



**ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT**



ANNEE : 2019

THESE N° : 19

**PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE
DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES :
ACTUALITÉS ET NOUVELLES STRATÉGIES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle SEFRAOUI Meriem

Née le 04 Janvier 1994 à Casablanca

Pour L'obtention du diplôme

de Docteur En Pharmacie

Mot clés : Sclérose en plaques, Médicament, Immunomodulateurs, Immunosuppresseurs,
Prise en charge, Actualités, Nouvelles stratégies.

Membre du jury:

Mr A. IBRAHIMI

Professeur de Biotechnologie

PRESIDENT

Mr J. EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

RAPPORTEUR

Mr Y.SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr Y. BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

JUGES

وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ

مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ

إِلَّا قَلِيلًا .

صدق الله العظيم.

سورة الإسراء الآية ٨٥ ❁



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969	: Professeur_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
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC
Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doven de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie - Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp.Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUCACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Saïd
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HROURA Abdelmalek
Pr. KABBAB Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique

Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Décembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *

Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

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

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal *
 Pr. RAISSOUNI Maha *

Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

* *Enseignants Militaires*

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSCHIR Mustapha *
 Pr. BENYAHIA Mohammed *
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
 Pr. CHAIB Ali *
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha *
 Pr. ECH-CHEF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHEF EL KETTANI Najwa
 Pr. EL FATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAUDI Rachid *
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLouFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie

Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI ElArbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines

Dédicaces



*Louange à Dieu tout puissant,
qui m'a permis de voir ce jour tant
attendu.*

*Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
tous les mots ne sauraient exprimer ma
gratitude, mon respect, mon amour,
ma reconnaissance...
C'est, ainsi, tout simplement que...*

*Je dédie humblement ce manuscrit
À la mémoire de ma très chère mère*

Amina KERFATI

*Je ne pourrais jamais exprimer l'amour que j'ai pour toi, ni la gratitude
et ma reconnaissance envers les innombrables et immenses sacrifices que
tu as déployé pour nous.*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa justice
valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation et notre
bien être avec un dévouement inégal.*

*J'aurais souhaité ta présence en ce moment pour partager ma joie.
Tu as toujours fait preuve d'amour, d'affection et de bonté extrême, tu
es et tu resteras à jamais présente dans mon esprit et dans mon cœur.*

Aussi dans ce moment de joie, tu as toutes mes pensées.

*Que Dieu t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son paradis.
Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et
qui n'est que le fruit de tes conseils qui ont su nous guider même en ton
absence.*

*Je te dédie aujourd'hui cette réussite qui est la tienne car c'est grâce à
Allah et à toi que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.*

*Puisse Allah m'aider à continuer dans le droit chemin et à te rendre de
plus en plus fière.*

Je t'aime Maman.

« Que ton âme repose en paix »

À mon très cher Père
Abderrahim SEFRAOUI

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

En témoignage de brut années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement et de prières. Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour.

Ce travail est ton œuvre, toi qui m'as donné tant de choses et tu continues à le faire... sans jamais te plaindre. Merci pour tout ce que tu as fait et tout ce que tu feras encore pour moi.

Je te dédie cette thèse, puisse tu y trouver le fruit de tes efforts.

Puisse Dieu te préserver et te procurer santé, bonheur et longévité.

A Mes très chers grands-parents maternels
Mohammed KERFATI et Khadija SABOUNI

*Vous avez été pour moi tout au long de ma vie le plus grand symbole
d'amour, de dévouement qui n'ont ni cessé ni diminué.*

Votre amour et votre bonté ainsi que votre soutien sont sans limites.

Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

*J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi, et que je
réalise l'un de vos rêves.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai
su exprimer avec les mots.*

*Puisse Dieu vous prêter longue vie dans la quiétude et le bonheur et que
votre bénédiction puisse toujours être avec moi et qu'il m'aide à ce que je
puisse accomplir pleinement mes devoirs envers vous*

À mon très cher frère
Mohammed SEFRAOUI

Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels, d'amour et d'attachement que j'éprouve à ton égard. Tu as toujours été à mes côtés, ton amour et ta confiance en moi m'ont poussé vers l'avant et j'espère être à la hauteur de tes espérances. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, ce travail est un témoignage de ma profonde affection et de mon amour. Puisse Dieu te protéger, garder et renforcer notre fraternité. Je te souhaite tout le bonheur du monde et pleins de succès et de réussite dans ton avenir.

À ma très chère Tante

Zineb KERFATI

Je tiens à t'exprimer mon amour et mon bonheur de t'avoir dans ma vie.

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie,

pour votre soutien, vos conseils, votre compréhension et vos

encouragements.

Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de l'attachement, de

l'amour et des sentiments les plus sincères et les plus affectueux que je

porte pour vous.

Je vous remercie pour tout et je vous souhaite bonheur, santé et prospérité à vous et à votre cher mari ainsi qu'à mes petits cousins

Mehdi et Sirine.

À tous les membres de ma famille petits et grands

Je cite en particulier mes oncles, ma chère Tante Aziza, ma chère Tante

Malika, ainsi que mes cousins et cousines.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus

profond et mon affection la plus sincère.

Avec tous mes vœux de bonheur et de santé.

Très cher Amine,

*Tu as été à mes côtés pendant toutes les étapes de ce travail, je t'en suis
très reconnaissante.*

*Tu as toujours fait preuve d'attachement, de sincérité, et de
considération envers ma personne.*

Je tiens à t'exprimer mon amour et mon bonheur de t'avoir dans ma vie.

*Merci pour le soutien, l'entre aide et les encouragements qui ont
accompagné ces années d'études et surtout ces années de ma vie.*

*En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande
affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime
et mon sincère attachement.*

Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins.

*J'implore DIEU qu'il t'apporte bonheur, santé que tes rêves se
réalisent.*

*À mes très chers Amis,
Ahmed et Hakim*

*Pour l'amitié inoubliable, les souvenirs innombrables, à l'infinie fidélité,
aux solides liens qui ont arrosé notre cohésion.*

*Je vous remercie pour votre soutien tout le long de ces années d'études
et pour tous les moments passés ensemble que je chéris tant.*

*C'est un vrai bonheur de vous avoir dans ma vie. J'espère que cette
amitié précieuse ne cessera jamais et j'espère que ce lien qui nous unis
reste à tout jamais fort.*

*Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant et plus de
bons moments ensemble.*

À mes cher(e)s ami(e)s

*Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de sincérité, et de
considération envers ma personne. Vous trouverez ici l'expression de
mes sentiments les plus sincères.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

*À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer. À toute personne
m'ayant consacré un moment pour m'aider, me conseiller, m'encourager
ou simplement me sourire.*

Remerciements



*A Notre Maitre Et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Azeddine IBRAHIMI
Chef du Laboratoire de Biotechnologie
Faculté de Médecine et de Pharmacie – Rabat*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de
présider notre jury.*

*Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre
direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences
professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous
valent l'admiration et le respect.*

*J'espère que notre travail a été à la hauteur de vos attentes.
Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de notre haute
considération et notre profond respect.*

*A notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur Jaouad E.L. HARTI
Professeur de Chimie thérapeutique
Faculté de Médecine et de Pharmacie – Rabat*

Ce fût un grand honneur pour moi d'être encadrée par vous tant pour vos qualités professionnelles incontestables que pour votre soutien.

Nous avons toujours admiré votre ardeur dans le travail, votre compétence, votre droiture, ainsi que votre sympathie.

Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont rien d'égalés que votre compétence qui mérite toute admiration.

Vous nous avez toujours reçu avec une immense sympathie.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma profonde gratitude et profonde admiration

A notre Maître, Juge de thèse
Monsieur le Professeur Yassine SEKHSOKH
Professeur en Microbiologie
Faculté de Médecine et de Pharmacie – Rabat

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres de jury de cette thèse.

Votre sympathie, votre patience et votre gentillesse nous encouragent et nous incite davantage à vouloir puiser de votre savoir

Votre probité au travail et votre sens de responsabilité nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre.

Nous espérons être dignes de votre confiance, et nous prions, cher Maître, d'accepter notre profonde reconnaissance et notre haute considération.

A notre Maître, Juge de thèse
Monsieur le Professeur Yassir BOUSLIMAN
Professeur de Toxicologie
Faculté de Médecine et de Pharmacie – Rabat

*Nous vous remercions de la spontanéité et de la simplicité avec
lesquelles vous avez accepté de juger ce travail, cet honneur nous touche
infiniment.*

*Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre
charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et
nous inspirent une grande admiration et un profond respect.
Veuillez accepter, cher Maître, l'expression de mon profond respect et
ma plus grande reconnaissance.*

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence de la SEP dans le monde	5
Figure 2 : Risques ajustés sur l'âge de survenue d'une SEP selon le lien de parenté.....	8
Figure 3 : Corrélation entre la prévalence de la SEP et le taux sérique moyen de vitamine D dans neuf régions françaises.....	11
Figure 4 : Les mécanismes de la SEP	12
Figure 5 : Système nerveux central.	13
Figure 6 : Le neurone et la gaine de myéline	14
Figure 7 : Neurones et cellules neurogliales.	15
Figure 8 : Mécanismes d'activation périphérique de cellules potentiellement auto réactives	17
Figure 9 : Les étapes de migration transendothéliale.....	18
Figure 10 : Activation des lymphocytes T	18
Figure 11 : Pathogénie de la sclérose en plaques	20
Figure 12 : Différentes formes évolutives de la sclérose en plaques	27
Figure 13 : Echelle EDSS : échelle de cotation du handicap.....	29
Figure 14 : IRM cérébrale en T2 et T1-gadolinium.....	38
Figure 15 : IRM cérébrale en séquence pondérée FLAIR et T1-gadolinium.	39
Figure 16 : IRM médullaire en séquence pondérée T2 et T1-gadolinium.	40
Figure 17 : Structure chimique de la Méthylprednisolone.....	46
Figure 18 : Structure de l'interféron β -1a.	50
Figure 19 : Structure de l'interféron β -1b	51
Figure 20 : Structure de l'interféron pégylé.....	54
Figure 21 : Structure de l'Acétate de glatiramère	56
Figure 22 : Mécanismes d'action de l'Acétate de glatiramère	57
Figure 23 : Formule chimique du Tériflunomide.....	58
Figure 24 : Formule chimique du DMF	60
Figure 25 : Mécanisme d'action du Natalizumab	64
Figure 26 : Résultats à 2 ans de l'étude AFFIRM pour les critères cliniques primaires.....	65

Figure 27 : Résultats à 2 ans de l'étude AFFIRM pour les critères secondaires d'imagerie .	65
Figure 28 : Résultats de l'analyse post hoc de l'étude AFFIRM	66
Figure 29 : Structure chimique du Fingolimod	68
Figure 30 : Circulation des lymphocytes en fonction du gradient de concentration S1P	69
Figure 31 : Action du fingolimod sur le système immunitaire	69
Figure 32 : Impact du FGD sur le taux annualisé de poussées versus IFN ou placebo	71
Figure 33 : Structure de l'Alemtuzumab.....	73
Figure 34 : Structure chimique de la Mitoxantrone	76
Figure 35 : Structure chimique de l'Azathioprine.....	80
Figure 36 : Structure chimique du Cyclophosphamide.....	81
Figure 37 : Structure chimique du Méthotrexate	83
Figure 38 : Structure chimique du Mycophénolate mofétil	83
Figure 39 : Critère principal montrant la probabilité cumulative de progression clinique	96
Figure 40 : Prise en charge des poussées de la SEP.....	107
Figure 41 : Parcours de soin d'un patient en poussée dans le réseau SEP- Bretagne	108
Figure 42 : Algorithme thérapeutique proposé pour la SER RR	112
Figure 43 : Prise en charge de la SEP progressive.....	115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Fréquence des diverses manifestations cliniques	25
Tableau II : Échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	30
Tableau III : Critères de McDonald dans la SEP	34
Tableau IV : Critères d'IRM pour la diffusion dans l'espace et le temps, critères de McDonald 2017.....	36
Tableau V : Synthèse des principaux drapeaux rouges pour le diagnostic de SEP	42
Tableau VI : EI rapportés dans les 24 heures suivant chaque administration de MP (1g).....	48
Tableau VII : Différents indications des bêta-interférons	52
Tableau VIII : Efficacité et tolérance des nouveaux traitements ayant l'AMM dans la SEP rémittente.....	62
Tableau IX : Présentation des traitements de fond actuellement disponibles au Maroc dans la prise en charge de la SEP	80
Tableau X : Exemples d'immunosuppresseurs utilisés hors AMM dans la SEP	84

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
Ag	Antigène
AG	Acétate de glatiramère
AMM	Autorisation de mise sur le marché
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d' <i>antigène</i>
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSN	Cellules souches neurales
DHA	Déhydroépiandrosterone
DMF	Diméthyle fumarate
EBV	Epstein-Barr Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EI	Effets indésirables
TPA	Taux annualisé de poussées
ETP	Education thérapeutique
FDA	Food and Drug Administration
FGD	Fingolimod
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
Gd	Gadolinium
HLA	Human Leucocyte Antigen
ICAM	Inter Cellular Adhesion Molecule
IFN	Intérférons
IM	Intramusculaire

IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intraveineuse
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LCS	Liquide cérébrospinal
LEMP	leuco-encéphalopathie multifocale progressive
LT	Lymphocytes T
LB	Lymphocytes B
LTh	Lymphocyte T helper
MBP	Myelin Basic Protein
MP	Méthylprednisolone
Mx	Mitoxantrone
NK	Natural Killer
NO	Oxyde nitrique
NORB	Névrite optique rétrobulbaire
NTZ	Natalizumab
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PEM	Potentiels évoqués motrices
PES	Potentiels évoqués somesthésiques
PEV	Potentiels évoqués visuels
PEV	Potentiels évoqués visuels
PP	Primaire progressive
RR	Récurrente rémittente
S1P	Sphingosine-1- phosphate
SC	Sous-cutanée
SCI	Syndrome Clinique Isolé
SEP	Sclérose en plaques
SI	Système immunitaire
SNC	Système nerveux central

SP	Secondairement progressive
SRI	Syndrome radiologiquement isolé
TCR	T-cell receptor
UV	Ultraviolet
VCAM	Vascular cell adhesion molecule
VHB	Virus de l'hépatite B

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE :GENERALITES SUR LA SEP	3
I- Définition	4
II-Epidémiologie	4
1-Fréquence et répartition dans le monde	4
2-Répartition selon l'âge et le sexe	6
III-Etiologie.....	6
1-Prédisposition génétique	6
2-Facteurs de risque infectieux	8
3-Vaccins contre l'hépatite B	9
4-Tabac.....	9
5-Exposition solaire, rayonnement ultraviolet et vitamine D	10
IV-Physiopathologie de la SEP.....	12
1-Rappel sur le système nerveux central.....	13
2-Immunopathologie de la SEP	15
2.1. Activation des cellules en périphérie	16
2.2. Rupture et passage de la BHE	17
2.3. Réactivation des cellules immunitaires	18
2.4. La remyélinisation spontanée.....	19
V-Clinique	20
1-Présentation clinique.....	20
1.1. Manifestations cliniques.....	20
1.2..Deux événements de base	25
2. Evolution	26
2.1. La forme récurrente-rémittente (RR)	27
2.2. La forme secondairement progressive (SP)	27
2.3. La forme primaire progressive (PP)	28

2.4. La forme progressive avec poussées	28
2.5. Autres formes de la maladie.....	28
3.Pronostic général	29
3.1. Mesure de la progression de la maladie	29
3.2. Progression du handicap.....	31
VI-Diagnostic	32
1.Critères cliniques.....	32
2-Imagerie par résonance magnétique.....	36
3-Autres examens complémentaires.....	40
3.1.Étude biologique du liquide céphalorachidien (LCR).....	40
3.2.Électrophysiologie.....	41
4- Diagnostic différentiel	41
DEUXIEME PARTIE : TRAITEMENTS ACTUELS DE LA SEP.....	44
I-Traitements des poussées	45
1-La corticothérapie	46
2.Plasmaphérèse	49
II-Traitements de fond.....	49
1-Les traitements de première ligne	49
1.1. Interférons-bêta	50
1.2-Acétate de glatiramère (Copaxone®)	56
1.3. Teriflunomide (Aubagio®)	58
1.4. Diméthyle fumarate (Tecfidera®).....	60
2-Les traitements de deuxième ligne.....	63
2.1. Natalizumab (Tysabri®).....	63
2.2. Fingolimod (Gilenya®).....	68
2.3. Alemtuzumab (Lemtrada®)	73
3-Les traitements de troisième ligne	76
3.1. Mitoxantrone (Elsep®).....	76
4- Médicaments immunosuppresseurs non cités dans les références (Hors AMM):	80
4.1. Azathioprine (Imurel®).....	80

4.2. Cyclophosphamide (Endoxan®)	81
4.3. Méthotrexate (Méthotrexate Mylan®)	82
4.4. Mycophénolate mofétil (Cellcept®)	83
III-Traitements symptomatiques	85
1-Spasticité	85
2-Troubles de la marche et de l'équilibre.....	87
3-Mouvements anormaux et syndrome cérébelleux.....	88
4-Troubles cognitifs	88
5-Troubles vésico-sphinctériens.....	89
6-Troubles du transit	89
7-Troubles génito-sexuels	90
8-Dépression.....	90
9-Douleurs	91
10-Fatigue.....	92
IV-Nouvelles perspectives et traitements à venir	94
1-Stratégie immunomodulatrice ou immunosuppressive	94
1.1-Ocrélizumab (Ocrevus®)	94
1.2. Cladribine (Mavenclad®).....	96
1.3. Siponimod (BAF312).....	97
1.4. Simvastatine	98
1.5.Diroximel fumarate	99
2-Stratégie de remyélinisation et de neuroprotection :.....	99
2.1. Remyélinisation endogène	100
2.2. Remyélinisation exogène	102
TROISIEME PARTIE :PRISE EN CHARGE DE LA SEP	106
I-Prise en charge des poussées de sclérose en plaques	107
II-Prise en charge des formes récurrentes rémittentes.....	110
1-Stratégie d'escalade thérapeutique.....	110
2-Stratégie d'induction thérapeutique	112

III-Prise en charge des formes progressives	114
IV-Prise en charge pluridisciplinaire de la maladie.....	116
1-Education thérapeutique (ETP).....	116
2-Rééducation et activité physique adaptée	117
2.1. Rééducation.....	117
2.2. Activité physique.....	119
3-Rôles des professionnels de santé	119
3.1. Le neurologue.....	119
3.2. Le médecin de médecine physique et réadaptation (MPR).....	120
3.3. Le psychologue	120
3.4. Le kinésithérapeute	121
3.5. Le pharmacien d'officine	121
CONCLUSION.....	125
RESUME.....	128
BIBLIOGRAPHIE	132

INTRODUCTION

La sclérose en plaques est la plus fréquente des pathologies inflammatoires et démyélinisantes du système nerveux central. Cette atteinte inflammatoire a pour conséquence la destruction de la myéline, gaine protectrice des fibres nerveuses, formant des plaques de sclérose disséminées dans le cerveau et dans la moelle épinière.

En général, la SEP se manifeste au début par un ou plusieurs symptômes très divers, survenant seuls ou associés, de façon brutale ou insidieuse. Les symptômes varient d'un individu à l'autre, en fonction de la localisation des plaques dans le SNC, mais aussi en fonction de la forme évolutive de la maladie. Chez un même individu, les symptômes varient également au cours du temps.

Elle existe sous différentes formes cliniques, mais elle évolue généralement par épisodes de poussées-rémissions conduisant à un handicap, devenant progressivement permanent avec perte de l'autonomie.

Les connaissances actuelles sur la sclérose en plaques sont encore loin d'être complètes, aucun traitement curatif n'est encore disponible pour cette pathologie, mais ces dernières années ont vu le développement d'un arsenal thérapeutique élargi, qu'il s'agisse des traitements de fond, des traitements symptomatiques mais aussi à une prise en charge plus globale et pluridisciplinaire, permettant désormais de mieux en contrôler l'évolution et le retentissement fonctionnel ainsi qu'un meilleur suivi des patients.

Ce manuscrit est divisé en trois grandes parties. Dans la première partie, consacrée à la présentation générale de la pathologie : nous évoquerons successivement l'épidémiologie, les étiologies, la physiopathologie, la clinique et le diagnostic de la SEP.

La deuxième partie sera consacrée aux différents traitements actuels de la sclérose, les nouvelles molécules apparues sur le marché du médicament ainsi que sur les traitements futurs et les nouvelles perspectives d'avenir pour cette maladie.

Enfin, nous développerons la prise en charge des différentes formes de la SEP et en plus du traitement thérapeutique, la prise en charge pluridisciplinaire de la pathologie via l'implication de nombreux professionnels médicaux et paramédicaux participant à la gestion de la pathologie dont l'impact est important sur la vie quotidienne des patients.

PREMIÈRE PARTIE :
GENERALITES SUR LA SEP

I- DÉFINITION

La sclérose en plaques est une pathologie inflammatoire chronique qui affecte le système nerveux central, cette maladie auto-immune est associée à un phénomène neurodégénératif qui se manifeste généralement à des intervalles imprévisibles (appelés « crises aiguës » ou « poussées »), sa gravité et son évolution sont très variables.

Dans la SEP, la myéline est la cible du processus pathologique. En effet, il existe une réaction inflammatoire qui va dégrader cette gaine de myéline, c'est la démyélinisation. Elle se caractérise par des poussées inflammatoires à l'origine d'une démyélinisation par plaques au sein de la substance blanche du système nerveux central. Elle entraîne des perturbations dans la transmission de l'influx nerveux : celle-ci n'est plus transmise aux différentes parties du corps, entraînant les différents symptômes observés dans la maladie. Parallèlement à cette démyélinisation, s'associe assez invariablement une atteinte axonale à des degrés variables selon les lésions, c'est la neurodégénérescence [1].

On parle de « sclérose » car on note un durcissement des tissus atteints dans le cerveau et dans la moelle épinière, et « de plaques » en raison de l'hétérogénéité de répartition des lésions, au niveau du cerveau et de la moelle épinière, en formant des zones brunâtres résultant de l'inflammation et des mécanismes de réparation. C'est donc la description des lésions anatomiques par Jean Cruveilhier en 1835 qui a donné son nom à la maladie mais c'est Jean Marie Charcot qui, en 1868, fait les premières descriptions des formes cliniques telles que nous les connaissons aujourd'hui.

II-EPIDÉMIOLOGIE

1-Fréquence et répartition dans le monde

On compte à près 2.3 millions de personnes dans le monde atteintes de la sclérose en plaques. Sa répartition dans le monde n'est pas uniforme avec une prévalence qui décroît schématiquement, en fonction d'un gradient nord-sud dans l'hémisphère nord et du sud au nord dans l'hémisphère sud. Le nombre de cas de SEP est plus important dans les pays caucasiens de niveau socio-économique élevé.

Selon Kurtzke, la prévalence de la SEP décroît dans chaque hémisphère lorsqu'on s'approche de l'équateur. Kurtzke identifie trois zones :

- **Zone de forte prévalence** (dite à haut risque, $> 30/100.000$) se situant au-dessus de 40° de latitude nord et 30° de latitude sud : nord de l'Europe, des Etats-Unis et du Canada, et sud de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande.
- **Zone de moyenne prévalence** ($5-30/100.000$) englobant le sud de l'Europe et le pourtour méditerranéen ainsi que le sud des Etats-Unis et le nord de l'Australie.
- **Zone de faible prévalence** ($<5/100.000$) plus au sud : Asie, Amérique du Sud, Afrique noire).

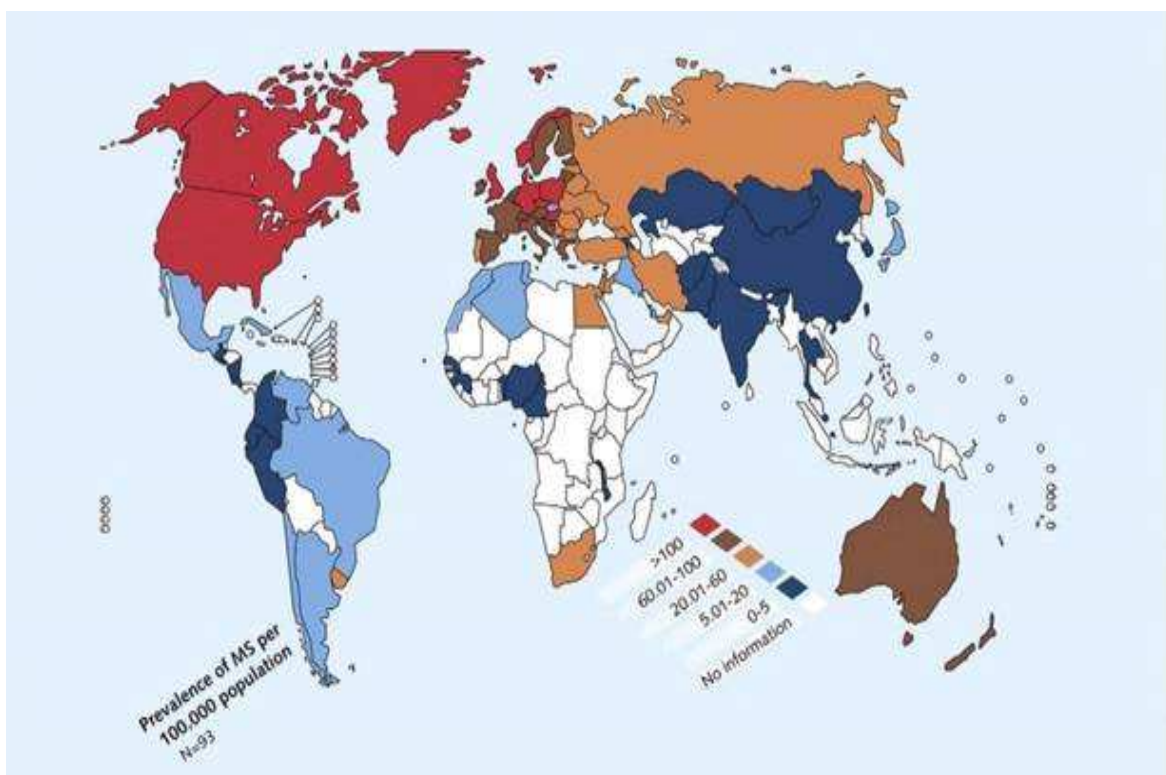


Figure 1 : Prévalence de la SEP dans le monde [2].

Cette répartition hétérogène de la maladie existe aussi à l'intérieur de différents pays où un gradient de latitude est également mis en évidence. En Europe en particulier, un gradient de prévalence nord-sud a été décrit pour la distribution de la maladie : élevé dans le nord, bas

dans le sud. Exemple de la France dont la SEP est plus représentée dans le nord de la France que dans le sud-ouest.

Le Maroc fait partie des pays de fréquence modérée de 6.000 à 8.000 personnes atteintes, dont uniquement 2.000 suivent un traitement. Le taux de prévalence au Maroc est de 20 cas par 100.000 habitants.

2-Répartition selon l'âge et le sexe

La SEP est la maladie neurologique la plus fréquente de l'adulte jeune. L'âge moyen estimé de la survenue de la maladie est de 30 ans. L'incidence reste élevée entre 20 et 40ans, tandis que sa fréquence est de 3 % avant l'âge de 16 ans et de 0,6 % après l'âge de 60 ans.

Depuis ces 30 dernières années, le sexe ratio (SR) de la SEP s'est modifié à cause d'une augmentation de l'incidence de la SEP chez les femmes. Entre 1960 et 2005, le sexe ratio ajusté sur l'année de début de la SEP est passé de 1,68 à 2,45 [3]. Le risque de développer une SEP est deux à trois fois plus fréquent chez les femmes que chez les hommes [4], mais le pronostic est plutôt meilleur chez elle.

Toutefois, aucun gène significatif n'a été décrit sur le chromosome X. Une explication alternative à cette plus grande susceptibilité des femmes pourrait être hormonale plutôt que génétique. Les maladies auto-immunes en général, et la SEP en particulier, touchent plus souvent les femmes que les hommes [3].

III-ETIOLOGIE

La sclérose en plaques est une maladie dite multifactorielle ou complexe. Les causes de la SEP sont encore mal connues. Cependant, il a été démontré que la survenue de la maladie résulte de la conjonction de facteurs d'origine génétique et de l'exposition à divers facteurs environnementaux, la part de chacun étant difficile à déterminer.

1-Prédisposition génétique

La SEP est une maladie chronique non héréditaire, mais il existe une certaine susceptibilité génétique [5].

Nous avons appris de plusieurs études que la SEP est associée à de nombreuses variantes génétiques communes dont la proximité des gènes importants sur le plan immunologique et neurologique, ces études ont permis de découvrir 29 variantes génétiques qui déterminent en

partie la prédisposition pour la maladie, ce qui double le nombre total de facteurs de risque héréditaires et porte leur nombre à plus de 50 [6]. La plupart de ces gènes jouent un rôle dans l'immunité. L'un d'entre eux est le gène HLA (Human Leucocyte Antigen, situé sur le chromosome 6) qui est impliqué dans la reconnaissance des cellules du "soi" par le SI. D'autres gènes codent pour des récepteurs de l'interleukine 2 et de l'interleukine 7, des médiateurs chimiques du SI. Ces associations génétiques nouvellement identifiées appuient l'opinion de longue date selon laquelle la SEP est une maladie à médiation immunitaire dans laquelle les cellules T et les réponses inflammatoires jouent un rôle prépondérant, mais elles fournissent également des preuves importantes indiquant que la phase neurodégénérative peut être influencée par des changements dans les gènes neuronaux [7].

Il n'y a pas de transmission héréditaire et le facteur génétique ne suffit pas à donner la SEP, mais, il existe une susceptibilité d'origine génétique, comme le montre le dénombrement des familles comportant plusieurs cas, plus fréquents que ne le voudrait le hasard. De même, chez les jumeaux monozygotes, si l'un des jumeaux est atteint, le risque que le second ait la maladie est de 30% [8].

Les risques ajustés à l'âge, selon le degré de parenté, sont présentés sur la Figure 2 [9]. La concordance chez les jumeaux monozygotes est d'environ 30 %, contre 6 % chez les jumeaux dizygotes et 3 à 4 % chez les frères et sœurs non jumeaux. Le risque d'un enfant dont un des parents est atteint de SEP est de 2 à 3 % et est significativement plus important quand la mère est atteinte par rapport au père [10].

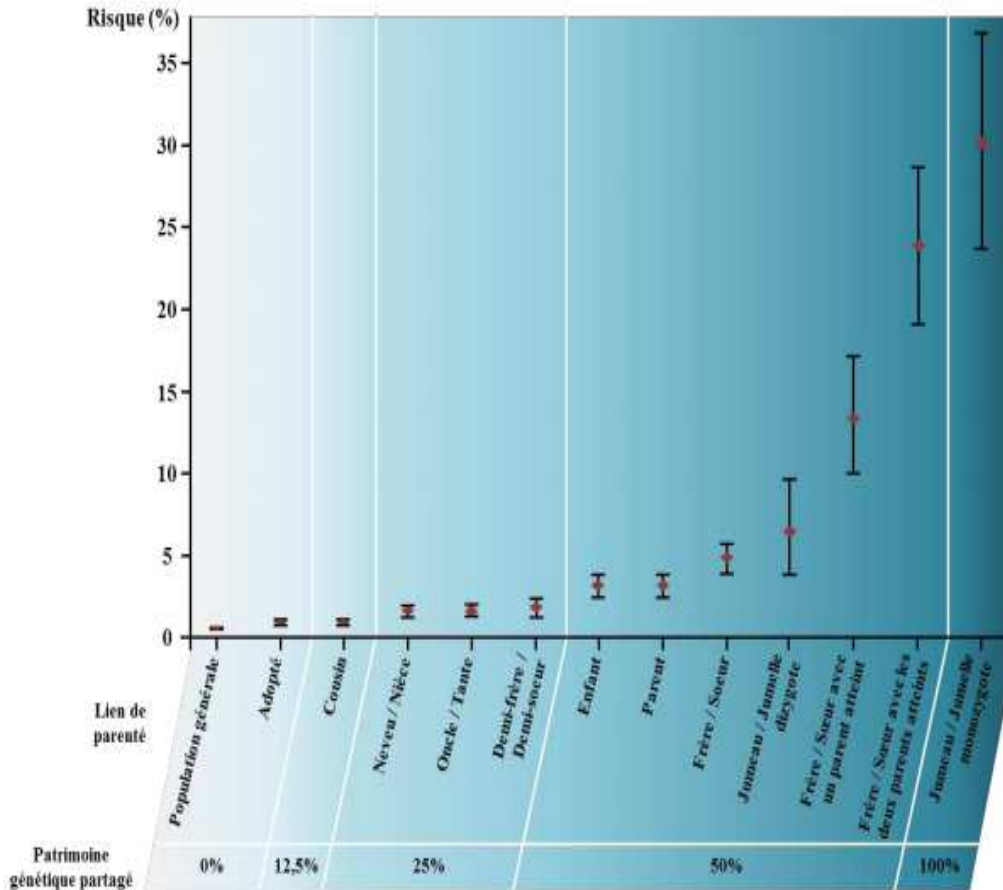


Figure 2 : Risques ajustés sur l'âge de survenue d'une SEP selon le lien de parenté [9].

2-Facteurs de risque infectieux

A ce jour, plusieurs virus ont été incriminés dans le développement de la SEP, y compris le virus responsable de la mononucléose infectieuse : « Epstein-Barr Virus » pour lequel les arguments épidémiologiques sont les plus solides.

EBV est un membre de la famille des *Herpesviridae*. C'est un virus à ADN double brin d'une longueur de 172 kilobases (kbp) qui code pour environ 100 protéines. Le génome viral est contenu dans une capsidie icosaédrique entourée d'un tégument amorphe. Ceci est à son tour limité par une enveloppe virale, qui contient la protéine de fixation virale. Il est transmis par la salive, d'où le surnom de la maladie du baiser. L'infection à EBV survient pendant l'enfance ou l'adolescence chez 50% des individus, le reste contracte l'EBV au début de l'âge adulte.

Une infection symptomatique aiguë avec EBV peut être associée à une démyélinisation du système nerveux central. Bien que la majorité des patients adultes atteints de SEP ne présentent aucune preuve clinique ou sérologique de mononucléose aiguë au moment du diagnostic de la SEP, près de 100% présentent des signes sérologiques d'infection à EBV à distance. Même si l'association de l'EBV avec la sclérose en plaques chez l'adulte soit statistiquement significative, la signification pathobiologique de cette observation a été mise en doute puisque l'EBV infecte plus de 90% de la population adulte en bonne santé des sociétés occidentales [11].

3-Vaccins contre l'hépatite B

Quelques complications neurologiques ont été constatées avec le vaccin contre l'hépatite B, ce qui a incité à entreprendre des études sur les possibles relations SEP/vaccination anti-hépatite B. De nombreuses études ont été donc menées et toutes concluent à l'absence d'arguments en faveur de l'existence d'une association entre la vaccination contre le VHB et les pathologies démyélinisantes chez l'enfant et chez l'adulte : il n'y a pas d'augmentation du risque de développer une sclérose en plaques après une vaccination contre l'hépatite B [12].

Parallèlement, chez les malades ayant déjà une SEP, tout vaccin, et en particulier celui contre l'hépatite B, ne semble pas être à l'origine de nouvelles poussées. Ainsi la vaccination contre l'hépatite B ne paraît pas être à l'origine de la SEP, ni de la réactivation des poussées quand la maladie est déclarée.

4-Tabac

Un grand nombre d'études publiées ont évalué le lien entre le tabagisme et la susceptibilité à la sclérose en plaques. Presque tous ont détecté un effet néfaste significatif [13].

D'après une méta-analyse qui reprend les résultats des 6 études prospectives et rétrospectives les plus pertinentes sur le sujet, il y aurait un risque de 1,2 à 1,5 fois plus important de développer une SEP chez les fumeurs que les non-fumeurs [14].

D'après une étude suédoise, il y aurait un risque d'avoir une SEP augmenté de 40 % chez les fumeuses et de 80 % chez les fumeurs. Ce risque apparaîtrait pour une consommation de moins de 5 paquets années (nombre de paquets fumés par jour x nombre d'année de tabagisme) et serait dose dépendante, c'est-à-dire que le risque de SEP augmente avec le nombre de paquets de tabac consommés [15].

L'augmentation du risque de SEP associée au tabagisme persisterait jusqu'à 5 années après son arrêt. Il existe une association dose-réponse claire entre la dose cumulative de tabagisme et le risque de SEP. Toutefois, l'effet néfaste du tabagisme diminue lentement après l'arrêt du tabac, quelle que soit la dose cumulée de tabagisme [16].

