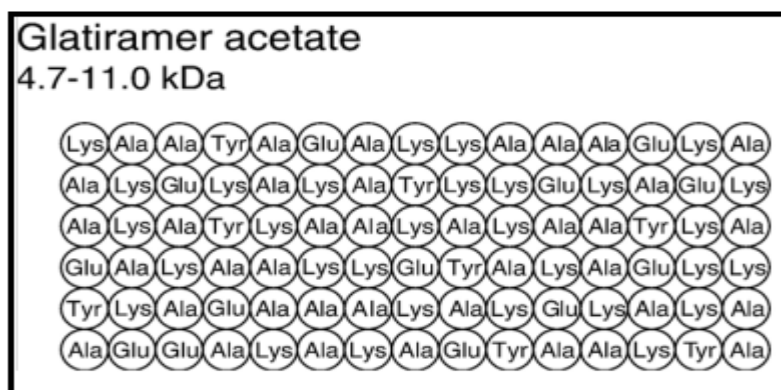


Figure 22: structure de l'acétate de glatiramère [89]

2.1 Mécanisme d'action

L'acétate de glatiramère permet une induction de lymphocytes T suppresseurs spécifiques d'un antigène car il se lie avec forte affinité aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II des CPA. Les lymphocytes T suppresseurs spécifiques d'un antigène peuvent avoir une réaction croisée avec la myelin basic protein . Lorsqu'ils traversent la barrière hémato encéphalique,

ils seraient réactivés par la myelin basic protein et induiraient une production de cytokines anti-inflammatoires .[90]

Une étude a montré que l'acétate de glatiramère permettait une réduction significative du taux de poussées de 29 % à 2 ans, et une diminution non significative du taux de progression confirmée d'un point d'EDSS (85, 86), Une autre étude a montré que l'acétate de glatiramère diminue le nombre de lésions se rehaussant par le gadolinium de 35% par rapport au placebo (87).

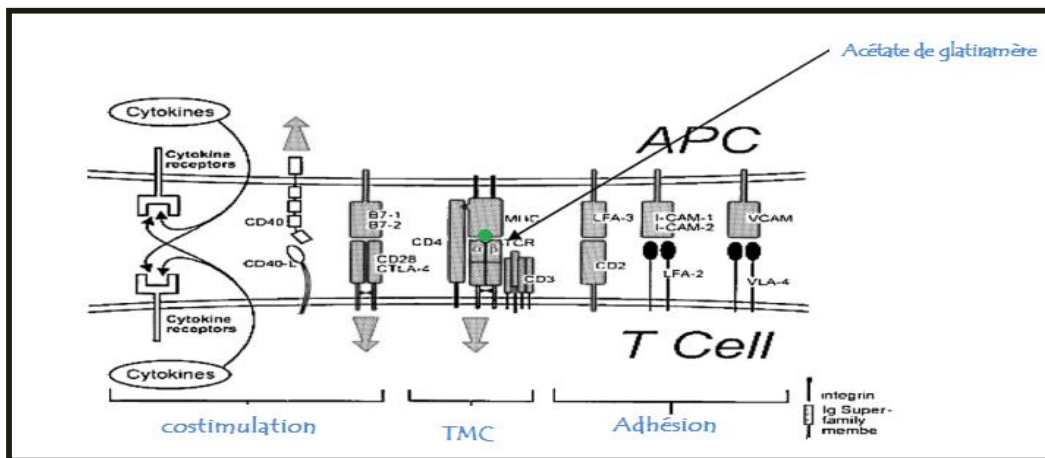


Figure 23 : Mécanisme d'action du glatiramère [38]

2.3 Indications [90]

Traitement de la forme rémittente de la sclérose en plaques,

Patients intolérant à l'IFN-bêta ou chez lesquels il est contre-indiqué (épilepsie non contrôlée, hypersensibilité), [91]

Patients présentant 2 poussées en 2 ou 3 ans ,

Patients ambulatoires sans aide,

Patient ambulateur ayant fait au moins deux poussées au cours des deux dernières années.

2.5 Effets indésirables

L'acétate de glatiramère ne nécessite pas de surveillance biologique particulière et n'induit pas de syndrome pseudo grippal. Cependant, des réactions locales au point d'injection sont fréquentes, et des réactions transitoires à type de douleur thoracique, dyspnée, palpitations et/ou anxiété peuvent survenir. Des Ac anti glatiramère ont également été mis en évidence sans que leur signification clinique soit aujourd'hui connue [67.95]

Tableau I: Description des interférons et l'acétate de glatiramère

	Interféron bêta-1b Bétaferon ®	Interféron-bêta-1a Avonex®	Interféron-bêta-1a Rebif ®	Acétate de glatiramère Copaxone ®
Séquences d acides aminés	Interféron-bêta avec substitution d'une sérine par une cystéine	Interféron naturel	Interféron naturel	Séquence aléatoire de 4 acides aminés
Posologie	250 mg 8 MUI	30 mg 6 MUI	22 et 44mg 6 et 12MUI	20mg
Voie d'administration	Sous-cutanée	Intramusculaire	Sous-cutanée	Sous cutanée
Fréquence d'administration	Tous les 2 jours	1 fois/semaine	3 fois/semaine	1 fois par jour
Présentation	Poudre et solvant pour solution injectable 250 µg (8 M UI).	Seringue pré remplie de 30 µg (6 M UI) pour 0,5 ml	Cartouche multi dose 22 µg ou 44 µg/0,5 ml Seringue pré-remplie 8,8 µg, 22 µg ou 44 µg/0,5 ml	seringue pré remplie de 1 ml dosés à 20 mg/ml.
Commercialisation au Maroc et prix	8900 ,80 Dh Non remboursable	10300,00 Dh Remboursable	10383,00 Dh Remboursable	Non disponible au Maroc

Les interférons sont des médicaments coûteux. Ils sont généralement en situation de monopole, n'ont pas de génériques et sont importés.

b Les immunosuppresseurs

Longtemps, seuls les immunosuppresseurs constituèrent la base du traitement des formes sévères et évolutives de sclérose en plaques. Leur usage est aujourd'hui moins d'actualité en raison d'un index thérapeutique insuffisant.

1.Mitoxantrone

La Mitoxantrone est une anthracènedione, Son noyau tricyclique hydroxyanthraquinone en fait une molécule apparentée aux anthracyclines .Son AMM a été obtenue depuis octobre 2003 (90)

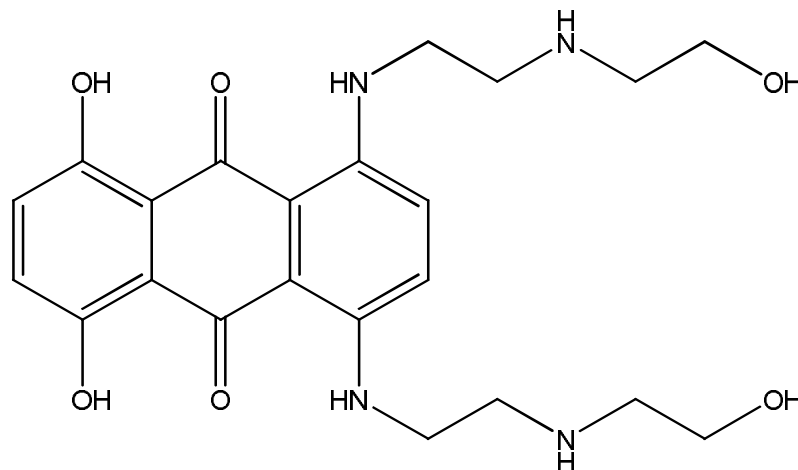


Figure 24: Structure du Mitoxantrone

1.1 Mécanisme d'action

La Mitoxantrone (1,4 -Dihydroxy-5,8- bis ((2-[(2-hydroxyethyl) amino] ethyl } amino)-9,10-anthraquinone) est un agent intercalant de l'ADN qui agit également sur la synthèse d'ARN et inhibe la topo- isomérase II .La Mitoxantrone a une action immunomodulatrice : elle inhibe la sécrétion de cytokines inflammatoires telles que l'interféron- α , le TNF (tumor necrosis factor) et l'interleukin-2(IL-2). [95,82]

1.2 Indications :

Ce traitement ne devra être utilisé qu'après évaluation du bénéfice risque et notamment du risque hématologique et cardiaque. La Mitoxantrone est indiqué dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente rémittente ou de type secondairement progressive. L'agressivité est définie par : deux poussées l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de trois mois ; ou par une progression de deux points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois. La Mitoxantrone n'est pas indiqué en traitement de première intention. et dans les formes progressives primaires de sclérose en plaques. [97]

1.3. Effets indésirables

Outre le risque d'infection au cours du traitement, la toxicité cardiaque [98] potentielle du médicament (réduction de la fraction d'éjection ventriculaire) limite la durée de la prescription. En outre, sa toxicité hématologique possible impose une surveillance régulière prolongée cinq ans. En effet, des cas de leucémie aiguë ont été rapportés, le risque est estimé entre 1 et 2 cas pour 1000 patients traités.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité clinique de la Mitoxantrone en termes de fréquence des poussées, progression du handicap et accumulation de nouvelles lésions actives sur des périodes d'étude variant de 6 à 24 mois. Mais l'étude réalisée par Hartung et al, 2002 [99] est la plus importante. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle entre Mitoxantrone 12 mg m⁻², Mitoxantrone 5 mg m⁻² et placebo chez 194 patients ayant une

sclérose en plaque secondairement progressive ou évoluant par poussées avec des séquelles d'aggravation rapide, s'étant aggravés d'un point d'EDSS depuis 18 mois et ayant un EDSS entre 3 et 6. Tous les critères d'évaluation étaient en faveur du groupe Mitoxantrone 12 mg. À 3 ans, 8 % des patients s'étaient aggravés sous Mitoxantrone contre 22 % sous placebo. Une aménorrhée a été observée chez 20 % des femmes traitées par Mitoxantrone.

La Mitoxantrone est donc un traitement utile dans les formes agressives de SEP avec aggravation rapide du handicap ou poussées rapprochées avec séquelles, dont la composante inflammatoire est confirmée par l'IRM.

1.4 Posologie et mode d'administration

Tableau II : Présentation de la Mitoxantrone

	Mitoxantrone
Posologie	12 mg/m ²
Voie d administration	Intra veineuse
Fréquence	1 fois par mois
Présentation	Solution pour perfusion 2 mg/mL, flacon de 10 ml

D'autres traitements peuvent être utilisés bien que n'ayant pas démontré leur efficacité avec un niveau de preuve suffisant pour obtenir une extension de leur

AMM pour la sclérose en plaque. Ils restent utilisés en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'inefficacité des traitements de fond approuvés.

Tableau III : Présentation des immunosuppresseurs utilisés hors AMM

	Méthotrexate METHOTREXATE ®	Cyclophosphamide ENDOXAN®	Azathioprine IMUREL ®
Présentation	Solution injectable 10 flacon 50 ml	Poudre pour perfusion / 1 boîte 10 flacon	Comprimé pelliculé / 1 boîte 100 cp
Posologie	7,5 mg par semaine	doses variant de 500 à 750 mg/m ²	2,5 mg/kg/j
Commercialisation au Maroc et prix	16600,00 Dh Remboursable	190,00 Dh Remboursable	520,90 Dh Remboursable

2. Méthotrexate :

Le méthotrexate (acide (2*S*)-2-[(4-{{(2,4-diamino-7,8-dihydroptéridin-6-yl)méthyl}}(méthyl) amino}phényl) formamido] pentanedioïque) Figure(25)est un analogue de l'acide folique, il agit comme un faux substrat inhibant compétitivement la dihydrofolate réductase, bloquant la synthèse des bases

puriques et pyrimidiques. Son effet indésirable le plus important est la toxicité hépatique.

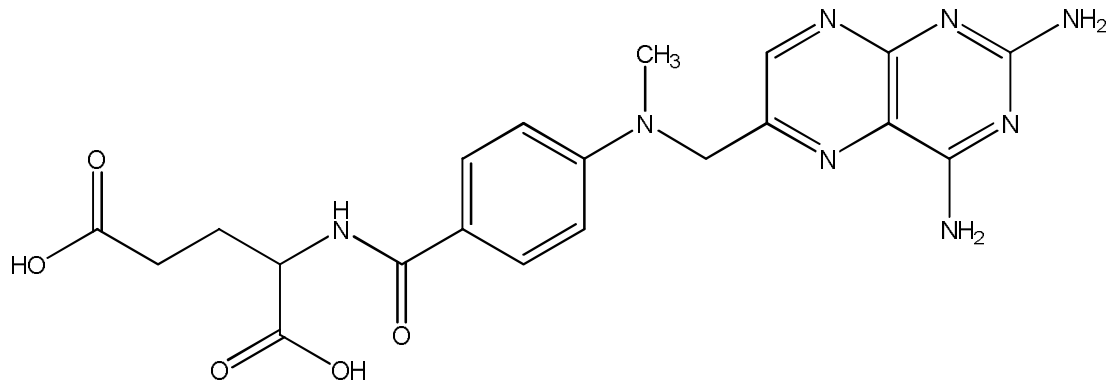


Figure25 : Structure chimique du Méthotrexate

Une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, chez 60 malades au stade chronique progressif réalisé par (Goodkin et al), a montré un effet favorable statistiquement significatif sur la fonction des membres supérieurs mais pas sur l'accumulation du handicap ni sur l'IRM à 2 ans [100]. Le méthotrexate présente donc un bénéfice clinique faible mais il permet de réduire l'aggravation de la maladie sans trop d'effets indésirables. De plus, il n'y a pas d'alternative non toxique et un traitement doit être envisagé chez des patients présentant une détérioration progressive. En cas de non réponse, le Cyclophosphamide pourrait être envisagé malgré un bénéfice modeste et une toxicité limitante. [101]

3. Cyclophosphamide :

Testé pour la première fois en 1966 [102], Il aurait un effet bénéfique sur la phase inflammatoire de la maladie mais pas sur la phase progressive ou pour les formes premièrement progressive. Il est couramment testé comme alternative pour les patients ne répondant pas aux interférons [103]. Son utilisation reste

limitée [104] et son usage dans les formes SP est retenue par la Conférence de consensus, malgré l'absence d'AMM dans le but de stabiliser le handicap [105], sur la base d'une étude sur 256 patients en 1993, qui a montré une stabilisation clinique des patients traités par cyclophosphamide de façon prolongée et bimestrielle [106].