5-Exposition solaire, rayonnement ultraviolet et vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble, généralement produite lorsque les rayons UV interagissent avec le 7-déhydrocholestérol dans la peau pour former de la pré-vitamine D3. 25 l'hydroxycholécalférol (25 (OH) D3) est le principal métabolite circulant de la vitamine D, mesuré pour montrer le taux de vitamine D chez les patients [17]. La principale forme de vitamine D, cholécalférol (vitamine D3), est disponible à partir de deux sources : exposition cutanée aux rayons UV-B à la lumière du soleil et l'alimentation, qui peut également fournir de l'ergocalciférol (vitamine D2) [18].

La vitamine D intervient dans tout ce qui est mécanisme lié à l'immunité, en régulant plus de 200 gènes et en jouant aussi un rôle anti-inflammatoire. La SEP étant une maladie auto-immune, des études suggèrent en effet qu'un taux plus bas de vitamine D augmenterait le risque de sclérose en plaques ou en tout cas les crises chez les patients atteints de cette maladie.

De vastes recherches épidémiologiques soutiennent la causalité de la relation entre les faibles niveaux de vitamine D et l'apparition et le développement de la SEP. Des liens corrélatifs entre une insuffisance de Vit D et / ou une exposition au soleil pendant la première partie de la vie et un risque accru de développer une SEP plus tard dans la vie ont été rapportés. L'effet de mois de naissance avec risque plus élevé que prévu la fin du printemps et, inversement, le risque plus faible chez les personnes nées à la fin de l'automne ont été utilisés pour suggérer que l'exposition de la mère à des niveaux environnementaux d'UV-B pendant la grossesse est impliquée dans la détermination du risque [19].

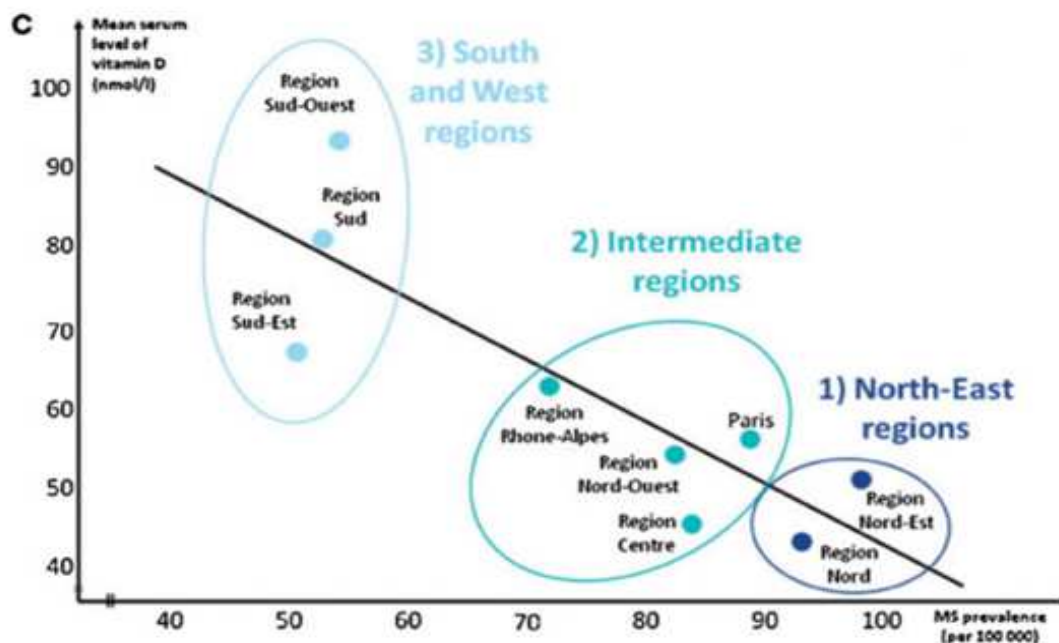


Figure 3 : Corrélation entre la prévalence de la SEP et le taux sérique moyen de vitamine D dans neuf régions françaises [20].

Une nouvelle étude parue en septembre 2017 dans la revue *Neurology* confirme qu'un déficit en vitamine D augmente le risque de sclérose en plaques. Les chercheurs ont examiné l'association entre les niveaux de vitamine D chez 800 000 Finlandaises enceintes et le risque de souffrir de sclérose en plaques plus tard. Les femmes ont été classées en trois groupes : déficit ou insuffisance en vitamine D et niveau en vitamine D suffisant, correspondant respectivement à des concentrations en 25-hydroxyvitamine D < 30 nmol/L, comprises entre 30 et 50 nmol et > 50 nmol/L.

Les résultats montrent que les femmes qui présentent un déficit en vitamine D ont un risque de 43% plus élevé d'être atteintes de SEP que celles aux taux suffisants et 27% plus élevé que les femmes avec des niveaux insuffisants en vitamine D. Une augmentation de 50 nmol/L de la concentration en 25-hydroxyvitamine D diminue de 39% le risque de sclérose en plaques [21].

IV-PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SEP

La SEP est une pathologie inflammatoire, démyélinisante du système nerveux central qui implique des mécanismes auto-immuns mais probablement également neurodégénératifs [22].

La physiopathologie de la SEP reste inconnue. Elle fait intervenir un mécanisme immunopathologique au sein du SNC ciblant des antigènes de la myéline. Parmi les différents éléments mis en jeu, l'inflammation focale du système nerveux par les lymphocytes entraîne une démyélinisation localisée appelée "plaque", responsables d'une altération de la conduction nerveuse. Cette démyélinisation s'associe assez invariablement à une atteinte axonale à des degrés variables selon les lésions.

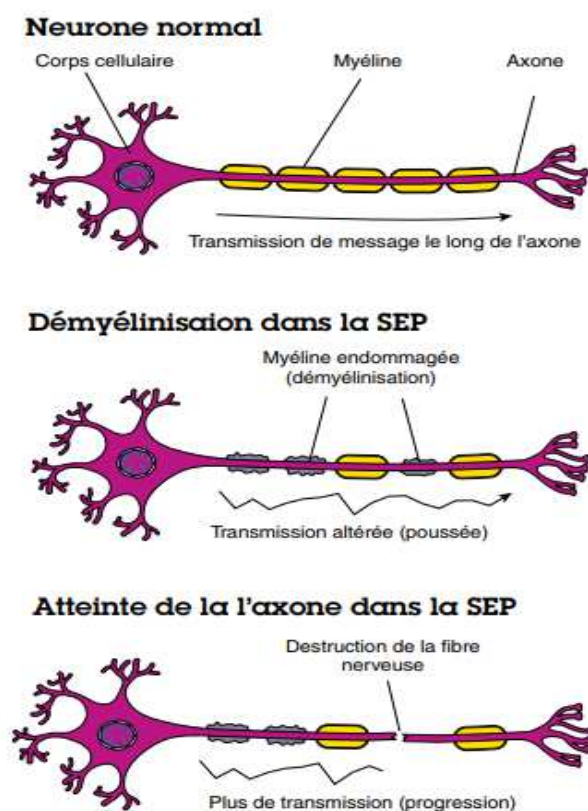


Figure 4 : Les mécanismes de la SEP [23].

1-Rappel sur le système nerveux central

Le SNC joue un rôle fondamental dans le fonctionnement de l'organisme et dans son adaptation à l'environnement. Il reçoit et gère les informations sensorielles et coordonne les mouvements musculaires. Il est le siège des fonctions psychiques et intellectuelles. Le SNC comprend l'encéphale ainsi que la moelle épinière.

L'encéphale correspond aux trois organes qui sont situés dans la cavité de la boîte crânienne qui sont le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral.

- Le cerveau constitué de deux hémisphères cérébraux (droite et gauche), il est le chef d'orchestre du système nerveux ; il est également de centre des émotions et de l'intellect.
- Le tronc cérébral, constitué par le mésencéphale, la protubérance annulaire et le bulbe rachidien fait la jonction entre encéphale, cervelet et moelle épinière.
- Le cervelet situé comme le tronc cérébral, à la base du cerveau, il assure le maintien de l'équilibre, de la posture, de la coordination des mouvements et de la mémoire gestuelle.

La moelle épinière est située dans le canal rachidien qui résulte de la superposition des vertèbres de la colonne vertébrale. Elle joue un rôle de transmission entre le cerveau et le reste du corps des informations sensibles et motrices et c'est le centre nerveux des réflexes.

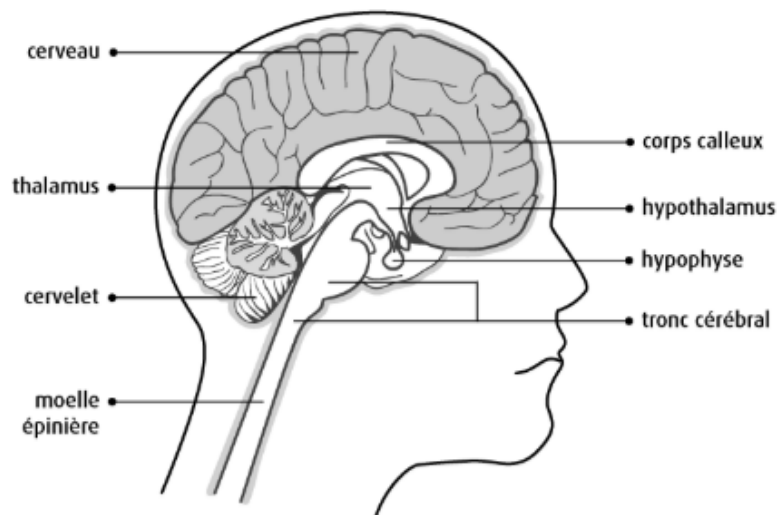


Figure 5 : Système nerveux central [24].

Le SNC est protégé à l'intérieur de cavités osseuses : boîte crânienne et colonne vertébrale. Il est par ailleurs enveloppé par 3 membranes protectrices, les méninges et il baigne dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Les neurones sont les principales cellules du système nerveux, leur rôle est d'acheminer et traiter les informations dans l'organisme. Il en existe des milliards dans notre corps. Ils sont composés d'un noyau entouré de structures qui partent en étoile, appelées les dendrites, et d'un long prolongement pouvant mesurer plusieurs dizaines de centimètres, appelé l'axone. Les axones envoient une information vers un autre neurone ou un autre axone grâce à la jonction synaptique ou au travers d'une jonction neuromusculaire. Dans la SEP, cette myéline est progressivement détruite ce qui altère la conduction de l'influx nerveux.

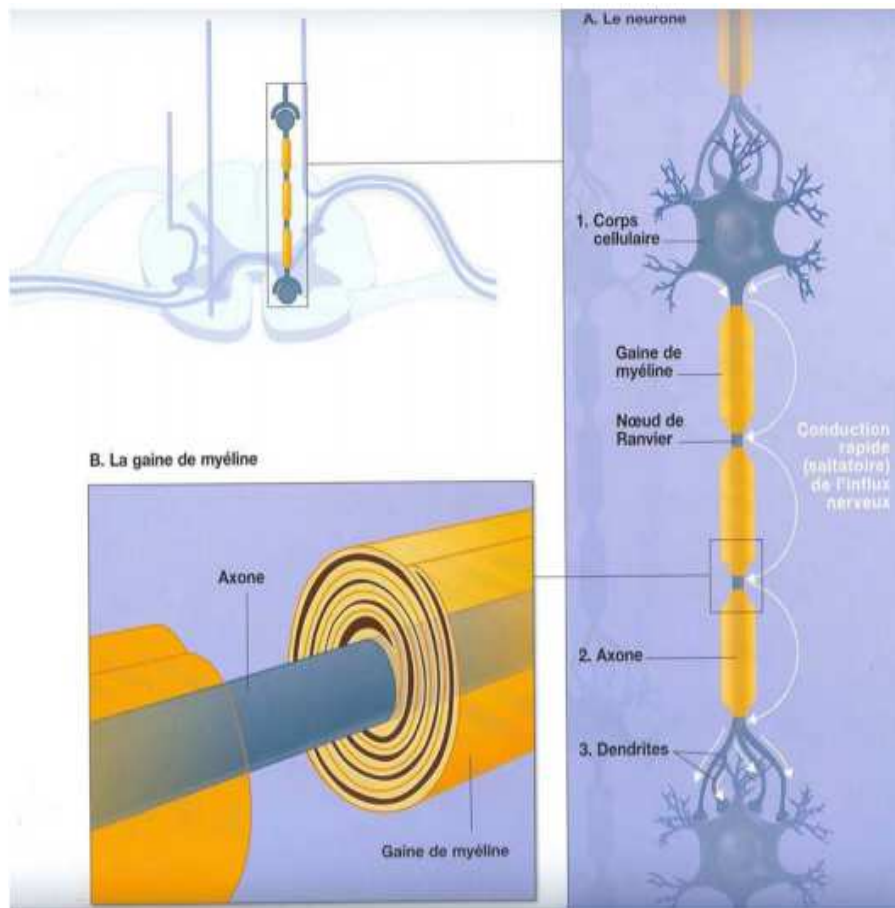


Figure 6 : Le neurone et la gaine de myéline [25].

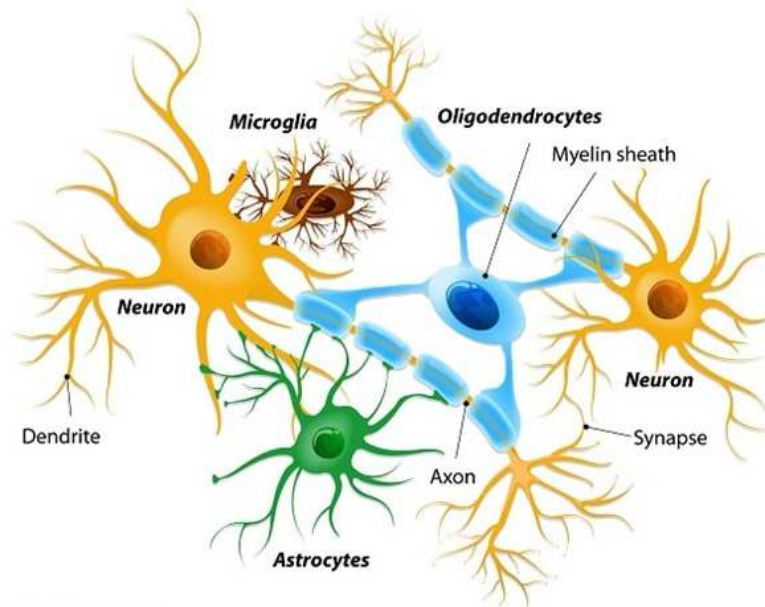


Figure 7 : Neurones et cellules neurogliales [26].

La barrière hématoencéphalique (BHE) est un système biologique complexe composé de trois éléments essentiels : de cellules endothéliales, de péricytes et d'astrocytes qui interviennent dans son induction et la maintenance de ses caractéristiques physiologiques et ultrastructurales [27]. Elle joue un rôle de filtre et s'oppose à la pénétration de substances toxiques et d'agents pathogènes dans le SNC. Son intégrité, et donc son rôle sélectif sont altérés dans la SEP.

2-Immunopathologie de la SEP

La SEP est une maladie auto-immune chronique : l'organisme n'est plus capable de distinguer ses propres cellules des cellules externes.

Dans la SEP, La myéline fabriquée par les oligodendrocytes dans le SNC, constitue une gaine protectrice et isolante, entourant l'axone, qui accélère la conduction de l'influx nerveux le long de l'axone. La transmission des informations est attaquée par les systèmes de défense qui normalement ne détruisent que des corps étrangers et des agents pathogènes, la myéline est donc reconnue comme auto-antigène. La maladie se caractérise ainsi par l'apparition de plaques de démyélinisation au sein de la substance blanche, responsables d'une altération de la conduction nerveuse [28].

Une dégénérescence axonale peut aussi survenir de manière secondaire. Cependant, si l'atteinte axonale peut survenir secondairement à la destruction myélinique expliquant l'installation d'un handicap permanent, cette souffrance axonale semble exister en fait dès le début de la maladie d'abord de manière infraclinique puis en s'exprimant par un handicap permanent.

2.1. Activation des cellules en périphérie

Les mécanismes précis des lésions de la SEP restent mal connus. La phase d'induction de la maladie demeure une étape mal comprise dans la pathogénie des lésions de la SEP. Le processus inflammatoire met en jeu des lymphocytes ciblant des antigènes de la myéline. Les auto-antigènes responsables du développement de la SEP sont très divers, il semblerait que les antigènes varient d'un sujet à l'autre, et chez un même sujet au cours du temps. Des lymphocytes T activés, dirigés contre différents antigènes de la myéline centrale, sont retrouvés dans le sérum et le LCR des malades, et parfois aussi chez des sujets normaux.

Différentes hypothèses ont été proposées au cours des dernières années. L'une d'elles est celle du mimétisme moléculaire, à savoir l'existence de « cross-réactivité » entre l'antigène d'un agent infectieux et un peptide de la myéline. Ainsi, les LT reconnaissant ces deux antigènes pourraient être activés en périphérie lors d'une infection, ce qui les rendrait capables de traverser la BHE et d'entraîner une inflammation au sein du SNC [29]. L'agent infectieux le plus cité dans le cadre de la SEP est l'EBV. En effet, de nombreux arguments, venant d'études épidémiologiques et immunologiques, relient l'infection à l'EBV au déclenchement ou au développement de la maladie [30].

Une autre hypothèse pour l'activation des LT auto-réactifs en périphérie est celle des doubles TCR. En effet, il a été montré récemment, dans une étude sur l'EAE (Encéphalomyélite auto-immune expérimentale), qu'une infection virale pouvait activer des LT portant deux TCR, l'un reconnaissant un épitope viral, et l'autre spécifique de la MBP (Mannose-Binding Protein), déclenchant ainsi l'auto-immunité [31].

Cependant, ces deux mécanismes peuvent intervenir chez les patients comme chez les témoins, et à l'heure actuelle, on ne sait pas pourquoi ces LT sont pathogènes seulement chez les patients. Une hypothèse explicative serait alors un défaut de régulation périphérique.

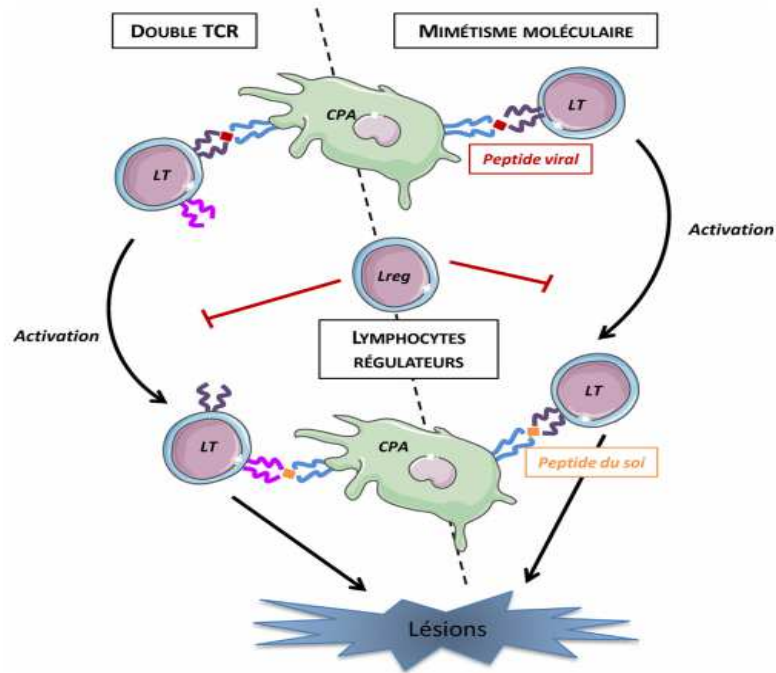


Figure 8 : Mécanismes possibles d'activation périphérique de cellules potentiellement auto réactives [32].

2.2. Rupture et passage de la BHE

Le SNC est un endroit immun-privilegié, et bien qu'au cours de la maladie la barrière soit perméabilisée, ce n'est pas le cas au tout début. Les lymphocytes doivent être activés pour pouvoir traverser la BHE.

La migration des LT à travers la BHE implique l'interaction des molécules d'adhésion présentes à la surface des lymphocytes et des cellules de l'endothélium vasculaire. Les LT circulants sont ralentis sous l'action des sélectines, formant un lien faible avec les cellules endothéliales. Ce lien est renforcé par l'interaction des molécules d'adhérence intercellulaire (ICAM-1) et vasculaire (VCAM-1) avec les Ags associés aux LT dont l'expression à la surface des cellules activées est augmentée. Les LT peuvent ainsi traverser l'endothélium et atteindre le parenchyme cérébral sous l'influence de signaux chimiotactiques. En fonction du type de chimiokines, tel ou tel type cellulaire sera recruté pour traverser la BHE.

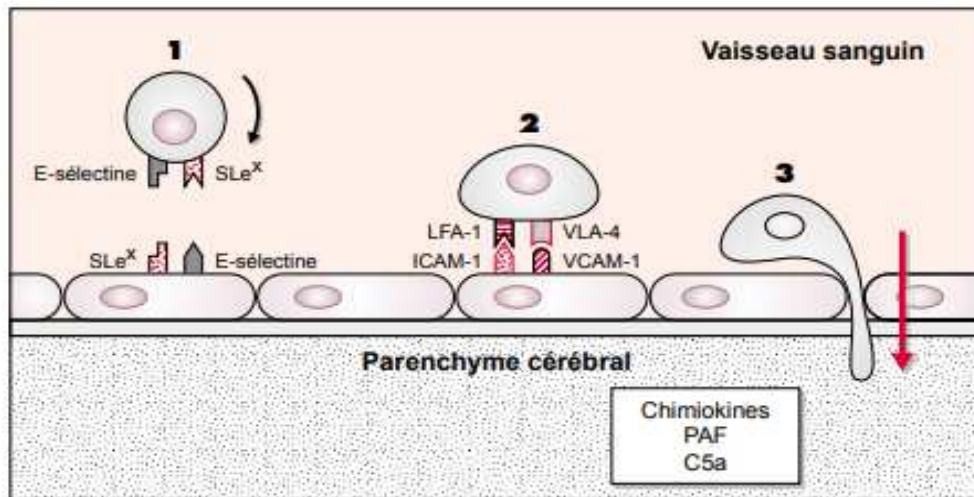


Figure 9 : Les étapes de migration transendothéliale [33].

2.3. Réactivation des cellules immunitaires

Une fois dans le SNC, le lymphocyte doit rencontrer une cellule présentatrice d'antigène exprimant un auto-antigène à l'intérieur d'un sillon, formé par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II.

L'interaction du complexe trimoléculaire formé de l'auto-antigène, du CMH et d'un récepteur spécifique du lymphocyte T (TCR), induit une prolifération clonale des cellules T « immigrantes ».

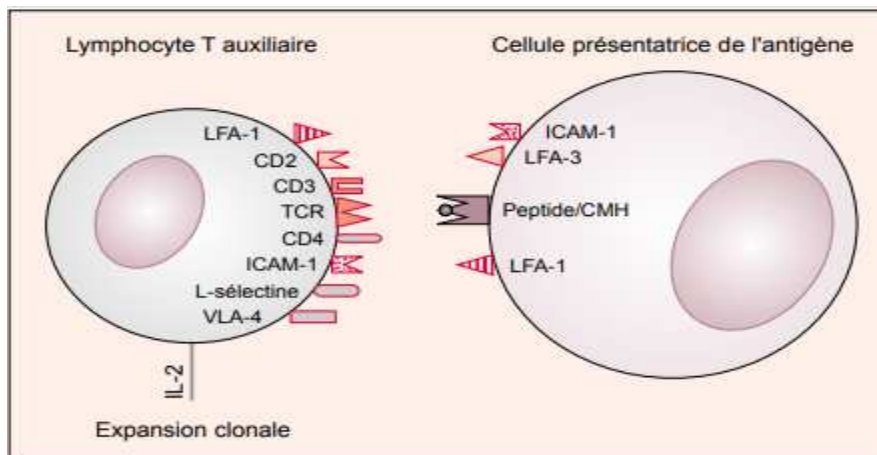


Figure 10 : Activation des lymphocytes T [33].

Après cette reconnaissance, plusieurs signaux apparaissent, permettant ainsi l'activation des LT. Suite à cette activation, les LT vont se différencier en (Th1, Th2 et Th17), et produiront eux-mêmes différents types de cytokines, induisant la cascade inflammatoire [34].

- Th1 va sécréter des cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TNF- α), qui vont être favorables à la libération de molécules néfastes à la myéline (radicaux libres, NO, protéase) mais également augmenter l'activité phagocytaire des macrophages et de la microglie.
- Th2 va également produire des cytokines (aux propriétés anti-inflammatoires) interleukine-10 et facteur de croissance transformant-beta (IL-10, TGF- β), vont contrer l'attaque de Th1. Ces cytokines favorisent l'activation des plasmocytes, qui synthétisent localement des anticorps dirigés contre la myéline. Ces auto-anticorps peuvent également pénétrer le SNC par rupture de la BHE et participent au processus de démyélinisation en activant le complément. Ils forment le complexe d'attaque membranaire et contribuent ainsi à la formation de pores, puis de lésions de la myéline.

Les foyers de démyélinisation sont disséminés sur toutes les zones myélinisées du SNC et évoluent individuellement, indépendamment des autres plaques, ce qui explique le polymorphisme clinique.

2.4. La remyélinisation spontanée

Les phases de rémission dans la SEP sont le reflet d'un mécanisme au cours duquel les gaines de myéline sont reformées et la conduction saltatoire restaurée : c'est la remyélinisation. Les LT et LB des patients atteints de SEP peuvent produire des facteurs neurotrophiques, tel que le BDNF « Brain-Derived Neurotrophic Factor ». Ces facteurs permettent alors de réparer les lésions engendrées. Cette réparation se situe au bord des lésions démyélinisantes et aux alentours des axones non atteints afin de les protéger.

Ce phénomène, qui est généralement plus actif dans la SEP-RR, peut aussi avoir lieu durant la phase progressive de la maladie. Une différence inter-individuelle dans l'efficacité de la remyélinisation existe. Cependant, dans la majorité des cas, la remyélinisation endogène spontanée, même si elle peut être extensive, est souvent insuffisante.

Ce schéma résume les événements successifs conduisant aux lésions démyélinisantes de la SEP induites par les LT auto-réactifs dirigés contre des antigènes de la myéline centrale.

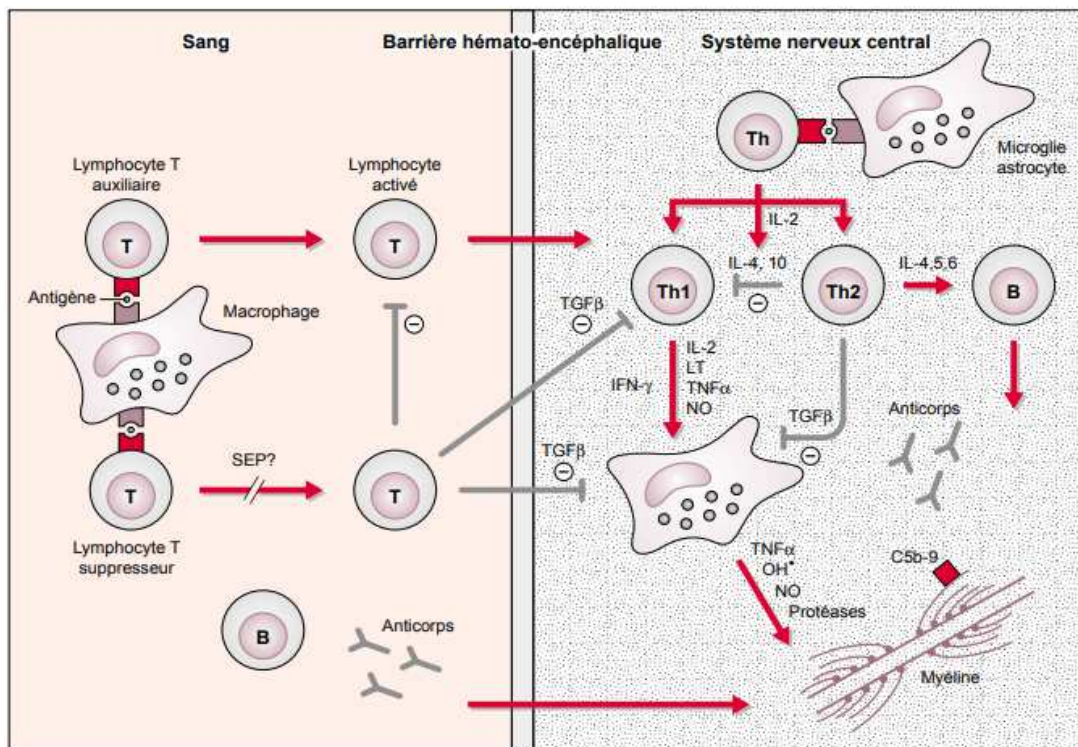


Figure 11 : Pathogénie de la sclérose en plaques [33].

V-CLINIQUE

1-Présentation clinique

La sémiologie de la SEP est très variée du fait de la multifocalité des lésions au sein de la substance blanche, les symptômes dépendent de la localisation des plaques, c'est-à-dire de la partie du système nerveux qui est touchée par l'inflammation, elle peut être mono- ou pluri-symptomatique. Ils sont très variables d'une personne à l'autre, ainsi que d'une poussée à l'autre.

1.1. Manifestations cliniques

1.1.1. Troubles visuels : la névrite optique rétrobulbaire

Les signes ophtalmologiques sont révélateurs de la maladie dans environ un tiers des cas, s'exprimant par une baisse de l'acuité visuelle plus ou moins intense s'installant en quelques

heures, parfois associée à une douleur lors des mouvements oculaires, on parle de névrite optique. La névrite optique démyélinisante aiguë est le symptôme de présentation chez environ 20% des patients atteints de SEP et affecte environ la moitié des patients atteints de SEP au cours de l'évolution de la maladie [35].

La névrite optique rétrobulbaire (NORB) résulte de la constitution d'une plaque de démyélinisation sur les fibres du nerf optique. Baisse de l'acuité visuelle s'installant sur quelques heures à quelques jours, associée à une douleur périorbitaire augmentée par la mobilisation du globe oculaire dans 80 % des cas. Le fond d'œil est normal au début, mais dans 10 % des cas, il est le siège d'un œdème papillaire. Une décoloration de la papille peut être observée dans les semaines qui suivent l'épisode aigu. La récupération de la fonction visuelle est complète dans 80 % des cas en 6 mois. Après récupération, il peut survenir à l'effort ou lors de l'augmentation de la température corporelle, une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle (phénomène d'Uhthoff).

1.1.2. Troubles sensitifs

Premières manifestations de la maladie dans 20 % des cas. Ils correspondent à des picotements, des fourmillements, des sensations d'hypoesthésie ou même d'anesthésie, des douleurs, des décharges, des sensations de striction ou d'étau, de ruissellement, de chaud et de froid. Le signe de Lhermitte est très évocateur : il s'agit d'une impression de décharge électrique très brève le long de la colonne vertébrale [36], parfois des membres, se déclenchant électivement à la flexion de la tête vers l'avant. Il témoigne d'une démyélinisation des cordons postérieurs de la moelle cervicale (une atteinte médullaire cervicale).

1.1.3. Troubles moteurs

- **Atteinte de la voie pyramidale** : elle est responsable d'un déficit moteur, uni ou bilatéral, et d'un trouble du tonus (spasticité). Elle se présente à un moment ou un autre chez plus de 80% des patients [37]. Les symptômes révélateurs sont une paraparésie le plus souvent, une hémiparésie ou une monoparésie. Les membres inférieurs sont plus souvent et plus précocement touchés que les membres supérieurs et une asymétrie est parfois présente. Ceci se traduit par une difficulté à courir, voire même une réduction du périmètre de marche. Une spasticité peut être associée au trouble à des degrés variables.

- **Atteinte de la voie cérébelleuse** : l'atteinte du tronc cérébral ou du cervelet se traduit par une ataxie (perte du contrôle de la coordination des muscles) qui se manifeste par des troubles de coordination du mouvement, trouble de l'équilibre, une hypotonie, et une dysarthrie. Dix pour cent des patients ont des troubles à la phase initiale ; jusqu'à 70 % à la phase d'état.

1.1.4. Troubles cognitifs

De nombreuses études ont montré que les troubles cognitifs sont fréquents, atteignant, suivant les études, de 40 à 70 % des cas. Ces troubles intéressent l'attention, la mémoire, le raisonnement, le maniement des concepts, l'abstraction, la vitesse de traitement de l'information, les fonctions visuospatiales et le transfert interhémisphérique. Les troubles mnésiques touchent principalement le stockage, mais aussi le rappel différé. On note une grande variabilité interindividuelle concernant le type et la sévérité de l'atteinte cognitive. Selon les études, environ 10% des patients présenteraient un véritable tableau de démence affectant plusieurs domaines cognitifs alors que la majorité ne présente que des déficits cognitifs partiels prédominant sur tel ou tel domaine.

Il n'existe qu'une faible corrélation des troubles avec le degré du handicap moteur. Des cas de SEP d'expression purement cognitive sans atteinte neurologique ont été rapportés et, à l'inverse, des patients très handicapés peuvent avoir un bilan cognitif normal.

1.1.5. Troubles vésico-sphinctériens

Longtemps sous-estimés, les troubles vésico-sphinctériens (ou troubles urinaires) sont actuellement reconnus comme l'une des causes les plus importantes de handicap dans la SEP. Ces troubles sont extrêmement fréquents dans la SEP, 80 % des patients souffrent ou souffriront d'un mauvais fonctionnement de leur vessie au cours de leur vie. Ils peuvent inaugurer la maladie (5 % des cas) mais le plus souvent apparaissent une fois le diagnostic posé.

Les troubles les plus fréquents sont la miction impérieuse (85%) responsable d'une incontinence à un moment ou un autre dans deux tiers des cas, la pollakiurie (82 %), l'incontinence urinaire (63 %), la dysurie (49 %), l'interruption du débit (43 %), une sensation de miction incomplète (34 %) et l'énurésie (14 %) qui surviennent à des degrés divers chez environ 75 % des patients. Outre la gêne fonctionnelle, ces troubles exposent au risque

d'infections urinaires répétées, favorisées parfois par les traitements immunosuppresseurs, et de retentissement sur le haut appareil [38].

Une constipation dans 51% des cas et une incontinence fécale dans 29% peuvent également survenir chez les patients atteints de SEP [37].

1.1.6. Troubles génito-sexuels

Les troubles sexuels sont également très fréquents, jusqu'à 82 % chez l'homme et 52 % chez la femme atteint de la SEP. Les troubles de la libido, de la lubrification vaginale, de l'érection et de l'éjaculation sont loin d'être rares et sont directement liés à la maladie ou à ses conséquences. Ils sont en général sous-estimés car non ou peu abordés par les personnes qui en souffrent et par les médecins.

L'existence d'un trouble dépressif associé, la coexistence de troubles moteurs, sensitifs, urinaires, la spasticité, la ménopause, certains médicaments, peuvent être à l'origine ou aggraver les troubles de la sexualité [37].

1.1.7. Troubles psychiatriques et neuropsychologiques

On observe souvent chez les patients atteints de SEP des changements d'humeur passagers, de l'instabilité et de l'anxiété. Deux tiers des malades éprouvent l'un ou l'autre symptôme dans le courant d'une année et dans un tiers des cas ces troubles sont suffisamment graves pour être considérés comme une dépression sévère. La dépression est le trouble psychiatrique le plus courant chez les patients atteints de SEP et exerce un effet délétère sur la cognition et la vie en général [39], elle affecte environ 30 à 45% des patients atteints de SEP selon la méthodologie de dépistage utilisée [40].

1.1.8. La fatigue

Elle toucherait plus de 80% des personnes, c'est le symptôme de SEP le plus fréquent [41]. Elle a été définie par un panel d'experts nord-américains comme « une perte subjective d'énergie physique et/ou mentale qui est perçue par l'individu ou les personnes la prenant en charge comme interférant avec ses activités habituelles et souhaitées ». C'est l'un des symptômes les plus invalidants chez les patients ayant la SEP [42], invalidant la qualité de vie et les interactions sociales, professionnelles et familiales.

Comparativement aux adultes en bonne santé, les personnes atteintes de SEP signalent que la fatigue interfère avec la prise de responsabilités, se produit facilement et empêche un fonctionnement physique soutenu [43].