2.1 Mécanisme d'action :

Le Cyclophosphamide (RS)- N, N-bis(2-chloroethyl)-2-oxo-1-oxa-3-aza-2 λ^5 -phosphacyclohexan-2-amine est un agent alkylant de la classe des oxazaphosphorines, appartenant à la famille des moutardes azotées. C'est un pro médicament activé dans le foie en moutarde phosphoramidé, le dérivé actif peut se combiner avec les groupements nucléophiles (SH, NH₂, COOH, OH phosphate). Il établit ainsi au niveau des nucléoprotéines des ponts empêchant la réplication de l'ADN d'où l'effet cytostatique par blocage de la mitose. Les fortes doses entraînent une inhibition des cellules lymphocytaires en périphérie et dans le SNC, avec une baisse de la production de l'interféron gamma et une augmentation de celle de l'interleukine 10 et 4.

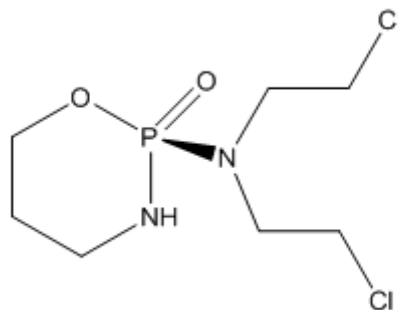


Figure26 : Structure chimique du Cyclophosphamide

Au Maroc le Cyclophosphamide est utilisé en pratique hospitalière chez les patients présentant la forme progressive ,2 études rétrospectives, l'une à l'hôpital des spécialités de Rabat [107], l'autre au service de Neurologie du CHU HASSAN II de Fès [108] ont montré que le Cyclophosphamide a permis la stabilisation du handicap.

3 .L'azathioprine :

L'azathioprine (6-[(1-méthyl-4-nitro-4,5-dihydro-1H-imidazol-5-yl)sulfanyl]-7H- purine) Figure (27) est un immunosuppresseur cytotoxique agissant principalement sur le lymphocyte T [109].Une méta-analyse incluant 793 patients provenant de 7 études des patients porteurs de SEP rémittente et /ou progressive) a suggéré une action bénéfique de cet immunosuppresseur dans la SEP, toutes formes confondues, sur la réduction de la fréquence des poussées, et un effet plus modeste sur la prévention du handicap, avec néanmoins des études très hétérogènes dans leurs méthodologie et leurs critères d'inclusion [110]

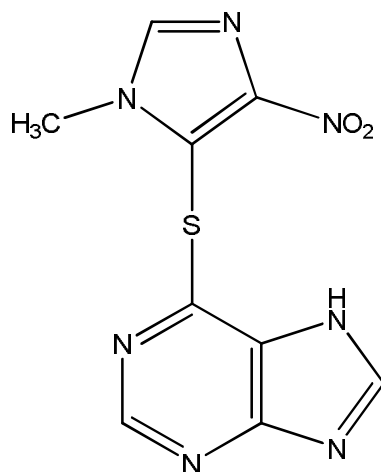


Figure27: Structure chimique de l'azathioprine

c .Médicaments de nouvelle génération par voie orale :

Les traitements décrits précédemment ne sont pas dénués d'effets indésirables potentiellement graves, notamment le Natalizumab. De plus, ces traitements sont administrés par voie injectable, ce qui constitue une contrainte supplémentaire pour les patients atteints de cette pathologie extrêmement invalidante.

C'est dans cette optique que la recherche sur la sclérose en plaques porte sur la mise à disposition de molécules administrables par voie orale, ce qui constituerait un progrès considérable dans la prise en charge, ainsi que dans le rapport du patient face à sa maladie. Ainsi, de nouvelles molécules administrées par voie orale pourraient être utilisées dans le traitement de la sclérose en plaques mais également de molécules « revisitées » dans cette indication.

1. Fingolimod

C'est le premier traitement oral existant pour la SEP, dont l'AMM été obtenue en septembre 2010 aux Etats-Unis. Le Fingolimod (2-amino-2-[2-(4-octylphenyl) ethyl] propane-1,3-diol) est un dérivé de la myriocine, puissant immunosuppresseur trouvé dans un champignon 'Isaria sinclairii' utilisé en médecine traditionnelle chinoise. La structure chimique du Fingolimod présente une ressemblance avec celle de la sphingosine 1P, c'est un analogue de cette dernière. [111]

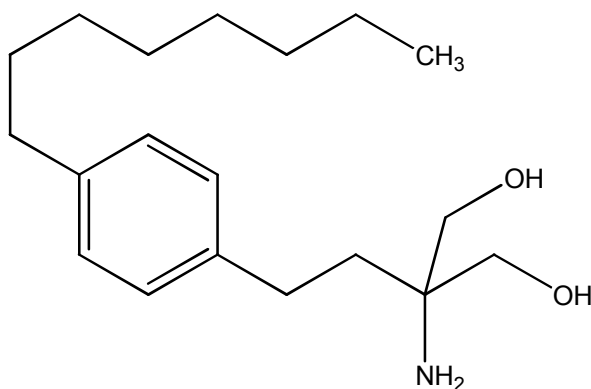


Figure 28 : Structure chimique du Fingolimod

1.1 Mécanisme d'action :

Le Fingolimod est métabolisé dans l'organisme en Fingolimod phosphorylé qui est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate. Le FTY720 est principalement phosphorylé par la sphingosine kinase 2 et agit en tant que puissant agoniste de quatre récepteurs couplés aux protéines G, S1P: S1P₁, S1P₃, S1P₄ et S1P₅. Il induit l'internalisation et la dégradation de ces récepteurs (essentiellement les S1P₁, S1P₂ et S1P₅) favorise la rétention lymphocytaire dans le thymus et les ganglions lymphatiques et empêcherait ainsi le passage des lymphocytes dans le système nerveux central impliqués dans la réponse auto-immune.[111]

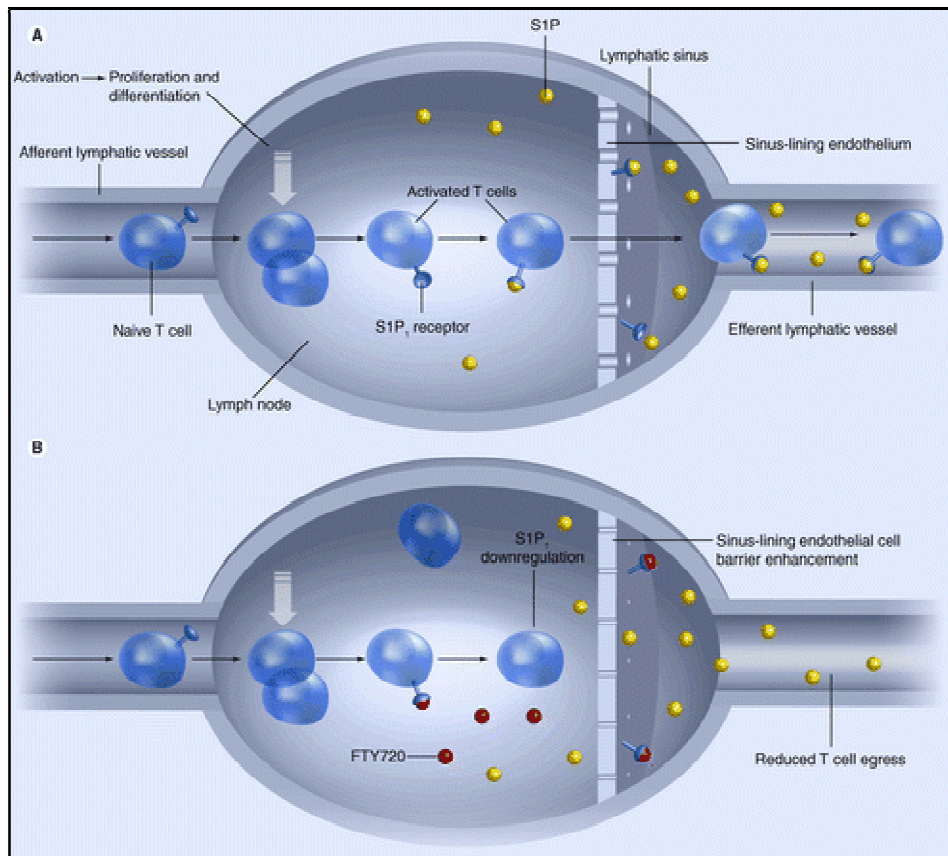


Figure 29 : mécanisme d'action du Fingolimod [112]

1.2. Indication

Le Fingolimod est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron β .

Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (habituellement d'une durée d'au

moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins 9 lésions hyper intenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins 1 lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.

Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

1.3 Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour, pris au cours ou en dehors des repas. En cas d'omission d'une dose, le traitement doit être poursuivi en prenant la dose suivante comme prévu.

1.4. Les effets indésirables et précautions particulières

La majorité des effets indésirables sont liés au mécanisme d'action du Fingolimod sur les récepteurs S1P1 et S1P3.

-Brady arythmie : l'instauration du traitement par le Fingolimod entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et peut également être associée à des retards de conduction auriculo-ventriculaire. Au cours des études

cliniques, la diminution maximale de la fréquence cardiaque a été observée 4 à 5 heures après l'instauration du traitement,

-Œdème maculaire : au cours des études cliniques, 0,4 % des patients traités à la dose de 0,5 mg et 1,1 % des patients traités à la dose supérieure de 1,25 mg ont développé un œdème maculaire. La majorité des cas est survenue au cours des 3 à 4 premiers mois de traitement.

L'incidence de l'œdème maculaire est plus élevée chez les patients atteints de sclérose en plaques ayant des antécédents d'uvéite (17 % versus 0,6 % chez les patients sans antécédent d'uvéite).

-Pression artérielle : augmentation moyenne d'environ 2 mm Hg de la pression systolique et d'environ 1 mm Hg de la pression diastolique, se manifestant deux mois environ après le début du traitement.

-Transaminases hépatiques : élévation asymptotique des taux sériques de transaminases hépatique.

Deux études pivotales (FREEDOMS et TRANSFORMS) ont permis de comparer l'efficacité et la tolérance du Fingolimod utilisé par voie orale (soit à l'interféron bêta-1a (un groupe de patients à la dose d'une injection intramusculaire de 30 µg par semaine) soit à un placebo. Les objectifs primaires des deux études pivotales étaient représentés par le taux annualisé de poussées (fréquence des poussées durant l'année d'étude). Les objectifs secondaires concernaient les effets des traitements sur l'IRM et la progression du handicap.

L'étude TRANSFORMS : étude internationale de phase III a comparé sur 12 mois deux dosages de FTY720 à une administration hebdomadaire d'interféron

bêta 1a par voie intramusculaire. Elle incluait 1292 patients atteints de SEP rémittente. Le taux annualisé de poussées s'est inscrit à 0,16 dans le groupe 0,5 mg, à 0,2 dans le groupe 1,25 mg et à 0,33 dans le groupe interféron, ce qui équivaut à une réduction du taux de poussées de 52% (groupe 0,5 mg) et 32% (groupe 1,25 mg) par rapport au groupe interféron. La proportion des patients sans poussées s'est élevée à 69% dans le groupe interféron, contre 83% dans le groupe 0,5 mg et 80% dans le groupe 1,25 mg. Le FTY720 a été dans l'ensemble bien toléré.[113]

L'étude **FREEDOMS** : cette deuxième étude internationale de phase III a examiné sur 24 mois l'efficacité du FTY720 en deux dosages différents (1,25 et 0,5 mg) contre placebo. Elle incluait 1272 patients. Par rapport au groupe placebo, le taux de poussées a reculé de 54% (groupe 0,5 mg) et 60% (groupe 1,25 mg), tandis que la progression du handicap sur 24 mois a été ralentie de 30% (groupe 0,5 mg) et de 32% (groupe 1,25 mg). Là encore, le FTY720 a été bien toléré. [114]

1.5 Présentation des résultats de l'étude FREEDOMS

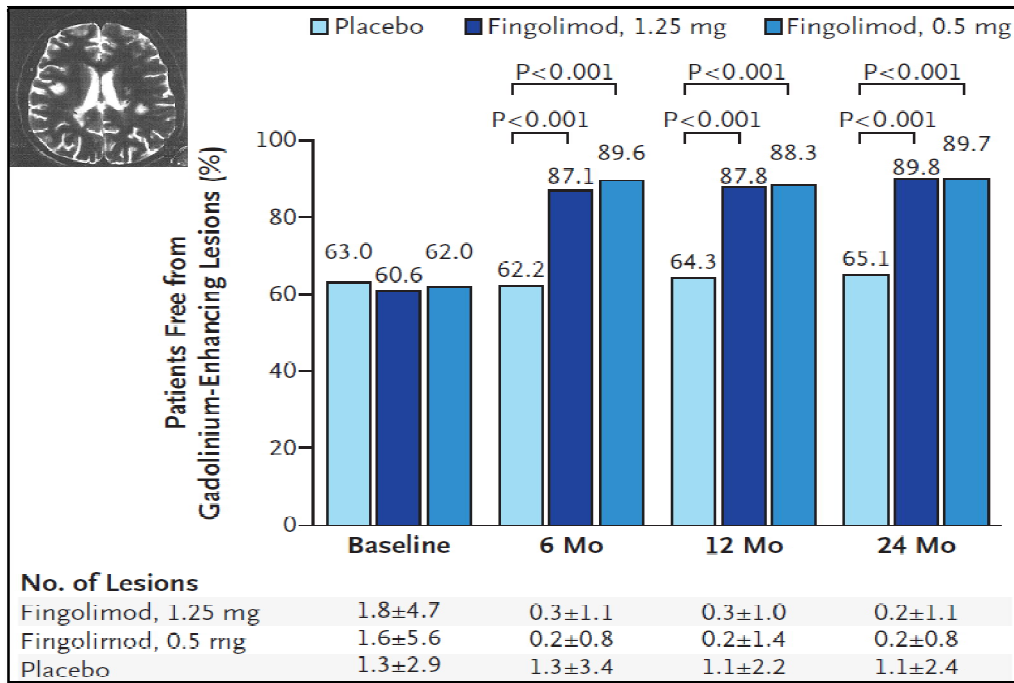


Figure 30 : Pourcentage de patients sans lésions apparentes (rehaussées au gadolinium) à L'IRM étudié dans les 3 différents groupes en fonction du temps [114]

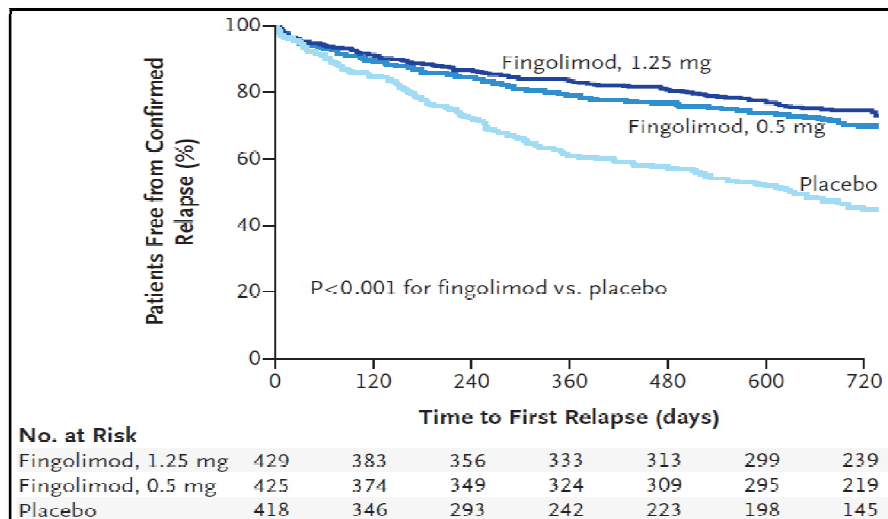


Figure 31: Pourcentage des patients sans nouvelles poussées en fonction du temps.[114]

2. Laquinimod :

Le Laquinimod (5-chloro-N-ethyl-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo- N-phenyl-1,4-dihydroquinolin-3-carboxamide) est un nouvel immunomodulateur administrable par voie orale ayant des parentés structurales avec le linomide, efficace dans la SEP, mais il présente d'effets indésirables responsables de lésions cardiaques et pulmonaires. Le Laquinimod s'est révélé efficace dans l'encéphalomyélite auto immune expérimentale

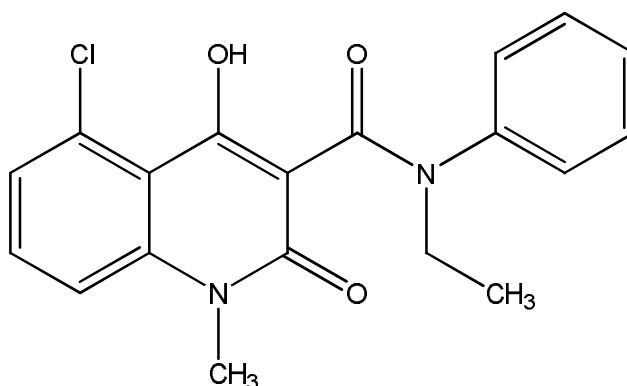


Figure 32: structure chimique du Laquinimod

2.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action précis du Laquinimod n'est pas encore élucidé, les premières expériences ont montré la capacité du Laquinimod à inhiber le développement de l'EAE, en inhibant l'infiltration des leucocytes dans le SNC, d'autres expériences montrent que le Laquinimod a également un effet de régulation négative sur les cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IL-6, IL-13, IFN-gamma et IL-17) et une action protectrice neuronale en diminuant la démyélinisation et les altérations axonales, Ces données ont été confirmées dans

des modèles de névrite optique et de névrite expérimentale auto-immune (EAN) chez le rat. Dans un modèle de démyélinisation induit par la cuprizone, le laquinimod a diminué significativement la démyélinisation et les altérations axonales. [115,116].

L'étude ALLEGRO , est une étude de phase III multicentrique effectuée en DACP visant à évaluer l'effet du laquinimod à la dose de 0,6 mg par jour durant deux ans dans une population de 1106 patients atteints de SEP d'évolution rémittente. Les résultats de cette étude ont montré par rapport au groupe placebo une réduction de 23 % du taux annualisé de poussées à deux ans, et une diminution très significative de l'activité inflammatoire à l'IRM (37 % concernant les lésions rehaussées après injection de gadolinium, et 30 %concernant les nouvelles lésions T2). Le risque de progression du handicap (EDSS) confirmé à trois mois était par ailleurs significativement diminué de 36 %par rapport au groupe placebo.

Enfin, une différence significative (33 %) était notée en faveur du groupe traité par Laquinimod concernant le degré d'atrophie cérébrale à deux ans à l'IRM. La tolérance au Laquinimod était excellente, en dehors d'une augmentation transitoire et réversible des enzymes hépatiques.

L'étude BRAVO , phase III réalisée chez 1331 patients atteints de SEP rémittente visant à comparer en double insu l'effet de cette molécule à la même dose versus placebo et interféron bêta-1a par voie intramusculaire (trois bras avec comparaison laquinimod versus placebo et laquinimod versus INFB-1a, sans comparaison directe entre laquinimod et INFB- 1a). Après ajustement de l'activité inflammatoire IRM à l'inclusion dans les trois groupes, une réduction

par rapport au groupe placebo de 21 % du taux annualisé de poussées était rapportée en faveur du laquinimod et de 29 % en faveur de l'INFB-1a. Par ailleurs, le risque de progression du handicap (EDSS) confirmé à trois mois par rapport au groupe placebo était significativement diminué de 33 % en faveur du laquinimod et de 29 % en faveur de l'INFB-1a. Enfin, une différence significative (27 %) était notée en faveur du groupe traité par laquinimod concernant le degré d'atrophie cérébrale à l'IRM par rapport au groupe placebo, alors que le degré d'atrophie cérébrale s'accroissait durant l'étude dans le groupe INFB-1a. La tolérance au traitement était de nouveau excellente. [117]

3 .Teriflunomid :

C'est un nouveau traitement oral approuvé le 12 septembre 2012 par la FDA, indiqué dans les formes rémittente de la SEP.

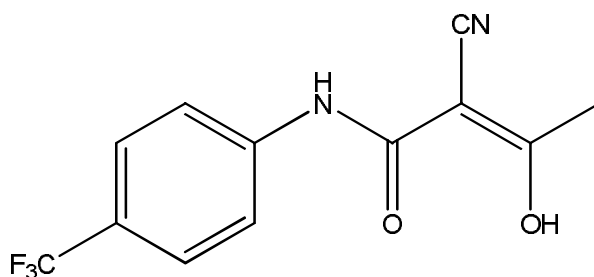


Figure 33 : structure du Teriflunomid [118]

3.1. Mécanisme d'action :

Le Teriflunomid ((2Z)-2-cyano-3-hydroxy-N-[4-(trifluorométhyl)phényl]but-2-enamide) est un inhibiteur de la dihydro-orotate déshydrogénase, cette inhibition provoque un blocage de la synthèse de pyridine et par conséquent une inhibition des cellules à prolifération rapide telles que les lymphocytes T pro-inflammatoires agressifs vis-à-vis du système nerveux [119].

3.2. Posologie et mode d'administration :

La posologie recommandée est 7 mg ou 14 mg par voie orale une fois par jour, pris au cours ou en dehors des repas

4.3.3. Contre indication :

Insuffisance hépatique grave,
Femme enceinte (effet tératogène).

L'étude TEMSO est une étude de phase III multicentrique effectuée en double insu contre placebo (DACP) qui visait à évaluer l'effet du Teriflunomid à la dose de 7 mg et 14 mg par jour durant deux ans dans une population de 1088 patients atteints de SEP évoluant par poussées. Les résultats de cette étude ont montré par rapport au groupe placebo une réduction de 31 % du taux annualisé de poussées dans les deux groupes à deux ans, et une diminution très significative de l'activité inflammatoire à l'IRM dans les deux groupes (respectivement de 48 % et 69 % concernant les lésions rehaussées après injection de gadolinium). Le risque de progression du handicap (EDSS) confirmé à trois mois était par

ailleurs significativement diminué par rapport au groupe placebo (respectivement 24 % et 30 %).

TOWER est une étude de phase III multicentrique, en double aveugle a recruté 1 169 patients et comparé une dose journalière de 7 mg ou de 14 mg de tériflunomide par voie orale à un placebo. Les résultats des critères d'évaluation principal et secondaire de la dose commerciale envisagée de 14 mg sont les suivants :

- Réduction de 36,3 pour cent du taux annualisé de rechute (critère d'évaluation principal de l'étude), observée chez les patients traités par tériflunomide par rapport au placebo

- Réduction de 31,5 pour cent du risque d'accumulation soutenue du handicap sur 12 semaines, (critère d'évaluation secondaire de l'étude), mesurée par l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) chez les patients traités par tériflunomide par rapport au placebo ($p=0,0442$). Ces résultats sont cohérents avec ceux observés dans le cadre de l'étude TEMSO sur le taux de rechute et l'accumulation du handicap

d. Les anticorps monoclonaux :

Ce sont des anticorps produits par un clone unique de lymphocytes B. Ils sont conçus pour être mono spécifiques: ils reconnaissent un type unique de site antigénique, ils sont homogènes contrairement aux anticorps polyclonaux. On peut distinguer, selon la nature murine ou humaine, quatre générations d'anticorps monoclonaux :

Les Anticorps murins

Ce sont les premiers à avoir été utilisés en thérapeutique, Leur utilisation in vivo à des fins diagnostiques (imagerie) et thérapeutiques a été freinée par leur nature xanthogénique:

- faible fixation de ces anticorps sur les récepteurs Fc humains,
- immunogénicité, à l'origine de l'apparition d'anticorps anti-souris, responsable de la perte d'efficacité de ces anticorps.

Les Anticorps chimériques homme /souris :

Ils sont constitués de domaines variables murins et de domaines constants humains.

Anticorps humanisés :

Ils sont constitués d'une immunoglobuline humaine possédant uniquement les parties hypervariables (CDR) murines.

Les anticorps entièrement humain :

Développés grâce à la technologie d'expression des gènes des immunoglobulines humaines dans des phages.

Les anticorps monoclonaux inhibent, dans le traitement de fond de la SEP, l'activité de médiateurs impliqués dans les réactions immunes ou inflammatoires en exerçant une action neutralisante ou cytolytique sur les populations lymphocytaires. [120] Leur mode d'action diffère selon le type d'anticorps :

- empêcher la pénétration dans le cerveau des lymphocytes pour le Natalizumab
- neutraliser les lymphocytes B pour le Rituximab,
- neutraliser tous les lymphocytes et monocytes pour l'Alemtuzumab,
- bloquer certains récepteurs essentiels à l'activation des lymphocytes pour le Daclizumab.

Tableau IV : Présentation des différents anticorps monoclonaux : [121]

AC	Administration	Type de l'AC	Effets indésirables
Natalizumab (Tysabri®) 20094,00 Dh Non remboursable	300 mg toutes les 4 semaines Par Perfusion intraveineuse[125]	Humanisé	Risque de LEMP, risque de lymphomes Réactions allergiques : œdème du visage, des lèvres, des bronchospasmes.(126)
Alemtuzumab (Mabcampath®)	12 ou 24 mg 5j consécutifs a M0 Et 12 ou 24 mg 3j consécutifs aM12	Humanisé	thrombocytopénies, purpura, infections, , thyroïdite auto-immune, céphalées, rash.
Daclizumab (Anti CD25®)	2 mg/kg sous cutanée (Toutes les deux semaines)	Humanisé	Des réactions cutanées au site d'injection, diarrhées, constipation
Rituximab (Mabthera®)	1g a 2 semaines d'intervalle (IV)	Chimérique	Fatigue, nausées, fièvre, céphalées Dyspnée, tachycardie Plusieurs cas de LEMP
Ocrelizumab	600 mg, 2000 mg (IV)	Humanisé	Des réactions cutanées au site d'injection

1. Natalizumab

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal anti-4-intégrines .Mis sur le marché en novembre 2004, suspendu en février 2005 (suite à la survenue de 2 Leuco encéphalopathie Multifocale Progressive cas de dont un cas fatal, au cours d'essais cliniques)

1.1. Mécanisme d'action [85]

Le Natalizumab est un anticorps dirigé contre l'intégrine alpha 4, il agit en inhibant le passage des cellules immunocompétentes à travers la barrière hémato encéphalique. En effet, la VLA4 exprimée à la surface des lymphocytes activés et des monocytes est un ligand des molécules d'adhésion (VCAM) exprimées sur l'endothélium. En bloquant l'interaction VLA4/VCAM (Figure 26), le Natalizumab inhibe la fixation du lymphocyte activé sur l'endothélium et inhibe, ainsi, le passage de ces cellules immunocompétentes à travers la barrière hémato-encéphalique et donc l'entrée dans le système nerveux central. L'administration intraveineuse de Natalizumab [122] diminue la fréquence annualisée des poussées d'environ 60 % et réduit d'environ 80% le nombre de nouvelles lésions actives à l'IRM.