La fatigue liée à la SEP diffère d'une fatigue transitoire éprouvée par un individu en bonne santé, notamment par les caractéristiques suivantes : elle impacte des fonctions quotidiennes de base, elle est déclenchée ou aggravée par la chaleur et peut être améliorée par des températures plus fraîches. Contrairement à la fatigue occasionnelle que connaissent généralement des personnes en bonne santé, la fatigue liée à la SEP a tendance à persister [44].

Certains facteurs comme, la chaleur, un effort violent ou le stress, peuvent augmenter cette sensation de fatigue et il est donc recommandé de les éviter. Les poussées sont aussi des périodes au cours desquelles la fatigue est souvent plus importante. La fatigue ne semble pas liée à l'évolution de la maladie et peut survenir à tout moment.

Au plan physiopathologique, il est important de différencier la fatigue primaire de la fatigue dite secondaire. La fatigue primaire prend son origine dans la maladie elle-même. Elle est par nature multifactorielle. Elle correspond au dysfonctionnement du système immunitaire au sein du système nerveux central (une démyélinisation, une neurodégénérescence et des déséquilibres biochimiques). La fatigue secondaire est provoquée par des facteurs tels que les médicaments, la douleur ou le déconditionnement à l'effort. Ils peuvent être reliés à la SEP, mais pourraient également s'exprimer sans la SEP (par exemple, le manque de sommeil, les effets secondaires des médicaments ...)

Tableau I : Fréquence des diverses manifestations cliniques [45].

	Phase initiale (%)	Phase d'état (%)
Atteinte pyramidale	20	80 à 90
Atteinte cérébelleuse	10	70
Atteinte sensitive	20	70
Troubles visuels	20 à 25	50
Dysarthrie		40 à 50
Troubles cognitifs		40 à 70
Problèmes de mémoire		40 à 70
Troubles urinaires	2 à 34 ^a	50 à 80
Troubles du transit		50
Troubles sexuels		26 à 75
Fatigue		50 à 75

1.2..Deux événements de base

1.2.1. La poussée

La SEP se révèle par une poussée dans environ 85 % des cas. Une poussée est la traduction de l'inflammation. Elle est définie par un ou plusieurs signes neurologiques qui apparaît ou réapparaît pendant plus de 24 heures, en absence de fièvre ou de problème infectieux associé. Habituellement les signes de poussées s'installent en quelques heures ou quelques jours et persistent de quelques jours à deux à trois semaines. La régression des signes cliniques peut être totale (poussée sans séquelle) ou accompagnée de séquelle sans retour à l'état neurologique normal (poussée avec séquelles). En général, la régression est totale au début de la maladie. Par contre, au bout de quelques années d'évolution ou lors des formes sévères d'emblée, des séquelles neurologiques peuvent apparaître après les poussées : gêne motrice, sensitive, sensorielle ou sphinctérienne.

1.2.2. La progression

La progression est définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins un an, de symptômes neurologiques. Une fois commencée, elle ne s'interrompt plus et est donc une cause majeure de handicap chez les patients atteints de SEP.

2. Evolution

La SEP se caractérise par une alternance de phases « d'emballements » du système immunitaire avec une augmentation de l'activité délétère de ce dernier vis-à-vis de la myéline du système nerveux. Cette modification de comportement se traduit alors par un ou plusieurs symptômes en fonction de la zone nerveuse concernée. Cet épisode correspond à la **poussée** inflammatoire.

La majeure partie du temps, cette phase est suivie d'une accalmie, caractérisée par une diminution de l'attaque de la myéline ayant pour conséquence une absence de symptômes : cette période de repos est appelée phase de **rémission**, épisode durant lequel le système nerveux tente de cicatriser et ainsi de limiter les séquelles durables.

On observe alors, à partir de l'apparition de la pathologie, une alternance de phases de poussées et de remissions avec une périodicité d'environ 18 mois entre les phases d'emballements.

Quatre formes cliniques principales de SEP peuvent être définies en fonction de la combinaison de ces deux événements de base (la poussée et la rémission).

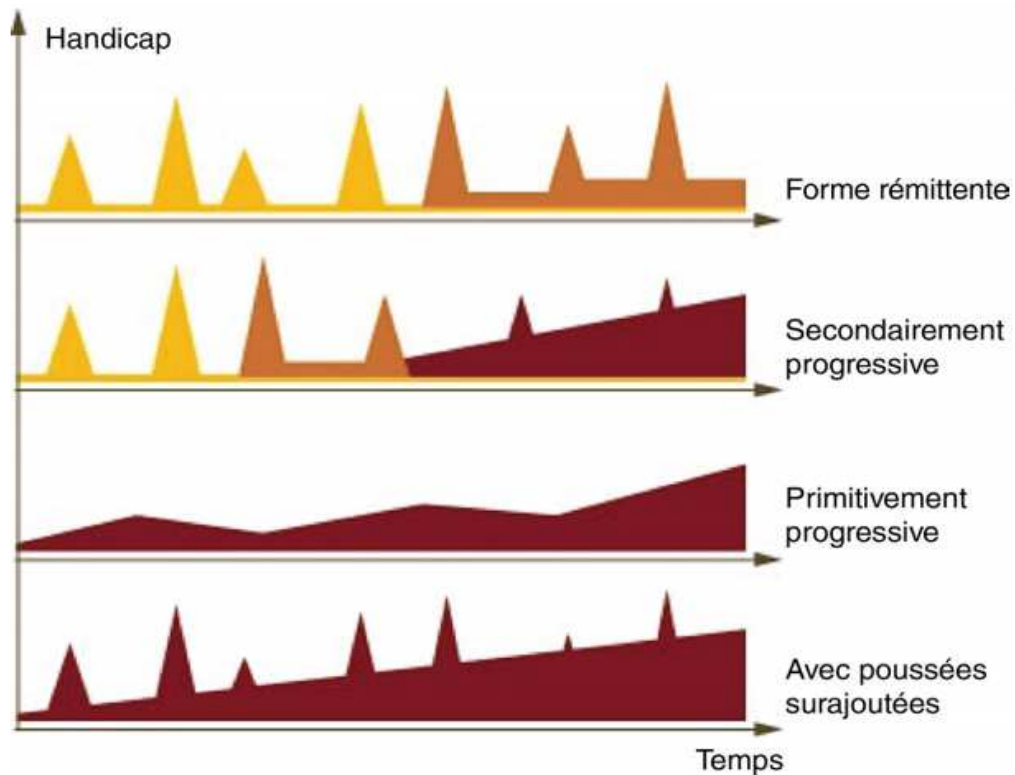


Figure 12 : Différentes formes évolutives de sclérose en plaques [46].

2.1. La forme récurrente-rémittente (RR)

La SEP commence par des poussées pour plus de 80% à 90% des cas de SEP à son début. Cette forme est caractérisée par une alternance de phases présentant des symptômes aigus : des rechutes et des phases amplement asymptomatiques : 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 [47]. Elle peut évoluer vers une forme secondairement progressive.

2.2. La forme secondairement progressive (SP)

Cette forme survient chez les patients ayant débuté par une forme rémittente, apparaissant après 10 ou 20 ans d'évolution. Au fil du temps, la régression des symptômes sera de plus en plus incomplète et la dégradation de l'état physique en constante augmentation. Finalement, les poussées deviennent moins fréquentes et la sclérose en plaques passe à un stade de dégradation continue. Des phases de stabilité de la maladie sont toutefois possibles.

2.3. La forme primaire progressive (PP)

Cette forme 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, rendant son diagnostic difficile. Il est alors établi sur des anomalies radiologiques et immunologiques identiques aux autres formes.

2.4. La forme progressive avec poussées

Elle 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".

2.5. Autres formes de la maladie

2.5.1. Le Syndrome Clinique Isolé (SCI)

Il se définit par l'apparition d'un premier épisode clinique évoquant une maladie neurologique inflammatoire démyélinisante du SNC. Il peut être inaugural des SEP-RR. La plupart du temps, l'IRM révèle des lésions typiques de la maladie, mais à l'occasion, l'IRM est normale. Pour que l'on puisse poser un diagnostic de SCI, les symptômes de la personne atteinte doivent être caractéristiques d'une poussée de SP et le neurologue doit constater des signes tout aussi caractéristiques d'une poussée à l'examen neurologique. Les personnes qui reçoivent un diagnostic de SCI peuvent avoir ultérieurement ou non la sclérose en plaques.

2.5.2. Syndrome radiologiquement isolé (SRI)

Il implique la découverte fortuite, à l'IRM, de lésions évocatrices de SEP en l'absence de signes cliniques associés, compatibles avec la maladie. Il est parfois assimilé à une forme asymptomatique ou préclinique de SEP.

3. Pronostic général

3.1. Mesure de la progression de la maladie

Les déficiences et les incapacités provoquées par la SEP sont mesurées grâce à l'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS). Elle permet de décrire les déficits liés à la maladie et d'évaluer l'évolution du handicap [48]. Le score varie de 0 (examen normal) à 10 (décès dû à la SEP).

La plupart des patients souffrant de cette maladie ont une distribution bimodale des scores EDSS, avec un premier pic à 1 (pas d'incapacité et signes neurologiques à minima), et un second à 6 (nécessité d'une canne pour marcher). L'échelle n'est pas linéaire et la prise en compte des capacités ambulatrices est importante à partir d'un score de 4. Au-delà, le score dépend pratiquement exclusivement de la capacité de marche. L'apparition de démence, une perte visuelle, la faiblesse des membres supérieurs, sont très mal pris en compte dans le score. Aussi, d'autres évaluations complémentaires doivent être menées, les seuls changements mineurs de score EDSS étant à interpréter avec une grande prudence.

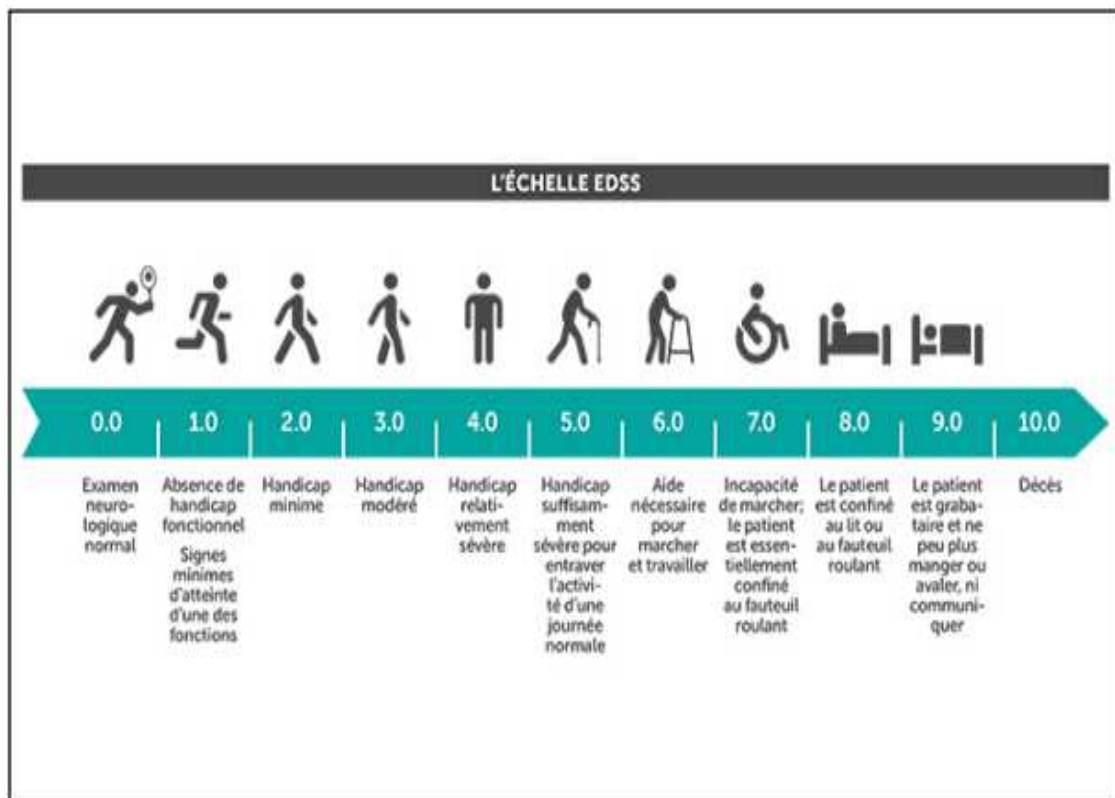


Figure 13 : Echelle EDSS : échelle de cotation du handicap [49].

Tableau II : Échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) [22].

Cotation	Caractéristiques
0,0	Examen neurologique normal (tous scores à 0)
1,0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales (score 1) d'atteinte d'une des fonctions
1,5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales (score 1) d'atteinte d'au moins deux fonctions
2,0	Handicap fonctionnel minimal dans une des fonctions (une fonction score 2, dans les autres 0 ou 1)
2,5	Handicap minimal dans deux fonctions (deux fonctions score 2, dans les autres 0 ou 1)
3,0	Handicap fonctionnel modéré dans une fonction ou atteinte minimale de trois ou quatre fonctions, mais malade totalement ambulatoire
3,5	Totalement ambulatoire ; comme 3,0 mais atteintes combinées différentes
4,0	Malade totalement autonome pour la marche (500 mètres environ sans aide ni repos), vaquant à ses occupations douze heures par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3,5
4,5	Malade autonome pour la marche (300 mètres environ sans aide ni repos), vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minimale. Handicap relativement sévère ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3,5
5,0	Peut marcher seul 200 mètres sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale
5,5	Peut marcher 100 mètres seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale
6,0	Aide unilatérale (cane, cane anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire
6,5	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20 mètres sans s'arrêter
7,0	Ne peut marcher plus de 5 mètres avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant (au moins douze heures par jour) ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert
7,5	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique
8,0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras
8,5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires
9,0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger
9,5	Patient totalement impotent ; ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer
10	Décès lié à la sclérose en plaques

3.2. Progression du handicap

Le pronostic est imprévisible pour un individu donné et la progression est très variable [50]. Sur des grandes séries de malades, il est estimé que la moitié des patients aura une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, avec nécessité de prendre une canne après 15 ans et un fauteuil roulant après 30 ans. Cette évolution semble améliorée par les traitements de fond, notamment lorsqu'ils sont prescrits précocement. Cependant, le recul n'est pas encore suffisant (15 ans environ) pour pouvoir affirmer que les traitements de fond, qui ont un effet indéniable sur les poussées et le handicap à court terme, retardent la survenue d'une SEP secondairement progressive ou la nécessité d'une aide à la marche à long terme.

Quelques facteurs cliniques prédictifs d'évolution ont pu être mis en évidence. Certains paraissent être de bon pronostic quant à d'autres sont au contraire de mauvais pronostic

Parmi les facteurs favorables d'un bon pronostic on compte : sexe féminin, âge de début jeune, forme de début rémittent, intervalle long (plus de 2,5 ans) entre les deux premières poussées, absence de handicap après cinq ans, récupération complète après une poussée, symptomatologie initiale à type de névrite optique ou de troubles sensitifs, faible charge lésionnelle lors de la première IRM et absence d'augmentation de celle-ci après cinq ans d'évolution.

À l'opposé, les SEP débutant après 40 ans, de type primitivement progressif ou avec une atteinte motrice initiale, une charge lésionnelle importante à la première poussée, deux poussées ou plus lors de la première année, la transformation en phase secondairement progressive ou les formes progressives primaires, une forte accumulation de la charge lésionnelle dans les 5 premières années d'évolution, récupération partielle après une poussée sont de plus mauvais pronostic [37].

L'espérance de vie est probablement peu diminuée (5 à 7 ans) au cours de la SEP [51].

VI-DIAGNOSTIC

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

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

Ainsi le diagnostic est évoqué sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques associant les critères suivants :

- Dissémination dans le temps des lésions (au moins 2 poussées séparées d'au moins 1 mois ou évolution progressive sur 6 mois) ;
- Dissémination dans l'espace des lésions (prouvée par la clinique, l'IRM, et/ou les potentiels évoqués) ;
- Inflammation chronique du système nerveux central (synthèse intrathécale d'immunoglobulines) ;
- Absence de syndrome inflammatoire systémique (NFS, VS, CRP normales) ;
- Absence d'une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.

1.Critères cliniques

Le diagnostic clinique d'une SEP repose sur 2 critères principaux qui permettent la mise en évidence de foyers d'inflammation étendus dans l'espace et dans le temps :

- La dissémination spatiale des lésions, correspond à l'atteinte de plusieurs zones du SNC, ou à des lésions neurologiques localisées dans au moins deux régions différentes du SNC. Elle peut être mise en évidence par les données cliniques (ex : une névrite optique et un syndrome pyramidal ne peuvent pas être expliqués par une seule lésion) ou par les examens paracliniques, en particulier l'IRM.

- La dissémination temporelle des lésions se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps (ex : une névrite optique à un temps t puis un syndrome cérébelleux l'année suivante). Elle doit être recherchée systématiquement à l'interrogatoire. Elle peut être mise en évidence cliniquement mais aussi à l'IRM, soit par l'apparition de nouvelles lésions sur des IRM successives, soit sur l'association de lésions prenant (récentes) et ne prenant pas (anciennes) le contraste.

La classification de McDonald est la méthode la plus utilisée pour diagnostiquer la SEP. Elle a été révisée en 2010 en intégrant les progrès de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ce qui a contribué à améliorer l'appréciation des critères clinique.

Tableau III : Critères de McDonald dans la SEP [52].

Présentations cliniques	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de sclérose en plaques (SEP)
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs et ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion ET un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	-La dissémination dans l'espace pourra être retenue si l'IRM montre au moins une lésion dans deux des quatre régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle ¹ , médullaire ¹) ; OU si le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	-La dissémination dans le temps pourra être retenue si l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium OU si le patient présente une nouvelle poussée
1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion	-La dissémination dans l'espace pourra être retenue si l'IRM montre au moins une lésion dans deux des quatre régions caractéristiques de SEP ; ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire -La dissémination dans le temps pourra être retenue si l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium OU si le patient présente une nouvelle poussée.

Présentations cliniques	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de sclérose en plaques (SEP)
Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)	- Présence d'une aggravation de la maladie sur un an ET deux des trois critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique (au moins une lésion T2 dans au moins une région caractéristique de la SEP) ; ➤ Mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (au moins deux lésions T2 médullaires) ; ➤ Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)

Les critères 2010 de McDonald pour le diagnostic de la SEP sont largement utilisés en recherche et en pratique clinique. Les progrès scientifiques réalisés au cours des sept dernières années laissent penser qu'ils ne fourniraient peut-être plus les conseils les plus récents aux cliniciens et aux chercheurs. Le comité international sur le diagnostic de la sclérose en plaques a examiné les critères de McDonald 2010 et a recommandé des révisions.

Les critères 2017 de McDonald s'applique principalement aux patients présentant un SCI, définissent ce qui est nécessaire pour assurer la dissémination dans le temps et dans l'espace des lésions dans le système nerveux central et soulignent la nécessité de ne pas mieux expliquer la présentation. Les modifications suivantes ont été apportées [53] :

- En cas de SCI, la forme la plus précoce de la SEP, la mise en évidence de bandes oligoclonales à l'examen du LCR obtenu par ponction lombaire permet le diagnostic de SEP si les critères cliniques et d'imagerie médicale par IRM de dissémination spatiale sont présents et qu'aucun autre diagnostic valable ne peut être évoqué pour expliquer ces manifestations.
- La dissémination dans l'espace peut être démontrée par une ou plusieurs lésions hyper-intenses T2 caractéristiques de la SEP dans au moins deux des quatre zones du

SNC : régions périventriculaire, corticale, juxtacorticale et infratentorielle, et de la moelle épinière.

- Une dissémination temporelle peut être évoquée dans les situations suivantes : présence simultanée de lésions prenant ou pas le gadolinium à tout moment, ce compris en cas de SCI ou présence de nouvelles lésions, hyper intenses en T2 ou prenant le gadolinium, à l'IRM de suivi par rapport à l'IRM de départ indépendamment du timing de l'IRM initiale.

Tableau IV : Critères d'IRM pour la diffusion dans l'espace et le temps, critères de McDonald 2017 [54].

McDonald 2017	
La dissémination dans l'espace	<p>≥1 lésion dans chacun de ≥2 emplacements caractéristiques :</p> <p>Périventriculaire</p> <p>Juxtacorticale / Corticale</p> <p>Infratentorielle</p> <p>Toutes les lésions dans les régions symptomatiques incluses</p>
La dissémination dans le temps	<p>Une nouvelle lésion T2 sur l'IRM de suivi, peu importe le moment de l'examen de base</p> <p>Lésions concomitantes, renforcées ou non, symptomatiques ou asymptomatiques. Les lésions du nerf optique sont une exception</p>

2-Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est l'examen de choix dans le diagnostic de la SEP. Il constitue actuellement l'examen paraclinique le plus utile pour le diagnostic positif et différentiel de la SEP. L'IRM cérébrale, voire médullaire, réalisée pour le bilan étiologique d'une SEP, permet d'éliminer une pathologie morphologiquement repérable et peut montrer la dissémination temporospatiale des lésions inflammatoires du SNC.

Les résultats de l'IRM sont à interpréter en fonction des critères de Mc Donald, permettent ainsi d'identifier précisément une SEP, même dès une première poussée.

L'IRM est sensible au contenu en eau du parenchyme, ce qui permet de mettre en évidence les lésions œdémateuses, démyélinisées ou gliotiques sous la forme d'hypersignaux sur les

séquences pondérées en T2/FLAIR (fluid attenuated inversion recovery). Certaines lésions, surtout celles qui sont très démyélinisées très destructrices ou celles qui sont simplement très œdémateuses, apparaissent en hyposignal sur les séquences pondérées en T1.

Il existe plusieurs types de séquences et d'images IRM :

- Séquence T1 : Les lésions sont un peu plus foncées que la substance blanche, communément appelées lésions hypo intenses ou « trous noirs ». (La SG est grise, la SB est blanche, le LCS est noir, la graisse est blanche).
- Les séquences pondérées en T2/ FLAIR : Le contraste est inversé par rapport à la séquence T1 : Contrairement aux séquences pondérées en T1, les lésions sont hyper intenses, c'est à dire qu'elles apparaissent plus claires que la substance blanche. Ici la substance grise est plus claire que la substance blanche (la SG est blanche, la SB est grise, le LCS est blanc, la graisse est blanche).

Diagnostic des lésions :

- **L'imagerie pondérée T2** : le T2 permet d'estimer la charge lésionnelle. En séquence pondérée T2 (Spin Echo ou FLAIR), les lésions inflammatoires récentes de SEP apparaissent en hypersignal ce qui est attribué à la présence d'œdème vasogénique [55]. Les lésions aiguës et chroniques apparaissent comme des plages de signal hyper intense. Ces hypersignaux ne sont pas spécifiques d'un mécanisme pathologique et traduisent un ensemble d'inflammation, œdème, démyélinisation, perte axonale et gliose [56].
- **L'imagerie pondérée T1** : Les analyses post mortem ont rapporté une corrélation entre les hypointensités T1 (trous noirs) et la densité axonale [57]. Les zones en hyposignal modérées 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 hyposignaux persistants, dont le signal est proche de celui du liquide cérebrospinal appelés « trous noirs » traduisant une destruction tissulaire avec perte axonale permanente [58]. L'importance de l'hypointensité T1 serait donc un reflet de la destruction matricielle et de la perte axonale.

- **Imagerie pondérée T1 après injection de chélates de Gadolinium** : le gadolinium sur les lésions actives et récentes permettant de détecter des zones de rupture de la BHE secondaire à l'inflammation et ainsi de visualiser les lésions actives.

Après injection de gadolinium, on observe ainsi une coloration blanche et très intense de la lésion. Cette augmentation de contraste montre ainsi l'existence d'une rupture de la BHE et donc d'une activité inflammatoire évolutive ou « plaque active ». Certaines des lésions, les plus récentes sont donc rehaussées par le gadolinium tandis que les lésions plus anciennes ne le sont pas.

L'information obtenue est utile au stade diagnostique, en association aux données cliniques et de la ponction lombaire, pour remplir les critères de dissémination spatiale et temporelle [59]. Elle est également pronostique, permettant, au stade précoce de la maladie, d'identifier les patients à haut risque de confirmer une [60].

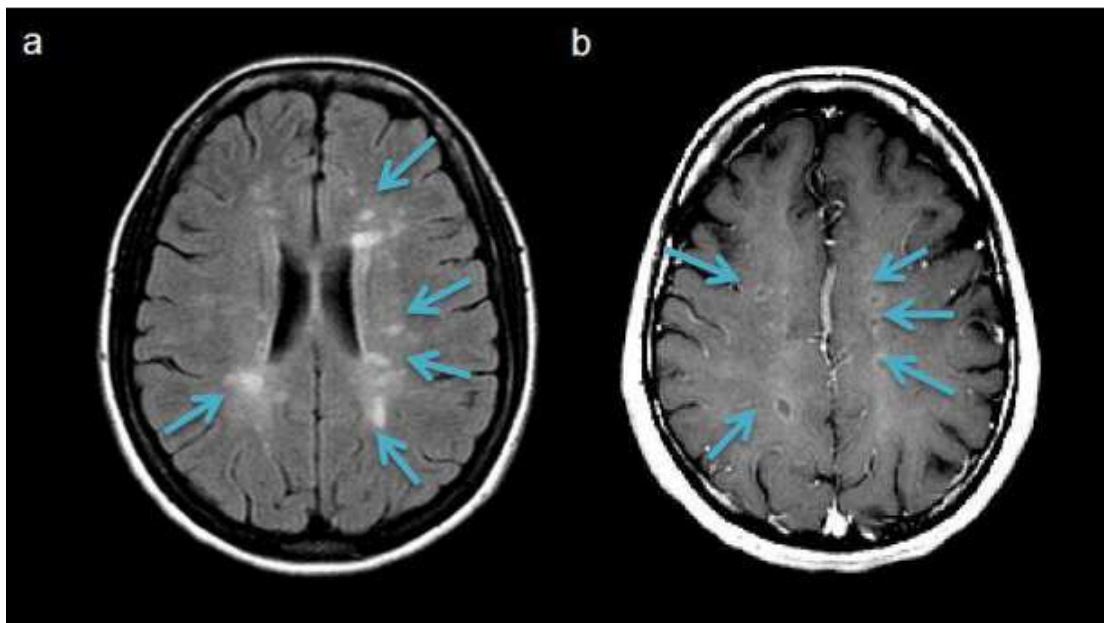


Figure 14 : IRM cérébrale en T2 (a) et T1-gadolinium (b) [61].

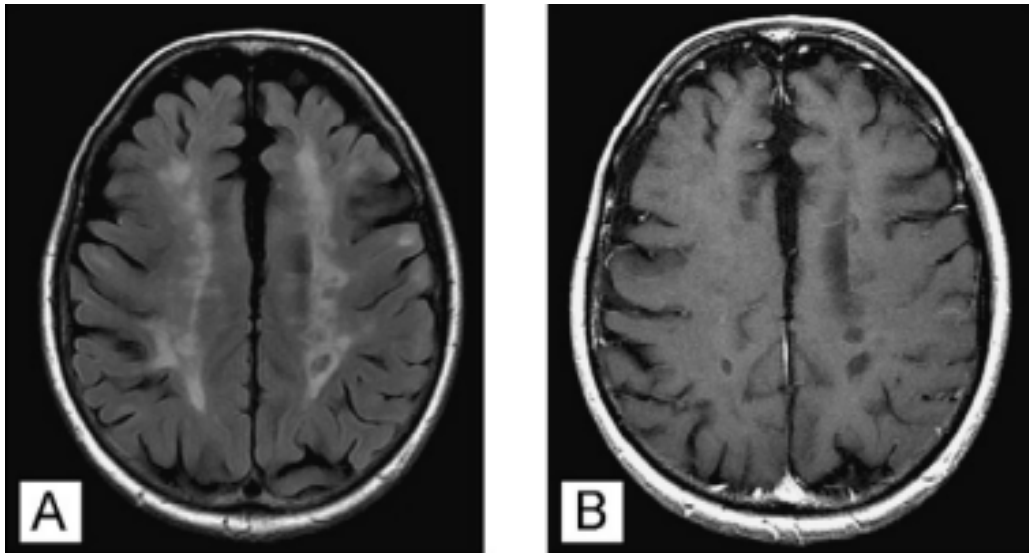


Figure 15 : IRM cérébrale en séquence pondérée FLAIR (A) et T1-gadolinium (B) [62].

L'IRM médullaire montre des lésions dans 74 % des formes certaines. Elle présente un intérêt diagnostique particulier lorsque l'IRM cérébrale est normale. Devant une symptomatologie clinique évocatrice, une IRM cérébrale normale ne doit pas faire éliminer l'éventualité d'une SEP, tant que la moelle épinière n'a pas été explorée. Ces lésions se situent plus fréquemment à l'étage cervical, s'étendent en hauteur sur moins de deux segments rachidiens et sont asymétriques sur les coupes axiales. Un élargissement médullaire segmentaire peut être noté en phase aiguë ainsi qu'une prise de contraste [63].

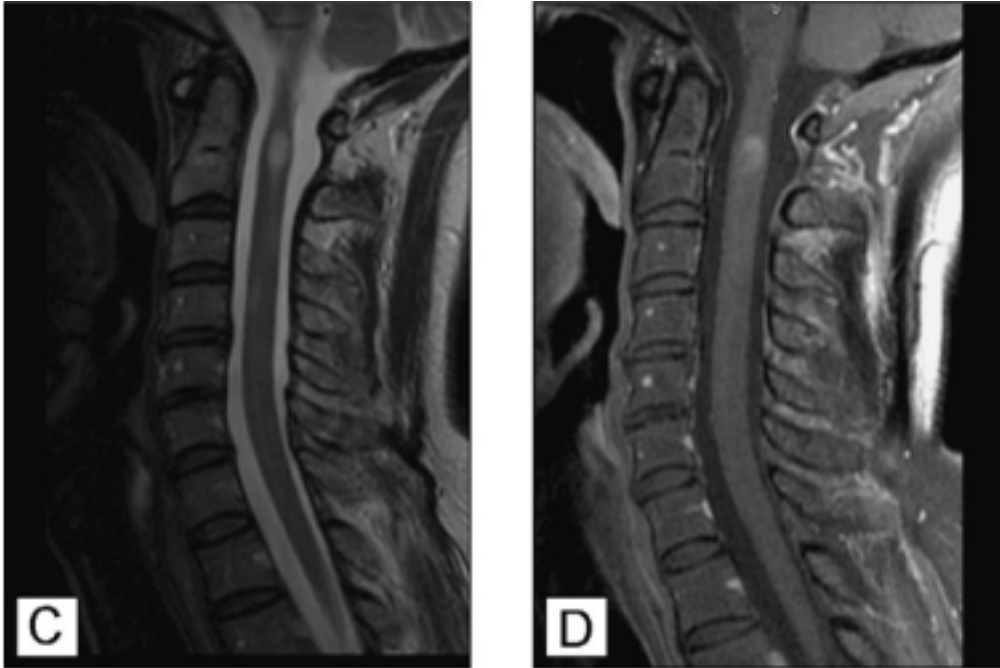


Figure 16 : IRM médullaire en séquence pondérée T2 (C) et T1 gadolinium (D) [62].

3-Autres examens complémentaires

3.1.Étude biologique du liquide céphalorachidien (LCR)

Permet de mettre en évidence l'inflammation au niveau du système nerveux central par ponction lombaire par la présence de bandes oligoclonales en immunofixation ou en iso-électrofocalisation.

L'apport de l'IRM au diagnostic de SEP ne doit pas faire négliger l'étude du LCR qui apporte deux types de renseignements essentiels au diagnostic de SEP : l'affirmation d'une réaction inflammatoire dans le SNC et l'élimination d'une autre cause.

Le diagnostic de réaction inflammatoire du SNC repose essentiellement sur la mise en évidence d'une distribution oligoclonale (DO) des immunoglobulines G (IgG) du LCR et d'une augmentation de l'index IgG, qui est cependant moins sensible (70 à 88 % versus 92-95%) et une hyperprotéinorachie modérée de l'ordre de 1g/L (valeur biologique de référence < 0,4g/L) [64].

Toutefois, ces anomalies ne sont pas spécifiques de la SEP, elles peuvent être retrouvées dans d'autres affections inflammatoires ou infectieuses du SNC [6]. Cependant, il aide à éliminer des diagnostics différentiels.

3.2.Électrophysiologie

Les potentiels évoqués sont des potentiels électriques recueillis après une brève stimulation spécifique. Ils sont caractérisés par une succession d'ondes dont la latence, la polarité et l'amplitude sont parfaitement identifiées en fonction de chaque type de stimulation.

Actuellement, peuvent être explorées les voies visuelles (PEV), auditives (PEA) au niveau du tronc cérébral, sensitives (PES) et motrices (PEM). Les PEV sont anormaux dans 80 % des cas de SEP certaines, les potentiels évoqués auditifs (PEA) dans 60 % des cas, les potentiels évoqués somesthésiques (PES) dans 75 % des cas et enfin, les PEM dans 90 % des cas. Leur atteinte signe une souffrance de la voie étudiée au sein du système nerveux central, pouvant permettre de mettre en évidence la dissémination spatiale. Les potentiels évoqués peuvent être perturbés alors que le patient est asymptomatique, il s'agit toujours de confirmer un retard ou une interruption de la transmission des influx nerveux au sein du système nerveux en rapport avec des lésions de la gaine de myéline. Ces techniques permettent ainsi de mettre en évidence des troubles de conduction avant même qu'ils ne provoquent de signes cliniques.

4- Diagnostic différentiel

Le diagnostic de SEP est défini à partir de la notion de dissémination temporospatiale. Les différents sets de critères diagnostiques proposés par Poser puis McDonald ont eu pour but de diminuer de plus en plus la durée écoulée entre les premiers symptômes et la confirmation du diagnostic, afin notamment de pouvoir proposer un traitement le plus tôt possible. Cependant, ces critères diagnostiques précisent toujours que le diagnostic de SEP ne doit être posé qu'en l'absence de meilleure explication, laissant au neurologue l'appréciation du degré de certitude qu'il doit apporter.

L'évaluation initiale du patient doit toujours inclure la recherche de "drapeaux rouges" cliniques ou radiologiques dont la présence doit faire évoquer un diagnostic différentiel et inciter à un bilan paraclinique plus approfondi. Ainsi, les « drapeaux rouges » de la SEP permettront au neurologue d'être le plus précis possible sans pour autant retarder le diagnostic

positif ni multiplier les examens inutiles. Ces drapeaux rouges sont résumés dans le tableau ci-dessous et sont de trois ordres, démographique, clinique et paraclinique.

Tableau V : Synthèse des principaux drapeaux rouges pour le diagnostic de SEP [65].

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

Une atteinte diffuse du SNC par poussées peut être en rapport avec certaines vasculites (lupus érythémateux disséminé, périartérite noueuse), une maladie de Behçet, une sarcoïdose ou une maladie de Gougerot Sjögren. Une atteinte localisée du SNC évoluant par poussées peut amener à évoquer le diagnostic de tumeurs cérébrales ou médullaires, de lymphome primitif du SNC, de malformations vasculaires médullaires et du tronc cérébral, d'affections cérébro-vasculaires. Une atteinte ischémique ou toxique peut être la cause d'une neuropathie optique récidivante.

À l'inverse, une atteinte progressive du SNC peut être en rapport avec une affection dégénérative (paraplégie spastique héréditaire), une sclérose combinée de moelle par carence en vitamine B12, une atteinte infectieuse (maladie de Lyme, neurosyphilis, ...) ou une affection métabolique héréditaire (adrénoleucodystrophie).

Certaines formes frontières doivent être dissociées de la SEP :

- L'encéphalomyélite aiguë disséminée correspond à une démyélinisation brutale faisant suite à une vaccination ou à une infection,
- La neuromyérite optique de Devic est caractérisée par l'association d'une neuropathie optique sévère le plus souvent bilatérale et d'une atteinte médullaire grave.

DEUXIÈME PARTIE :
TRAITEMENTS ACTUELS DE LA SEP

Malgré les progrès de la recherche sur la sclérose en plaques, il n'y pas à ce jour, de traitements curatifs. Cependant, il existe une prise en charge de la maladie, médicamenteuse ou non, qui permet d'améliorer le quotidien des personnes atteintes de sclérose en plaques.