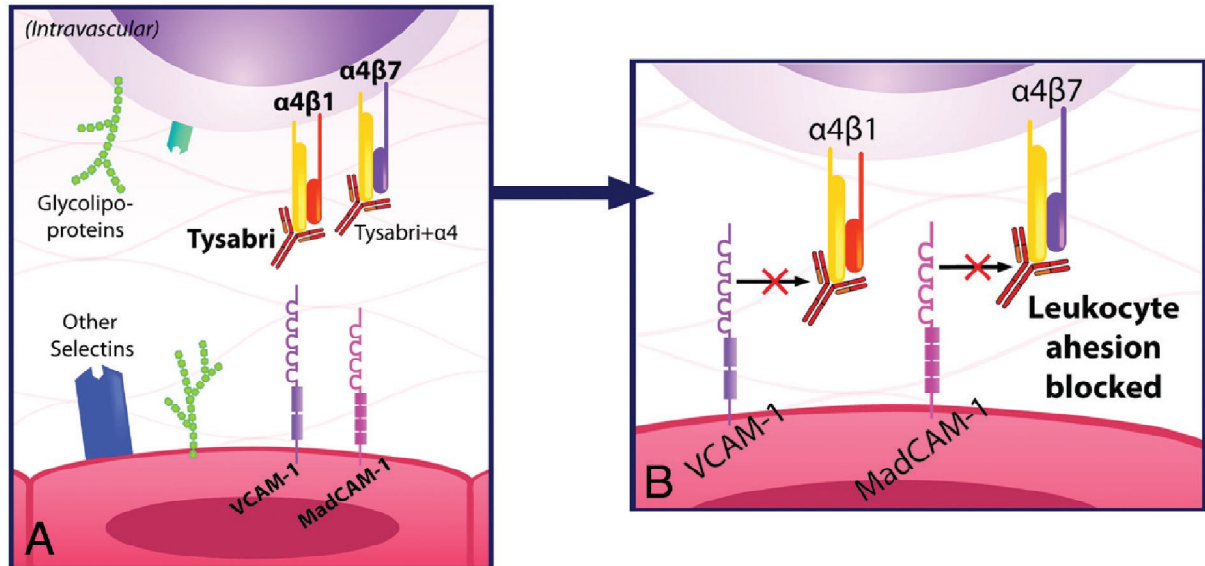


Figure 34: blocage de l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales. [123]

1.2 Indications

Depuis juin 2006, le Natalizumab est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

- Patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta. Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins neuf lésions hyper intenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée après injection de Gadolinium. Un « non répondeur » peut également être défini

comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.

- Patients âgés de 18 ans et plus présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente[124]

1.3. Contre-indications :

- Chez les patients immunodéprimés, si le taux de LT CD4 est inférieur à 200/mm³ en raison du risque accru d'infections opportunistes ;
- chez les patients ayant un cancer évolutif (à l'exception des cancers basocellulaires) ;
- en association avec les interférons bêta et l'acétate de glatiramère.

1.4. Mises en garde :

Il est recommandé d'effectuer avant l'instauration du traitement :

- un interrogatoire minutieux concernant les antécédents de tuberculose et les tests de dépistage associés (IDR à la tuberculine et radiographie thoracique),
- Un bilan biologique (NFS, sérologie VIH, numération des lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, dosage pondéral des immunoglobulines[82]

Deux études ont évalué l'efficacité du Natalizumab dans la Sclérose en plaques Récurrenente-Rémittente, dont une en monothérapie :

L'étude « AFFIRM » comparative, randomisée versus placebo, menée sur 2 ans chez l'adulte uniquement a inclus 942 patients d'âge médian 36 ans dont 627 patients traités par Natalizumab et 315 par placebo et dont la maladie évoluait en moyenne depuis 5 ans. 70 % des patients étaient des femmes, environ 60 % d'entre eux avaient eu une poussée dans l'année précédente et 40% deux poussées ou plus. A l'issue des 2 ans, il a été observé une :

- diminution de 42 % du risque de progression du handicap (EDSS);
- réduction de 68 % du taux annualisé des poussées;
- réduction de 83 % du nombre des lésions T2 hyperintenses, nouvelles ou en cours de réactivation;
- réduction de 92 % du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium[127].

l'étude « SENTINEL » comparative, randomisée versus placebo + interféron bêta 1a IM menée sur 2 ans chez l'adulte: 1171 patients d'âge médian 39 ans inclus dont 589 sous natalizumab + interféron bêta et 582 sous placebo + interféron bêta. 73 % étaient des femmes, 64 % avaient eu une poussée dans l'année précédente et 39 % au moins 2 poussées. A l'issue des 2 ans, les résultats ont montré une :

- diminution de 24 % du risque de progression du handicap (EDSS);
- réduction de 55 % du taux annualisé des poussées;
- diminution de 83 % du nombre des lésions T2 hyper intenses;
- réduction de 89 % du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.[128]

2. Alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps qui a pour cible le CD52, exprimé à la fois par les lymphocytes B et T, les cellules NK, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les granulocytes (en dehors de polynucléaires neutrophiles). Utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique ne répondant pas aux traitements [117], il induit une lyse cellulaire médiée par le système du complément ou par la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC), il entraîne l'apoptose et provoque une leucopénie rapide et prolongée

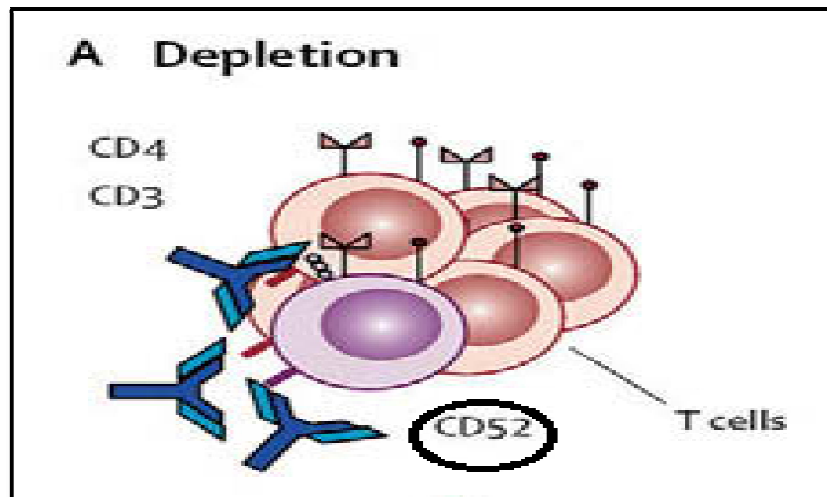


Figure 35: Mécanisme d'action de l'alemtuzumab

Trois études ont montré l'efficacité de l'alemtuzumab dans le traitement de la Sclérose en plaques :

Tableau V : Résumé des études d'efficacité de l'Alemtuzumab

Etudes	Nombre de patients	Type de SEP	Comparant	durée
CAMMS223	344	RMS	Interféron β 1a SC	2 ans
CARE MS I	581	RMS	Interféron β 1a SC	2 ans
CARE MS II	840	RMS	Interféron β 1a SC	2 ans

L'étude de phase II (CAMMS223) publiée en 2008 montrait une efficacité significativement supérieure de l'alemtuzumab comparativement à l'INFB-1a SC sur la progression du handicap (figure) et l'évolution des marqueurs IRM (lésion T2, lésions rehaussées après injection de gadolinium et atrophie cérébrale) dans la forme rémittente de SEP.[117]

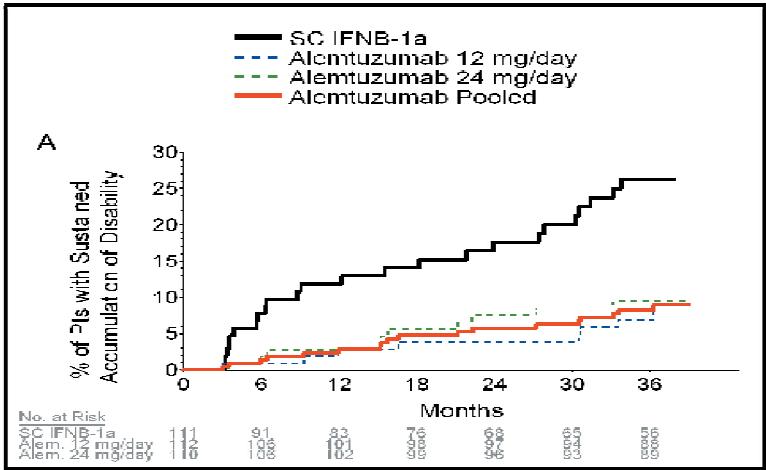


Figure 36: Réduction de 71% du risque de progression du handicap [130]

Les résultats de l'étude de phase III randomisée CARE-MSI a montré une diminution de 55 % de la fréquence des poussées en faveur de l'alemtuzumab, mais l'absence de différence significative concernant la progression confirmée à 6 mois du handicap.[129]

L'étude de phase 3 CARE-MSII a montré une diminution de 49 % de la fréquence des poussées en faveur de l'alemtuzumab, et une différence significative concernant la progression confirmée du handicap.[117]

3. Daclizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 anti-CD25 ciblant les sous-unités de haute affinité des récepteurs de l'IL-2. Indiqué dans le traitement préventif du rejet d'organe, il a montré des effets prometteurs dans le traitement de la SEP

L'effet *in vivo* du Daclizumab semble être moins actif que celui *in vitro* sur le taux de lymphocytes T: le taux de cellules CD4+ et de CD8+ sanguins sont faiblement réduits après le traitement, la prolifération de CD4+ est réduite de 20% alors que celle des CD8+ n'est pas affectée[131].En outre, le Daclizumab semble favoriser une population de cellules Natural Killer, exprimant fortement la molécule CD56. La teneur en cette population particulière en cellules NK semble corrélée avec une faible activité des lésions à l'imagerie, ce qui laisse supposer un rôle particulier de ces cellules dans l'activité thérapeutique du Daclizumab [132].

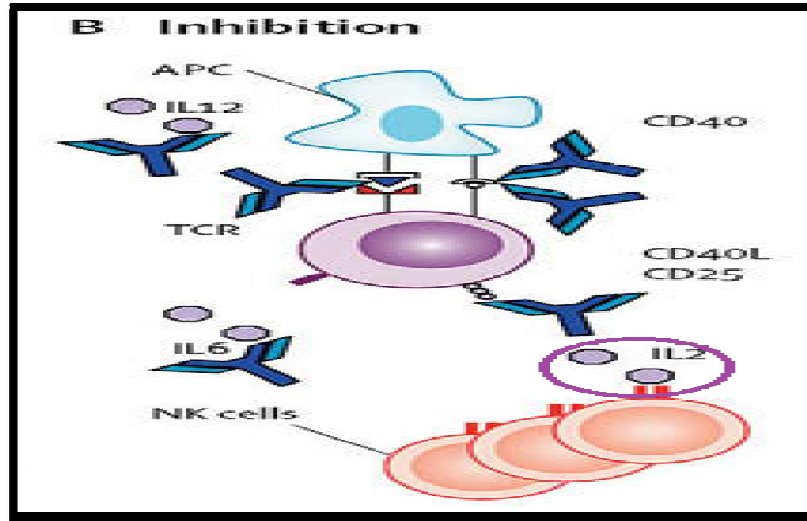


Figure 37 : Mécanisme d'action du Daclizumab

L'étude de phase 2 (CHOICE) réalisée en DACP et en association avec l'interféron β (1aIM, 1aSC et 1bSC) publiée en 2010 montrait une efficacité significativement supérieure du Daclizumab à forte dose (2 mg/kg SC toutes les deux semaines) associé à l'INFB comparativement au placebo associé à l'INFB sur l'apparition de nouvelles lésions rehaussées après injection de gadolinium dans la forme rémittente de SEP.(128) (Tableau)

L'étude SELECT est réalisé en DACP , comparant l'effet du Daclizumab (150 mg et 300 mg SC mensuel) a montré une différence très significative en faveur du Daclizumab ($p < 0,001$) concernant le taux annualisé des poussées, les marqueurs d'activité IRM (lésions T2 et lésions rehaussées après injection de gadolinium) et la progression du handicap (EDSS) confirmé à trois mois (diminution respectivement de 43 % et de 57 % versus placebo).

Une étude de phase 3 (DECIDE) comparant le Daclizumab en double insu contre l'INFB-1aIM est actuellement en cours. (121)

Tableau VI : Résumé des études d'efficacité de la Daclizumab

Etudes	Nombre de patients	Type de SEP	Comparant	durée
CHOISE	230	RMS	Dac +INF β 1a Contre Placebo+INF β 1a	6mois
SELECT	600	RMS	Placebo	12mois
DECID	1500	RMS	Interféron β 1a	2-3ans

4. Rituximab

Le Rituximab est un anticorps chimérique humanisé indiqué dans des pathologies néoplasiques (lymphomes) ainsi que dans des pathologies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde). Dirigé contre la protéine CD20, exprimé uniquement par les lymphocytes B matures, (126) le Rituximab est responsable d'une déplétion des lymphocytes B (Figure 39). Le rôle de l'immunité humorale dans la SEP est reconnu en raison de l'existence des bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien des patients, des dépôts d'immunoglobulines, activation du complément dans les lésions, de la présence d'auto-Ac et de l'implication des cellules B mémoires. Ce qui explique la stratégie thérapeutique consistant à cibler les lymphocytes B(55)

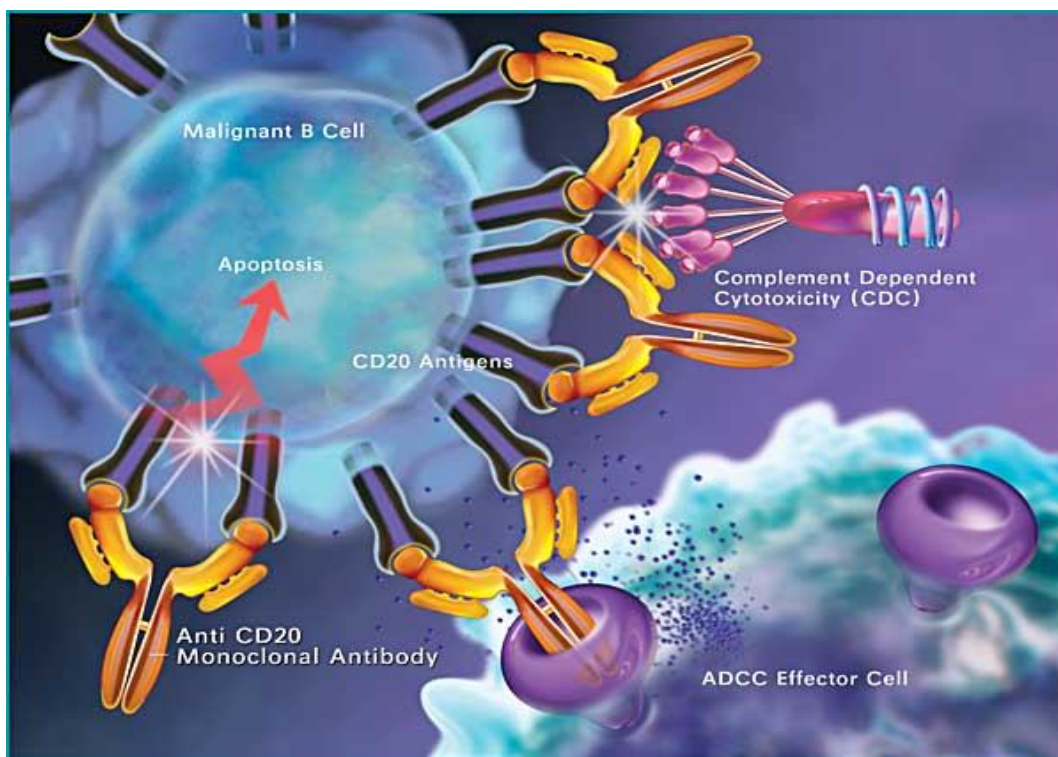


Figure38 : Mécanisme d'action du Rituximab [133]

Tableau VII : présentation des résultats des études **HERMES** et **OLYMPUS** [129]

Etudes	Nombre de patients	Type de SEP	Comparant	durée
HERMES	104	RMS	Placebo	48 Semaines
OLYMPUS	439	RMS	Placebo	96 semaines

Ces deux études de phase 2 réalisées en double aveugle contre placebo , ont permis de mettre en évidence une efficacité significative du rituximab sur l'activité inflammatoire évaluée par l'IRM (diminution des nouvelles lésions rehaussées après injection de gadolinium) et à un degré moindre sur la fréquence des poussées. [117]

5. Ocrelizumab

L'Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui a pour cible le CD20 (epitope différent du Rituximab), exprimé par les lymphocytes B.

Les résultats d'une étude de phase II [134] randomisée comparant deux doses d'Ocrelizumab (300mg et 1000 mg en deux injections IV tous les six mois durant un an) au placebo et à l'Interféron β -1a IM, a récemment rapporté une efficacité très significative des deux doses d'Ocrelizumab par rapport au placebo concernant la réduction de nouvelles lésions rehaussées après injection de gadolinium (respectivement 89 % et 96 %) et du taux annualisé de poussées (supérieur à 60 %).

Une étude de phase III (133) visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'Ocrelizumab (600 mg IV mensuel) associé à l'interféron β -1a SC versus l'INFB-1a SC associé au placebo de l'Ocrelizumab dans la forme rémittente de SEP est actuellement en cours .[117]

C Stratégie thérapeutique

a. Prise en charge de la SEP récurrente-rémittente

Le schéma ci-dessous représente la stratégie thérapeutique adoptée dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente

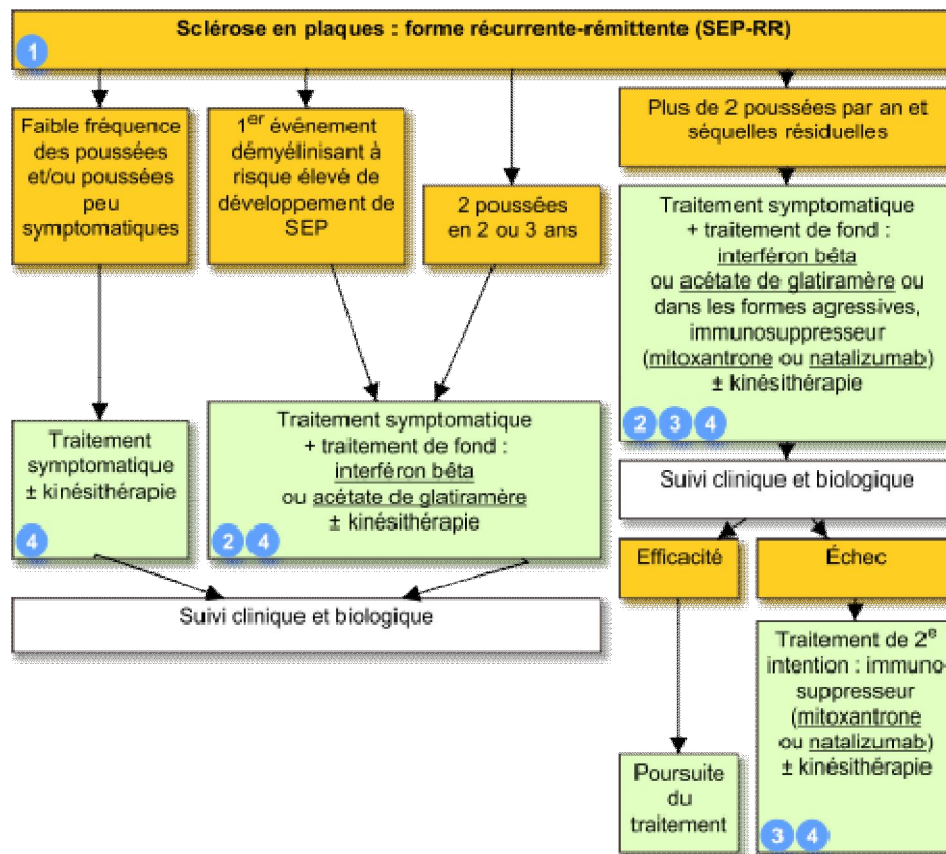


Figure 39 : Traitements de fond de la SEP-RR [81]

La stratégie thérapeutique actuelle est celle de l'escalade thérapeutique. En première intention, un traitement par L'interféron ou acétate de glatiramère est mis en place. Aucun critère d'efficacité ne permet de privilégier l'un ou l'autre des produits. Le choix dépendra de la discussion avec le patient sur les modalités d'administration et les profils de tolérance. Le patient doit être suivi tous les trois mois durant la première année puis tous les six mois. La poursuite du traitement est fonction de l'évolution clinique, considérant à la fois le taux de poussées et la progression du handicap, mais aussi sa tolérance. En cas d'échec thérapeutique ou d'intolérance, un changement de traitement est proposé. Les patients sous Interféron se voient donc proposer un traitement par Acétate de glatiramère et ceux sous l'acétate de glatiramère un Interféron. Il est peu recommandé de passer d'un Interféron à un autre Interféron. La survenue à nouveau d'une ou plusieurs poussées fait alors discuter d'un nouveau traitement, notamment la Mitoxantrone ou le Natalizumab, en respectant l'AMM.

La stratégie d'induction thérapeutique ne concerne que les rares formes très agressives d'emblée. La séquence thérapeutique précédente est inversée avec utilisation première d'un immunosuppresseur (mitoxantrone, natalizumab ou cyclophosphamide) puis passage possible aux immunomodulateurs ou à des combinaisons thérapeutiques.(102)

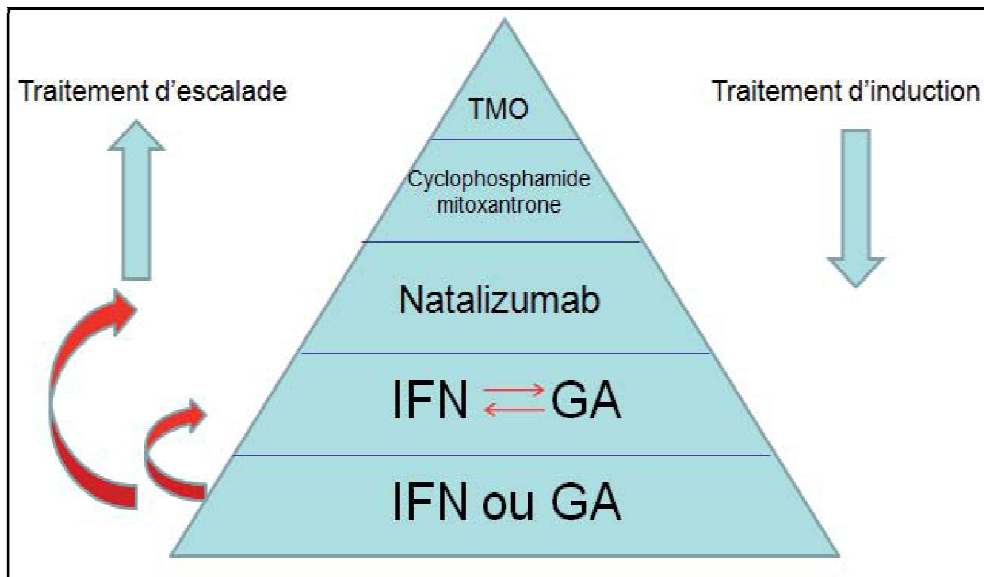


Figure 40 : Traitement d'escalade ou d'induction (d'après Boggild) [136]

b. Prise en charge des formes progressives

La prise en charge des formes progressives de SEP est exposée dans le tableau ci-dessous.

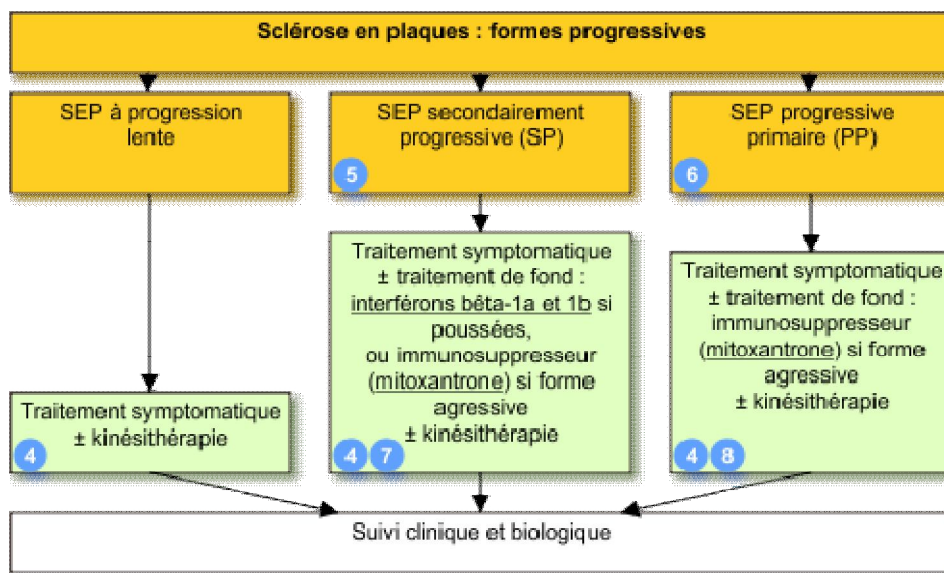


Figure 41 : Traitements de fond de la SEP progressive [81]

Le traitement des formes progressives repose sur un traitement symptomatique associé à un interféron dans la SEP secondairement progressive. Un traitement par mitoxantrone peut être mis en place dans le cas de SEP progressive agressive. [137]

La prise en charge des personnes atteintes de sclérose en plaques est donc l'affaire d'une équipe pluridisciplinaire : médecin, pharmacien, psychologue, kinésithérapeute, ophtalmologiste..., l'action coordonnée de ces professionnels de santé est essentielle pour assurer un suivi optimal des personnes qui souffrent de cette affection.

D. Traitements symptomatiques :

Les traitements symptomatiques sont divers en raison de la multitude de symptômes observés au décours de la pathologie, ils visent à limiter les conséquences des poussées aiguës.

a. La fatigue :

Elle est différente de la fatigue ressentie avant la maladie et celle liée à la dépression ou à la prise de médicaments sédatifs ; indépendante de la forme clinique.

Devant une fatigue aiguë concomitante d'une poussée le traitement se résume à celui de la poussée.

Devant une fatigue chronique, le médicament de première intention est **l'amantadine** à la dose de 200 mg/jour en deux prises, matin et midi, et en discontinu, par exemple cinq jour sur sept.[138]. Ce produit n'a pas l'AMM dans cette indication.

La 3,4-diaminopyridine est à prescrire en deuxième intention. (Disponible uniquement en pharmacie centrale des hôpitaux) .C'est un bloqueur des canaux potassiques qui prolongent la durée du potentiel d'action et pourraient potentialiser la transmission synaptique des fibres nerveuses myélinisées. [139] La dose maximale est de 100 mg/j en raison des effets secondaires.

Une nouvelle approche thérapeutique a été tentée avec **Le Modafinil**, substance adrénergique d'action centrale, utilisée dans le traitement de la narcolepsie. [138]

Deux études destinées à évaluer l'efficacité du Modafinil sur la fatigue dans la SEP ont été réalisées. La première, réalisée par une équipe américaine (136), a été divisée en quatre phases: les patients ont bénéficié d'un traitement par placebo pendant les deux premières semaines (phase 1), de 200 mg/j de Modafinil plus placebo les semaines 3 et 4 (phase 2), de 400 mg de Modafinil les semaines 5 et 6 (phase 3), et du placebo seul (les semaines 7,8 et 9). La fatigue a été mesurée à l'aide de trois échelles au début de l'étude et après chaque phase. Les résultats demeurent encourageants puisqu'il apparaît une amélioration significative sur le symptôme fatigue avec 200 mg de Modafinil et la tolérance du traitement est satisfaisante.

La deuxième étude, grecque [140], a également montré que le Modafinil (200 mg/j) avait un effet bénéfique sur la fatigue dans la SEP. Cet effet serait plus marqué au début de la maladie.