Cette prise en charge doit être effectuée par une équipe pluridisciplinaire qui réunit des professionnels de santé du secteur médical et paramédical. Elle permet 3 types d'actions en fonction de l'objectif thérapeutique recherché :

- **Traitements de la poussée** : il s'agit généralement de corticothérapie. Ce traitement médicamenteux a pour but de diminuer l'intensité et la durée des symptômes en réduisant la durée de la réaction inflammatoire.
- **Traitements de fond de la maladie**, agissent sur l'évolution de la maladie en diminuant la fréquence des poussées et en retardant la progression du handicap. Ces traitements médicamenteux sont pris dès le début de la maladie et sur une période de plusieurs années. Ils sont principalement destinés aux formes rémittentes ou secondairement progressives avec poussées surajoutées. Ils sont soit sous formes d'injectables soit sous formes de comprimés.
- **Traitements symptomatiques** pour atténuer les symptômes associés à la maladie (douleur, spasticité, fatigue, dépression, troubles urinaires ou sexuels, faiblesse musculaire, troubles cognitifs...). Ces traitements ont pour objectifs de réduire la gêne quotidienne et d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de SEP. La prise en charge de ces symptômes peut être médicamenteuse ou paraclinique (kinésithérapie, orthophonie, psychothérapie, ...).

I-TRAITEMENTS DES POUSSÉES

Les symptômes observés lors des poussées sont dus à un phénomène inflammatoire aigu. Si les troubles sont légers et entraînent une gêne minime, le traitement ne sera pas forcément nécessaire. Un traitement par corticoïde est possible si la poussée est longue et invalidante. Celui-ci vise à limiter l'intensité et la durée de la poussée et par conséquent une récupération plus rapide et une diminution de la durée du handicap lié à la poussée.

1-La corticothérapie

La corticothérapie à forte dose par voie intraveineuse présentait le traitement de référence jusqu'en 2015 des poussées de SEP. Il repose sur l'administration de méthylprednisolone à la dose de 1 g en perfusion lente par jour pendant 3 à 5 jours de suite.

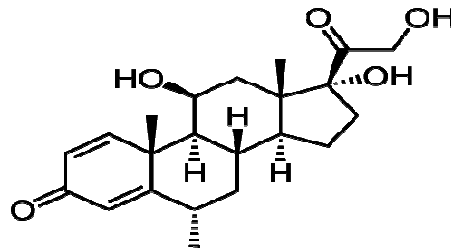


Figure 17 : Structure chimique de la Méthylprednisolone [66].

Cependant, cette pratique est basée sur des études qui, menées entre les années 1970 et 2000, souffrent de limites méthodologiques. Peu d'études étaient randomisées et comportaient un authentique bras placebo IV et une évaluation en aveugle, les schémas d'administration étaient très variés, le délai entre le début de la poussée et le traitement par corticoïdes était variable allant au-delà d'un mois, les critères d'évaluation de la récupération étaient différents et enfin les effectifs souvent faibles [67].

- **Etudes et efficacité**

Il a été montré que la méthylprednisolone (MP) à dose usuelle non seulement n'avait aucun impact sur la récupération des poussées mais en plus avait tendance à favoriser les récurrences. Cependant, deux autres études ont montré que la MP orale à forte dose entraînait une accélération de la récupération précoce des poussées.

Dans une revue Cochrane publiée en 2012, les auteurs ont repéré plusieurs études randomisées contrôlées, les plus récentes ont montré qu'il n'y avait pas de différence entre les deux modes d'administration sur des critères IRM et cliniques d'évaluation ou sur des critères pharmacodynamiques. Au total, 215 patients étaient inclus dans la méta-analyse dont les résultats montraient l'absence de différence significative entre les deux voies d'administration. Cependant, les auteurs insistaient sur d'importantes limitations méthodologiques et concluaient à la nécessité de confirmer l'hypothèse par des études à plus large échelle avec une puissance suffisante.

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

Elle répond aux recommandations émanant de la revue Cochrane puisqu'elle est la première étude randomisée contrôlée en double insu, suffisamment puissante, utilisant une méthode statistique appropriée, des doses similaires dans les deux groupes, dans l'indication de poussées ayant débuté depuis moins de 2 semaines : Elle inclut 200 patients ayant une SEP rémittente suivis pendant 6 mois, tous les patients recevaient une perfusion et absorbaient 10 gélules en début de perfusion. Le critère majeur de l'étude était la proportion de patients améliorés d'au moins 1 point sur le système fonctionnel le plus touché, 28 jours après le début du traitement. Les résultats de cette étude sont les suivants :

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

- Economies significatives en termes de coûts pour la corticothérapie orale (pas d'hospitalisation ni recours aux professionnels et au matériel nécessaires pour les perfusions à domicile).

Cependant, la simplification du traitement des poussées de SEP, ne doit pas conduire à banaliser le diagnostic de poussée pour plusieurs raisons : les corticoïdes ne sont pas dénués d'effets indésirables (Tableau VI) et leur indication doit donc être validée par un neurologue qui jugera selon les caractéristiques de la poussée, si elle justifie un traitement par corticoïdes[67].

Tableau VI: COPOUSEP : EI rapportés par les patients dans les 24 heures suivant chaque administration de MP (1g) et jusqu'à j28 [68].

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

Les chiffres sont exprimés en effectifs (%) dans la population en intention de traiter. EI : effets indésirables.

2.Plasmaphérèse

Les échanges plasmatiques sont les traitements les plus utilisés par les centres spécialisés en cas de poussée réfractaire invalidante malgré un traitement corticoïde bien conduit. Il s'agit d'une méthode de purification sanguine extracorporelle qui permet de soustraire des macromolécules nocives.

Le plasma retiré est ensuite remplacé par de l'albumine ou du plasma frais : Le protocole comprend le plus souvent cinq à six cycles : habituellement 1,3 fois la masse de plasma sanguin (formule de calcul ajustée sur le poids et le sexe), soit le plus communément deux à trois litres par échange, réalisés un jour sur deux afin de permettre la reconstitution des facteurs sanguins et plus particulièrement du fibrinogène. On obtient après cinq à six échanges plasmatiques un état d'équilibre avec une élimination de plus des deux tiers des principaux composants plasmatiques : immunoglobulines mais également complément, cytokines avec un effet indirect qui a également été montré sur l'équilibre TH1/TH2, les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes NK [69].

II-TRAITEMENTS DE FOND

Le nombre de traitements disponibles augmente régulièrement depuis une dizaine d'années. A la fin des années 1990, le neurologue avait à disposition les interférons bêta (IFN β) et l'acétate de glatiramère. Leur efficacité était globalement comparable. Cet arsenal s'est étoffé au début des années 2000, avec le natalizumab (Tysabri®) suivi par le fingolimod (Gilenya®) puis le teriflunomide (Aubagio®) et le diméthylfumarate (Tecfidéra®).

Ces derniers traitements ont largement étendu le concept « d'escalade thérapeutique ». Il existe donc des traitements de première intention (Interférons-bêta, acétate de glatiramère, teriflunomide et le diméthylfumarate) et des traitements de 2^{ème} et 3^{ème} intention (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab et mitoxantrone). Le recours à ces derniers s'envisage en cas d'inefficacité des traitements de première intention malgré une prise régulière et prolongée ou d'emblée, en cas de pathologie agressive avec progression du handicap et activité IRM.

1-Les traitements de première ligne

Les traitements de fond spécifiquement prescrits aux patients ayant une SEP en première intention, sont pour la plupart de la famille des immunomodulateurs par voie injectable :

interférons bêta et acétate de glatiramère et depuis 2015, l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de la SEP compte deux nouveaux traitements de fond administré par voie orale : le tériflunomide et le diméthylfumarate.

1.1. Interférons-bêta

Les interférons sont des petites protéines présentes naturellement dans le corps humain. Elles sont produites par les cellules du système immunitaire pour défendre l'organisme des infections virales et réguler la réponse immunitaire.

Il en existe trois types : les interférons alpha, bêta et gamma. L'interféron gamma exerce une action modulatrice sur le système immunitaire alors que les interférons alpha et bêta empêchent la multiplication des agents infectieux ou étrangers comme les virus. Tous les interférons jouent un rôle dans les mécanismes naturels de défense du système immunitaire.

1.1.1. IFN-bêta-1a et IFN-bêta-1b

Les IFN sont une famille de cytokines découverte en 1957 par Isaac et Lindenman [70]. L'IFN bêta-1b a été le premier traitement qui modifie la maladie, commercialisé en 1993 aux États-Unis puis en 1996 en Europe. Les techniques de recombinaison génétique ont permis d'obtenir deux types d'IFN bêta recombinants :

- **IFN-bêta-1a** qui est un IFN recombinant, glycosylé, produit par des cellules d'ovaires de hamster chinois, il est identique à l'IFN-bêta humain.

Deux IFN-bêta-1a sont commercialisés : Avonex® (1997), s'administre lui par voie intramusculaire (IM) à la dose de 30 µg, de façon hebdomadaire et Rebif® (1998), s'injecte à la dose de 22 ou 44 µg, trois fois par semaine par voie sous-cutanée (SC) [71].

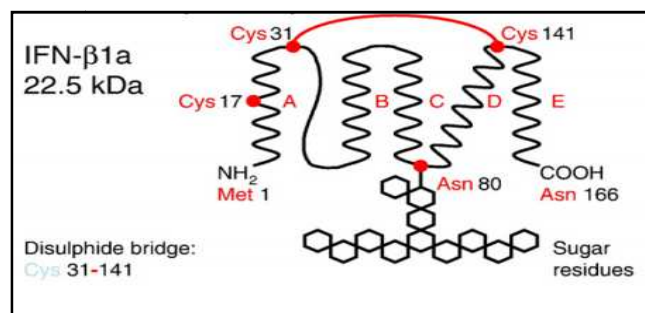


Figure 18 : Structure de l'interféron β1a [72].

- **IFN- β 1b** est un IFN recombinant, non glycosylé, produit par *Escherichia coli*. Il est commercialisé sous deux noms : Betaferon® (1995) et Extavia® (2008). Il s'administre à la dose de 250 μ g par voie SC un jour sur deux [71].

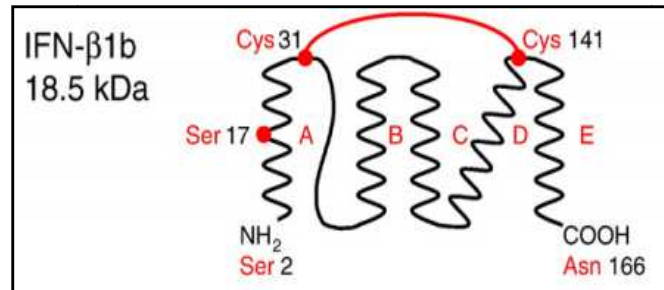


Figure 19 : Structure de l'interféron β 1b [72].

- **Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action des IFN- β est commun mais il n'est pas complètement connu. Ces traitements immunomodulateurs inhibent la présentation de l'antigène, induisent une diminution de production par les lymphocytes T et leur activation inhibent la production de cytokines TH-1 pro-inflammatoires, activent la sécrétion de cytokines TH-2 anti-inflammatoires et/ou inhibent le passage de lymphocytes auto-réactifs dans le SNC en modifiant la perméabilité de la BHE [73].

Indications

Les IFN- β sont indiqués pour le traitement des SCI, les formes rémittentes de SEP et en Europe, l'IFN- β -1b est en plus indiqué pour les formes secondairement progressives avec poussées surajoutées [74].

Tableau VII: Différentes indications des bêta-interférons [75].

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

- **Etudes et efficacité clinique**

Plusieurs études multicentriques de niveau de preuve fort ont démontré une efficacité des IFN-bêta commercialisés sur la fréquence des poussées (diminution d'environ 30 %) et la progression des lésions IRM. Les études sur l'IFN-bêta dans les SCI révèlent un effet bénéfique en termes de conversion en SEP et de progression du handicap [76].

Au cours du traitement, un pourcentage variable de patients développe des anticorps (AC) neutralisants. La probabilité cumulative de produire de tels AC neutralisants serait supérieure sous Betaferon® et Rebif®, que sous Avonex®. Ces AC peuvent diminuer l'efficacité du traitement. Une séronégativité survient néanmoins chez un tiers des patients, et bien plus fréquemment sous Betaferon® que sous Rebif®. Enfin, les patients qui ne développent pas d'AC neutralisants au bout de 24 mois de traitement, ont peu de risque d'en développer plus tard [71].

- **Effets indésirables et précautions particulières [77]:**

- Syndrome pseudogrippal : est le plus fréquent des effets secondaires. Il associe fièvre, céphalées, frissons, courbatures et insomnie.

Ce tableau peut durer de quelques heures à plusieurs jours après les injections. Son intensité diminue avec la poursuite du traitement et disparaît généralement dans les trois premiers mois de traitement. Il peut être prévenu en administrant un anti-inflammatoire oral (ibuprofène) ou du paracétamol.

- Réactions au site d'injection : les réactions locales vont de la simple rougeur à la nécrose cutanée. Elles surviennent surtout avec les formes injectées par voie sous-cutanée. Les injections par voie intramusculaire favorisent surtout la formation d'abcès.

Leur prévention repose sur une attention particulière à la technique d'injection. Après injection, la réalisation de massages, l'application de froid et l'interdiction d'exposition excessive au soleil permettent de prévenir ces complications.

- Toxicité hépatique : la cytolysé hépatique est la complication biologique la plus fréquente. Elle serait plus fréquente avec le Betaferon® puis le Rebif®, pour être un peu plus rare avec l'Avonex®.

Le risque de survenue de cet événement justifie une surveillance mensuelle pendant trois mois puis semestrielle des transaminases. Si l'élévation est supérieure à cinq fois la normale, le traitement doit être stoppé.

- Altération de la formule sanguine : la survenue de leucopénie ou de thrombopénie n'est pas rare.

La conduite à tenir devant ses perturbations biologiques dépend de leur gravité.

- Les dysfonctions thyroïdiennes ne s'accompagneraient que très rarement de signes cliniques et seraient le plus souvent régressives. De façon exceptionnelle, une hypothyroïdie clinique ou une hyperthyroïdie peut survenir.
- Le lien entre dépression et IFN-bêta reste débattu. Il est préférable d'éviter l'utilisation d'IFN-bêta chez les patients avec dépression non équilibrée. Il convient d'être attentif aux changements d'humeur sous IFN-bêta qui peuvent nécessiter un traitement.

Ils sont contre-indiqués en cas de crises d'épilepsies ou de dépression sévère non traitées, grossesse et allaitement [78].

Les traitements à l'IFN-bêta sont approuvés depuis plus de 20 ans pour le traitement de la SEP en rechute et sont considérés comme sûrs et efficaces. Cependant, en tant que petites protéines, ils sont rapidement éliminés par les reins ou sont dégradés et doivent donc être pris souvent, une fois par semaine à tous les deux jours. La nécessité d'une administration fréquente peut constituer un obstacle au traitement de la sclérose en plaques et, associée aux événements indésirables liés à l'injection, elle peut affecter négativement l'adhérence.

1.1.2. Interféron pégylé (Plegridy®)

Depuis décembre 2015, un Peginterféron bêta-1a est disponible : Plegridy®. Il s'agit du premier interféron bêta-1a sous forme pégylée. Ce médicament contient une substance, obtenue par biotechnologie, proche de l'interféron bêta naturel humain.

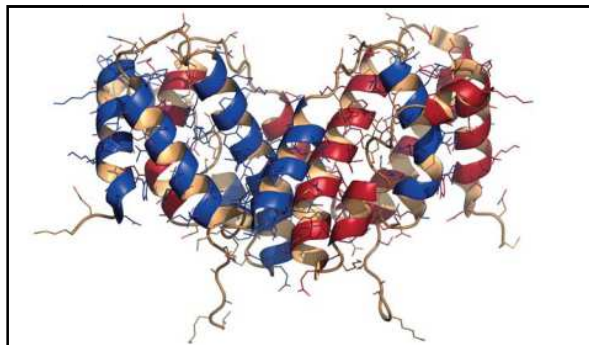


Figure 20 : Structure de l'interféron pégylé [79].

La pégylation est un procédé qui consiste à attacher des chaînes de polyéthylène glycol à des molécules biologiquement actives telles que les interférons. Cela permet d'augmenter leur demi-vie dans l'organisme et donc de réduire la fréquence des injections.

- **Indications et posologie**

Il est utilisé chez l'adulte dans le traitement des formes récurrentes rémittentes de SEP. La posologie recommandée du Plegridy® est d'une injection sous-cutanée de 125 µg administrée toutes les 2 semaines (2 injections par mois).

- **Etudes et efficacité**

L'efficacité et la sécurité de Plegridy® ont été évaluées versus placebo après un an dans l'étude clinique randomisée en double aveugle d'une durée de 2 ans réalisée chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (étude ADVANCE), Le critère d'évaluation principal était le taux annualisé de poussées sur 1 an. Cette étude a permis de donner les résultats suivants [80] :

- Diminution significative du nombre de poussées par rapport au placebo.
- Réduction relative à 1 an de 36 % du taux annualisé de poussées et de 38 % de la progression du handicap des patients.
- Diminution de 66 % des nouvelles lésions actives à l'IRM cérébrale.
- L'incidence des anticorps neutralisants du Plegridy® s'élevait à moins de 1 pour cent.
- Les doses ont été bien supportées, sans effets secondaires significatifs. Une rougeur locale aux endroits d'injections et des symptômes grippaux ont été rapportés mais n'étant pas plus intense qu'avec l'interféron classique.

- **Contre indications et effets indésirables**

Les contre indications décrites sur la pharmacopée sont :

- Hypersensibilité à l'interféron ou à un des excipients de la spécialité.
- Dépression grave, idées suicidaires.
- Initiation du traitement pendant la grossesse.

Les effets secondaires sont ceux observés habituellement avec les interférons classiques: syndromes pseudo-grippaux en début de traitement, douleur modérée au site d'injection, réactions cutanées possible au site d'injection, une leucopénie et une augmentation des enzymes hépatiques.

D'où nécessité de la surveillance biologique (bilan sanguin avec numération de la formule sanguine et plaquettes, bilan hépatique (ASAT et ALAT)).

1.2-Acétate de glatiramère (Copaxone®)

L'acétate de glatiramère commercialisé sous le nom de Copaxone®, est un mélange lyophilisé stérile de polypeptides synthétiques renfermant quatre acides aminés naturels : l'acide L-glutamique, la L-alanine, la L-tyrosine et la L-lysine. C'est une molécule protéique de synthèse dont la composition est analogue à un composant de la myéline.

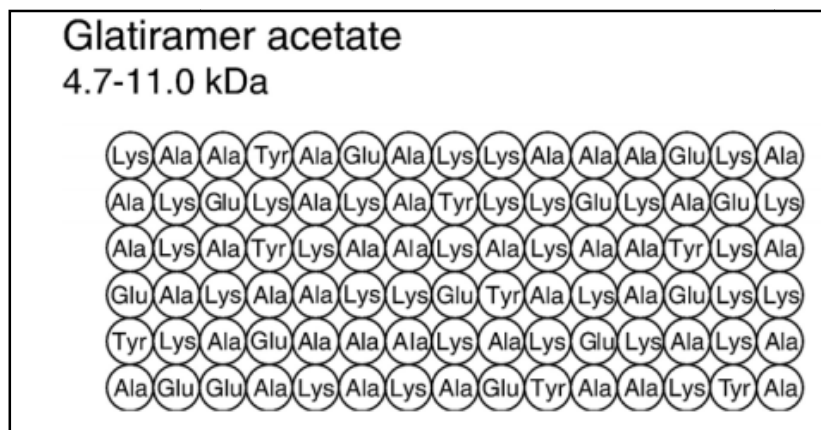


Figure 21 : Structure de l'Acétate de glatiramère [72].

- **Indications et posologie**

Copaxone® s'administre à la dose de 20 mg par jour en SC [71], Il est indiqué dans les formes rémittentes de SEP et pour les SCI. Il a obtenu l'AMM en 2002.

En fin avril 2017 : Copaxone® à la dose de 40 mg est disponible, il est administré trois fois par semaine en SC.

Actuellement, il n'y a pas de données démontrant l'intérêt de l'acétate de glatiramère chez les patients atteints de SEP de forme d'emblée, ou secondairement progressive.

- **Mécanisme d'action**

Son mécanisme d'action est complexe. L'AG se lie au complexe d'histocompatibilité, interfère avec le processus de présentation de l'antigène CPA (cellule présentatrice d'antigène) et avec l'activation des LT spécifiques dirigés contre la protéine basique de la myéline. Il induit un shift LTh1 vers LTh2, favorise la migration de LT spécifiques dans le SNC et aurait des propriétés neuroprotectrices par l'activation de facteurs neurotrophique [81].

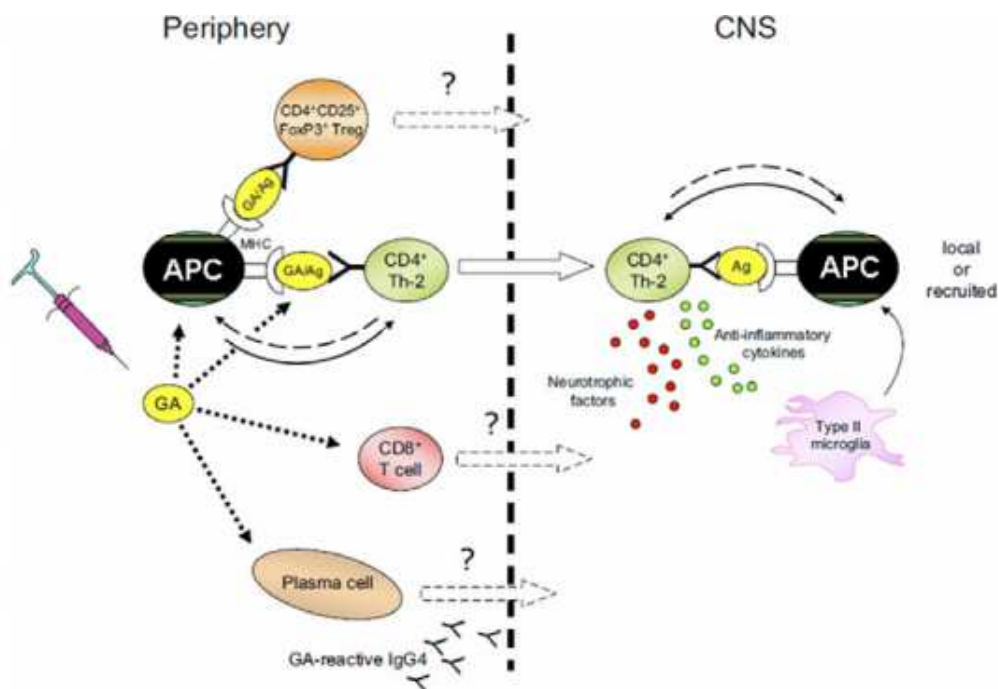


Figure 22 : Mécanismes d'action de l'acétate de glatiramère [82].

- **Etudes et efficacité**

L'étude GALA (Glatiramer Acetate Low-frequency Administration) qui est une étude pivot de phase III, dont l'objectif a été d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'AG, administré à raison de trois doses hebdomadaires de 40 mg sur une période de 12 mois.

Les résultats de l'étude ont démontré que le traitement par l'AG, administré à une dose de 40 mg trois fois par semaine, a permis de réduire de 34 % le nombre de poussées sur une période de 12 mois, comparativement à ce qui a été observé chez les personnes ayant reçu le placebo. Les chercheurs ont également signalé une baisse de 44,8 % de l'activité de la maladie, mesurée par l'IRM chez les patients traités.

La comparaison entre IFN-bêta et AG dans deux essais thérapeutiques, BEYOND (IFN-bêta-1b versus glatiramère acétate) et REGARD (IFN-bêta-1a sous-cutané versus acétate de glatiramère) ne révèle aucune différence pour la réduction du nombre de poussées, les lésions IRM ou la progression du handicap (EDSS) [83].

- **Effets indésirables**

Les effets secondaires de l'AG consistent essentiellement en des réactions au site d'injection et en des réactions systémiques postinjections immédiates avec impression d'oppression thoracique.

Cependant, des efforts sont réalisés pour minimiser la contrainte des traitements injectables avec l'arrivée d'un IFN-bêta-1a pégylé en IM une fois tous les 15 jours et d'acétate de glatiramère à 40 mg trois fois par semaine en SC.

1.3. Teriflunomide (Aubagio®)

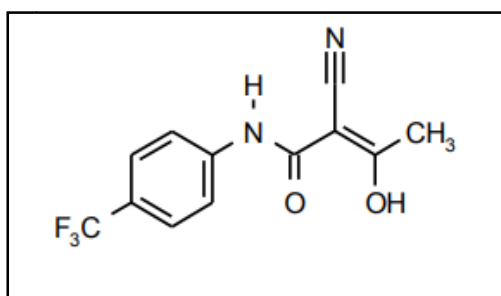


Figure 23 : Formule chimique de tériflunomide [84].

Le tériflunomide est un dérivé du léflunomide (Arava®) utilisé depuis plus de 10 ans dans la polyarthrite rhumatoïde, c'est un immunomodulateur doté de propriétés anti-inflammatoires. En 2013, il a reçu l'AMM pour le traitement des formes rémittentes de SEP et est commercialisé sous le nom d'Aubagio®.

Aubagio® se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé de 14 mg à prendre une fois par jour.

- **Mécanisme d'action**

Ce médicament est un agent immunomodulateur sélectif aux propriétés anti-inflammatoires. Il a une action immunosuppressive sélective en inhibant de manière réversible une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine, la dihydro-orotate déhydrogénase (DHO-DH). Ainsi, le tériflunomide diminue l'activation et la prolifération des lymphocytes qui ont besoin de huit fois plus de pyrimidine pour se multiplier que les lymphocytes au repos.

- **Etudes et efficacité**

Dès 2006, sont publiés les résultats d'une première étude de phase II, pour évaluer l'efficacité et la tolérance du tériflunomide par rapport au placebo au cours de la SEP RR. Cet essai était jugé sur des critères d'IRM cérébrale réalisée toutes les 6 semaines pendant neuf mois, et sur l'évolution clinique. La dose de 14 mg/ jour réduisait le nombre de poussées et l'augmentation des séquelles par rapport au placebo et est très active sur toutes les anomalies IRM [85].

Entre 2004 et 2008, l'étude TEMSO (TERiflunomide Multiple Sclerosis Oral) réunissait 1 086 patients adultes de 127 centres dans 21 pays pour un essai en double aveugle contre placebo [86]. Les résultats de cette étude ont montré une réduction significative du taux annualisé de poussées de 37 % par rapport au placebo ainsi que les lésions visibles en IRM (Tableau VIII).

L'étude TOWER (Teriflunomide Oral in people With relapsing multiple sclerosis) qui est une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo et menée auprès de patients atteints de SEP RR, a évalué l'efficacité et la sécurité du tériflunomide. Au total, 1.165 patients ont participé à l'étude qui s'étalait sur une période de 48 semaines au minimum. Les résultats de l'étude communiqués en 2012 sont les suivants (Tableau VIII) :

- Réduction du TAP de 32 % par rapport au placebo.
- Réduction relative de 33 % du risque de progression du handicap, mesurée par l'échelle EDSS a été observée et confirmée après 3 mois chez les patients traités par tériflunomide à 14 mg.

Enfin, une toute dernière étude nommée TENERE (TERifluNomidE and REbif) comparant la supériorité du tériflunomide à l'interféron-bêta-1a n'a pas retrouvé de différence sur le critère de jugement principal qui combinait la survenue d'une nouvelle poussée ou le délai de survenue, de l'échec au traitement [87].

- **Effets indésirables et contre-indications**

Les effets secondaires attendus à l'introduction du traitement sont rares. Ils sont à la fois cliniques et biologiques [88] :

- Sur le plan clinique, des troubles digestifs ont été observés dans 15 à 20 % des cas. Ils sont le plus souvent réversibles sans arrêt de traitement. Une très discrète élévation de

la pression artérielle et une diminution de la densité capillaire ont également été rapportés.

- Les effets biologiques sont peu fréquents et réversibles, justifiant simplement une surveillance régulière des transaminases et de la numération formule sanguine.

Seront exclues les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, d'infection active, de diminution des globules sanguins ou des défenses immunitaires ; de même, la femme enceinte ou qui allaite sera exclue et une contraception fiable sera mise en place pendant tout le traitement à cause du risque tératogène ; le risque est faible pour la fécondité d'un homme traité [88].

L'élimination du produit est extrêmement lente (jusqu'à deux ans) et doit être accélérée en cas de besoin par l'administration durant 11 jours de charbon activé de cholestyramine, Questran® pour faire baisser le taux sanguin de teriflunomide à une concentration plasmatique inférieure à 0,02 mg/ litre permettant par exemple une grossesse sans risque ou un relai par un autre immunosuppresseur alors qu'aucun intervalle n'est nécessaire lors d'un changement de traitement en interféron bêta ou acétate de glatiramère ou vice versa.

- **Surveillance**

De la pression artérielle, bilan hépatique avant la mise en route du traitement puis tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois, NFS (numération formule sanguine) et plaquettes en fonction des signes et symptômes cliniques. En cas de réactions cutanées sévères confirmées, l'arrêt du traitement par teriflunomide et une élimination accélérée du médicament doivent être pratiqués.

1.4. Diméthyle fumarate (Tecfidera®)

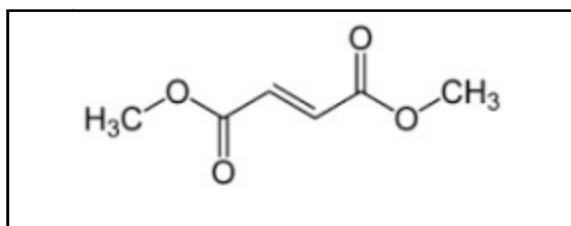


Figure 24 : Formule chimique du DMF [89].

Le DMF est un ester de l'acide fumarique utilisé en traitement du psoriasis. Il est commercialisé sous le nom de Tecfidera® en 2014, à la dose de 120 mg et 240 mg sous forme de gélules gastrorésistantes dans le traitement des patients adultes atteints de SEP RR..

La dose initiale est de 120 mg deux fois par jour. Après 7 jours de traitement, la dose sera augmentée pour atteindre la dose recommandée de 240 mg deux fois par jour.

- **Mécanisme d'action :**

Activation de la voie Nrf-2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2) qui aurait un rôle anti-inflammatoire et augmenterait l'action de certains gènes antioxydants. Il permettrait une diminution de la sécrétion des cytokines et de l'expression des molécules d'adhésion des cellules effectrices du système immunitaire.

- **Etudes et efficacité**

Dans deux études, DEFINE [90] et CONFIRM [91], études multicentriques, de phase III, en double aveugle versus placebo, Tecfidera® a démontré son efficacité sur la réduction du taux annualisé de poussées (53% et 44%) et sur l'apparition de nouvelles lésions en IRM ainsi que du nombre de lésions actives captant le produit de contraste. En revanche, l'efficacité sur la progression du handicap n'a été démontrée que dans l'étude DEFINE (Tableau VIII).

- **Effets indésirables et contre indications**

Les principaux effets secondaires du produit comprennent des symptômes gastro-intestinaux et des bouffées vasomotrices, survenant surtout à l'introduction du traitement. Une titration (habituellement une semaine à 120 mg x 2/j), la prise pendant les repas et l'association de traitements symptomatiques, si nécessaire, permet généralement la poursuite du traitement [88].

Par ailleurs, quelques rares cas de LEMP (leuco-encéphalopathie multifocale progressive) ont été observés sous diméthylfumarate dans un contexte de lymphopénie sévère et prolongée. L'arrêt du traitement est impératif en cas de suspicion de LEMP.

Tecfidera® n'a pas d'effet tératogène démontré. Cependant, comme pour tout nouveau produit, la prudence s'impose et il est recommandé que les femmes aient une contraception efficace avant de débiter le traitement. La poursuite du traitement en cas de grossesse doit être discutée au cas par cas en fonction de la balance bénéfique/risque [88].

- **Surveillance**

Tecfidera® pouvant diminuer le taux de lymphocytes de 30%, la réalisation d'un hémogramme est recommandée à l'instauration du traitement puis tous les 6 à 12 mois et en présence de signes cliniques.

Il est également recommandé d'évaluer la fonction rénale (créatinine, urémie et analyse d'urines notamment), ainsi que la fonction hépatique (ALAT et ASAT notamment) : avant d'instaurer le traitement, après 3 et 6 mois de traitement puis tous les 6 à 12 mois et en présence de signes cliniques.

Tableau VIII : Efficacité et tolérance des nouveaux traitements ayant l'AMM dans la SEP rémittente [83].

Nom du produit	Posologie	Réduction relative du TAP	Réduction relative de l'aggravation du handicap (EDSS)	Réduction relative de l'activité en IRM*	EI communs	EI graves
Tériflunomide						
Études :	14mg/j					
TEMSO, n = 1 086 ;	per os	37 et	30% et	69 %, non évalué	Diarrhée, affinement du cheveu, rash cutané	Aucun
TOWER, n = 1 165		32 %	33 %			
Diméthyl fumarate						
Études :	240mg					
DEFINE, n = 1 237 ;	2 fois/j	53 % et	38%	85 %	Flush, gastro-intestinaux	LEMP
CONFIRM, n = 1430	per os	44 %	21 %	71 %		

LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive ; TAP : taux annualisé de poussées ; *élargissement/nouvelles lésions T2 ou prise de contraste des lésions T1 après injection de gadolinium.

2-Les traitements de deuxième ligne

2.1. Natalizumab (Tysabri®)

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre un récepteur exprimé à la surface des lymphocytes activés et des monocytes.

- **Indications et posologie**

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

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

Tysabri® est un médicament à usage hospitalier administré sous forme d'une perfusion IV de 300 mg en 1 heure, suivie d'une heure d'observation. Cette perfusion est à renouveler toutes les 4 semaines.

- **Mécanisme d'action :**

L'intégrine $\alpha 4\beta 1$ est exprimé à la surface des lymphocytes et des monocytes, elle se lie à son ligand VCAM-1 exprimé à la surface des cellules endothéliales de la BHE pour assurer la migration des cellules dans le parenchyme cérébral. Le natalizumab va agir comme un inhibiteur de la sous unité $\alpha 4$ de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ qui est présente à la surface des lymphocytes activés et des monocytes et va donc bloquer l'interaction intégrine $\alpha 4\beta 1$ / VCAM-1, ce qui va limiter la migration des cellules immunitaires à travers la BHE et par conséquent, diminuer le risque de réactions auto-immunes au sein du LCR.

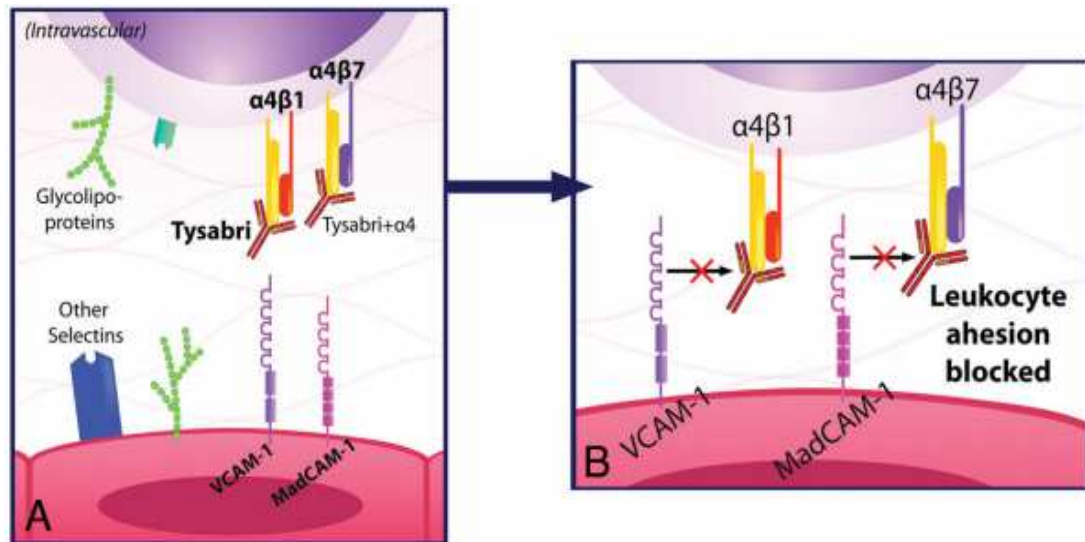


Figure 25 : Mécanisme d'action du Natalizumab [92].

A : le natalizumab bloque l'adhérence des leucocytes aux cellules endothéliales en bloquant l'interaction de la sous-unité $\alpha 4$ de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ avec VCAM-1 et avec MAdCAM-1. **B** : Cela empêche les leucocytes autoréactifs de sortir des vaisseaux sanguins et d'entrer dans les organes cibles pour provoquer une inflammation.