La fatigue ne contre-indique ni la prise en charge kinésithérapique, ni l'effort physique, mais peut être améliorée par le fractionnement des efforts.

b. La douleur :

Chaque symptôme douloureux est à analyser individuellement car il existe différents types de douleurs relevant de mécanismes, et par conséquent de traitements, différents. [141]

1. Névralgie du trijumeau : carbamazépine en première intention ; adjonction du gabapentin ou de la lamotrigine (hors AMM) en cas d'efficacité insuffisante.

2. Douleurs de type cordonal postérieur ou spino-thalamique : antidépresseurs (risque de rétention urinaire) et antiépileptiques.

3. Spasmes toniques douloureux : carbamazépine, gabapentin, lamotrigine, clonazépan

(Utilisation hors AMM).

4. Douleurs de la neuropathie optique : méthylprednisolone (niveau de preuve faible).

5. Douleurs liées à la spasticité : traitements anti spastiques.

6. Douleurs rachidiennes : traitements symptomatiques éventuels des troubles posturaux et des tassements ostéoporotiques liés à l'immobilisation et au traitement corticoïde. Intérêt de la kinésithérapie et de la rééducation. [142]

Les antalgiques morphiniques sont indiqués en cas de douleurs intenses ou résistantes aux antalgiques de niveaux plus faibles (en particulier douleurs liées aux escarres), mais cela reste exceptionnel [142] La douleur pouvant être en partie ou en totalité liée à un trouble anxieux ou dépressif, sa prise en charge fait alors appel aux psychotropes et aux traitements non médicamenteux (relaxation, psychothérapie, etc.).

c. Les tremblements et les mouvements anormaux

Les tremblements sont les mouvements anormaux les plus fréquents, de nombreux traitements médicamenteux sont proposés : clonazépam (hors AMM), primidone (hors AMM), isoniazide (hors AMM), propranolol, seules les spécialités dosées à 40 mg de propranolol disposent d'une AMM dans le tremblement.

d . La spasticité :

Discrète, elle peut compenser en partie la gêne fonctionnelle liée au déficit moteur et doit être respectée. Plus importante, elle peut majorer une incapacité motrice et être responsable de douleurs, de perte d'autonomie et de difficultés de prise en charge (en particulier chez les patients alités). Elle peut être aggravée par des infections urinaires, fécalomes, escarres, douleurs, etc. qu'il conviendra de traiter.

1. Prise en charge kinésithérapique :

Elle comporte une mobilisation passive des membres, des séances d'étirements musculaires et des postures d'inhibition de la spasticité. Elle permet de lutter contre les rétractions musculaires, les attitudes vicieuses et les limitations articulaires. [141]

2. Traitements médicamenteux par voie orale dans la spasticité diffuse :

Ils comportent le Baclofène , le Dantrolène et les benzodiazépines. Leur posologie sera régulièrement réévaluée afin de trouver le juste équilibre défini par l'atténuation de la raideur sans accentuation du déficit musculaire..

e. Troubles vésicosphinctériens

La conduite à tenir est conditionnée par l'existence ou l'absence d'un résidu postmictionnel (supérieur à 100 ml) objectivé de préférence par échographie plutôt que par sondage :

Une évacuation vésicale satisfaisante est nécessaire pour diminuer le risque infectieux et protéger le haut appareil urinaire .

f. Troubles du transit :(constipation, incontinence)

1. Règles hygiéno-diététiques

La prise en charge des troubles ano-rectaux obéit le plus souvent à des règles hygiéno-diététiques : une bonne hydratation (nécessité de boire malgré les troubles urinaires

au moins un litre d'eau par 24h),

- un régime si possible assez riche en fibres (fruits et légumes, céréales complètes, ...),

- une hygiène de vie rigoureuse, en s'obligeant à aller à la selle toutes les 24h ou 48h,

- au besoin en déclenchant celle-ci par un suppositoire (suppositoires à la glycérine par exemple)

2.Traitements

Laxatifs de lest, ou, Laxatifs lubrifiants : (Huile de paraffine ou Huile de vaseline)

g. Troubles sexuels.

- chez l'homme : Sildénafil et prostaglandines E1 ;

- chez la femme : prise en compte des facteurs mécaniques et des altérations sensibles dans les dyspareunies.

E. Kinésithérapie :

La rééducation doit aider à la correction des symptômes sur le mouvement, mais aussi apporter des compensations pour une meilleure adaptation à la vie courante. Plusieurs phases dans la progression du handicap fonctionnel vont nécessiter des prises en charges spécifiques : la phase autonome, phase d'autonomie en fauteuil et la phase de dépendance.

Les recommandations générales sont de proscrire une rééducation trop fatigante et trop intensive, dans une atmosphère trop chaude (la chaleur accentuant les douleurs associées à la sclérose en plaques). De plus, le nombre de poussées est plus élevé en saison chaude.

a . Phase autonome :

La phase autonome est caractérisée par un score EDSS compris entre 4 et 6 ; les scores inférieurs à 4 ne sont en général pas associés à des troubles fonctionnels. Les patients souffrent à ce stade de monoparésie ou paraparésie associées à des troubles ataxiques.

L'optimisation des possibilités motrices restantes est l'objectif principal avec essentiellement la pratique de la marche, mais aussi des assouplissements, un travail d'équilibre, des séances de stretching adaptées. La prise en charge par un kinésithérapeute et/ou un ergothérapeute intervient sur des périodes limitées et constitue des conseils aux malades dans l'élaboration de programmes incluant les activités suscitées. Des aides techniques peuvent être envisagées à ce stade, débutant par des cannes simples puis à appui brachial, des orthèses (attelles mollet-plante), la stimulation électrique par stimulateur portable, sièges à

roulettes type secrétaire, déambulateur, fauteuil roulant manuel léger pour les déplacements de longues distances.

b. Phase d'autonomie en fauteuil :

La phase d'autonomie en fauteuil est caractérisée par un score EDSS compris 6,5 et 7. La paraparésie des muscles inférieurs devient de plus en plus sévère, associé à un déficit sensitif. Les activités de précision grâce aux membres supérieurs sont désormais difficiles, l'atteinte de l'équilibre est de règle et la marche n'est plus possible d'autant que la fatigue est constante. Le passage en fauteuil roulant est obligatoire. Les objectifs principaux sont la lutte contre la spasticité et ses conséquences, le maintien des possibilités existantes dont la déambulation, le passage en fauteuil roulant et l'autonomie en fauteuil. Les méthodes sont la cryothérapie, la mobilisation passive, les étirements et la prévention des épines irritatives.

L'entretien de la force musculaire est effectué au moyen d'exercices globaux dont le maintien des positions de redressement et les exercices de stabilisation du tronc. La rééducation des membres supérieurs correspond à la manipulation d'objets et à leur reconnaissance sans aide visuelle. Le syndrome cérébelleux justifie des attitudes thérapeutiques complémentaires, comme la balnéothérapie et la relaxation.

c. Phase de dépendance

La phase de dépendance est caractérisée par un score EDSS supérieur ou égal à 7,5. Le patient va avoir recours rapidement au fauteuil roulant électrique, duquel il ressentira de plus en plus de mal à se transférer. L'alimentation et la toilette du visage deviennent problématiques.

Le maintien de l'autonomie restante et la prévention des complications sont les deux axes primordiaux de la prise en charge.

La mobilisation passive, les étirements, la prise de postures d'inhibition, les techniques de relaxation-contraction sont indispensables pour lutter contre la spasticité.

Parallèlement, la prévention de l'escarre, l'entretien respiratoire et la prévention des troubles circulatoires doivent faire l'objet d'un nursing quotidien. La rééducation sera de préférence réalisée au cabinet de kinésithérapie[143]



Conclusion



Conclusion :

La Sclérose en plaques est une affection neurologique évolutive source de handicap majeur chez l'adulte jeune. Du fait de cet âge de survenue de la maladie, la SEP touche les personnes au début de leur vie familiale et professionnelle, ce qui explique le retentissement qu'elle a sur leur vie familiale et professionnelle.

La sclérose en plaques a bénéficié ces dernières années d'une prise en charge standardisée : un terrain, une symptomatologie clinique et une évolution mieux connus, des examens complémentaires de réalisation hiérarchisée, d'interprétation uniformisée et des critères diagnostique établis, afin d'aboutir à une décision thérapeutique standardisée.

La prise en charge thérapeutique se limite actuellement à traiter les poussées et à prévenir la survenue de nouvelles rechutes ou l'installation d'un handicap. En complément de ces traitements, le soulagement de la maladie passe aussi par un soutien psychologique et une rééducation fonctionnelle. La prise en charge de la pathologie est l'affaire d'une équipe multidisciplinaire : neurologue, médecin généraliste, psychologue, pharmacien, kinésithérapeute...

Le cout élevé de la prise en charge et l'insuffisance des systèmes d'assurance maladie au Maroc se pose avec acuité à toutes les maladies et surtout celles qui nécessitent un traitement onéreux. C'est une véritable entrave à l'accès aux soins car seuls 30% des malades atteints par la SEP bénéficient d'un traitement urgent alors que la majorité n'est traitée que tardivement ou sont totalement exclus du processus de traitement



Résumé



Résumé

Titre : La sclérose en plaque concepts fondamentaux et traitements

Auteur : EL ASRAOUI Ntissar

Mots Clés : Sclérose en plaques –sémiologie clinique –Anticorps monoclonaux-
Immunosuppresseurs -immunomodulateurs

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire démyélinisante affectant le système nerveux central. Il s'agit d'une maladie neurologique fréquente chez les jeunes sujets surtout de sexe féminin, avec une évolution soit rémittente soit progressive. Elle est responsable d'un handicap qui est fonction de la localisation des plaques avec une atteinte sensorimotrice, mais également cognitive et génito-sphinctérienne. La fatigue est l'un des principaux symptômes. Les données génétiques et immunologiques plaident pour l'existence d'un mécanisme auto-immun mais le rôle de facteurs environnementaux, possiblement infectieux, reste possible.

Le diagnostic repose essentiellement sur la clinique. Il est complété par des examens radiologiques, électro-physiologiques et biologiques. La prise en charge de la SEP est basée sur le traitement des poussées qui repose sur l'administration à forte doses des corticoïdes, et les traitements de fond qui sont réservés aux formes récurrentes rémittentes, on distingue les immunomodulateurs(Interférons) qui sont prescrit en première intention et les immunosuppresseurs (Mitoxantrone, Natalizumab..). Actuellement les molécules par voie orale proposent une nouvelle perspective pour le traitement de la sclérose en plaque qui permettrait d'augmenter l'observance grâce à leur facilité d'administration. Par ailleurs Les anticorps monoclonaux sont des molécules prometteuses permettant de cibler spécifiquement un antigène.

Abstract

Title: Multiple sclerosis fundamental concepts and treatments

Author : EL ASRAOUI Ntissar

Keywords: Multiple sclerosis- clinical semiology-immunosuppressive
monoclonal antibodies, immunomodulatory-

Multiple sclerosis is a demyelinating inflammatory pathology affecting central nervous system. In young patients especially women, it is the most frequent neurological disease, presenting an evolutionary pattern of progression and remission. The resultant disability depends on the location of the plaques, with sensorimotor and also cognitive or genitor-sphincteric involvement . Genetic and immunological studies suggest that MS is an auto-immune disease, partially genetically determined but the role of an environmental factor, possibly infectious is possible

The diagnosis of these diseases is ultimately a clinical decision, although examination of cerebrospinal fluid (CSF) and other complementary tests such magnetic resonance imaging (MRI) and evoked potentials can be contributive. The coverage of Multiple sclerosis is based on the treatment of relapses with high doses of corticosteroids, and background treatment which are reserved for recurrent relapsing forms, there are immunomodulators (Interferons) that are prescribed in first-line, and immunosuppressants (Mitoxantrone, Natalizumab.). Currently the oral molecules propose a new perspective for the treatment of multiple sclerosis that would increase compliance with their ease of administration. Moreover, monoclonal antibodies are promising molecules to target specific antigen

ملخص

العنوان : التصلب اللوآحي: المفاهيم الأساسية،العلاجات
الكلمات الأساسية: التصلب اللوآحي- علم الأعراض السريرية- الأضداد وحيدة
النسيلة- معدلات المناعة- قامعات المناعة.

الكاتب : إنتصار العسراوي

يعد التصلب اللوآحي مرض التهابيا يصيب الجهاز العصبي المركزي ,وهو من الامراض العصبية الاكثر شيوعا التي تصيب الشباب و خاصة الجنس النسوي يتطور مرض التصلب اللوآحي إما بطريقة تدريجية أو إنتكاسية . تختلف اعراض المرض حسب تموضع اللويحات وقد تكون عبارة عن ضعف حسي حركي او اضطراب معرفي . تبين البيانات الوراثية و المناعية تدخل آلية المناعة الذاتية و كذلك العوامل الطبيعية المعدية في ظهور المرض

يعتمد تشخيص المرض أساسا على معرفة الاعراض كما تساعد صور الرنين المغناطيسي على تأكيد التشخيص و يمكن الاستناد على اختبارات الاستجابة أخرى كاختبارات بيولوجية أو اختبارات الاستجابة المحرصة . يعتمد علاج التصلب اللوآحي على علاج النكسات بجرعة عالية من كورتيكوستيرويد ، و علاجات محفوظة لأشكال متكررة الانتكاس كمعدلات المناعة (الأنترفرون) وقامعات المناعة (كالميتوكزنترون) و (النتلزماب).حاليا يعطي العلاج عن طريق الفم امنظور جديد لعلاج التصلب المتعدد حيث من شأنه أن يزيد من سهولة مراقبة المرض. وعلاوة على ذلك، الاجسام المضادة واعدة لاستهداف جزيئات محددة مستضد



Références bibliographiques



[1] M El alaoui Fares , Jean-Philippe Azulay

Congrès annuel de la société marocaine de neurologie; sclérose en plaque et maladie de parkinson,
Doctineews, 2011, N° 34 Juin ,24

[2] <http://journalextimerecherchespoir.over-blog.com/article-11014294.html>
Consulté en ligne le 12/11/2012

[3] S. Jeannin .

Caractéristiques phénotypiques et évolutives de la SEP chez des patients originaires du Maghreb et suivis au CHRU de Nice (à propos d'une cohorte de 76 patients).
Thèse en médecine N44 Nice 2005.

[4] Kurzke J.F.

A reassessment of the distribution of multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand. 1975 ;51 :110-157.

[5] Kurzke J.F.

Multiple sclerosis in time and space-geographic clues to cause.
J Neurovirol. 2000;6 Suppl 2:S134-40.

[6] Al Zemmouri K, Yahyaoui M, el alaoui M, Chkili T, Medjel A.

La sclérose en plaques au Maroc.
Mar med, 1980 ,11(4) : 419-426.

[7] Draï R, Amrar Z, Baadoud N et al.

Estimation de la prévalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida-Algérie.
Rev neurol, 2005, 161(4): F9

[8] Pulkkinen K, Luomala M, Kuusisto H, Lehtimäki T, Saarela M, Jalonen TO.

Increase in CCR5 Delta32/Delta32 genotype in multiple sclerosis.
Acta Neurol Scand 2004;109:342–7.

[9] Kantarci OH, Morales Y, Ziemer PA, Hebrink DD, Mahad DJ et al .
CCR5Delta32 polymorphism effects on CCR5 expression, patterns of immunopathology and diseasecourse in multiple sclerosis.
J Neuroimmunol 2005;169: 137–43.

[10] R. Depaz , B. Granger , I. Cournu-Rebeix , A. Bouafia , B. Fontaine.
Genetics for understanding and predicting clinical progression in multiple sclerosis
Revue neurologique 167(2011) 791-801

[11] Van Veen T, Nielsen J, Berkhof J, Barkhof F, Kamphorst W, et al.
CCL5 and CCR5 genotypes modify clinical, radiological and pathological features of multiple sclerosis.
J Neuroimmunol 2007;190:157–64

[12] A. Messadi a, N. Fekih-Mrissa a, J. Zaouali b, S. Layouni a, B. Nsiri a, M. Yedeas c, A. Raies d, R. Mrissa b, N.
Gritli Implication de la mutation A224D du récepteur de facteur activateur des plaquettes dans la susceptibilité à la forme rémittente de la sclérose en plaques : étude d'une population tunisienne.
Pathologie Biologie 60 (2012) 185–189

[13] Chihara J, Maruyama I, Yasuba H, Yasukawa A, Yamamoto T, Kurachi D, et al.
Possible induction of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression on endothelial cells by platelet-activating factor (PAF).
J Lipid Mediat 1992;5:159–62.

[14] Ishii S, Takahide N, Takao S.
Platelet-activating factor receptor.
Prostaglandins Other Lipid Mediat 2002;68–69:599–609.

[15] Osoegawa M, Miyagishi R, Ochi H, Nakamura I, Niino M, Kikuchi S.
Platelet-activating factor receptor gene polymorphism in Japanese patients with multiple sclerosis.
J Neuroimm 2005;161:195–8.

[16] Masterman T ,Ligers A ,Olsson T,Andersson M ,Olerup O,Hillert J .
HLA-DR 15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis .
Ann neurol 2000 ;48 :211-9 .

[17]Modin H ,Olson W , hillertJ, Masterman T.
modes of action of HLA-DR susceptibility specificities in multiple sclerosis .
Genet 2004 ;74 :1321-2

[18]Sadovinck AD .
Genetic background of multiple sclerosis.
Autoimmun Rev.2012 Jan ,11(3) :163-6 .doi 10 .1016 /j .

[19]Ramagopalan SV,Dyment DA,Ebers GC .
Genetic epidemiology :the use of old and new tools for multiple sclerosis .
Trends neurosci.2008 Dec ;31(12) :645-52

[20] Dujmovic I, Mangano K, Pekmezovic T, Quattrocchi C, Mesaros S, Stojsavljevic N.
The analysis of IL-1 beta and its naturally occurring inhibitors in multiple sclerosis: The elevation of IL-1 receptor antagonist and IL-1 receptor type II after steroid therapy.
J Neuroimmunol 2009;207:101–6

[21] de la Concha EG, Arroyo R, Crusius JB, Campillo JA, Martin C,Varela de Seijas E, et al.
Combined effect of HLA-DRB1*1501 and interleukin-1 receptor antagonist gene allele 2 in susceptibility to relapsing/remitting multiple sclerosis.
J Neuroimmunol 1997;80:172–8.

[22] Feakes R, Sawcer S, Broadley S, Coraddu F, Roxburgh R, Gray J,et al.
Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra) in multiple sclerosis.
J Neuroimmunol 2000;105:96–101.

[23] Mann CL, Davies MB, Stevenson VL, Leary SM, Boggild MD, et al.
Interleukin 1 genotypes in multiple sclerosis and relationship to disease severity.
J Neuroimmunol 2002;129:197–204.

[24]Sciacca FL, Ferri C, Vandebroek K, Veglia F, Gobbi C, Martinelli F.
Relevance of interleukin 1 receptor antagonist intron 2 polymorphism in Italian MS patients.

Neurology 1999;52:1896–8.

[25]Compston A, Confavreux C.

The distribution of multiple sclerosis.

London, UK: Churchill Livingstone Elsevier; 2006. p.71–111.

[26]Ascherio A, Munger KL.

Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection.

Ann Neurol 2007a;61:288–99.

[27]Ascherio A, Munger KL.

Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: non-infectious factors.

Ann Neurol 2007b;61:504–13.

[28]Kurtzke JF, Beebe GW, Norman Jr JE.

Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans: 1. Race, sex, and geographic distribution.

Neurology 1979;29:1228–35.

[29]Rosati G.

The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update.

Neurol Sci 2001;22:117–39.

[30]Simpson Jr S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B.

Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:1132–41.

[31] Dean G, Kurtzke JF.

On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa.

Br Med J 1971;3:725–9.

[32] Holick MF.

Vitamin D Deficiency.

N Engl J Med 2007;357:266–81.

[33] Ascherio A, Munger KL, Simon KC.

Vitamin D and multiple sclerosis.

Lancet Neurol 2010;9:599–612.

[34] Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC.

Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis?

Brain 2010;133:1869–88.

[35] Hawkes CH.

Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis.

Mult Scler 2007;13:610-5.

[36] S. Vukusic.

Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste ?

Revue neurologique 168(2012) 836 – 845

[37] D. Chabas,

Progrès récents concernant les mécanismes immunitaires de la sclérose en plaques,

Rev Neurol (Paris) 2006 ; 162 : 2, 166 et 167

[38] David Brassat ;

Physiopathologie de la sclérose en plaques.

Neurosciences, 2010, tome 39 > n83 > mars

[39] N. Weiss a,b,c, F. Miller a,b, S. Cazaubon a,b, P.-O. Couraud a,

Implication of the blood-brain barrier in neurological diseases: Part II,

Revue neurologique 2010,1 65 , 1 0 1 0 – 1022

[40] Lassmann H, Schwerer B, Kitz K, Egghart M, Bernheime H.
Pathogenetic aspects of demyelinating lesions in chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis: possible interaction of cellular and humoral immune mechanisms.

Prog Brain Res 1983;59:305–15

[41] Engelhardt B, Vestweber D, Hallmann R, Schulz M.

E- and P selectin are not involved in the recruitment of inflammatory cells across the blood-brain barrier in experimental autoimmune encephalomyelitis. Blood 1997;90:4459–72.

[42] Kirk J, Plumb J, Mirakhur M, McQuaid S.

Tight junctional abnormality in multiple sclerosis white matter affects all calibres of vessel and is associated with blood-brain barrier leakage and active demyelination. J

Pathol 2003;201:319–27.

[43] Minagar A, Ostanin D, Long AC, Jennings M, Kelley RE, Sasaki M.

Serum from patients with multiple sclerosis downregulates occludin and VE-cadherin expression in cultured endothelial cells.

Mult Scler 2003;9:235–8.

[44] Waubant E.

Biomarkers indicative of blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis.

Dis Markers 2006;22:235–44.

[45] Chandler S, Miller KM, Clements JM, et al.

Matrix metalloproteinases, tumor necrosis factor and multiple sclerosis: an overview. J Neuroimmunol 1997;72:155–61

[46] Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE.

Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with bloodbrain barrier opening after reperfusion in rat brain. Stroke 1998;29:2189–95.

[47] Lee MA, Palace J, Stabler G, Ford J, Gearing A, Miller K.

Serum gelatinase B, TIMP-1 and TIMP-2 levels in multiple sclerosis. A longitudinal clinical and MRI study.

Brain 1999;122:191–7

[48]Waubant E, Goodkin DE, Gee L, et al.

Serum MMP-9 and TIMP-1 levels are related to MRI activity in relapsing multiple sclerosis. Neurology 1999;53:1397–401.

[49]Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG.

Multiple sclerosis.

N Engl J Med 2000;343:938–52.

[50]Washington R, Burton J, Todd RF, 3rd W, Newman L, Dragovic P.

Expression of immunologically relevant endothelial cell activation antigens on isolated central nervous system microvessels from patients with multiple sclerosis.

Ann Neurol 1994;35:89–97

[51] Bo L, Peterson JW, Mork S, Hoffman PA, Gallatin WM, Ransohoff RM, et al.

Distribution of immunoglobulin superfamily members ICAM-1, -2, -3, and the beta 2 integrin LFA-1 in multiple sclerosis lesions.

J Neuropathol Exp Neurol 1996;55:1060–72

[52]Ifergan I, Kebir H, Bernard M, et al.

The blood-brain barrier induces differentiation of migrating monocytes into Th17- polarizing dendritic cells.

Brain 2008;131:785–99.

[53]J.-C. Ouallet ,B. Brochet,

Aspects cliniques, physiopathologiques,et thérapeutiques de la sclérose en plaques

EMC-Neurologie 1 (2004) 415–457 ,438

[54] Philippe Gallien Benoit Nicolas Albane Guichet ;

Le point sur la sclérose en plaques

Kinesither Rev 2012;12:17–22 ;

[55] Coustant M.

Sclérose en plaques : aspects cliniques et diagnostiques.

Neuro-Psy 2000;15:178–82.

[56] de Seze J.

Multiple sclerosis: clinical aspects, acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica and other inflammatory variants.

Rev Neurol 2007;163:647–50.

[57] Gallien P, Robineau S.

Sensory-motor and genito-sphincter dysfunctions in multiple sclerosis.

Biomed Pharmacol 1999; 53:380–5.

[58] Bethoux F.

Fatigue et sclérose en plaques.

Med Phys 2006;49:265–71

[59] Amarenco G, Kerdraon J, Denys P.

Bladder and sphincter disorders in multiple sclerosis. Clinical, urodynamic and neurophysiological study of 225 cases.

Rev Neurol 1995;151:722–30.

[60] Gallien P, Robineau S, Nicolas B, Le Bot MP, Brissot R, Verin M .

Vesico urethral dysfunction and urodynamic findings in multiple sclerosis. A study of 149 cases.

Arch Phys Med Rehabil 1998;79:255–7.

[61] Chia YW, Fowler CJ, Kamm MA, Henry MM, Lemieux MC, Swash M.

Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. J Neurol 1995;242:105–8.

[62] Nortvedt MW, Riise T, Frugård J, Mohn J, Bakke A, Skår AB, et al.
Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis.
Mult Scler 2007;13:106–12.

[63] Borello-France D, Leng W, O'Leary M, Xavier M, Erickson J, Chancellor MB, et al.
Bladder and sexual function among women with multiple sclerosis.
Mult Scler 2004;10:455–61.

[64] Krupp L.
Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease.
Mult Scler 2006;12:367–8.

[65] Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F.
Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis.
Mult Scler 2007;13:1026–32.

[66] Bruno Brochet, Jean Pelletier
Neuropsychologie de la sclérose en plaques - 2011 –Page 14 (livre)

[67] Laurent Magy.
La sclérose en plaques ;
Actualités pharmaceutiques hospitalières n° 19 Août 2009

**[68] Laurent Peyrodie¹, Samuel Boudet , Antonio Pinti Fabrice Cavillon 3
Olivier Agnani Philippe Gallois,**
Relations entre posturologie et score EDSS, STH.
Volume 4 – n° 1/2010, pages 55 à 71

[69] Dupel-Pottier C.
Critères diagnostiques de la sclérose en plaques en neuroimagerie.
Rev Neurol, 2001. 157 : 8-9, 949-962.

[70] Léorah Freeman, Céline Louapre, Damien Galanaud, Bruno Stankoff,
Imagerie du système nerveux central dans la sclérose en plaques,
Presse Med. 2010; 39: 349–358

[71] ANAES. Conference de consensus sur la SEP, organisée par la fédération Française de Neurologie.
Paris : Revue de Neurologie, septembre 2001. 157 (8-9, pt2) : 902-1192.

[72] Chapel, H., Haeney, M., Misbah, S., Snowden, N.
Immunologie clinique, de la théorie à la pratique, avec cas clinique.
Sciences médicales, 358 pages, juillet 2004.

**[73] Awad, A., Hemmer, B., Hartung, H-P., Kieseier, B., Bennett, J.L.,
Stuve,**
Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis.
Journal of Neuroimmunology 219 (2010) 1–7.

**[74] M.R. Tagajdid , M. Bouaiti , A. Dami , S. El Machtani Idrissi , S.
Bouhassain Z. Ouzzif , M. Derouiche , A. Bourazza , S. Tellal ,**
Intérêt de l'immunofixation du couple LCR/sérum dans le diagnostic des
maladies inflammatoires du système nerveux central ,
revue neurologique 167 (2011) 225 – 230

[75]Nevalainen J, Krapp E, Paetzold J, Mildemberger I, Besch D, Vonthein.
Visual field defects in acute optic neuritis-distribution of different types of
defect pattern, assessed with threshold-related supraliminal perimetry, ensuring
high spatial resolution. s.l. :
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008. 246 : 599-607.