- **Etudes et efficacité**

L'étude de phase III AFFIRM a comparé le natalizumab au placebo pendant deux ans sur une cohorte de 942 patients. Dans cet essai contre placebo, les résultats sont les suivants [93]:

- Le TAP à deux ans était diminué de 68 % dans le groupe traité (Figure 26).
- La progression du handicap était réduite de 42 % avec un score EDSS maintenu à 3 mois et de 54 % avec un EDSS maintenu à 6mois.
- Les critères secondaires d'imagerie corroboraient ces résultats avec une réduction de 92 % du nombre de lésions Gd+ à deux ans et de 83 % du nombre de lésions T2 nouvelles ou en expansion (Figure 27).

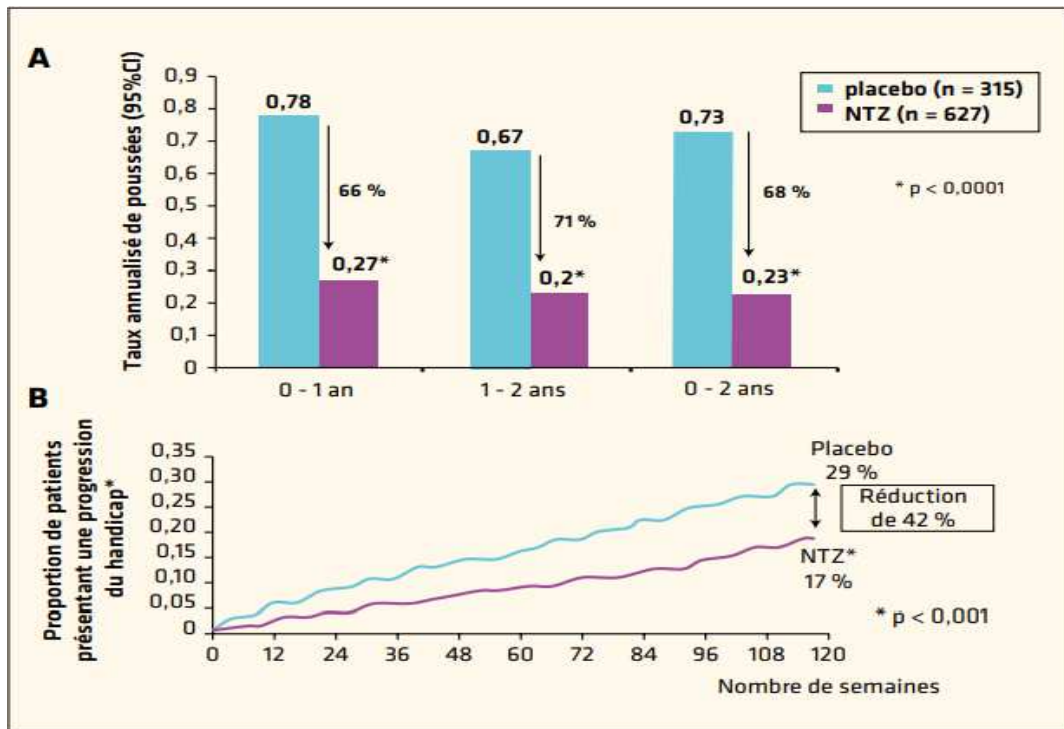


Figure 26 : Résultats à 2 ans de l'étude AFFIRM pour les critères cliniques primaires.

A : taux annualisé de poussées. B : progression du handicap [93].

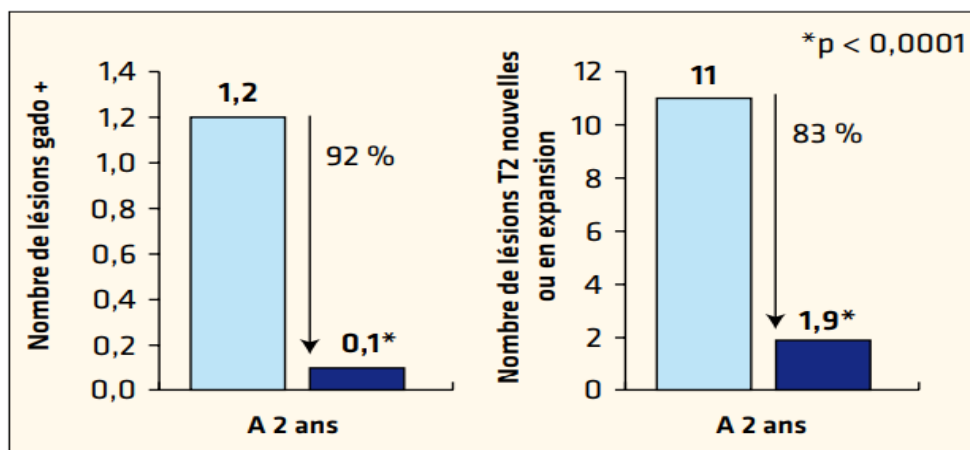


Figure 27 : Résultats à 2 ans de l'étude AFFIRM pour les critères secondaires d'imagerie [93].

L'ampleur de l'efficacité clinique à 2 ans semble encore plus marquée dans le sous-groupe des patients naïfs de traitements, avec plus de 2 poussées dans l'année précédant et une IRM présentant plus de 1 lésion Gd+. En comparaison des patients ayant reçu le placebo, le groupe traité a présenté une diminution de 81 % du TAP, et de 53 % du risque de progression du

handicap pour un score EDSS maintenu à 3 mois (64 % pour un EDSS maintenu à 6 mois) [94].

Par ailleurs l'analyse post hoc des données de l'étude AFFIRM a fait apparaître pour la première fois la notion de maladie non active, définie par l'absence d'évolution clinique (ni poussée, ni progression du handicap) et IRM (ni lésions Gd+, ni nouvelle lésion T2). A 2 ans (Figure 28), il existait dans le groupe NTZ 5 fois plus de patients libres de toutes activités de la maladie (7 % dans le groupe placebo versus 37 % dans le groupe NTZ) [95].

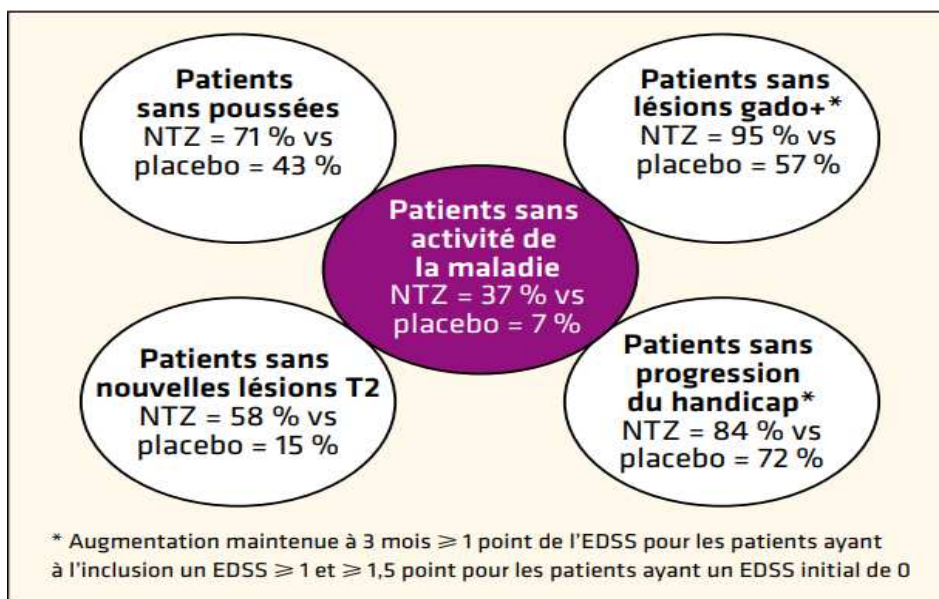


Figure 28 : Evaluation du nombre de patients libres de toute activité de la maladie à 2 ans de traitement. Résultats de l'analyse post hoc de l'étude AFFIRM [95].

- **Contre-indications :**

- Allergie au natalizumab ou à l'un des ingrédients du médicament ;
- Présence actuelle ou passée d'une leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP), rare infection cérébrale ;
- Système immunitaire affaibli comme celui des personnes atteintes d'une infection par le VIH ou de certains cancers (par ex. la leucémie, un lymphome), ou un système immunitaire affaibli par certains médicaments (par ex. les immunosuppresseurs).

- **Effets indésirables possibles du médicament :**

- Fréquents : maux de tête, vertiges, fièvre, fatigue, vomissements, douleurs articulaires, infection urinaire, rhume.
- Réactions survenant pendant la perfusion ou dans l'heure suivant l'arrêt de celle-ci : sensations vertigineuses, nausées, urticaire, frissons et choc anaphylactique qui nécessite l'arrêt définitif du traitement.
- Apparition d'anticorps neutralisants. La présence persistante de ces anticorps a été associée à une diminution de l'efficacité du traitement et à une augmentation des réactions allergiques graves.
- Infection opportuniste, notamment la LEMP, responsable de complications graves, voire mortelles. La plus grande inquiétude concernant le natalizumab est de loin l'apparition de LEMP.

La LEMP est une infection cérébrale opportuniste causée par le virus JC (« JC » pour John Cunningham, nom du patient chez qui ce virus a été isolé pour la première fois) qui attaque le système nerveux central des personnes immunodéprimées et cause une démyélinisation étendue. Cette infection est liée à la réactivation du virus JC (JCV) qui quiescent dans les reins et les organes lymphoïdes lors de l'immunosuppression induite par le traitement.

Il s'agit d'une maladie invalidante grave et mortelle. Le taux général de LEMP chez les patients traités au natalizumab est de 1/1000, mais ce taux augmente à 1/500 dans la troisième année du traitement et semble retomber ensuite. Les facteurs de risque pour la LEMP due au natalizumab comprennent [96] :

- ✓ Une durée de traitement supérieure à 24 mois ;
- ✓ Une prise antérieure d'un traitement immunosuppresseur ;
- ✓ La présence d'une sérologie positive pour le virus JC.

Les personnes considérant le natalizumab (et ceux qui le prennent déjà) doivent effectuer un test sanguin très sensible afin de détecter les anticorps au virus JC. Le dosage des anticorps anti-JC par double tests d'Elisa, disponible en France depuis l'été 2011, permet aujourd'hui de mieux stratifier le risque de LEMP pour les patients.

2.2. Fingolimod (Gilenya®)

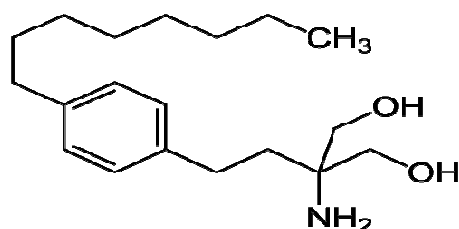


Figure 29 : Structure chimique du Fingolimod [97].

Le fingolimod commercialisé sous le nom de Gilenya®, apporte deux avancées importantes au sein de l'arsenal thérapeutique : il est le premier médicament d'une nouvelle classe appelée les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1PR) ainsi que le premier traitement de fond de SEP administré par voie orale.

- **Indications et posologie**

Depuis l'obtention de son AMM en 2011, le Gilenya® est prescrit en monothérapie comme traitement de 2^{ème} intention en vue de réduire la fréquence des poussées et de freiner la progression des incapacités physiques chez les personnes atteintes de SEP RR.

La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg de fingolimod une fois par jour à prendre au cours ou en dehors d'un repas.

- **Mécanisme d'action :**

Le fingolimod est phosphorylé par la sphingosine-kinase et se fixe principalement sur les récepteurs au S1P (sphingosine-1-phosphate) de type I, III, IV et V. Les lymphocytes B et T expriment principalement le type I. Le FGD module le trafic lymphocytaire en facilitant le homing lymphocytaire dans les ganglions et en inhibant leur recirculation [98].

Il s'agit d'un médicament immunodépresseur qui bloque la capacité des lymphocytes à quitter les ganglions lymphatiques qui sont insensibles au gradient de S1P par internalisation du récepteur S1P1 par le fingolimod, ce qui favorise la séquestration des lymphocytes et empêche leur pénétration dans le SNC. En agissant ainsi, le fingolimod ne provoque pas de déplétion des cellules immunitaires mais simplement une redistribution.

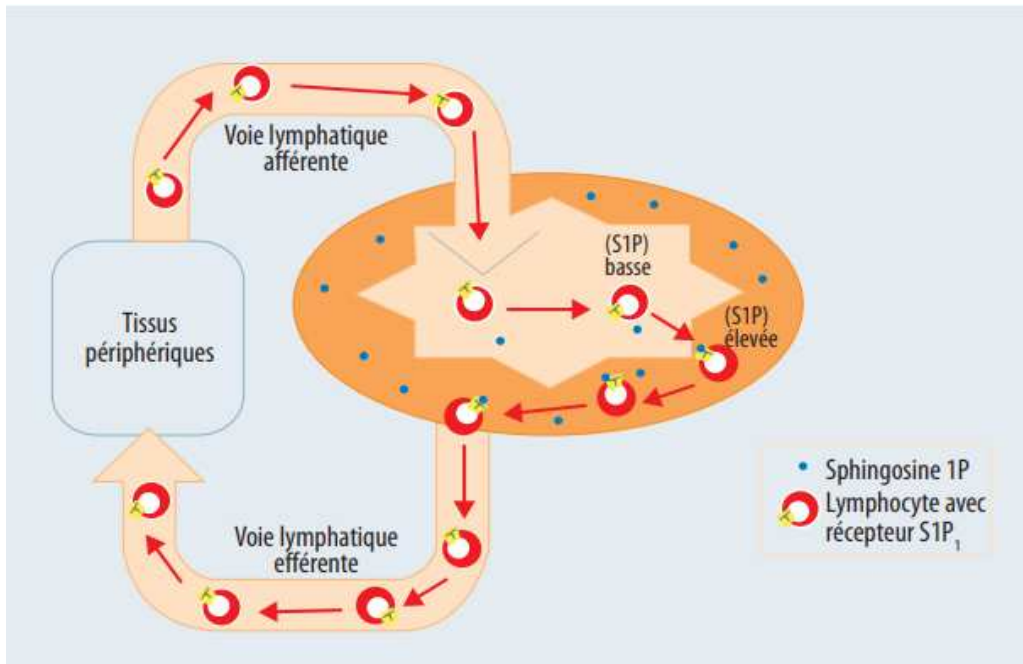


Figure 30 : Circulation des lymphocytes du ganglion lymphatique vers les tissus périphériques en fonction du gradient de concentration S1P [99].

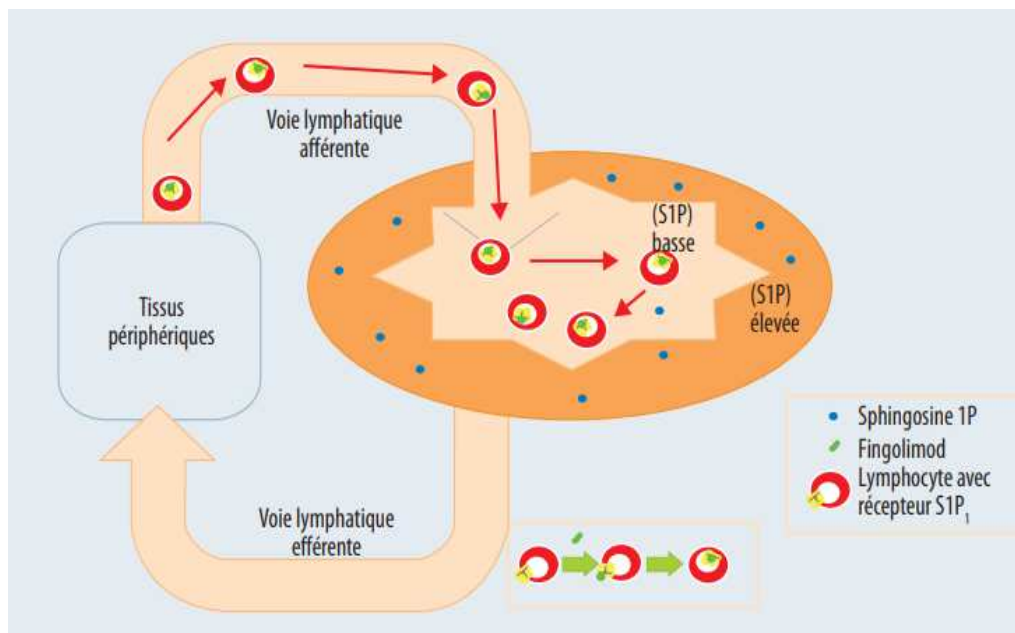


Figure 31 : Action du fingolimod sur le système immunitaire [99].

De plus, il semble que le fingolimod serait également capable de traverser la BHE pour se fixer sur les récepteurs à la S1P des cellules neuronales afin de moduler leur activité directement au sein du SNC. Au niveau cérébral, la S1P semble avoir un rôle de second messager intracellulaire dans la cascade des réactions immunitaires en influençant la prolifération cellulaire, la morphologie et la migration. Ce mécanisme d'action parallèle distingue le fingolimod des autres traitements ciblant essentiellement les cellules immunitaires [100].

- **Efficacité et études**

Son efficacité a été démontrée dans deux essais de phase III : TRANSFORMS (FGD versus IFN β -1a IM) et FREEDOMS (FGD versus placebo) publiés en 2010. Il convient de souligner à ce sujet que le FGD est le premier traitement commercialisé dans la SEP qui a bénéficié d'une étude pivot, avec comme comparateur non pas un placebo mais un traitement de référence (IFN).

Dans ces 2 essais, le taux annualisé de poussées est diminué par le FGD de 54 % en comparaison au groupe placebo et de 52 % par rapport au groupe traité par IFN, à 2 ans (Figure 32). L'analyse des critères secondaires cliniques (progression du handicap) et paracliniques (IRM) démontre également l'efficacité du FGD par rapport à son comparateur [101, 102].

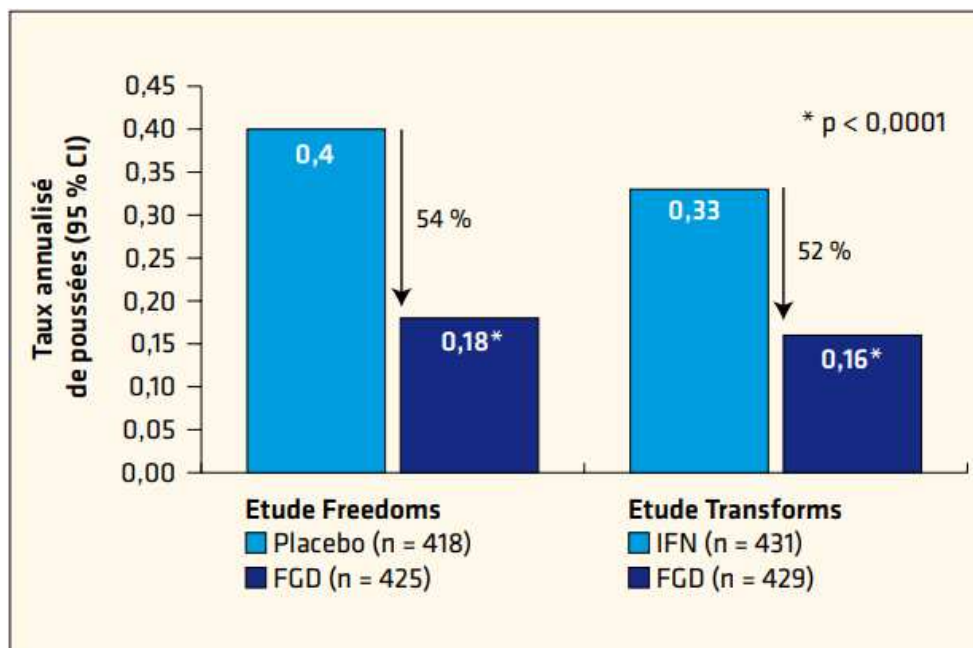


Figure 32 : Impact du FGD sur le taux annualisé de poussées (TAP) versus IFN (étude TRANSFORMS) ou placebo (étude FREEDOMS) [101, 102].

L'évaluation post hoc des données de l'étude FREEDOMS a révélé que 33 % des patients traités par FGD ne présentaient aucune activité de la maladie (clinique ou IRM) à 2 ans de traitement contre 13 % pour le groupe placebo.

- **Contre-indications :**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Syndrome d'immunodéficience connu.
- Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients présentant une immunodéficience.
- Infections actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose).
- Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Grossesse ou allaitement.

- **Effets indésirables [103]**

- Une lymphopénie est observée avec une chute d'environ 20% à 30% des lymphocytes sous ce traitement. Cette lymphopénie est réversible en 4 à 6 semaines environ après l'arrêt du traitement.
- Troubles cardiovasculaires : le risque de brady-arythmie, incluant des blocs auriculo-ventriculaires, lors d'une première administration du produit nécessite que cette administration soit effectuée sous surveillance médicale étroite.
- Troubles ophtalmique: de rares cas d'œdèmes maculaires ont été diagnostiqués dans les 3 ou 4 mois après le début du traitement. Ils nécessitent un dépistage ophtalmologique systématique pour tous les patients, mais avec une attention particulière pour les malades avec un antécédent de diabète ou d'uvéite qui semblent constituer un groupe plus à risque.
- Les infections : augmentation du risque d'atteinte des voies aériennes basses ainsi que les infections herpétiques. Il faut cependant signaler les 2 décès secondaires à des encéphalites à herpès virus survenus dans l'étude TRANSFORMS avec la dose la plus élevée de FGD (1,25mg/j) car cet effet indésirable grave est à l'origine, d'une vaccination obligatoire pour tous les patients qui n'ont jamais été infectés par le virus varicelle-zona.
- Des carcinomes baso-cellulaires, des mélanomes et des cancers du sein, ont également été rapportés.
- Une augmentation des transaminases d'au moins 3 fois la normale est observée dans 10% des cas.

D'autre part, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a averti les professionnels de santé en 2015, de l'existence d'un premier cas de LEMP rapporté chez un patient allemand traité par fingolimod et n'ayant jamais été préalablement traité par le natalizumab ou un autre immunosuppresseur.

En 2015, le laboratoire Novartis a également signalé un nouveau cas probable qui fait monter à trois le total de LEMP lors d'un traitement par fingolimod. Depuis la FDA a déclaré qu'elle allait modifier les caractéristiques du produit afin d'y inclure le risque de LEMP dans les effets indésirables graves [104].

- **Surveillance :**

- L'hémogramme: un nombre de lymphocytes inférieur à 200/mm³ conduit à l'arrêt du traitement.
- Le bilan hépatique: une augmentation des enzymes hépatiques a été observée jusqu'à 5 fois la normale.
- Des signes d'infection, du rythme cardiaque (électrocardiogramme) en cours et en cas d'interruption de traitement.
- Contrôle ophtalmique régulier et dermatologique des patients à risque.
- Vérification d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer.

2.3. Alemtuzumab (Lemtrada®)

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52, initialement développé pour le traitement des leucémies lymphocytaires chroniques B, il a prouvé son efficacité clinique et radiologique dans la SEP de forme rémittente.

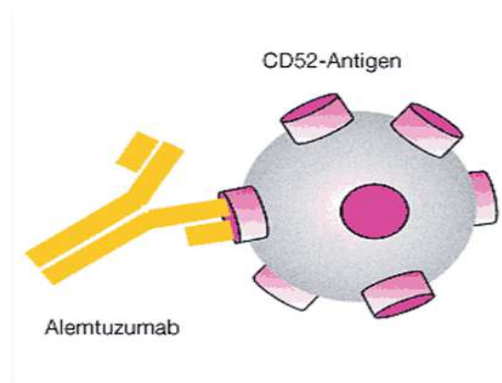


Figure 33 : Structure de l'Alemtuzumab [105].

Commercialisé sous le nom de Lemtrada®, il a obtenu l'AMM en France en 2013 dans la SEP-RR active [106].

- **Indications et posologie**

Il est indiqué uniquement chez les patients ayant une forme sévère de SEP-RR, définie par la survenue de 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée(s) à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale, malgré un traitement de 1ère ligne ou de 2ème ligne.

La posologie de Lemtrada® recommandée est de 12 mg/jour administrée en perfusion intraveineuse au cours de 2 cycles de traitement :

- Cycle de traitement initial : 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs (dose totale de 60 mg) ;
- Deuxième cycle de traitement : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) administrés 12 mois après le cycle de traitement initial.

- **Mécanisme d'action :**

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé anti-CD52, il se lie à l'antigène CD52, présent en grandes quantités à la surface des lymphocytes T et B et en moindre quantité sur les cellules NK, les monocytes et les macrophages. Après sa liaison à la surface des lymphocytes T et B, l'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et une cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps dépendante. La déplétion en lymphocytes B et T périphériques induite par Lemtrada® et suivie d'une repopulation pourrait réduire le risque de poussée et donc ralentir la progression de la maladie.

- **Etude et efficacité :**

L'alemtuzumab avait été initialement étudié chez des patients porteurs de la forme secondairement progressive, à la dose de 20 mg/j, cinq jours de suite, en association à la méthylprednisolone de J1 à J3. Cette première dose était suivie de 60 mg à M12 ou M18, si nécessaire. Les résultats sur la progression étaient négatifs dans la forme SP. Chez les patients porteurs de la forme RR, une réduction de 91 % du taux de poussées a été observée, et 16 patients sur 22 ont amélioré leur score EDSS à un an.

La cohorte Hirst a montré un taux annualisé de poussées de 2,44 avant traitement, et de 0,19 après 12 mois de traitement, soit une réduction de 87,1 % la première année sous alemtuzumab. Chez la plupart des patients, le score EDSS a été stable ou amélioré, même si l'incapacité s'est aggravée chez 6 patients. L'effet sur le handicap était d'autant plus important que l'EDSS était instable avant le traitement [71].

Plus récemment, des résultats très prometteurs d'une étude de phase II comparant l'alemtuzumab à l'interféron -1a ont été publiés :

L'étude CARE-MS I (Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis) a comparé l'alemtuzumab à l'interféron β -1a 44 μ g pendant une période de 2 ans chez des

patients ayant une SEP-RR, n'ayant encore suivi aucun traitement contre la SEP et ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion.

Les résultats globalement obtenus sont :

- Le TAP à 2 ans ont été de 0,18 sous alemtuzumab et de 0,39 sous interféron β 1-a.
- L'estimation du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap est de 8,0% sous alemtuzumab et de 11,1% sous interféron bêta-1a.
- 78% des patients n'ont présenté aucune rechute sur 2 ans de traitement (59% pour Rebif) [107].

L'étude CARE-MS II (Comparison of Alemtuzumab and Rebif Efficacy in Multiple Sclerosis) a comparé l'alemtuzumab 12 et 24 mg à l'interféron β 1-a 44 μ g pendant une période de 2 ans chez des patients prétraités par interféron ou acétate de glatiramère et ayant une SEP-RR ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédant l'inclusion ou au moins deux dans les deux ans précédant l'inclusion. Résultats globalement obtenus :

- Le TAP à 2 ans ont été de 0,26 sous alemtuzumab et de 0,52 sous interféron β 1-a.
- L'estimation du pourcentage de patients ayant eu une progression du handicap à 2 ans est de 12,7% sous alemtuzumab et de 21,1% sous interféron β 1-a.
- 65% des patients n'ont présenté aucune rechute sur 2 ans de traitement contre 47% traités par Rebif [108].

- **Effets indésirables et précautions d'emploi :**

Les EI fréquents sont :

- Des réactions à la perfusion peuvent survenir pendant la perfusion ou dans les 24 heures qui suivent : céphalée, éruption cutanée, fièvre, malaise, urticaire, démangeaisons, rougeur du visage et du cou, fatigue.
- Infections : infections des voies respiratoires telles que rhumes et sinusites, cystite.
- Diminution du nombre de globules blancs.

Les effets secondaires rares, non attendus, et de gravité élevée sont les désordres autoimmuns, notamment: les troubles hémorragique, les troubles rénaux, les troubles thyroïdiens et une thrombocytopénie auto-immune.

- **Contre-indications :**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients .
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Patients ayant une infection sévère active non résolue.
- Grossesse.

- **Surveillance :**

Des analyses biologiques doivent être réalisées régulièrement jusqu'à 48 mois après le dernier cycle du traitement afin de détecter les premiers signes de maladie auto-immune :

- Numération formule sanguine et plaquettaire (avant l'instauration du traitement puis tous les mois).
- Créatininémie (avant l'instauration du traitement puis tous les mois).
- Analyse microscopique des urines (avant l'instauration du traitement puis tous les mois).
- Bilan thyroïdien avec dosage de TSH (avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois).

3-Les traitements de troisième ligne

3.1. Mitoxantrone (Esep®)

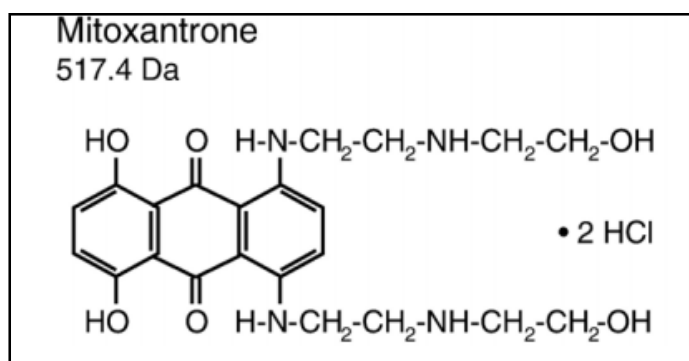


Figure 34 : Structure chimique de la Mitoxantrone [72].

La mitoxantrone est un immunosuppresseur antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracyclines qui inhibe la topoisomérase de type II. Elle a été largement utilisée comme anticancéreux, longtemps avant son utilisation dans la SEP.

- **Indications et posologie**

Mitoxantrone a reçu l'AMM en 2003 dans l'indication de :

- Formes agressives de SEP, c'est-à-dire les formes rémittentes avec deux poussées avec séquelles dans l'année ;
- Formes secondairement progressives qui auraient progressé de deux points d'EDSS sur un an, avec une prise de gadolinium sur une IRM datant de moins de trois mois dans les deux cas [109].

La dose recommandée d'Elsep® est de 12 mg/m² une fois par mois sans dépasser 20 mg par perfusion IV, sur une période de 6 mois avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m² et à une dose totale cumulée de 120 mg.

Le traitement doit être impérativement limité au maximum à 6 perfusions par patient ; en aucun cas ce médicament ne devra être réadministré chez un même patient. Il n'est pas démontré que la poursuite du traitement au-delà de 3 perfusions mensuelles chez les patients non répondeurs soit efficace. Il est donc recommandé de réévaluer le bénéfice/risque de la poursuite du traitement après la 3^{ème} perfusion.

Son utilisation est strictement réservée aux services hospitaliers de neurologie et nécessite un suivi hématologique, écho cardiographique, endocrinologique et neurologique adéquats [109].

- **Mécanisme d'action**

C'est un puissant agent immunosuppresseur non sélectif qui inhibe l'activation T cellulaire, limite la prolifération B et T cellulaire, diminue la production d'anticorps et inhibe la réaction macrophagique.

- **Contre-indication**

- Hypersensibilité à la mitoxantrone ou à l'un des constituants du médicament,
- Patients ayant reçu antérieurement de la mitoxantrone (dose cumulée) ou des anthracyclines,
- Myélodysplasie et anomalies de la NFS (en dessous des valeurs usuelles du patient)
- Antécédents d'hémopathie maligne,

- Grossesse ou allaitement, femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace,
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune,
- Insuffisance hépatique.

- **Effets indésirables**

- Toxicité hématologique : une leucopénie et une thrombocytopénie peuvent survenir après chaque administration,
- Toxicité cardiaque : des anomalies de l'ECG,
- Des aménorrhées et des ménorragies,
- Toxicité digestive : les nausées et vomissements sont de faible intensité et transitoires,
- Réactions allergiques y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes,
- Une coloration bleu-vert des urines et/ou de la sclérotique peut survenir en cours de traitement,
- D'autres effets indésirables ont été signalés : alopécie, anorexie, diarrhée, dyspnée, infections dont infections urinaires, fatigue, accès fébriles, de rares augmentations réversibles des transaminases, de la créatinine et de l'urée sanguine, hémorragies gastro-intestinales, stomatites.

- **Etudes et efficacité**

L'étude contrôlée d'Edan et al. (1997) a sélectionné dans cinq centres français des patients ayant une SEP RR ou secondairement progressives (SP) avec moins de dix ans d'évolution et un EDSS moins de 6,5 mais très active cliniquement et en IRM. Les patients ont été randomisés entre un groupe témoin traité par méthylprednisolone (MP) (1 g IV chaque mois) et un groupe traité par mitoxantrone (Mx), (20 mg IV chaque mois), suivi chaque mois d'une perfusion de MP (1g IV) pendant six mois. Le critère principal de cette étude était l'évaluation IRM [110] :

- Dans le groupe Mx + MP, 90 % des patients n'ont eu aucune nouvelle lésion Gd+ contre 30 % dans le groupe MP.
- Le nombre moyen de nouvelles lésions sur les séquences T2 était également inférieur dans le groupe Mx + MP.

- Le nombre de poussées a été de 7 dans le groupe Mx + MP contre 31 dans le groupe MP.
- Une amélioration de l'EDSS a été observée dans le groupe Mx + MP (1 point en six mois) alors que le groupe MP s'est aggravé.

Une autre étude présentée par Emmanuelle Le Page rapporte l'expérience chez 100 patients réunissant plus ou moins les mêmes critères et ayant bénéficié d'un suivi d'au moins un an après le traitement. La fréquence des poussées avant le traitement par mitoxantrone était en moyenne de 3,2 par an, et l'aggravation de l'EDSS dans l'année précédente, de $2,2 \pm 1$ points. Cette étude confirme l'efficacité remarquable de ce médicament dans ces formes, tout au moins à court terme, puisque la fréquence annuelle de poussée chute à 0,3 et que le score moyen d'EDSS s'améliore de 1,2 point en un an [111].

Ces différents essais ont été analysés dans une revue Cochrane publiée en 2009. Celle-ci rend compte d'une efficacité significative du traitement à 2 ans en ce qui concerne le TAP, la proportion de patients libres de poussées, la progression du handicap et le nombre de patients avec des lésions actives en IRM à 1 an uniquement.

Par contre aucune donnée ne permet de connaître l'efficacité réelle de ce traitement à moyen et long termes même si quelques études observationnelles semblent plaider pour une efficacité maintenue du traitement à 5 ans [112].

Tableau IX : Présentation des traitements de fond actuellement disponibles au Maroc dans la prise en charge de la SEP [113].

Medicament	Avonex®	Rebif ®		Bétaferon®	Tysabri®	Gilenya®
Présentation	30µg/0,5ml Solution injectable en seringue préremplie Boîte de 4 seringues	22µg/0,5ml Solution injectable en seringue préremplie Boîte de 12 seringues.	44µg/0,5ml Solution injectable en seringue préremplie Boîte de 12 seringues.	250µg /ml Poudre pour solution injectable	300mg, Solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 Flaçon de de 15 ml	0,5mg / Gélule Boîte de 28 gélules
PPV	9747.00 Dh	5479.00Dh	9918.00Dh	9074.00Dh	19756.00 Dh	19356.00 Dh
PPH	9537.00 Dh	5183.00Dh	9704.00Dh	8873.00 Dh	19349.00 Dh	18957.00 Dh

4- Médicaments immunosuppresseurs non cités dans les références (Hors AMM):

4.1. Azathioprine (Imurel®)

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

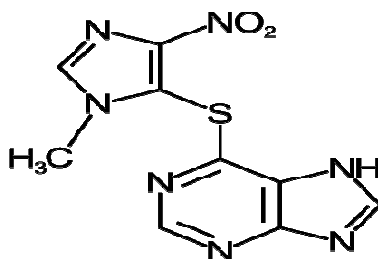


Figure 35 : Structure chimique de l'Azathioprine [114].

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

Imurel® est administrée à une dose de 2 à 3 mg par kilo et par jour, chez les personnes atteintes de SER RR avec un taux élevé de poussées. Mais n'ayant aucun effet sur l'évolution du handicap, il fut progressivement remplacé par le mycophénolate mofétil (Cellcept®) immunosuppresseur plus récent, bien toléré, couramment utilisé dans les rejets de greffe[115]. L'azathioprine étant une drogue ubiquitaire de nombreux effets secondaires graves sont à déplorer comme les problèmes gastro-intestinaux, la toxicité hépatique et la leucopénie et peuvent être empêchés en surveillant et ajustant la dose. L'azathioprine représente une inquiétude potentielle liée à l'augmentation du risque de lymphome hodgkinien et de cancer de la peau lors d'une utilisation prolongée (plus de 10 ans ou dose cumulative de plus de 600g).

4.2. Cyclophosphamide (Endoxan®)

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

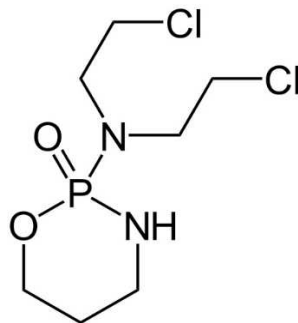


Figure 36 : Structure chimique du Cyclophosphamide [114].

Ce médicament est utilisé hors AMM dans les formes progressives et dans les formes rémittentes de la SEP comme traitement de fond de 3^{ème} ligne. Il est largement utilisé dans les formes rapidement évolutives de la maladie à une posologie comprise entre 500 et 750 mg/m², associé ou non à de la méthylprednisolone, à la fréquence d'une perfusion mensuelle la première année puis bimestrielle la seconde année, voire trimestrielle la troisième année. La durée optimale de traitement n'a pas été déterminée mais la plupart des administrations de produits durent de deux à trois ans. Cette molécule constitue une alternative au traitement par la mitoxantrone [116].

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

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

4.3. Méthotrexate (Méthotrexate Mylan®)

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

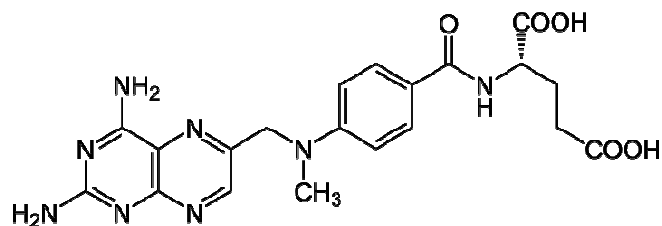


Figure 37 : Structure chimique du Méthotrexate [114].

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

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

4.4. Mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) est un immunosuppresseur sélectif de la famille des antimétabolites. Il inhibe l'enzyme responsable de la synthèse des nucléotides à base de guanine, l'inosine monophosphate déshydrogénase. Le Cellcept ® a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

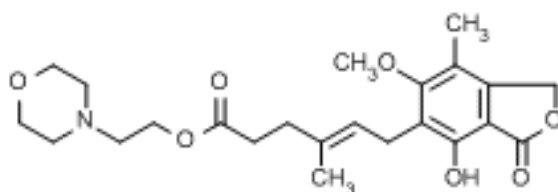


Figure 38 : Structure chimique du Mycophénolate mofétil [114].

Il est principalement indiqué pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. Il est prescrit hors AMM dans le traitement de la SEP en monothérapie ou à la suite d'un traitement par mitoxantrone, il fait partie des médicaments utilisés hors AMM en 1^{ère} intention dans le traitement de fond de la

SEP. Il permettrait une diminution de la fréquence des poussées et une stabilisation du handicap. Concernant la tolérance, il peut entraîner des nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une augmentation du risque de survenue d'infections, de lymphomes ou de tumeurs cutanées malignes. Mieux toléré et plus récent, cet immunosuppresseur remplace progressivement le traitement par azathioprine.

Les quatre immunosuppresseurs cités ci-dessus sont tous disponibles au Maroc. Imurel® est commercialisé sous forme de comprimés de 50mg, Endoxan® est disponible sous forme d'injectable à différentes doses ou sous forme de comprimés enrobés (50mg), le Cellcept® est commercialisé sous formes de capsules (250-500mg) et le Méthotrexate Mylan® est disponible sous forme d'injectable à des doses différentes.

Tableau X : Exemples d'immunosuppresseurs utilisés hors AMM dans la SEP [113].

	Azathioprine Imurel®	Cyclophosphamide Endoxan®	Méthotrexate Méthotrexate Mylan®	Mycophénolate mofétil Cellcept®
Présentation	50mg, Comprimé Boîte de 100	200mg, Poudre pour perfusion Boîte de 10 flacons	2,5mg/ml, Solution injectable Boîte de 10 flacons de 2 ml	250mg, Capsule Boîte de 100 500mg, Capsule Boîte de 50
Posologie	2-3 mg/kg/j	500 à 750 mg/m ² une perfusion mensuelle la première année puis bimestrielle la seconde année, voire trimestrielle la troisième année	7,5 mg par semaine	1 à 2g/jour per os
PPV	378.00 Dh Remboursable	184.30 Dh Remboursable	187.00 Dh Remboursable	1203.00 Dh Remboursable

III-TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les symptômes de la SEP sont le résultat d'une dégradation neurologique liée à la progression de la maladie et/ou des poussées. Ils peuvent être transitoires ou fixes et être la conséquence de dommages à de nombreux niveaux du SNC. En conséquence, il est très difficile de fournir une liste complète des symptômes ressentis par les personnes atteintes de SEP, puisque c'est une maladie avec de nombreuses atteintes et manifestations cliniques.

La prise en charge de ces symptômes constitue le dernier volet du traitement de la SEP.

1-Spasticité

La spasticité reste un symptôme non spécifique de la SEP, mais elle représente un risque majeur d'aggravation du handicap à long terme. Elle touche environ 90 % des patients au cours de la maladie.

La spasticité est l'exagération d'un réflexe physiologique normal, le réflexe d'étirement. Elle se manifeste le plus souvent par une raideur musculaire qui touche les muscles déficitaires. Elle peut cependant être gênante dans la vie quotidienne et entraîner à plus long terme des complications musculaires ou tendineuses, voire articulaires [117].

Les thérapeutiques sont en effet très variées (rééducatives, médicamenteuses, chirurgicales) et sont déterminées selon les gênes et les attentes de chaque patient.

- Prise en charge physique : rééducation et appareillage :

La kinésithérapie reste la pierre angulaire de la prise en charge de la spasticité, les étirements des muscles spastiques sont réalisés pour contrecarrer le déséquilibre agoniste/antagoniste qui résulte de la spasticité des membres dans l'objectif d'éviter les rétractions musculotendineuses, les attitudes vicieuses et les limitations articulaires.

D'autres techniques de physiothérapie telles que la stimulation électrique (TENS), la cryothérapie ou les ondes de choc sont utilisées mais semblent avoir un effet à court terme et ont été trop peu évaluées pour affirmer leur efficacité. La mise en place d'orthèses (à visée de posture ou fonctionnelle) et l'adaptation d'installations spécifiques (au lit ou au fauteuil) peuvent s'avérer intéressantes selon les cas.

- **Traitements médicamenteux**

Les thérapeutiques de première ligne pour le traitement de la spasticité diffuse sont constituées par des médications orales telles :

- Le baclofène (Lioresal®) qui est un myorelaxant à impact médullaire qui favorise le relâchement des muscles normaux et des muscles spastiques.
- La tizanidine (Sirdalud®) calme rapidement les spasmes et détend les muscles rigides.
- La gabapentine (Neurontin®) est utilisée pour traiter diverses formes d'épilepsie. Dans les cas de SEP, ce médicament peut réduire la spasticité et soulager certains types de douleur [118].
- Le diazépam (Valium®) à faibles doses peut également être employé dans le traitement de la spasticité.
- Le dantrolène sodique (Dantrium®), généralement utilisés lorsque tous les autres médicaments se sont révélés inefficaces.

Lorsque celles-ci sont insuffisantes, il est possible de prescrire les dérivés cannabinoïdes :

- Sativex® cette molécule associe du tétrahydrocannabinol et du cannabidiol. Elle est dispensée en spray buccal. Elle permet chez des patients dont l'état est insuffisamment amélioré par les traitements classiques, de diminuer leur spasticité et peut-être leur mobilité globale ainsi que leurs douleurs.

Il est prescrit et distribué dans 17 pays européens et d'autres pays du monde, comme le Canada, pour le traitement des douleurs neuropathiques et spastiques de la SEP. En France, il a obtenu son AMM en janvier 2014.

La toxine botulique (Botox®, Xeomion® ou Dysport®) diminue la spasticité et apporte un relâchement du tonus musculaire pendant 3 à 6 mois [119]. Il s'agit d'un traitement focal de la spasticité, avec une dose maximale à ne pas dépasser. En cas de spasticité diffuse et sévère, tous les muscles spastiques ne peuvent être traités, et ceux à injecter doivent être priorisés en fonction des objectifs. L'injection est le plus souvent réalisée sous repérage par électrostimulation.

En cas de spasticité diffuse et sévère des membres inférieurs, un traitement par baclofène intrathécale peut être proposé [120]. Cette voie d'administration permet de délivrer des doses élevées de baclofène sans être limité par les effets indésirables systémiques. La mise en place

d'une pompe à baclofène se fait toujours après avoir réalisé des essais préalables (par ponction lombaire).

- **Traitement chirurgical :**

Devant l'échec de toutes les options thérapeutiques décrites ci-dessus, le médecin peut recommander le recours à la chirurgie, qui procurera un soulagement permanent, mais aussi une incapacité permanente. Les deux options possibles, la ténotomie (section d'un tendon) ou la rhizotomie (section des racines nerveuses), parviendront à détendre les muscles contractés. Ces interventions doivent faire l'objet d'une mûre réflexion et ne sont pratiquées que dans les cas de spasticité grave, car leurs effets sont irréversibles.

2-Troubles de la marche et de l'équilibre

Les troubles de la marche sont fréquents dans la SEP. C'est une des parties les plus visibles de la maladie et qui est, de plus, assez aisée à mesurer. Ces troubles relèvent de différentes pertes de fonctions neurologiques (motricité, spasticité, proprioception, ataxie cérébelleuse, vision). La rééducation analytique et fonctionnelle reste l'un des axes principaux dans la prise en charge des troubles de la marche sur le long terme. Sa mise en place doit être précoce et, si possible, réévaluée régulièrement par des médecins rééducateurs afin d'être adaptée. Cette réévaluation régulière permet également de juger de l'opportunité d'aides techniques adaptées (attelle élastique de releveur du pied, attelle rigide, utilisation d'une canne, d'un appareillage plus étoffé ou d'un fauteuil, par exemple).

Une rééducation proprioceptive doit être quasi-systématique. Elle doit toujours privilégier la sécurité, si besoin en utilisant des aides techniques : canne, orthèse...Une auto rééducation avec certaines consoles de jeux, avec plateforme d'équilibre, encadrée par un kinésithérapeute semble pouvoir apporter un bénéfice fonctionnel.

La fampridine à libération prolongée (disponible depuis avril 2013, Fampyra®) molécule bloquant les canaux potassiques et augmentant ainsi la durée et l'amplitude des potentiels d'action, permettrait une amélioration du passage de l'influx nerveux au niveau des axones dont les gaines de myéline sont lésées. Cette molécule peut être prescrite chez les patients SEP présentant un trouble de la marche avec un EDSS entre 4 et 7 et en l'absence de contre-indication.

3-Mouvements anormaux et syndrome cérébelleux.

Dans la sclérose en plaques, les mouvements anormaux sont essentiellement d'origine cérébelleuse, constitués par un tremblement d'action uni- ou bilatéral d'une fréquence inférieure à 5 Hz, éventuellement associé à un tremblement postural mais sans tremblement de repos [121].

Les essais thérapeutiques ne retrouvent pas de traitement médicamenteux significativement efficace mais des cas rapportés font état d'une amélioration partielle du tremblement ou de l'ataxie sous propranolol, clonazépam, carbamazépine, primidone, trihéxiphéridyle, amantadine, topiramate, buspirone ou oxitriptan. Leur prescription hors AMM relève du cas par cas, tenant compte de la balance bénéfique/risque.

4-Troubles cognitifs

Les fonctions cognitives les plus souvent touchées sont la vitesse de traitement de l'information, les troubles attentionnels et exécutifs, et les troubles mnésiques. Il existe différentes manières de prendre en charge les perturbations cognitives : les traitements pharmacologiques (traitements de fond, traitements symptomatiques) et les traitements non pharmacologiques (la réadaptation cognitive).

Actuellement, aucune molécule n'ayant fait la preuve d'une efficacité pertinente dans la prise en charge symptomatique des troubles cognitifs de la SEP. L'approche pharmacologique de la détérioration cognitive se limite principalement aux inhibiteurs de la cholinestérase (le même groupe que les médicaments utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer).

Afin d'améliorer cette gêne fonctionnelle, ces dernières années ont vu l'essor de différents types de remédiation/rééducation cognitive (remédiation en groupe, personnalisée, informatisée, remédiation globale ou centrée sur une fonction) [122]. Selon les difficultés du patient, le neuropsychologue choisira différentes modalités de prise en charge : exercices, entraînement et/ou mise en place de stratégies d'adaptation et de compensation. Par exemple, il pourra utiliser des méthodes issues de la psychologie cognitive qui permettent d'améliorer l'apprentissage pour augmenter les capacités de la mémoire à court terme.

5-Troubles vésico-sphinctériens

La prise en charge de ces troubles relève de consignes hygiéno-diététiques simples comme celles de limiter les apports hydriques à partir de 18-19 heures. Cette prise en charge sera utilement complétée par les antimuscariniques tels que : toltérodine, trospium, oxybutynine, ou flavoxate qui peuvent être recommandés dans la prise en charge de l'hyperactivité de la vessie causant une incontinence chez les patients atteints de SEP.

Leur utilisation n'est pas recommandée chez les individus souffrant de déficiences cognitives, car les antimuscariniques peuvent empirer les performances cognitives et provoquer de la confusion. Un médicament à administration intranasale, la desmopressine, s'est démontrée utile dans la diminution de la production d'urine et est notamment recommandée dans le traitement de la nycturie. Ce médicament ne peut toutefois pas être utilisé plus d'une fois par jour, car il mènerait à des risques sévères de rétention de liquides.

Après un examen clinique, une échographie des reins et de la vessie et un bilan urodynamique permettent la mise en place d'un programme thérapeutique adapté (poursuite des traitements, association) ou d'envisager l'opportunité des autosondages ou d'un geste chirurgical.

6-Troubles du transit

La prise en charge de ce trouble a pour objectif de favoriser le transit et l'étape ultime de l'évacuation : la défécation. Les méthodes proposées permettent de lutter contre le ralentissement du transit, d'éviter l'incontinence et de limiter les complications (occlusion intestinale). Une constipation sévère aboutit souvent à la constitution de fécalomes (bouchons de selles) qui lors de leur évacuation entraîne une "débâcle" de selles qui n'est pas une vraie diarrhée.

En tout état de cause, en cas de troubles du transit, il est indispensable : de surveiller la régularité du transit, d'éviter à tout prix l'absence de selles de plus de 4-5 jours, de ne pas recourir systématiquement à des laxatifs agressifs ou à des suppositoires sans avis médical afin d'éviter l'alternance diarrhée-constipation.

Quelques règles diététiques :

- Avoir une alimentation riche en fibres (riches en résidus) par une prise pluriquotidienne de fruits et de légumes.
- Boire de façon abondante et régulière, minimum 1,5 litre par jour.

- Penser à boire glacé (eau, jus de fruit) le matin à jeun.

Quelques moyens physiques :

- Entretenir une activité physique par la marche ou par une verticalisation régulière, ou à défaut par des changements de position fréquents.
- Respecter le réflexe gastro-colique qui se manifeste après les repas en privilégiant ces horaires pour aller sur les toilettes.
- Adopter une position sur les toilettes qui va favoriser l'élimination des selles par une station assise dite à la "turque" ou comme le "penseur de Rodin".
- La réalisation du massage colique en cadre et l'utilisation de la poussée des abdominaux et/ou du diaphragme vont favoriser le transit et l'étape ultime de l'évacuation.

7-Troubles génito-sexuels

Il existe plusieurs traitements des troubles de l'érection et de l'éjaculation. Ils doivent être discutés et adaptés à la demande et à l'état neurologique du patient. La prise en charge des troubles de l'érection n'est pas spécifique, l'administration des inhibiteurs des phosphodiésterases oraux : le sildénafil (Viagra®) et le tadalafil (Cialis®), les injections intracaverneuses de prostaglandine (Edex®) et les méthodes mécaniques (pompe, prothèses) ont démontré leurs efficacités chez l'homme.

Chez les femmes, les troubles de sécheresse vaginale peuvent être améliorés par des crèmes aux œstrogènes ou des ovules vaginaux. Il est également à noter que certains médicaments contre la SEP ont des effets sur les fonctions sexuelles et, par exemple, réduisent la libido.

La prise en charge (médicamenteuse, rééducative, psychologique) des différents troubles associés qui peuvent être à l'origine ou aggraver les troubles de la sexualité (l'existence d'un trouble dépressif, la coexistence de troubles moteurs, sensitifs, urinaires, la spasticité, la ménopause, certains médicaments) et la modification éventuelle de certains traitements médicaux peuvent permettre une amélioration suffisante pour avoir une sexualité satisfaisante.

8-Dépression

Au cours de cette pathologie, il existe différentes périodes difficiles : au moment de la démarche diagnostique, de l'annonce du diagnostic, de la crainte de voir survenir une nouvelle poussée ou encore lorsqu'un handicap irréversible va apparaître.

On traite ces syndromes dépressifs en associant la psychothérapie et les antidépresseurs. Les médicaments les plus courants sont les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (SSRI) tels que la fluoxétine et la sertraline. Les antidépresseurs tricycliques, tels que l'amitriptyline et l'imipramine, sont également utilisés, bien que moins fréquemment à cause de leurs effets secondaires qui peuvent aggraver les autres symptômes de la SEP, dont la somnolence, constipation et la rétention urinaire. Afin d'encourager l'observance, les patients atteints de SEP doivent être informés que les bénéfices des antidépresseurs peuvent ne s'observer qu'après six à huit semaines de prise de médicaments.

9-Douleurs

Il existe différentes formes de douleurs qui peuvent affecter les personnes atteintes de SEP. Selon les causes, des médicaments spécifiques peuvent être utilisés. C'est pourquoi il est très important de commencer avec une évaluation attentive afin de caractériser précisément la douleur.

En général, on manque de preuves soutenant des stratégies définitives pour le traitement de la douleur dans la SEP et souvent des décisions cliniques doivent être prises sur la base d'études effectuées dans le cadre d'autres maladies.

La carbamazépine, la gabapentine, la lamotrigine, le misoprostol et le topiramate peuvent être utilisés dans le traitement des névralgies faciales ; la carbamazépine (ou l'oxcarbazépine) peut être un choix de premier recours, mais ses effets secondaires tels que la déficience de l'équilibre ou la vision double sont fréquents et la posologie doit être administrée avec précautions.

Bien qu'il n'existe aucune indication basée sur des essais cliniques randomisés dans le cadre de la SEP en ce qui concerne l'efficacité générale ou la meilleure posologie, les types de douleurs neuropathiques, tels que ceux qui affectent les membres de façon persistante, peuvent être traités avec des antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline ou la prégabaline. La gabapentine et le lévétiracétam peuvent également être utilisés. Concernant les nouveaux traitements symptomatiques de la SEP, les dérivés du cannabis semblent pouvoir apporter un effet antalgique intéressant.

Cette prise en charge médicamenteuse, souvent insuffisamment efficace ou insuffisamment tolérée, pourra être associée ou suppléée par des prises en charge non médicamenteuses. Il

peut s'agir de traitements physiques tel que : Les techniques de désensitivation, la thérapie, la cryothérapie, l'électrothérapie (ionisations, courants alternatifs) et la vibrothérapie (ultrasons), les massages et la balnéothérapie, l'acupuncture, et l'électrostimulation transcutanée (ou TENS). Enfin, une prise en charge psychologique et/ou psychothérapeutique peut être indiquée. En effet, dans les douleurs chroniques, un trouble anxiodépressif est fréquent.

10-Fatigue

Il s'agit du symptôme le plus fréquent. Il est considéré par les patients comme un de ceux ayant le plus grand impact sur leur qualité de vie. Sa survenue est également précoce dans la maladie.

Un des premiers aspects à gérer est de limiter le plus possible les médicaments majorant la fatigue comme, par exemple, certains traitements antiépileptiques, les coanalgésiques, le cyclophosphamide et les interférons β . La prise en charge médicamenteuse n'est pas toujours très concluante.

Avant d'instaurer un traitement pharmacologique, il est d'abord conseillé au patient de faire de la rééducation et d'adopter une hygiène de vie adéquate afin de diminuer cette sensation de fatigue.

La prise en charge non médicamenteuse consiste à favoriser précocement la rééducation et l'activité physique régulière. Celles-ci permettent souvent un entretien, voire une amélioration des capacités fonctionnelles, les retombées positives sur qualité de vie et fatigue sont également non négligeables. La fatigue a également été abordée à travers d'autres stratégies telles que les cours de conservation d'énergie, la thérapie par le froid ou le yoga.

De nombreux médicaments, dont le modafinil, l'amantadine, la pémoline, le méthylphénidate, l'aspirine, la Prokarine® (une combinaison d'histamine et de caféine), la L-carnitine et l'aminopyridine, ont été testés avec pour objectif de réduire la fatigue primaire des patients. L'amantadine (Mantadix®) reste actuellement le traitement le plus couramment utilisé. Elle est prescrite à la posologie de 200 mg par jour en deux prises, matin et midi [123].

Pour en finir, Des conseils sont indiqués comme le fractionnement des activités au cours de la journée et le fait de privilégier des temps de repos dans la mesure du possible. Les molécules testées sont restées décevantes, et les mesures thérapeutiques doivent s'orienter actuellement

plutôt vers une prise en charge non pharmacologique, nécessitant l'adhésion et la motivation du patient. L'exercice physique, bien qu'il ait montré une efficacité modérée sur la fatigue, semble le traitement pouvant apporter le plus de bénéfices. Des programmes de réentraînement à l'effort sont réalisés dans les centres de médecine physique et réadaptation fonctionnelle.

IV-NOUVELLES PERSPECTIVES ET TRAITEMENTS À VENIR

1-Stratégie immunomodulatrice ou immunosuppressive

L'intérêt de développer d'autres molécules immunomodulatrices ou immunosuppressives est multiples. Les traitements de fond sont déjà basés sur cette stratégie mais leur administration pourrait être rendue moins contraignante par le développement de formes orales avec une efficacité supérieure et une tolérance meilleure.

Parmi les molécules candidates pour des essais cliniques futurs, certaines ciblent les mécanismes physiopathologiques déjà connus, en visant une meilleure sécurité d'emploi ; d'autres ciblent des mécanismes qui permettraient une meilleure efficacité dans les formes progressives.

1.1-Ocrélizumab (Ocrevus®)

Ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD20 exprimé par les lymphocytes B. Il s'agit du premier médicament homologué pour le traitement de la sclérose en plaques progressive primaire.

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

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

- **Mécanisme d'action**

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement les LB exprimant le CD20. Après liaison à la surface cellulaire, ocrelizumab entraîne une déplétion sélective en lymphocytes B exprimant le CD20. La capacité de reconstitution des lymphocytes B et l'immunité humorale préexistante sont préservées. De plus, l'immunité innée et le nombre total de lymphocytes T ne sont pas affectés [124].

- **Etudes et efficacité**

- Etudes OPERA :

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

Dans ces études, Ocrevus® s'est révélé plus efficace que le traitement de référence (interféron bêta-1a à forte dose) pour ce qui est des trois principaux marqueurs de l'activité de la maladie : il a réduit le taux annualisé de poussées de près de 50 % (plus précisément, 46 % dans l'étude OPERA I et 47 % dans l'étude OPERA II), ralenti la progression de l'invalidité et significativement réduit le nombre de lésions visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) comparativement à cet interféron durant une période de traitement contrôlée de deux ans [125].

- Etude ORATORIO

Les personnes atteintes de SP PP ont participé à cet essai. Les participants ont été répartis dans deux groupes, le premier recevait 600 mg d'ocrelizumab, et le second un placebo. La proportion de participants présentant une progression de l'incapacité soutenue après 12 semaines, déterminée par une augmentation d'un point à l'échelle EDSS, constituait le paramètre d'évaluation principal.

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

- Ocrelizumab avait réduit la progression de l'incapacité après 12 semaines : 32,9 % des personnes traitées par l'ocrelizumab comparativement à 39,3 % des personnes ayant reçu un placebo (Figure 39).
- Ocrelizumab avait permis de réduire la proportion de participants présentant une progression de l'incapacité après 24 semaines : 29,6 % des personnes traitées avec l'ocrelizumab, comparativement à 35,7 % des personnes ayant reçu un placebo [126].

A 12-Wk Confirmed Disability Progression

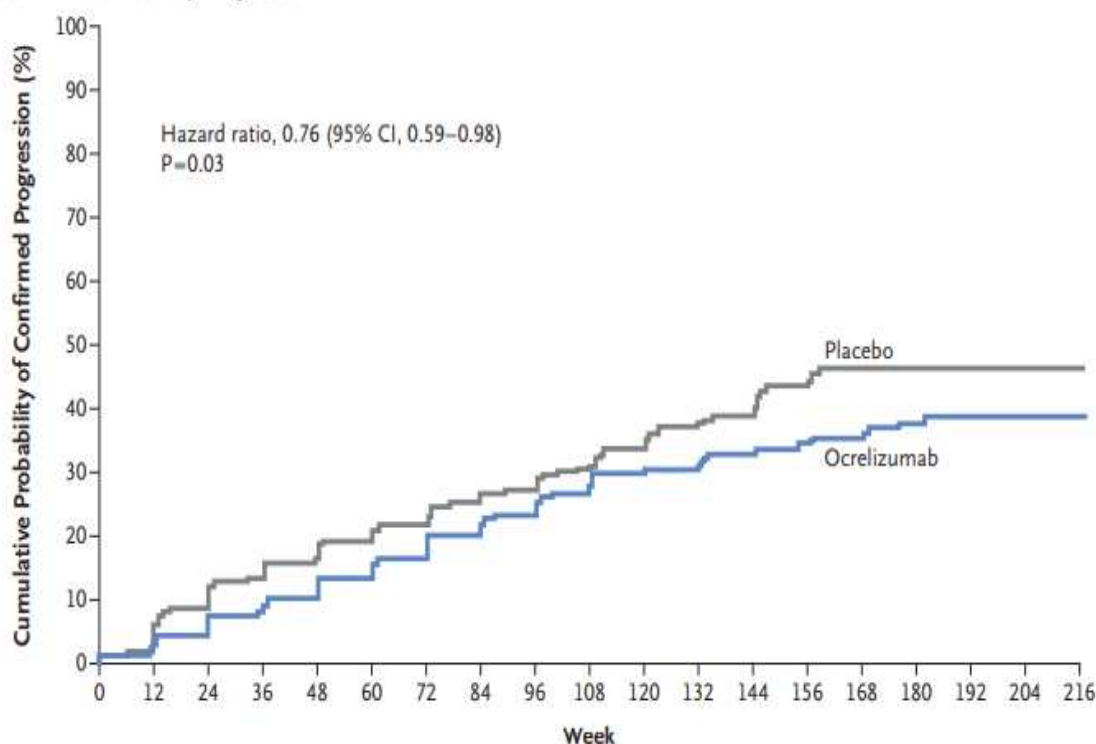


Figure 39 : Critère principal montrent la probabilité cumulative de progression clinique au moins 12 semaines plus tard [126].

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

1.2. Cladribine (Mavenclad®)

Mavenclad®, est un nouveau médicament indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM). Il s'agit d'un immunosuppresseur qui agit en ciblant sélectivement les lymphocytes B et T, puis en procédant selon un schéma distinct de reconstitution lymphocytaire, sans suppression continue du système immunitaire [127].

La Commission européenne a délivré une AMM valable dans toute l'Union européenne pour Mavenclad® le 22 août 2017. L'approbation de Mavenclad® fournit une autre option de deuxième intention aux personnes atteintes de SEP-RR très active qui ont eu une réponse

inadéquate à un ou plusieurs traitements, ou qui sont incapables de le tolérer, au traitement indiqué pour le traitement de la SEP.

C'est le premier traitement oral de courte durée ne comprenant que 2 semaines de traitement par an pendant 2 ans : une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Après la fin des 2 cycles de traitement réalisés au cours des années 1 et 2, aucun traitement supplémentaire par cladribine n'est nécessaire au cours des années 3 et 4.

- **Etudes et efficacité**

L'efficacité et la sécurité de cladribine orale ont été évaluées au cours de l'étude CLARITY (cladribine tablets Treating MS Orally). C'est une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo menée chez des patients atteints de SEP récurrente-rémittente pendant deux ans. L'étude avait pour objectifs d'évaluer l'efficacité de cladribine versus placebo en termes de diminution du taux annualisé de poussées (critère d'évaluation primaire), de ralentissement de la progression du handicap et de réduction des lésions actives mesurées à l'IRM. Les résultats de l'étude ont montré une réduction de 58% du taux de rechute annualisé par rapport au placebo. Les participants prenant Mavenclad® avaient également un risque plus faible de progression soutenue de l'invalidité au bout de trois mois et avaient moins de lésions cérébrales que celles observées lors des examens d'imagerie.

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables graves les plus fréquents ont été les faibles concentrations de globules blancs, zona, et des troubles de la peau et des tissus.

Une étude d'extension a évalué l'innocuité et l'efficacité à long terme de Mavenclad® sur deux années supplémentaires. Les résultats en matière d'innocuité étaient cohérents avec le profil d'innocuité observé pour l'étude CLARITY [127].

1.3. Siponimod (BAF312)

Siponimod, est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, il appartient à la même catégorie de médicaments que le fingolimod (Gilenya®).

Il agit en pénétrant dans le SNC pour se lier à des sous-types spécifiques des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P). Ces récepteurs sont présents à la surface des lymphocytes T et les lymphocytes B. En se liant aux récepteurs de la S1P, le Siponimod prévient l'activation des lymphocytes B et les lymphocytes T CD4+ et CD8+, et leur libération

subséquente, à partir des ganglions lymphatiques et du thymus, dans la circulation sanguine, puis dans le cerveau et la moelle épinière [128].

- **Etudes et efficacité**

La société pharmaceutique Novartis a récemment publié les résultats d'EXPAND, une étude de phase III randomisée à double insu portant sur le Siponimod à prise unique quotidienne par voie orale pour le traitement de la sclérose en plaques progressive secondaire, dans le célèbre journal The Lancet le 22 mars 2018.

Les données d'EXPAND ont montré que le Siponimod avait atteint son principal critère d'évaluation, à savoir une réduction du risque de progression confirmée de l'invalidité sur trois mois de 21% par rapport au placebo et de 26 % après six mois. Sur les mesures d'imagerie, le Siponimod a ralenti le taux d'atrophie cérébrale de 23% et diminué le volume de la lésion T2 d'environ 80% sur 12 et 24 mois. Parmi les autres résultats rapportés, on note une réduction de 55% du taux de rechute annualisé réduit. Cependant, aucune différence n'a été observée entre le test de marche chronométré à 25 pieds (Timed 25 Foot Walk Test) et l'échelle de marche MS (Multiple Sclerosis Walking Scale) [129].

Les EI les plus fréquemment rapportés pour le Siponimod dans l'étude comprenaient un faible nombre de globules blancs, élévation des enzymes hépatiques, un ralentissement de la fréquence cardiaque au début du traitement, un œdème maculaire, une hypertension artérielle, une réactivation du zona et des convulsions.

1.4. Simvastatine

La simvastatine est un médicament hypocholestérolémiant utilisé pour le traitement des maladies vasculaires. En plus de ses propriétés hypocholestérolémiantes, la simvastatine aurait des effets anti-inflammatoires et protégeraient les nerfs des lésions, ce qui en fait un candidat viable pour le traitement potentiel de la SP progressive. En particulier, la simvastatine interfère avec l'activation et l'entrée de cellules T nocives dans le système nerveux central.

- **Etudes et efficacité**

MS-STAT, un essai clinique de phase II à double insu, a examiné l'effet d'une dose élevée de simvastatine, les patients inclus, atteints de SEP secondaire progressive, ont reçu soit de la simvastatine à la dose de 80 mg par jour, soit un placebo. A l'issue des deux années de

traitement, le volume cérébral des patients (mesurant l'atrophie cérébrale : critère de jugement primaire) traités par simvastatine a été de 43 % supérieur à celui des patients sous placebo [130].

Un nouvel essai clinique de phase III appelé MS-STAT2 a été lancé pour examiner la progression de l'invalidité après un traitement par la simvastatine chez 1 180 personnes atteintes de SEP progressive secondaire. Le principal critère de jugement sera le changement durable de l'invalidité pendant six mois ou plus. L'essai clinique a débuté à l'été 2017 et devrait durer six ans [131].

1.5. Diroximel fumarate

Aussi connu sous : BIIB098 ou ALKS 8700 (un précurseur médicamenteux qui se transforme en monométhylfumarate), est similaire à l'agent actif contenu dans le médicament Tecfidera® (diméthylfumarate), mais qui présente le potentiel d'améliorer la tolérance aux troubles gastro-intestinaux.

- **Etudes et efficacité**

Les résultats provisoires de l'étude de phase 3 EVOLVE-MS-1 semblent prometteurs en tant que traitement oral modificateur de la maladie pour les formes récurrentes de la sclérose en plaques. Ces résultats provisoires ont été présentés à la réunion annuelle de l'American Academy of Neurology de 2018. Le taux de rechute annualisé chez 570 participants après un an de traitement était de 0,16. En outre, dans un sous-groupe de ces personnes, l'analyse IRM a montré une réduction significative du nombre de lésions améliorant le gadolinium et de lésions T1 et T2 par rapport au moment où les participants ont rejoint l'essai pour la première fois. L'essai continue de recruter des participants et devrait être achevé en 2020.

2-Stratégie de remyélinisation et de neuroprotection :

Dans le SNC, la démyélinisation des axones a la particularité, au sein de la SEP, d'être suivie d'un processus de régénération plus au moins efficace, durant lequel les axones sont réinvestis par de nouvelles gaines de myéline. Ce processus appelé remyélinisation permet la restauration de l'architecture et de la fonction du tissu lésé.

Les cellules responsables de la remyélinisation sont principalement les précurseurs d'oligodendrocytes. Ces derniers ont la capacité de migrer vers les plaques démyélinisées, puis de se différencier en oligodendrocytes matures et finalement remyéliniser les axones

dénudés. Il existe une autre source de cellules remyélinisantes. Elles sont localisées en bordure des ventricules cérébraux. Il s'agit en fait de cellules souches neurales adultes, localisées dans la paroi des ventricules latéraux et qui se différencient en progéniteurs d'oligodendrocytes puis en oligodendrocytes matures et migrent vers les lésions démyélinisées proches des ventricules.

En se reformant, la myéline protège l'axone fragilisé (neuroprotection) ce qui prévient la neurodégénérescence et permet ainsi de restaurer une conduction nerveuse satisfaisante. Cependant, dans la majorité des cas, la remyélinisation endogène spontanée, même si elle peut être extensive, est souvent insuffisante. Pour la majorité des patients, ce processus de récupération finit par échouer et une démyélinisation persistante avec une perte secondaire d'axones entraîne des déficits progressifs et irréversibles dans différents circuits neuronaux.

Deux principales stratégies de remyélinisation sont actuellement à l'étude : une induction exogène de cellules myélinisantes et la stimulation de la réparation endogène.

2.1. Remyélinisation endogène

2.1.1. Opicinumab (anti-LINGO 1)

L'Opicinumab (anti-lingo-1) est un anticorps monoclonal humanisé qui favoriserait le processus de remyélinisation chez des patients souffrant de SEP. La protéine LINGO-1 n'est synthétisée que dans le SNC. Elle est présente à la fois sur la membrane des neurones et sur la membrane des oligodendrocytes. Cette protéine inhibe la myélinisation ; la survie des neurones, la régénération des axones et la différenciation des oligodendrocytes. En inhibant cette protéine, l'anticorps anti-LINGO-1 favorise la neuroprotection et la remyélinisation chez les personnes atteintes de SEP.

- **Etudes et efficacité**

- Etudes RENEW

L'étude de phase II a inclus 82 patients atteints d'un premier épisode de névrite optique rétrobulbaire (NORB) qui ont été traités par des doses élevées de corticostéroïdes, associées à soit un placebo, soit de l'anti-LINGO-1 (100 mg/kg) par voie intraveineuse toutes les 4 semaines (6 doses au total). Le critère principal de l'étude était fondé sur l'analyse des potentiels évoqués visuels (PEV) mesurés à 6 mois. En moyenne, les patients traités par anti-LINGO-1 ont vu leurs valeurs de PEV améliorées de 34 %, par rapport au placebo. A 8 mois,

ces valeurs ont encore progressé puisqu'elles sont passées à 41 % par rapport au placebo [132].