[76] Pournaras Constantin J.
Pathologies vasculaires oculaires.
Paris : Société Française d'Ophtalmologie MASSON, 2008. 987-2-294-09156-8.

[77]. Jennifer B. Fisher, BS, Dina A. Jacobs, MD, Clyde E. Markowitz, MD, Steven L. Galetta, MD,

Relation of Visual Function to Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Multiple Sclerosis. s.l. : Ophthalmology the American Academy of Ophthalmology., 2006. 113:324–332.

[78] Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al .

Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields.

Am J Ophthalmol, 2004. 138:218 –25

[79] Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, et al.

Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. s.l. :

Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. 45 : 1716 –24

[80] Brochet B.

Immunosuppression non spécifique et sclérose en plaques.

Rev.Neurol. 1998 ; 79 : 141-146.

[81] <http://www.vidalrecos.fr/pages/index.php>

Consulter en ligne le 10 /02 /2013

[82] O. Gout*, C. Bensa, R.Assouad

Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques Service de neurologie, fondation ophtalmologique A.

La revue de médecine interne 31/ 2010 ,25-27

[83]R Arnaud ;

Different interferons: pharmacology, pharmacokinetics, proposed mechanisms, safety and side effects ;

Revue de médecine interne 23 Suppl. 4 (2002) 450 -451

[84] Oliver Neuhaus, Bernd C. Kieseier, Hans-Peter Hartung ;
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-betas, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis ;
Journal of the Neurological Sciences 259 (2007) 27–37 ;page 28

[85] Caroline Papeix, Catherine Lubetzki, Olivier Lyon-Caen ;
Traitements actuels de la sclérose en plaques ;
Presse Med. 2010; 39: 381–388

[86] Damiano Paolicelli Vita, Dorenzo Maria Trojano ;
Review of interferon beta-1b in the treatment of early and relapsing multiple sclerosis ;
Biologics: Targets & Therapy 2009;3,370

[87] Fanny Jarnet
Le mécanisme d'action et les effets de l'interféron β 1a dans le traitement des formes rémittentes de sclérose en plaques ;
DESS ILTS - Université de Paris 7 ,2004

[88] Docteur Diane Lévy-Chavagnat ;
Traitement de fond de la SEP, des acquis solides ;
Actualités pharmaceutiques n° 510 Novembre 2011,19

[89] Thibault Moreau, Agnès Fromont,
Sclérose en plaques :traitements d'aujourd'hui et de demain
neurologie CHU de Dijon ,février 2007 Page 63

[90] Agnès Fromont, Thibault Moreau
Sclérose en plaques : traitements d'aujourd'hui et de demain
Thérapeutique , février 2007 Page 63et 64

[91] Denis Richard, Catherine Dejean ;
Traitement de fond de la sclérose en plaques
Le moniteur HOSPITALIER n°227, juin-juillet 2010 ;page 21

[92] Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, Goodman A, Guarnaccia J, Lisak RP, et al.

Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler.* 2000;6:255-66.

[93] Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al.

Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology.* 2001;57(12 Suppl 5):S46-53.

[94]Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European.

Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging – measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol.*2001;49:290-7

[95] Salama HH, Hong J, Zang YC et al.

Blocking effects of serum reactive antibodies induced by glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Brain.* 2003; 126: 2638

[96] Fidler JM, DeJoy SQ, Gibbons Jr JJ.

Selective immunomodulation by the anti-neoplastic agent mitoxantrone. I. Suppression of lymphocyte of B lymphocyte function. *J Immunol* 1986;137:727–32

[97]B. Brochet ,A. Ruet,

Second line disease-modifying treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis, *Pratique Neurologique – FMC* 2012;3:91–99,93

[98] Ghalie RG, Edan G, Laurent M, Mauch E, Eisenman S, Hartung HP et al.

Cardiac adverse effects associated with Mitoxantrone therapy in patients with MS.

Neurology 2002;59:909-13

[99] Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al.

Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS).

Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial.

Lancet 2002;360:2018–2025

[100] Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J, et al.

Low-dose (7,5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis.

Ann Neurol. 1995;37:30-40.

(101) M.C. Husson et al,

Traitements de la sclérose en plaque Revue d'évaluation sur le médicament, Dossier du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament), 1999 Tome XX.

(102). AIMARD G, GIRARD PF, RAVEAU J.

Multiple sclerosis and the autoimmunization process. .

Lyon Med , 1966. vol 215, n° 6, p. 345-352

(103). SMITH D. W. G., COHEN J., GUTTMAN C., OLEK M., STUART W. H et al.

Design of randomized, blinded, MRI trial of pulse cyclophosphamide rescue therapy in B-IFN resistant active MS. Philadelphia, : American Academy of Neurology 53rd Annual Meeting.

Neurology., 2001. vol 56 (suppl 3) : A356.

(104). WEINER, H.L.

Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis. s.l. :
Journal of the Neurological Sciences., 2004. vol 223, p. 1-11.

[105]ANAES. Conference de consensus sur la SEP, organisée par la fédération Française de Neurologie. Paris.

Revue de Neurologie, septembre 2001. 157 (8-9,pt2) : 902-1192.

[116] Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM .

Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive MS : final report of the Northeast cooperative multiple sclerosis Treatment Group. s.l. :

Neurology , 1993;. 43:910-18

[107]Houda CHATTRI ,

interet du Cyclophosphamide dans le traitementde fond de la sclérose en plaque these en médecine ,2007

[108]Alaoui ismaili abdellah ;

Les manifestation ophtalmologiques au cours de la sclérose en plaques(A propos de 60 cas) ; thèse en médecine,(2011)

[109] FERNANDEZ O. FERNANDEZ V. DE RAMON E.

Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. s.l. :
Journal of the Neurological Sciences, 2004. vol 223, p. 29-34.

[110] Yadkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, Goodkin DE, Hughes RA, McPherson K, MertinJ, Milanese C,.

Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. 1991. 338 : 1051-1055.

[111]Jens Ingwersen , Orhan Aktas , Patrick Kuery a, Bernd Kieseier a, Alexey Boyko b, Hans-Peter Hartung ,

Fingolimod in multiple sclerosis: Mechanisms of action and clinical efficacy, Clinical Immunology (2012) 142, 15–24

[112] Alejandro Horga, Xavier Montalban
FTY720 (Fingolimod) for Relapsing Multiple Sclerosis
Expert Rev Neurother. 2008;8(5):699-714

[113] Jeffrey A et al
Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis
the new england journal of medicine , 362;5 february 4, 2010

[114]A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis, The new england journal of medicine, established in 1812 february 4, 2010 vol. 362 no. 5

[115]Charlott Brunmark et al ,
The new orally active immunoregulator laquinimod (ABR-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis,
Journal of Neuroimmunology 130 (2002) 163– 172

[116]Paul S. Giacomini a,b, Amit Bar-Or ,
Laquinimod in multiple sclerosis,
Clinical Immunology (2012) 142, 38–43

[117] J. Pelletier ,
Sclérose en plaques :les traitements d'avenir,
Pratique Neurologique – FMC 2012;3:101–105

[118]Naveen Mulakayala,
Synthesis of novel therapeutic agents for the treatment of multiple sclerosis:
European Journal of Medicinal Chemistry 60 (2013) 170e186

[119]Malte C. Claussen, Thomas Korn,
Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS — Teriflunomide,
Clinical Immunology (2012) 142, 49–56

[120] Denis Richard, Catherine Dejean ;
Traitement de fond de la sclérose en plaques
Le moniteur HOSPITALIER n°227 juin-juillet 2010

[121]Wanda Castro-Borrero, Donna Graves, Teresa C. Frohman, Angela Bates Flores, Paula Hardeman, Diana Logan, Megan Orchard, Benjamin Greenberg and Elliot M. Frohman ;
Current and emerging therapies in multiple sclerosis:
a systematic review ; (2012) 5(4) 205–220

[122]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.
N Engl J 2006;354:899-910

[123] D.T. Selewski ;G.V. Shah ;B.M. Segal ;P.A. Rajdev ;S.K. Mukherji ;
Natalizumab (Tysabri) ; PHARMACOLOGY VIGNETTE ; AJNR Am J
Neuroradiol 31:1588 –90 _ Oct 2010 , 1589

[124] haute autorité de santé COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS
29 février 2012

[125] Maud Pérennes, Céline Ollivier, Philippe Lorillon ;
Place d’un nouvel anticorps monoclonal dans la stratégie thérapeutique actuelle
de la sclérose en plaques ;page 19et 20
Actualités pharmaceutiques hospitalières • n° 13 • Février 2008,19 ;20

[126] Michel Clanet et Daniel Vittecoq.
Mise au point sur l’utilisation de la spécialité TYSABRI® 300 mg (natalizumab)
dans le traitement de la sclérose en plaques ;
AFSSAPS Médecine et maladies infectieuses 39 (2009) 4–13

[127] Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH et al.

Affirm Investigators. A randomized, placebocontrolled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis.

N Engl J Med 2006; 354(9):899-910.

[128] Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW et al.

Sentinel Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis.

N Engl J Med 2006; 354(9):911-23.

[129] Paulo Fontoura ;

Monoclonal antibody therapy in multiple sclerosis Paradigm shifts and emerging challenges ; PERSPECTIVE mAbs V2 I 6 ; 2:6, 670-681; November/ December 2010; Landes Bioscience 670 ,674

[130] Alasdair J. Coles

Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis The CAMMS223 Trial Investigators ;

The new england journal *of* medicine

[131] Jones, J.L., Coles, A.J.,

New treatment strategies in multiple sclerosis, Exp. Neurol. (2010),

doi:10.1016/j. expneurol.2010.06.003

[132] Katherine A. Buzzard 1,* , Simon A. Broadley 2,3 and Helmut Butzkueven ;

What Do Effective Treatments for Multiple Sclerosis Tell Us about the Molecular Mechanisms Involved in Pathogenesis

International Journal of

Molecular Sciences 2012, 13, 12665-12709 ; 22

[133] CHLEBOWSKI Agathe ,LASALLE Manuel, BERTE Gonzagu,

Ocrelizumab ; Phase I/II d'un nouvel anti-CD20 dans la polyarthrite rhumatoïde, Master 1 Biologie Santé Biologics - Juin (2009)

[134] Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F.
Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised,
placebo-controlled, multicentre trial.
Lancet 2011;378 (9805):1779–87

[135] Kappos L, Li D, Calabresi P, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F.
Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple
sclerosis: week 96 results of a phase II, randomised, multicentre trial.
5th Joint Triennial Congress ofECTRIMS and ACTRIMS, 19–22 October 2011

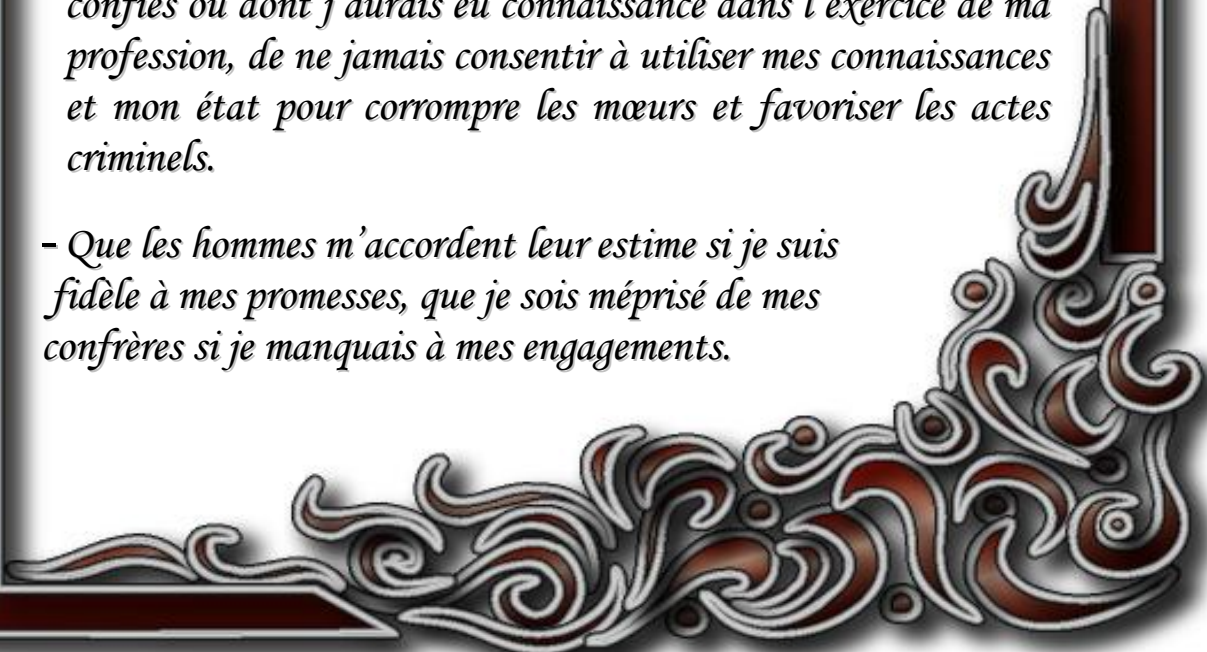
[136] Vermersch P.
Sclérose en plaques rémittente: quelle stratégie thérapeutique? escalade ou
induction.
Pratique neurologique. 2010, pp. F34-F36

[137]. Clanet M.
Comment je traite une sclérose en plaques,
Pratique neurologique. 2010, pp. 87-92.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 34

سنة : 2013

التصلب اللوئي : المفاهيم الأساسية و العلاجات أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : انتصار العسراوي

المزادة في: 1 مارس 1987 بسلا

من كلية الطب و الصيدلة - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التصلب اللوئي - علم الأعراض السريرية- الأضداد وحيدة النسيلة- معدلات المناعة-
قامعات المناعة

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد اليحياوي

أستاذ في علم العصبية

مشرف

السيد: جمال توفيق

أستاذ في علم الكيمياء العلاجية

السيد: محمد أنصار

أعضاء

أستاذ في علم الكيمياء العلاجية

السيد: توفيق دك

أستاذ في علم وظائف الأعضاء