- Etudes SYNERGY

Dans cette étude de phase II, 418 participants atteints de SEP rémittente ou progressive secondaire ont pris un IFN bêta-1a une fois par semaine en association avec différentes doses d'Opicinumab ou de placebo par perfusion IV toutes les 4 semaines pendant 72 semaines. L'invalidité a été contrôlée à l'aide d'une combinaison de mesures de la capacité de marcher, de la dextérité des bras et des mains, de la cognition et de l'EDSS. Le traitement à l'Opicinumab n'a entraîné ni amélioration de l'invalidité ni ralentissement de la progression de l'invalidité. Cependant, il y avait des indications d'un effet clinique et l'entreprise poursuivra avec une analyse détaillée des données afin de planifier d'autres études [133].

- Etudes AFFINITY

L'étude AFFINITY récemment lancée est une étude de phase II multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, qui a pour objectif d'inscrire 240 personnes atteintes de SEP récurrente. Elle évaluera l'Opicinumab en tant que traitement d'appoint chez les patients. Les participants recevront 750 mg d'Opicinumab par voie IV en tant que traitement complémentaire d'un traitement de fond modifiant la maladie une fois toutes les 4 semaines pendant 72 semaines. Le but de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'Opicinumab en traitement additionnel des traitements immunomodulateurs de la maladie. L'efficacité de l'étude est mesurée sur base de l'EDSS, un test de la marche (25-foot-walk test) et un test de la fonction manuelle (9-hole peg test). Les résultats sont attendus en 2021.

2.1.2. Mobilisations de CSN endogènes

Les cellules souches neurales (CSN) possèdent des caractéristiques uniques (prolifération, différenciation, migration) particulièrement adaptées à des stratégies de réparation du système nerveux. Plusieurs zones germinatives ont été identifiées au sein du SNC de mammifères adultes dont la zone sous-ventriculaire (ZSV) des ventricules latéraux. Les cellules de cette région sont particulièrement intéressantes puisque, outre leur capacité de proliférer, elles migrent sur plusieurs millimètres le long de la voie rostrale de migration (RMS) jusqu'au bulbe olfactif où elles participent au renouvellement des interneurons et des neurones.

Au vu des résultats de plusieurs études, on mesure tout l'intérêt que prennent les CSN de la ZSV dans le cadre de la régénération du SNC. Dans un contexte de démyélinisation associée à de l'inflammation, les progéniteurs neuraux de la ZSV peuvent donc être activés et exprimer un potentiel de migration. De plus, bien que destinées à la neurogenèse, les cellules de la ZSV sont capables de se différencier en oligodendrocytes.

Cependant, il reste nécessaire d'améliorer le potentiel migratoire de ces cellules pour répondre efficacement aux lésions éparses présentes dans des maladies telles que la SEP. Une stratégie possible pourrait être d'utiliser des facteurs de croissance tels que le FGF-2 (fibroblast growth factor) qui semble augmenter les capacités de prolifération, de migration et de différenciation en oligodendrocytes des progéniteurs neuraux [134].

2.2. Remyélinisation exogène

2.2.1. MD1003 (biotine à fortes doses)

Le MD1003 est un composé proche de la famille de la biotine (appelée aussi vitamine H ou B8). Cette coenzyme participe notamment au métabolisme des acides gras, ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B9 et B12.

Le MD1003 est un médicament expérimental qui pourrait à la fois favoriser la myélinisation et renforcer l'apport d'énergie dans la transmission des impulsions neurales. C'est un ingrédient pharmaceutique actif administré à la dose de 300 mg par jour, qui ralentit la progression de la maladie et améliore l'état de santé des patients atteints de sclérose en plaques progressive. Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

Cette biotine à fortes doses a un mécanisme d'action susceptible d'agir sur deux cibles associées à la SEP progressive : (1) il active les acétyl-CoA carboxylases, les enzymes cinétiquement limitantes dans la synthèse des acides gras nécessaires à la synthèse de la myéline ; et (2) il active le cycle de Krebs dans les axones démyélinisés afin d'accroître la production d'énergie.

La preuve de concept du MD1003 a été obtenue lors d'une étude pilote ouverte chez 23 sujets atteints de SEP progressive primaire et secondaire. Les résultats ont été positifs, près de 90 % des sujets présentant une amélioration clinique au cours du temps [135].

- **Etudes et efficacité**

Actuellement, deux études se penchent sur cette biotine hautement dosée :

L'étude MS-SPI est une étude pivot randomisée en double aveugle testant l'efficacité du MD1003 contre placebo a duré un an. Le critère principal de l'étude était la proportion des patients qui démontraient une amélioration après neuf mois de traitement, avec confirmation après douze mois de traitement.

Les résultats de cette étude ont été présentés en 2015 comme suit :

- Le critère principal de l'étude a été atteint avec 12,6 % des patients du bras MD1003 présentant une amélioration du score EDSS ou du score au TW25 (test mesurant la vitesse de marche du patient sur une distance de 25 pieds) à 9 mois, confirmé à 12 mois en comparaison à aucun des patients du bras placebo.
- Le critère principal est étayé par les analyses secondaires indiquant une diminution du risque de progression de la maladie. Dans le bras MD1003, 4 % des patients ont montré une progression du score EDSS à 9 mois confirmée à 12 mois contre 13 % dans le groupe placebo, ce qui correspond à une diminution de 67 % du risque de progression dans le bras actif.
- Le MD1003 a été globalement bien toléré : l'étude a démontré l'efficacité et la sécurité d'emploi de MD1003, une biotine de qualité pharmaceutique hautement concentrée.

Au total, il s'agit du premier médicament capable à la fois de ralentir le taux de progression de la maladie et d'entraîner une amélioration d'une proportion significative de patients atteints de la SEP progressive [136].

L'étude MS-ON, est un essai de phase III portant sur la thérapie MD1003 pour le traitement des patients atteints de sclérose en plaques. L'accent est mis sur les patients atteints de perte visuelle chronique suite à une névrite optique.

Les résultats de l'analyse sont conformes à ceux de l'essai en cours MS-SPI et soutiennent le potentiel de la thérapie MD1003 chez les patients atteints de sclérose en plaques les plus difficiles à traiter, les tous derniers résultats confirment le très bon profil de sécurité de la thérapie MD1003.

2.2.2. Immunoablation et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Une thérapie par cellules souches est un traitement qui utilise ou cible des cellules souches. L'objectif est habituellement de remplacer ou réparer les cellules ou les tissus endommagés, mais cette méthode peut également être utilisée pour prévenir la pathologie. La thérapie par cellules souches concerne à la fois la transplantation de cellules souches et l'administration de médicaments ciblant les cellules souches présentes dans l'organisme.

Les CSH sont des cellules souches adultes, présentes dans la moelle osseuse et le sang. Elles sont capables de produire toutes les cellules présentes dans le sang et le système immunitaire. Elles peuvent être obtenues à partir de la moelle osseuse ou après mobilisation du sang périphérique par facteurs de croissance hématopoïétiques.

- **Principe**

La première étape consiste à obtenir des cellules capables de remplacer le système immunitaire défaillant. Au moyen d'une chimiothérapie et d'un stimulant, les cellules souches hématopoïétiques du patient passent de la moelle osseuse au sang, d'où elles sont extraites et purifiées dans un laboratoire spécialisé, puis congelées. Le patient reçoit ensuite une chimiothérapie à fortes doses afin de détruire entièrement son système immunitaire défaillant. Puis, il reçoit, par perfusion, ses propres CSH qui croissent dans le corps pour former un nouveau système immunitaire qui ne s'attaque plus au cerveau ni à la moelle épinière. Il s'agit d'un traitement complexe comportant de graves effets secondaires.

- **Etudes et efficacité**

L'étude HALT-MS « Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis » est un essai clinique multicentrique de phase II auquel participent 24 personnes recrutées pour subir l'intervention « greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues ». Pour être admissibles à l'étude, les participants devaient être des adultes atteints de SEP agressive et avoir été traités sans succès aux médicaments modificateurs de l'évolution de la SP au cours des 18 mois précédant leur participation à l'essai.

Les résultats de l'étude montrent que cinq années après avoir reçu ce traitement, 16 patients sur 24 atteints de la forme rémittente de la SEP résistent à la progression de la maladie sans aggravation des symptômes. En outre, certains participants ont montré des améliorations,

telles que la récupération de la mobilité ou d'autres capacités physiques. Le traitement comporte certains risques et des effets secondaires sévères. Les résultats sont cependant très prometteurs puisque 69% des patients sont restés en rémission avec, pour certains des améliorations notamment au niveau de la mobilité [137].

Bien que les résultats de ces investigations s'avèrent encourageants, le traitement concerné demeure une procédure complexe qui repose notamment sur une chimiothérapie intensive, potentiellement toxique. Néanmoins, avec des essais de plus grande envergure, ce traitement ponctuel pourrait bien se révéler plus efficace que les médicaments actuels.

TROISIÈME PARTIE :
PRISE EN CHARGE DE LA SEP

I-PRISE EN CHARGE DES POUSSÉES DE SCLÉROSE EN PLAQUES

Le schéma ci-dessous représente la stratégie thérapeutique adoptée dans le traitement de la poussée de SEP.

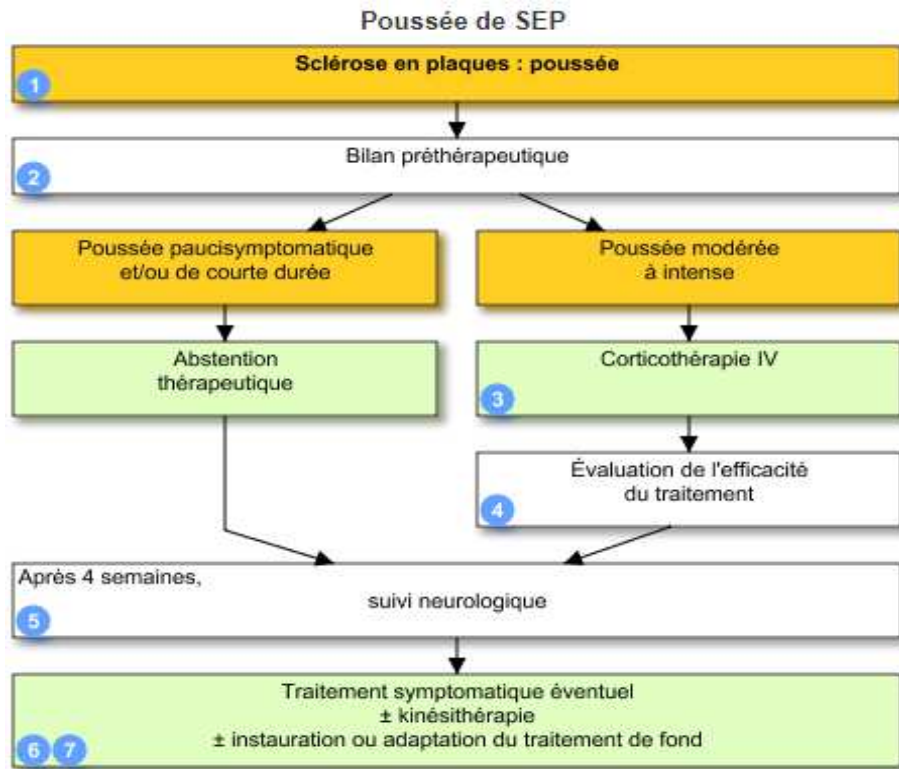


Figure 40 : Prise en charge des poussées de la SEP [138].

Avant la prise en charge, le médecin doit s'assurer tout d'abord qu'il s'agit bien d'une poussée, et pas d'une fluctuation des symptômes, due par exemple à une infection.

L'indication des corticoïdes à forte dose doit être posée par un neurologue, après qu'il ait validé la poussée, validé la nécessité de la traiter et organisé le bilan pré-thérapeutique (NFS, plaquettes, ionogramme, glycémie, transaminases, bandelettes urinaires, ECG, etc).

Si les troubles sont légers et entraînent une gêne minime, le traitement ne sera pas forcément nécessaire. Un traitement par corticoïde est possible si la poussée est longue et invalidante. Ce traitement, selon les recommandations de la conférence de consensus, la plupart des

neurologues traitent les poussées de SEP par méthylprednisolone en perfusions à la dose de 500 mg à 1 g/j, pendant trois à cinq jours.

Lorsque la voie intraveineuse ne peut être utilisée, un traitement per os aux mêmes doses et de même durée peut être proposé. Le traitement des poussées de SEP peut désormais reposer sur l'administration par voie orale, mais doit être encadré par les neurologues et coordonné avec les médecins généralistes [67].

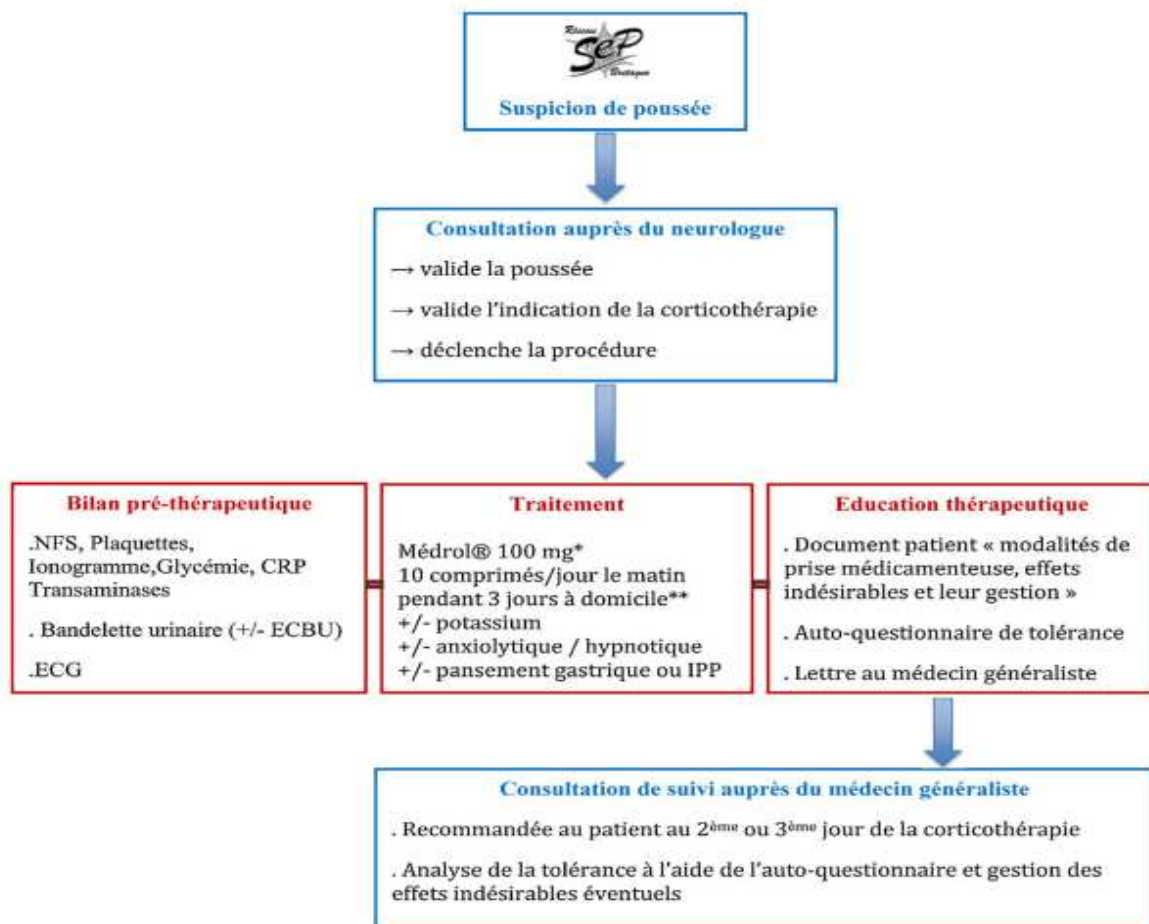


Figure 41 : Parcours de soin d'un patient en poussée dans le réseau SEP- Bretagne [67].

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

**Le traitement oral est administré en hospitalisation en cas de poussée trop invalidante pour un retour à domicile, de 1^{re} poussée ou 1^{re} cure de corticoïdes à forte dose, de diabète nécessitant un contrôle stricte de la glycémie.

Les corticoïdes ont pour effet de diminuer l'intensité et la durée d'une poussée mais n'ont pas d'influence sur son degré de récupération. Il n'est donc pas indispensable de traiter une poussée peu symptomatique ou rapidement régressive. Durant le traitement d'une poussée, le patient doit continuer son traitement de fond, sauf avis contraire du médecin. La prise en charge des différentes manifestations cliniques de la SEP est nécessaire : traitement de la fatigue, de la douleur, des troubles anxiodépressifs, des tremblements et mouvements anormaux, de la spasticité, des troubles vésicosphinctériens.

Ce traitement se fait en général à l'hôpital, mais si le patient le tolère bien et il n'existe pas de facteurs de risque de complications (ulcère de l'estomac, diabète, hypertension...), les injections peuvent être faites à son domicile par certains prestataires de service.

La kinésithérapie est passive lors de la poussée de SEP : elle a pour but de lutter contre une éventuelle spasticité et contre les pathologies d'immobilisation. Elle est adaptée au patient, à la symptomatologie et aux périodes de la maladie.

Mesures associées :

- Repos,
- Suivi neurologique : afin d'évaluer les symptômes résiduels ou les séquelles pouvant bénéficier de traitements symptomatiques, médicamenteux ou non,
- Régime pauvre en sel en raison de la rétention d'eau et de sel provoquée par les corticoïdes (la méthylprednisolone a une demi-vie très longue),
- Régime pauvre en sucre,
- +/- supplémentation potassique,
- +/- surveillance clinique : tension artérielle, pouls, température, glycémie (attention chez les diabétiques).

II-PRISE EN CHARGE DES FORMES RÉCURRENTES RÉMITTENTES

Dans les formes récurrentes rémittentes, il est important d'introduire un traitement de fond dès que possible. L'initiation du traitement doit idéalement être associée à une éducation thérapeutique, rappelant les grands objectifs du traitement. Les mises en place doivent être très encadrées et un suivi parfois rapproché, favorisant l'observance. C'est aussi un moment privilégié pour rappeler les risques connus et les éléments de la surveillance.

Même s'il n'y a pas de consensus absolu, des algorithmes de traitement sont utilisés par la plupart des équipes.

1-Stratégie d'escalade thérapeutique

La stratégie thérapeutique actuelle est celle de l'escalade thérapeutique. Un schéma d'escalade est proposé avec en première intention la prescription d'un traitement immunomodulateur, interféron bêta (IFN β), acétate de glatiramère (AG), le tériflunomide ou le diméthylfumarate.

Même s'il existe quelques méthodes de comparaison indirecte, aucune étude convaincante ne démontre la supériorité de l'un ou l'autre de ces produits. Le choix du traitement se fait grâce à un échange entre le médecin et le patient sur l'efficacité, la tolérance et les modalités d'administration.

Lors des modifications thérapeutiques, il est important de tenir compte des problèmes d'efficacité, d'observance, de tolérance et d'effets indésirables. Les changements thérapeutiques reposent sur une évaluation précise des bénéfices et des risques.

- En cas d'intolérance à une molécule, ou en cas d'échec d'un traitement dont le risque de progression du handicap paraît faible, un changement "horizontal" sera envisagé :

Le "switch horizontal" est un changement au sein de la même catégorie : quand une poussée survenue sous un traitement bien conduit, ne récupère pas, que l'IRM s'est modifiée mais que le risque de handicap à court et moyen terme paraît faible, il est parfois proposé de changer un traitement de première ligne pour un autre traitement de première ligne ayant un autre mode d'action, par exemple la substitution de l'IFN par l'AG et inversement.

Un patient non répondeur à un premier traitement peut le devenir pour un autre, sans avoir à utiliser des traitements plus risqués. L'absence d'efficacité d'un traitement n'est pas le seul

élément qui va remettre en cause son utilisation. Un changement pourra aussi s'envisager devant un problème de tolérance d'un médicament.

- En cas d'échec du traitement dont le risque de progression du handicap paraît important, une escalade thérapeutique pourrait être envisagée :

Chez des patients avec une forme très active de SEP présentant une résistance aux traitements de 1^{ère} ligne avec survenue en un an d'au moins une poussée, le schéma d'escalade thérapeutique est appliqué : le changement se fait vers un traitement dit de 2^{ème} ligne, famille représentée surtout par le natalizumab, le fingolimod et l'alemtuzumab ou un traitement de recours : mitoxantrone ou cyclophosphamide, pour les formes agressives de SEP-RR, définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année.

Le choix du second traitement de fond ne garantit pas obligatoirement une meilleure efficacité ou une meilleure tolérance. Ce changement peut s'accompagner d'une augmentation des risques.

Comme expliqué plus haut, un index d'anticorps dirigé contre le virus JC n'incite absolument pas à prescrire le natalizumab ainsi que le risque de la LEMP qui reste une complication rare mais majeure. A l'opposé, certains contextes comme des pathologies de la vision ou des antécédents de pathologies cardiaques augmentent le risque de complications sous fingolimod. Quant à Alemtuzumab, il peut provoquer certaines pathologies thyroïdiennes notamment, et augmente le risque de cancers.

Les études directement comparatives entre Fingolimod, Natalizumab et Alemtuzumab sont manquantes. Néanmoins, sur la base des données actuelles, il est estimé que le Fingolimod demeure moins efficace que ses alter égés avec, en revanche, un profil de tolérance probablement meilleur. Une récente analyse rétrospective de données suggère qu'un switch thérapeutique d'un traitement injectable de 1^{ère} ligne vers un traitement par Natalizumab versus Fingolimod, semble offrir un meilleur contrôle de la maladie [139]. En l'absence de facteur de risque de LEMP, le Natalizumab est à préférer à l'Alemtuzumab du fait d'un meilleur profil de tolérance.

ALGORITHME THÉRAPEUTIQUE PROPOSÉ DANS LES FORMES RÉCURRENTES RÉMITTENTES

Chez la plupart des patients, la stratégie repose sur une escalade : si il y a échec du traitement de 1^{ère} ligne, le patient bénéficie d'un traitement de 2^{ème} ligne ou selon le cas d'un traitement de 3^{ème} ligne. Dans des cas d'exception, des transplantations de moelle osseuse sont réalisées. A chaque étape, une évaluation du rapport bénéfice-risque doit être faite.

Légende : DAC : daclizumab, OCR : ocrelizumab, CLA : cladribine

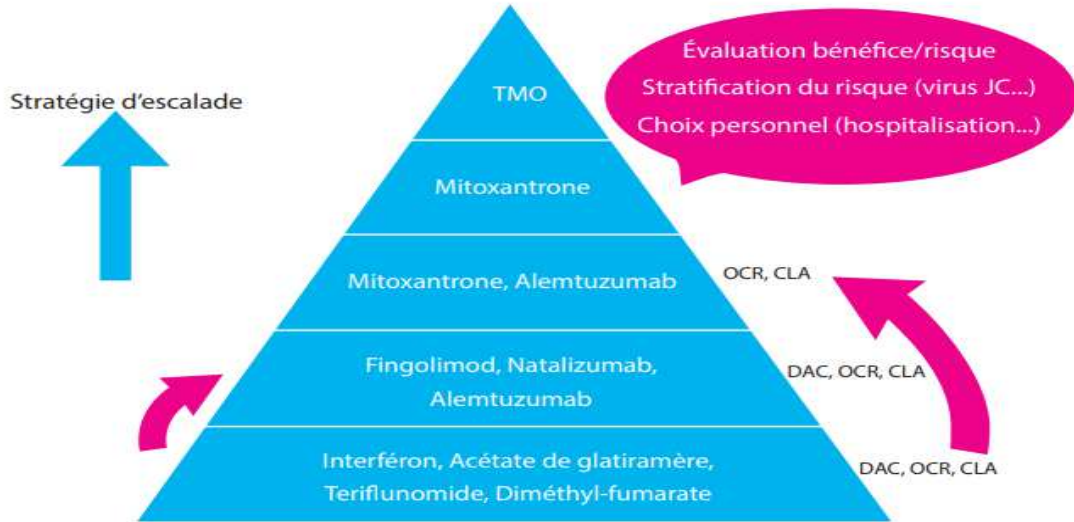


Figure 42 : Algorithme thérapeutique proposé pour la SER RR [140].

2-Stratégie d'induction thérapeutique

Le deuxième schéma thérapeutique existant est celui de l'induction. Il est proposé en première intention chez des patients dans la forme agressive de la SEP (au moins 2 poussées significatives dans l'année et certains critères IRM : associées à une ou plusieurs lésions prenant le gadolinium en T1 sur l'IRM cérébrale, ou une augmentation significative des lésions en T2 par rapport à une IRM antérieure).

Dans ce cas, il est souvent préférable de débiter par un traitement immunosuppresseur puissant suivie d'une maintenance par un traitement immunomodulateur classique plutôt que de monter progressivement dans la gamme d'efficacité des traitements [141].

Cette induction thérapeutique serait réalisée sur une période plus ou moins longue afin de mettre la maladie en rémission. Ensuite, la SEP serait plus facilement contrôlable par des médicaments plus « classiques » au profil de sécurité plus favorable (médicaments de première intention). On cherche ainsi à obtenir un contrôle beaucoup plus rapide de

l'inflammation pour limiter l'atteinte axonale. Ensuite, on pourra procéder à un relais par immunomodulateurs.

La stratégie d'induction thérapeutique ne s'adresse aujourd'hui qu'aux rares formes très agressives. La séquence thérapeutique précédente est inversée avec utilisation première d'un immunosuppresseur puissant (un traitement de 2^{ème} ou de 3^{ème} ligne) par exemple la mitoxantrone (AMM), le natalizumab (AMM), la cyclophosphamide (hors AMM) ... Puis passage possible aux immunomodulateurs ou à des combinaisons thérapeutiques [142].

Le traitement de 1^{ère} ligne demeure l'étape la plus fréquente et la plus sûre. Le traitement de 2^{ème} ligne lui succède en cas d'efficacité insuffisante à évaluer par la clinique et l'IRM de contrôle ; il est utilisé d'emblée pour les formes très actives de SEP, il est certes plus efficace pour prévenir les poussées et semble également apporter sur le court et le moyen terme une diminution du risque de handicap mais il présente aussi des effets secondaires et des risques importants.

III-PRISE EN CHARGE DES FORMES PROGRESSIVES

Que ce soit pour les formes primaires progressives ou pour les formes secondairement progressives de sclérose en plaques, il existe peu de données d'efficacité sur les traitements proposés en concertation et les progrès qu'a connu la prise en charge de SEP ne bénéficient que peu aux formes progressives de la maladie.

La prise en charge varie selon qu'il s'agisse d'une forme secondairement progressive encore active, d'une forme secondairement progressive sans poussées ou d'une forme primitivement progressive.

➤ **Formes secondairement progressives avec poussées :**

Pour les formes secondairement progressives, le traitement repose sur un traitement symptomatique associé à certains IFN bêta 1b ou à un traitement immunosuppresseur tel que la mitoxantrone, lorsqu'il y a des poussées surajoutées. Cependant, lorsque les symptômes s'aggravent de manière progressive et que ne survient plus aucune poussée, les effets secondaires de ces médicaments excèdent souvent les bénéfices attendus.

➤ **Formes primitivement progressives – Formes secondairement progressives sans poussées :**

Pour les formes secondairement progressives sans poussées ou les formes primitivement progressives, aucun traitement n'est actuellement connu pour modifier l'histoire naturelle des formes primaire progressive sauf pour l'Ocrevus® qui a récemment obtenu l'AMM (2018) pour cette indication. C'est le premier médicament à avoir un effet sur la forme progressive et sur l'aggravation du handicap. Il est indiqué en 1^{ère} intention chez les adultes atteints de SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. Son efficacité et sa tolérance dans les formes plus sévères de SEP-PP n'ont pas été établies ; son utilisation ne doit pas être envisagée chez les patients ayant un handicap avancé [143].

Néanmoins, depuis de nombreuses années les neurologues prescrivent hors AMM des immunosuppresseurs comme le méthotrexate, le mycophenolate mofetil, le cyclophosphamide, la mitoxantrone... Mais le niveau de preuve d'efficacité est globalement assez faible même si de nombreux experts estiment que des patients en tirent un bénéfice durant une période variable.

Le traitement repose donc en premier lieu sur une prise en charge rééducative et symptomatique, très bénéfique sur le maintien de l'autonomie et sur la qualité de vie.

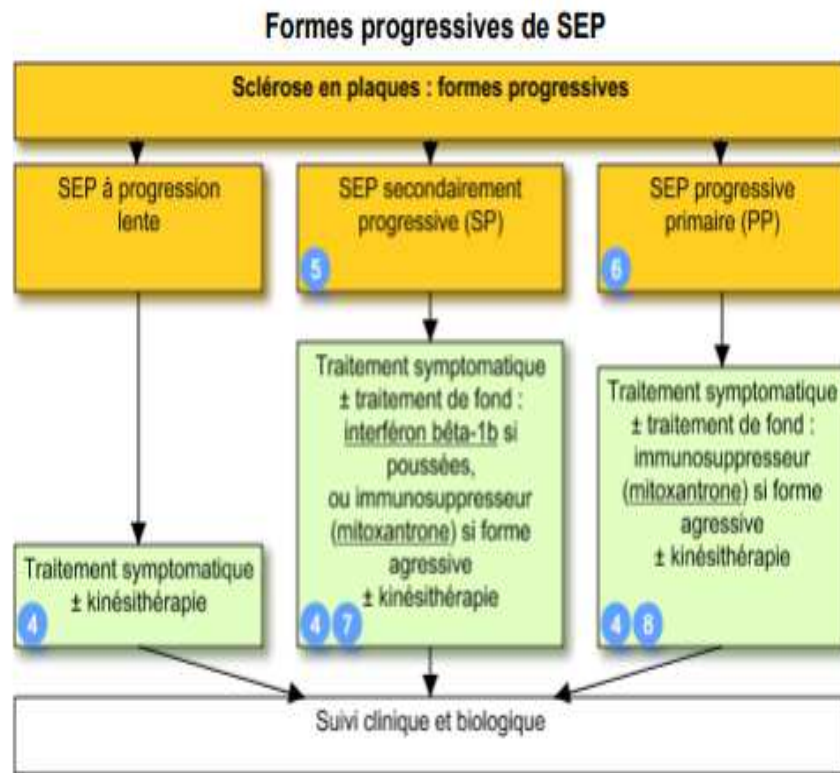


Figure 43 : Prise en charge de la SEP progressive [138].

Les voies de recherche actuelles sont nombreuses, incluant des traitements potentiellement neuroprotecteurs, des facteurs de croissance neurotrophiques et les thérapies de cellules souches. Exemple de la biotine qui pourrait restaurer la fonction énergétique défaillante des cellules dans les formes progressives, le Siponimod, molécule proche du fingolimod, a montré des résultats positifs chez des patients souffrant de formes secondairement progressives et l’Opicinumab, expérimentalement, il permet une remyélinisation.

IV-PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE DE LA MALADIE

En dépit des traitements thérapeutiques médicamenteux indiscutables, la SEP peut être source de handicap et de multiples symptômes qui ont un impact important sur la vie quotidienne des patients. Les traitements symptomatiques sont toujours primordiaux dans la prise en charge de la maladie.

Ainsi, les patients ont besoin d'être aidés, tant sur le plan médical et physique, que sur le plan psychologique. Ceci est possible grâce à une prise en charge pluridisciplinaire qui fait intervenir plusieurs professionnels de santé (neurologues, médecins rééducateurs, kinésithérapeutes, urologues, psychologues et pharmaciens), une éducation thérapeutique, une rééducation etc.

1-Education thérapeutique (ETP)

La prise en charge d'un patient peut- être faite de différentes manières. Ou l'on considère qu'une consultation classique peut convenir et suffire, ou l'on considère qu'il est important d'accompagner le patient dans une prise en charge personnalisée et adaptée à ses besoins. Les patients ont toujours le choix entre une consultation classique qui est centrée sur la relation de confiance entre le patient et son neurologue où les informations sont descendantes (unilatérales) ou elle peut être renforcée par la proposition d'entrer dans un programme d'ETP qui permet au patient d'être acteur de sa santé.

L'ETP prend en considération le patient dans sa globalité aussi bien sur le plan physique, psychologique et social pour tendre vers un bien être général. Son objectif est donc de permettre au patient de s'approprier les connaissances sur sa maladie chronique, ses conséquences, et l'intérêt de ses traitements ainsi que leur maniement.

L'éducation thérapeutique d'un patient est définie pour la première fois en 1996 par l'OMS comme suit : l'éducation thérapeutique vise à "aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leurs vies avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but

de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge afin de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie” [144].

L'éducation thérapeutique comporte :

- Une information sur la maladie, ses conséquences et son retentissement sur la vie personnelle, familiale et socioprofessionnelle ;
- Une information sur les traitements disponibles et adaptés pour vous, leurs effets bénéfiques attendus ou indésirables possibles, ce qui est adapté ou inadapté à vos besoins, la planification de vos examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et les résultats de ces examens ;
- Des conseils et un apprentissage de la gestion de vos symptômes (notamment votre fatigue), de vos capacités physiques (sports, renforcement musculaire, rééducation) et de l'adaptation de votre vie au quotidien ;
- Éventuellement pour vous et vos proches, un apprentissage des injections, des sondages urinaires et des autres gestes techniques nécessaires.

2-Rééducation et activité physique adaptée

2.1. Rééducation

La rééducation de la SEP est un traitement complémentaire du traitement médical prescrit par les neurologues. Selon les différents stades de la maladie, son objectif est de préserver une fonction, d'optimiser les capacités résiduelles ou de prévenir les complications.

Aucune rééducation n'est spécifique de la SEP. La rééducation repose sur une analyse précise des troubles occasionnés par la maladie. Les techniques utilisées par les professionnels sont issues de la rééducation neurologique et adaptées aux caractéristiques de l'affection (en particulier pour la fatigue).

Plusieurs phases dans la progression du handicap fonctionnel vont nécessiter des prises en charges spécifiques. Elles sont définies en fonction du score EDSS : la phase autonome, phase d'autonomie en fauteuil et la phase de dépendance.

Des kinésithérapeutes compétents, aidés de prescriptions de rééducation détaillées obtiennent le plus souvent de bons résultats. La réalisation de mobilisations passives avec étirements, d'une rééducation spécifique de l'équilibre ou d'une correction posturale permet de gérer la

majorité des difficultés. Quand apparaît une gêne quotidienne, une réduction sévère du périmètre de marche, des difficultés à assurer une activité professionnelle, une incapacité à se relever du sol ou des douleurs mécaniques (rachis, genou), l'indication d'une prise en charge en milieu spécialisé doit être discutée. Des soins de kinésithérapie, d'ergothérapie, d'orthophonie, des prises en charge psychologiques y sont dispensés.

➤ **Kinésithérapie**

La kinésithérapie est la pierre angulaire d'une prise en charge réussie de la SEP. C'est une discipline paramédicale qui utilise des techniques actives ou passives ainsi que la physiothérapie. Tout patient doit idéalement bénéficier d'un traitement par kinésithérapie, dès qu'il souffre de faiblesse, de troubles de l'équilibre, de maladresse, de raideur ou de troubles de la marche. L'objectif de la kinésithérapie est double : améliorer les symptômes de la sclérose en plaques et prévenir leur dégradation.

Le traitement doit être adapté à chaque cas, individuellement, en fonction des déficits. La spécificité de la kinésithérapie des SEP est liée au « syndrome de fatigue invalidant ». La rééducation active est bridée par cette fatigue et doit donc être axée sur un nombre limité d'exercices fonctionnels bien choisis, alternant avec des périodes de repos. Cette rééducation active n'est efficace qu'en dehors des poussées évolutives. Les soins passifs en position couchée sont bien tolérés à toutes les phases de l'affection. Enfin, à tous les stades, le rôle psychologique du kinésithérapeute est capital pour apporter motivation, aide, compréhension, présence et bonne humeur [145].

➤ **L'ergothérapie**

L'ergothérapie se définit comme le traitement par le geste, l'activité et le travail. En coordination avec la kinésithérapie, celle-ci travaille la force musculaire, les préhensions, la coordination bi manuelle et le contrôle du geste, à travers l'utilisation d'activités manuelles adaptées. Elle est souhaitable lorsqu'un gêne apparaît aux membres supérieurs ou lorsqu'il existe un retentissement sur l'autonomie quotidienne, fonctionnelle ou d'adaptation.

A un stade évolué, l'évaluation de l'environnement pour adapter le domicile avec essai et conseil d'aides techniques reste indispensable pour permettre le maintien le plus longtemps possible au domicile dans des conditions de sécurité maximales (rôle de l'ergothérapie).

➤ **Orthophonie**

La rééducation orthophonique ne prend pas en charge que les troubles du langage. Après un bilan précis, les problèmes d'élocution, de contrôle du souffle, les troubles de la mémoire, de l'attention, la déglutition peuvent bénéficier d'une prise en charge adaptée en orthophonie.

2.2. Activité physique

Avoir une activité physique régulière est souvent recommandé aux personnes qui vivent avec une SEP. Les bienfaits sont nombreux, aussi bien sur le plan physique que psychologique. L'activité physique englobe les activités récréatives ou de loisir, les déplacements, les activités professionnelles, les tâches ménagères, le jeu, le sport ou l'exercice planifié. L'activité physique englobe donc tous les actes de la vie quotidienne entraînant [146].

De nombreuses activités physiques sont envisageables, il est conseillé de varier les activités d'endurance, de renforcement musculaire et d'équilibre mais l'important est de pratiquer une activité physique adaptée à ses envies et ses besoins. Cependant, il est nécessaire de respecter des intensités faibles à modérées ainsi que des durées d'exercice courtes (20 à 30 min) afin de limiter la fatigabilité.

Ces prises en charge ne se substituent en aucun cas aux traitements neurologiques mais en sont complémentaires.

3-Rôles des professionnels de santé

3.1. Le neurologue

Le neurologue est au centre de la prise en charge multidisciplinaire de la maladie, c'est le premier interlocuteur du patient atteint d'une SEP. C'est lui qui est spécialisé dans les maladies du SNC et qui suit de près le patient atteint d'une SEP : de la recherche du trouble constaté, en passant par la confirmation du diagnostic, pour finir par la mise en place du traitement adéquat. Il est au cœur de la prise en charge multidisciplinaire, il coordonne la stratégie de prise en charge et l'adapte si nécessaire.

Le rôle du neurologue est dans ce contexte capital. Il doit acquérir et maintenir une compétence dans un domaine où les changements sont nombreux, poser le diagnostic, faire le tri parmi un grand nombre de symptômes, déterminer un pronostic, instaurer un traitement, le modifier si nécessaire, être attentif aux symptômes cachés moins visibles de la maladie, et être

pédagogue en informant au mieux le patient. Le soutien psychologique et une grande disponibilité restent des éléments essentiels de la relation patient – médecin.

3.2. Le médecin de médecine physique et réadaptation (MPR)

Le médecin de médecine physique et de réadaptation est un spécialiste des troubles du tonus et des contractures musculaires qui sont regroupés sous le terme de spasticité, et qui affectent si souvent les patients atteints de cette maladie. Il va s'attacher à prévenir les conséquences de la SEP comme les douleurs, les troubles vésicosphinctériens, sexuels, et les troubles de la marche. Il travaille en partenariat avec une équipe multidisciplinaire constituée d'ergothérapeutes, de kinésithérapeutes et d'infirmières pour la mise en place d'un programme rééducatif et prescrit les traitements et aides techniques nécessaires.

Le rôle du médecin de rééducation est de coordonner l'action des différents intervenants paramédicaux des soins de rééducation. Il évalue les symptômes, troubles de l'équilibre, de la marche, troubles urinaires... pour proposer des traitements et des soins de rééducation adaptés et spécifiques. Il intervient dans l'adaptation du milieu de vie du patient et permet d'améliorer l'autonomie de ce dernier.

3.3. Le psychologue

Le rôle du psychologue est important dans la SEP, il permet d'évaluer les différents troubles psychologiques qui se manifestent durant la maladie (troubles de l'humeur, anxiété, dépression) et d'accompagner les patients dans leur prise en charge, au fil de l'histoire de la maladie. Le soutien fourni par une psychothérapie aide alors le patient à exprimer certains aspects affectifs, ou des situations matérielles difficilement abordables avec les proches, dans un souci de les protéger. Le psychologue aide également le patient à apprendre à vivre différemment et accepter sa maladie.

Lorsqu'une prise en charge psychologique est mise en place parallèlement au suivi médical et social, on remarque des effets positifs sur le plan de l'équilibre intérieur et de la qualité de vie du patient. Les répercussions positives s'expliquent par la baisse du niveau de l'anxiété, de l'irritabilité et de la tristesse.

Les consultations peuvent se dérouler à différents moments ou étapes de la maladie ; toutefois, il est particulièrement important de travailler sur l'annonce du diagnostic. Cet accompagnement psychologique au moment du diagnostic favorise aussi la prise en charge de

la maladie par le neurologue. Lors de la survenue d'une aggravation de l'état de santé, lors d'un changement intervenant dans la vie du patient. Le soutien psychologique peut également s'appliquer à l'entourage familial.

3.4. Le kinésithérapeute

Il définit un programme de soins à partir d'un bilan diagnostique. Il intervient à plusieurs niveaux :

- Pour diminuer la fatigue, il va proposer une rééducation active pour améliorer l'endurance physique
- Pour soulager les douleurs, il peut proposer des massages et la cryothérapie
- Pour prendre en charge les troubles de la spasticité et de l'équilibre
- Pour conseiller le patient et l'accompagner dans l'utilisation de matériel type orthèse ou aide technique

3.5. Le pharmacien d'officine

La prise en charge de la SEP est complexe et les traitements évoluent régulièrement. Tout au long de l'évolution de la maladie, le patient est confronté à des modifications thérapeutiques. Il est donc important d'accompagner le patient dans son traitement.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé intégré dans le parcours de soins du patient atteint de SEP. Grâce à sa proximité du public et à ses compétences, il est en lien étroit avec le patient.

En plus de délivrer le traitement prescrit par le neurologue ainsi que les nombreux médicaments et matériels du traitement symptomatique, le pharmacien d'officine a un rôle de clinicien et participe de façon active à la prise en charge éducative des patients. Son rôle de conseiller est donc certain et mériterait d'être encore plus développé notamment grâce à une formation plus détaillée sur la sclérose en plaques, une implication dans les réseaux de santé et la création d'un lien de proximité avec le neurologue.

Le pharmacien contribue également à favoriser l'observance des traitements, c'est-à-dire l'adhésion du patient aux traitements et à informer le patient sur les mesures hygiéno-diététiques à respecter pour améliorer sa vie quotidienne.

Les conseils pharmaceutiques permettent ainsi l'amélioration de la qualité de la dispensation des médicaments et de leur sécurité d'utilisation, participation à l'éducation sanitaire des patients vis-à-vis de leur consommation médicamenteuse.

- L'adhérence du patient au traitement :

- Fournir les informations nécessaires pour le bon usage du traitement et apporter les informations relatives aux modalités d'administration et de conservation du médicament.
- Veiller à ce que les contrôles soient effectués (en fonction du médicament : NFS, bilan ophtalmologique, rénal, cardiaque dermatologique...).
- Intervenir sur la gestion du traitement, évoquer les principaux effets indésirables en fonction du médicament et la conduite à tenir. Par exemple, sous traitement par interférons en particulier en début, des effets indésirables sont susceptible de survenir, tels que le syndrome pseudogrippal qui peut être atténué par du paracétamol ou ibuprofène par exemple.
- S'assurer de la prise de contraceptif lors d'un traitement par un médicament tératogène.
- Déceler les éventuelles contre-indications médicamenteuses (par exemple, médicaments bradycardisants associés au Gilenya®) et interactions médicamenteuses (suivi de l'INR si prise de Aubagio® associée à un anticoagulant oral).
- Rappeler le patient qu'il est important d'être observant sur son traitement en évitant les oublis.

- Conseils d'administration des formes injectables

- Conserver les produits au réfrigérateur (entre +2 et +8°C) mais ne pas les congeler ; Réaliser les injections de préférence toujours à la même heure.
- Vérifier la rotation des sites d'injection et que tous ceux possibles soient utilisés. : changer de site d'injection à chaque nouvelle injection (il faut un intervalle de 7 jours minimum entre 2 injections au même site), pour limiter les problèmes de douleur, rougeur et nécrose au point d'injection.
- Se laver les mains et désinfecter soigneusement la peau avant l'injection.
- Noter dans un agenda ou un calendrier le rythme des injections.

- Ne pas réaliser l'injection si la solution est d'une couleur anormale ou s'il y a des particules en suspension.
- Pour éviter les douleurs dues à l'injection : sortir le produit minimum 30 minutes avant afin qu'il soit à température ambiante au moment de l'injection- Réaliser l'injection perpendiculairement à la peau, sans appuyer.
- Ne pas jeter les aiguilles avec les ordures ménagères, ce sont des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) qui doivent être collectés dans des boîtes jaunes qui seront remises gratuitement à l'officine.

- Conseils hygiéno-diététiques

Outre les mesures directement liées à la maladie, il est nécessaire aussi de prendre en considération le style de vie du patient et si possible l'amener à le modifier s'il peut être nuisible.

Avoir une bonne hygiène de vie permet d'améliorer la qualité de vie, en diminuant les inconvénients causés par certains symptômes de la maladie. Un élément important sera l'arrêt du tabagisme, une alimentation équilibrée et la lutte contre un surpoids éventuel, le maintien d'une activité physique régulière ou la reprise de celle-ci, un apport suffisant en vitamine D, un rythme de vie régulier en évitant le stress et les situations stressantes et en assurant des heures de sommeil en suffisance [147].

Une alimentation saine, variée et équilibrée : permettent d'éviter les carences alimentaires, la prise de poids, la constipation et les infections urinaires et lutter contre le surpoids éventuel :

- Consommer plus d'aliments issus des végétaux et privilégier les acides gras oméga 3, limiter les produits laitiers et la consommation de graisses saturées et la réduction des apports caloriques.
- Augmenter les apports de vitamine D : exposez-vous au soleil 15 à 20 minutes par jour (bras et visage) et consommez des aliments riches en vitamine D.
- En cas de constipation, il est conseillé d'éviter les aliments favorisant la constipation (riz, carottes, banane, chocolat) et de privilégier les aliments riches en fibres (légumes verts, pain complet). Une hydratation régulière et suffisante (environ 2litres par jour) est également recommandée. Une activité physique régulière adaptée, comme la

marche, permet d'accélérer le transit. Conseiller au patient de se présenter à la selle régulièrement tous les jours à la même heure, surtout le matin après le petit-déjeuner après avoir bu un grand verre d'eau froide.

- En cas de troubles urinaires, conseiller au patient de boire 1.5 litres de liquide par jour, répartis depuis le lever jusqu'à deux heures avant le coucher, en évitant les boissons diurétiques le soir (thé, café, alcool). Pour limiter le risque de survenue d'infections urinaires, utiliser des savons à pH neutre pour la toilette intime et éviter le port de vêtements serrés.
- Fournir des conseils liés au traitement : Lors d'un traitement par corticoïdes par exemple diminuer, voire supprimer la consommation de sel et de produits salés ainsi que le sucre (en fonction de la prescription médicale).

CONCLUSION

La sclérose en plaques est une maladie chronique inflammatoire du SNC. Elle prend pour cible la myéline, gaine protectrice des fibres nerveuses, provoquant une inflammation qui entraîne souvent la détérioration de la myéline (démýélinisation), conduisant à l'interruption voire même le blocage de l'influx nerveux et l'altération des fibres nerveuses (dégénérescence axonale).

C'est une maladie hétérogène à la fois dans ses symptômes, dans son évolution générale et dans son pronostic fonctionnel, tous imprévisibles. Elle existe sous différentes formes cliniques, mais elle évolue généralement par épisodes de poussées.

Le diagnostic de SEP est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques de dissémination temporelle et spatiale des lésions du SNC en dehors d'une autre maladie évolutive.

Malgré les progrès de la recherche sur la SEP, il n'y pas, à ce jour, de traitements curatifs. Cependant, l'arsenal thérapeutique s'est agrandi et agit à trois niveaux en fonction de l'objectif thérapeutique recherché :

- Traitements des poussées : qui ont pour but, de diminuer l'intensité et la durée des symptômes en réduisant la durée de la réaction inflammatoire. Il s'agit généralement de corticothérapie à fortes doses.
- Traitements de fond : se définissent comme les médicaments ayant pour objectif de ralentir l'évolution naturelle de la maladie. Les traitements de fond actuellement proposés sont généralement les immunomodulateurs, les immunosuppresseurs, les anticorps monoclonaux et une nouvelle classe de médicaments appelés modulateurs du récepteur de la sphingosine-1-phosphate.
- Traitements symptomatiques : dont l'objectif est de réduire la gêne quotidienne et ainsi d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de SEP. La prise en charge des symptômes peut être médicamenteuse ou paraclinique.

La prise en charge thérapeutique de la SEP a connu des transformations considérables ces deux dernières décennies. Cette évolution est liée au progrès dans le domaine pharmacologique mais aussi à un meilleur suivi des patients, intégrant une approche globale et multidisciplinaire. Elle est centrée autour du patient et fait appel à plusieurs professionnels de santé du secteur médical et paramédical, dans le but d'améliorer la qualité de vie et le

quotidien des patients et de les aider tant sur le plan médical et physique, que sur le plan psychologique.

Ce travail aura permis de faire un point sur les traitements actuels de la SEP, de présenter les différents axes de traitements, et d'aborder les nouvelles perspectives thérapeutiques dans la SEP. Il aura permis également de définir les stratégies thérapeutiques adoptées actuellement dans des différentes formes de la SEP, ainsi que la prise en charge multidisciplinaire de la maladie qui réunit des traitements complémentaires non médicamenteux. Enfin nous avons souligné le rôle important que joue les professionnels de santé dans l'accompagnement du patient et dans la prise en charge globale de la maladie

RESUME

RESUME

Titre : Prise en charge médicamenteuse de la sclérose en plaques : Actualités et nouvelles stratégies.

Thèse soutenue par : SEFRAOUI Meriem

Directeur de Thèse : EL HARTI Jaouad

Mots-clés : Sclérose en plaques, Médicament, Immunomodulateurs, Immunosuppresseurs, Prise en charge, Actualités, Nouvelles stratégies.

La SEP est une maladie inflammatoire chronique touchant le système nerveux central, d'origine auto-immune, elle prend pour cible la myéline, gaine protectrice des fibres nerveuses.

C'est une affection qui associe une composante inflammatoire, une démyélinisation, et une dégénérescence axonale. La composante inflammatoire correspond à l'invasion du système nerveux central par des lymphocytes. La démyélinisation est la dégradation de la myéline. Parallèlement à cette démyélinisation s'associe une atteinte axonale, c'est la neurodégénérescence.

L'arsenal thérapeutique ne cesse de s'enrichir, notamment avec l'arrivée de nouvelles molécules administrées par voie orale et d'autres molécules avec une efficacité supérieure et une tolérance meilleure qui vont, à terme, probablement améliorer la stratégie thérapeutique.

La prise en charge médicamenteuse ou non de la SEP permet d'améliorer la qualité de vie des patients, elle agit à trois niveaux : lors de la poussée, sur l'évolution de la maladie et pour atténuer les symptômes associés à la SEP.

Le but de ce travail a été de présenter des généralités sur la maladie de la SEP, les traitements actuels disponibles, les stratégies thérapeutiques adoptées pour le traitement des formes de la SEP et enfin d'illustrer la prise en charge variée et multidisciplinaire de la SEP.

ABSTRACT

Title: Drug management for multiple sclerosis: Current developments and new strategies.

Thesis supported by: SEFRAOUI Meriem

Thesis Director: EL HARTI Jaouad

Key-words: Multiple sclerosis, Drugs, Immunomodulators, Immunosuppressive, Management, Current developments, New strategies.

MS is a chronic inflammatory disease affecting the central nervous system, of autoimmune origin, targeting myelin, the protective sheath of nerve fibers.

It is a pathology that combines an inflammatory component, demyelination, and axonal degeneration. The inflammatory component corresponds to the invasion of the central nervous system by lymphocytes. Demyelination is the degradation of myelin. In parallel with this demyelination, an axonal damage is associated, it's the neurodegeneration.

The therapeutic arsenal is constantly expanding, particularly with the arrival of new molecules administered orally and other molecules with greater efficacy and better tolerance, which will probably improve the therapeutic strategy in the long term.

The management of MS, both medication-based or non-medication-based, improves patients life quality, and acts on three levels: during the attack, on the evolution of the disease and to reduce the symptoms associated with MS.

The goal of this work was to present general information on MS disease, current available treatments, therapeutic strategies for the treatment of different forms of MS and finally to illustrate the varied and multidisciplinary management of MS.

ملخص

العنوان: التكفل الدوائي بالتصلب المتعدد: المستجدات والاستراتيجيات الجديدة

أطروحة من إنجاز: الصفاوي مريم

مدير الأطروحة: الحرثي جواد

الكلمات الأساسية: التصلب المتعدد – الدواء – المحفزات الدوائية – مضادات التحفيز الدوائي- التكفل –المستجدات – الاستراتيجيات الجديدة.

التصلب المتعدد، مرض التهابي مزمن، يمس الجهاز العصبي المركزي، ومصدره المناعة الذاتية، ويستهدف المايلين (النخاعيين)، البذرة الحامية للألياف العصبية.

وهو مرض يشرك عنصرا التهابيا، وازالة المايلين وضمور المحور العصبي. العنصر الالتهابي يماثل اجتياحا من الخلايا اللمفوسيتية للجهاز العصبي المركزي. ازالة المايلين عبارة عن ضمور للمايلين. وموازة مع ضمور المايلين، تصحب ذلك إصابة المحور العصبي، ويصبح ذلك انتكاسا عصبيا.

والترسانة العلاجية ما فتئت تتزايد غنى، خاصة بوصول جزئيات جديدة، يتم تناولها عبر الفم وجزئيات أخرى بناجعة أكبر وتحمل أحسن، التي من المرجح في نهاية المطاف ستحسن الاستراتيجية العلاجية.

التكفل الدوائي أو عدمه بالتصلب المتعدد، سيمكن من تحسين ظروف عيش المرضى، يتعلق الأمر بثلاث مستويات: لدى الاندلاع، على تطور المرض ولتخفيف الأعراض المصاحبة للتصلب المتعدد.

الهدف من هذا العمل كان، عرض عموميات مرض التصلب المتعدد والعلاجات الحالية المتوفرة، والاستراتيجيات العلاجية المعتمدة لمعالجة أشكال التصلب المتعدد وأخيرا لإبراز التكفل المتنوع والمتعدد الاختصاصات بمرض التصلب المتعدد.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Lévy-Chavagnat DD.** La SEP, une inflammation neuronale auto-immune. *Actualités Pharmaceutiques* 2011 ; 50 : 12-6.
2. **Milo R, Kahana E.** Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews* 2010 ; 9 : 387- 94.
3. **Orton SM, Herrera BM, Yee IM et al.** Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 932-6.
4. **Goodin DS.** The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handbook of clinical neurology* 2014 ; 122 : 231-66.
5. **Fontaine B.** Les gènes impliqués dans la sclérose en plaques seront-ils un jour des biomarqueurs du diagnostic de la maladie ? *Revue Neurologique* 2012 ; 168 : 833-5.
6. **Vidal-Jordana A, Montalban X.** Multiple Sclerosis: Epidemiologic, Clinical, and Therapeutic Aspects. *Neuroimaging clinics of North America* 2017 ; 27 :195-204.
7. **Fugger L, Friese MA, Bell JI.** From genes to function: the next challenge to understanding multiple sclerosis. *Nature reviews Immunology* 2009 ; 9 : 408-17.
8. **Sadovnick AD.** Multiple Sclerosis and Other Demyelinating Disorders. Oxford: Academic Press ; 2013 : 1-8.
9. **Compston A, Coles A.** Multiple sclerosis. *Lancet (England)* 2002 ; 359 : 1221-31.
10. **Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, Yee IM, Willer CJ, Risch N.** Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet (England)* 2004 ; 363 : 1773-4.
11. **Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B.** Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *Jama* 2004 ; 291 : 1875-9.
12. **Confavreux C, Vukusic S, Arbizu T, Brochet B, Clanet M, Edan G, et al.** Sclérose en plaques et vaccination contre l'hépatite B chez l'adulte. *Revue Neurologique* 2005 ; 161 : 644-6.
13. **Hedstrom AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L.** Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *European journal of epidemiology* 2013 ; 28 : 867-74.
14. **Hawkes CH.** Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Multiple sclerosis* 2007 ; 13 : 610-5.

15. **Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L.** Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2011 ; 17 : 788-93.
16. **Salzer J, Hallmans G, Nystrom M, Stenlund H, Wadell G, Sundstrom P.** Smoking as a risk factor for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2013 ; 19 : 1022-7.
17. **Smolders J, Damoiseaux J, Menheere P, Hupperts R.** Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis, a review. *Journal of neuroimmunology* 2008 ; 194 : 7-17.
18. **Holick MF.** Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry* 2003 ; 88 : 296-307.
19. **Breuer J, Loser K, Mykicki N, Wiendl H, Schwab N.** Does the environment influence multiple sclerosis pathogenesis via UVB light and/or induction of vitamin D ? *Journal of neuroimmunology* 2018.
20. **Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC.** Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain : a journal of neurology* 2010 ; 133 : 1869-88.
21. **Munger KL, Hongell K, Aivo J, Soilu-Hanninen M, Surcel HM, Ascherio A.** 25-Hydroxyvitamin D deficiency and risk of MS among women in the Finnish Maternity Cohort. *Neurology* 2017 ; 89 : 1578-83.
22. **Magy L.** La sclérose en plaques, première maladie invalidante de l'adulte jeune. *Actualités Pharmaceutiques* 2018 ; 57 : 20-3.
23. **Sandra VUKUSIC.** Actualités dans la sclérose en plaques. Service de Neurologie A et Fondation Eugène Devic EDMUS sur la Sclérose en Plaques 2014.
24. **Ward A.** Essentials of Human Anatomy and Physiology. *Essentials of Human Anatomy and Physiology. Nursing standard (Royal College of Nursing)* : 1991 ; 6 : 48.
25. Disponible sur : https://www.biogenactionsep.ca/fr_ca/understanding-ms.html.
26. **Catherine Shaffer PD.** Neuroanatomie. Disponible sur : [https://wwwnews-medicalnet/health/Neuroanatomy-\(French\).aspx](https://wwwnews-medicalnet/health/Neuroanatomy-(French).aspx). Cité le 23 août 2018
27. **Copin JC, Gasche Y.** Morphologie et physiologie de la barrière hématoencéphalique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2003 ; 22 : 202-14.

28. **Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud DA.** Adaptative immunity and pathophysiology of multiple sclerosis . *La Revue de medecine interne* 2013 ; 34 : 479-86.
29. **Sewell AK.** Why must T cells be cross-reactive? *Nature reviews Immunology* 2012 ; 12 : 669-77.
30. **Lucas RM, Hughes AM, Lay ML, Ponsonby AL, Dwyer DE, Taylor BV, et al.** Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2011 ; 82 : 1142-8.
31. **Ji Q, Perchellet A, Goverman JM.** Viral infection triggers central nervous system autoimmunity via activation of CD8+ T cells expressing dual TCRs. *Nature immunology* 2010 ; 11 : 628-34.
32. **Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud DA.** Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Revue de medecine interne* 2013 ; 34 : 479-86.
33. **Hartung HP, Archelos JJ, Zielasek J, Gold R, Koltzenburg M, Reiners KH, et al.** Circulating adhesion molecules and inflammatory mediators in demyelination. *Neurology* 1995 ; 45 : 22-32.
34. **Liblau R.** Rôle des lymphocytes Th1 et Th2 dans la physiopathologie des maladies auto-immunes à médiation cellulaire. *Annales de l'Institut Pasteur* 1996 ; 7 : 87-96.
35. **Balcer LJ.** Optic neuritis. *The New England journal of medicine* 2006 ; 354 : 1273-80.
36. **Swingler RJ, Compston DA.** The morbidity of multiple sclerosis. *The Quarterly journal of medicine* 1992 ; 83 : 325-37.
37. **Ouallet JC, Brochet B.** Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurologie* 2004 ; 1 : 415-57.
38. **Amarenco G, Bosc S, Boiteau F.** Urologic complications of multiple sclerosis. 180 cases. *Presse medicale* 1996 ; 25 : 1007-10.
39. **Mrabet S, Ben Ali N, Kchaou M, Belal S.** Depression in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2014 ; 170 : 700-2.
40. **Patten SB, Beck CA, Williams JV, Barbui C, Metz LM.** Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology* 2003 ; 61 : 1524-7.

41. **Minden SL, Frankel D, Hadden L, Perloff J, Srinath KP, Hoaglin DC.** The Sonya Slifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: methods and sample characteristics. *Multiple sclerosis* 2006 ; 12 : 24-38.
42. **Higginson IJ, Hart S, Silber E, Burman R, Edmonds P.** Symptom prevalence and severity in people severely affected by multiple sclerosis. *Journal of palliative care* 2006 ; 22 : 158-65.
43. **Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC.** Fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology* 1988 ; 45 : 435-7.
44. **Patrick E, Christodoulou C, Krupp LB.** Longitudinal correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2009 ; 15 : 258-61.
45. **Gallien P, Nicolas B, Guichet A.** Le point sur la sclérose en plaques. *Kinésithérapie, la Revue* 2012 ; 12 : 17-22.
46. **Brochet B, Lebrun-Fréney C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al.** Signes et symptômes de la sclérose en plaques. Elsevier Masson 2017 : 3-78.
47. **Magy L.** La sclérose en plaques. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières* 2009 ; 5 : 14-9.
48. **Kurtzke JF.** Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983 ; 33 : 1444-52.
49. Disponible sur : <http://sep.g-station.com/static/s-e-p/lechelle-e-d-s-s/>.
50. **Tremlett H, Paty D, Devonshire V.** Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006 ; 66 :172-7.
51. **Créange A, Labauge P.** Handicap social des formes précoces de sclérose en plaques. *Revue Neurologique* 2009 ; 165 : 167-72.
52. **Michiels Y.** Connaissances actuelles sur la sclérose en plaques. *Actualités Pharmaceutiques* 2018 ; 57 : 24-5.
53. **Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al.** Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018 ; 17 : 162-73.

54. **McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J.** 2017 McDonald diagnostic criteria: A review of the evidence. *Multiple sclerosis and related disorders* 2018 ; 24 : 48-54.
55. **Tourdias T, Brochet B, Petry KG, Dousset V.** Magnetic resonance imaging of central nervous system inflammation. *Rev Neurol (Paris)* 2009 ; 165 : 77-87.
56. **Bruck W, Bitsch A, Kolenda H, Bruck Y, Stiefel M, Lassmann H.** Inflammatory central nervous system demyelination: correlation of magnetic resonance imaging findings with lesion pathology. *Annals of neurology* 1997 ; 42 : 783-93.
57. **Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, Ravid R, et al.** Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Annals of neurology* 1999 ; 46 : 747-54.
58. **Walderveen MA, Kamphorst W, Scheltens P, van Waesberghe JH, Ravid R, Valk J, et al.** Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology* 1998 ; 50 : 1282-8.
59. **Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al.** Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Annals of neurology* 2005 ; 58 : 840-6.
60. **Barkhof F, Bruck W, De Groot CJ, Bergers E, Hulshof S, Geurts J, et al.** Remyelinated lesions in multiple sclerosis: magnetic resonance image appearance. *Archives of neurology* 2003 ; 60 : 1073-81.
61. **Buzzard K, Broadley S, Butzkueven H.** What Do Effective Treatments for Multiple Sclerosis Tell Us about the Molecular Mechanisms Involved in Pathogenesis ? 2012 : 12665-709.
62. **Freeman L, Louapre C, Galanaud D, Stankoff B.** Imagerie du système nerveux central dans la sclérose en plaques. *La Presse Médicale* 2010 ; 39 : 349-58.
63. **J. Grimaud TM.** IRM encéphalique et de la moelle épinière dans le diagnostic et le suivi thérapeutique de la sclérose en plaques *La lettre du Neurologue* 2001 ; 5.
64. **Awad A, Hemmer B, Hartung H-P, Kieseier B, Bennett JL, Stuve O.** Analyses of cerebrospinal fluid in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology* 2010 ; 219 : 1-7.

65. **Brochet B, Lebrun-Fréney C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al.** Diagnostics différentiels de la sclérose en plaques. *La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique* 2017 ; 113-43.
66. Disponible sur : <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1000778>.
67. **Le Page E, Deburghgraeve V, Veillard D, Edan G.** La prise en charge des poussées de sclérose en plaques en 2016. *Pratique Neurologique* 2016 ; 7 : 166-73.
68. **Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al.** Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2015 ; 386 : 974-81.
69. **Bonnan M. CP.** Plasma Exchange for Severe Attacks in the Spectrum of Central Demyelinating Disorders. *Frontiers in Clinical Drug Research CNS and Neurological Disorders* 2013 ; vol. 2.
70. **Isaacs A, Lindenmann J.** Virus interference. I. The interferon. *Proceedings of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 1957 ; 147 : 258-67.
71. **Magy L.** Traitements actuels de la SEP. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières* 2009 ; 5 : 20-5.
72. **Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung H-P.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-betas, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2007 ; 259 : 27-37.
73. **Yong VW, Chabot S, Stuve O, Williams G.** Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998 ; 51 : 682-9.
74. **Stuve O, Bennett JL, Hemmer B, Wiendl H, Racke MK, Bar-Or A, et al.** Pharmacological treatment of early multiple sclerosis. *Drugs* 2008 ; 68 : 73-83.
75. **Frédéric Taithe Service de Neurologie HGM, CHU de Clermont-Ferrand.** Traitement des formes rémittentes. *Neurologies* 2012 ; 15.
76. **Lebrun C.** Les traitements de première ligne dans la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique* 2012 ; 3 : 73-89.
77. **Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J.** Liver injury associated with the beta-interferons for MS: a comparison between the three products. *Neurology* 2004 ; 62 : 628-31.

78. **Houtchens MK, Kolb CM.** Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *Journal of neurology* 2013 ; 260 : 1202-14.
79. **Ouallet JC.** L'interféron pégylé, un nouvel interféron bientôt disponible avec seulement deux injections par mois 2015.
80. **Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al.** Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE). *The Lancet Neurology* 2014 ; 13 : 657-65.
81. **Kipnis J, Yoles E, Porat Z, Cohen A, Mor F, Sela M, et al.** T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies. *National Academy of Sciences of the United States of America* 2000 ; 97 : 7446-51.
82. **Liblau R.** Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis: evidence for a dual anti-inflammatory and neuroprotective role. *Journal of the neurological sciences* 2009 ; 287 : 17-23.
83. **Brochet B, Lebrun-Frénay C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al.** Thérapeutiques et prise en charge de la sclérose en plaques. *La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique* 2017 : 145-216.
84. Disponible : <https://www.sanofigenzyme.ca/search-results.aspx?criteria=aubagio>
85. **Confavreux C, Li DK, Freedman MS, Truffinet P, Benzerdjeb H, Wang D, et al.** Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2012 ; 18 : 1278-89.
86. **O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al.** Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2011 ; 365 : 1293-303.
87. **Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al.** Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2014 ; 20 : 705-16.

88. **Jérôme de Sèze.** Nouveautés dans la sclérose en plaques de forme rémittente. *Neurologies* 2015; 18.
89. Disponible sur : <http://www.inrs.fr/>
90. **Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al.** Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2012 ; 367 : 1098-107.
91. **Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al.** Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2012 ; 367 : 1087-97.
92. **Selewski DT, Shah GV, Segal BM, Rajdev PA, Mukherji SK.** Natalizumab (Tysabri). *American journal of neuroradiology* 2010 ; 31 : 1588-90.
93. **Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al.** A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2006 ; 354 : 899-910.
94. **Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al.** The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *Journal of neurology* 2009 ; 256 : 405-15.
95. **Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al.** Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis AFFIRM study. *The Lancet Neurology* 2009 ; 8 : 254-60.
96. **Kappos L, Bates D, Edan G, Eraksoy M, Garcia-Merino A, Grigoriadis N, et al.** Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *The Lancet Neurology* 2011 ; 10 : 745-58.
97. Disponible sur : <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=15265933>.
98. **Mehling M, Johnson TA, Antel J, Kappos L, Bar-Or A.** Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2011 ; 76 : 20-7.
99. **A. Chardain BS.** Mécanisme d'action et applications thérapeutiques dufingolimod. *La lettre du pharmacologue* 2012 ; 3.

100. **Chun J, Hartung HP.** Mechanism of action of oral fingolimod in multiple sclerosis. *Clinical neuropharmacology* 2010 ; 33 : 91-101.
101. **Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al.** Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2010 ; 362 : 402-15.
102. **Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al.** A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine* 2010 ; 362 : 387-401.
103. **Michiels Y, Voirin M.** Les nouvelles formes médicamenteuses orales dans la sclérose en plaques. *Actualités Pharmaceutiques* 2015 ; 54 : 41-5.
104. Fingolimod (Gilenya®) : premier cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Disponible sur : <http://ansm.sante.fr>.
105. Cognitive reserve: MRI and Alemtuzumab. Disponible sur : <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.com/2013/06/cognitive-reserve-mri-and-alemtuzumab.html>.
106. **Michel L.** Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique* 2016 ; 7 : 159-65.
107. **Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al.** Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet (London, England)* 2012 ; 380 : 1819-28.
108. **Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al.** Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy. *The Lancet* 2012 ; 380 : 1829-39.
109. **Brochet B, Ruet A.** Les traitements de fond de seconde intention dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente. *Pratique Neurologique* 2012 ; 3 : 91-9.
110. **Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al.** Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1997 ; 62 : 112-8.
111. **Le Page E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Edan G.** Mitoxantrone as induction therapy in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2006 ; 162 : 185-94.

112. **Le Page E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Morrissey SP, et al.** Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008 ; 79 : 52-6.
113. Disponible sur : <https://medicament.ma/>.
114. Disponible sur : <https://commons.wikimedia.org>.
115. **Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW.** The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1991 ; 41 : 20-5.
116. **Lévy-Chavagnat DD.** Traitement de fond de la SEP, des acquis solides. *Actualités Pharmaceutiques* 2011 ; 50 : 17-20.
117. **Gracies JM.** Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle & nerve* 2005 ; 31 : 552-71.
118. **Heinzlef O, Monteil-Roch I.** Pharmacological treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2012 ; 168 : 62-8.
119. **Lamotte D, Thoumie P.** Multiple sclerosis and botulinum toxin. *Annales de readaptation et de médecine physique* 2003 ; 46 : 299-302.
120. **Zahavi A, Geertzen JH, Middel B, Staal M, Rietman JS.** Long term effect of intrathecal baclofen on impairment, disability, and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. *Journal of neurology* 2004 ; 75 : 1553-7.
121. **Deuschl G.** Movement disorders in multiple sclerosis and their treatment. *Neurodegenerative disease management* 2016 ; 6 : 31-5.
122. **Brissart H, Daniel F, Morele E, Leroy M, Debouverie M, Defer GL.** Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: a review of the literature. *Rev Neurol* 2011 ; 167 : 280-90.
123. **Cohen RA, Fisher M.** Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Archives of neurology* 1989 ; 46 : 676-80.
124. **Boye J, Elter T, Engert A.** An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2003 ; 14 : 520-35.

125. **Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al.** Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine* 2017 ; 376 : 221-34.
126. **Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al.** Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine* 2017 ; 376 : 209-20.
127. **Giovannoni G.** Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2017 ; 14 : 874-87.
128. **Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D, Brinkmann V, Traebert M, Bruns C, et al.** The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *British journal of pharmacology* 2012 ; 167 : 1035-47.
129. **Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al.** Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND). *Lancet (England)* 2018 ; 391 : 1263-73.
130. **Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, et al.** Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT). *Lancet (England)* 2014 ; 383 : 2213-21.
131. **Chan D, Binks S, Nicholas JM, Frost C, Cardoso MJ, Ourselin S, et al.** Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2017 ; 16 : 591-600.
132. **Cadavid D, Balcer L, Galetta S, Aktas O, Ziemssen T, Vanopdenbosch L, et al.** Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW). *The Lancet Neurology* 2017 ; 16 : 189-99.
133. **Michelle Mellion KRE, Raymond Hupperts.** Efficacy Results from the Phase 2b SYNERGY Study: Treatment of Disabling Multiple Sclerosis with the Anti-LINGO-1 Monoclonal Antibody Opicinumab. *Neurology* 2017 ; 88 : 33.

134. **Picard-Riera N, Decker L, Nait-Oumesmar B, Baron-Van Evercooren A.** Adult subventricular zone neural stem cells and repair of demyelinating diseases. *Medecine sciences* 2003 ; 19 : 263-5.
135. **Sedel F, Papeix C, Bellanger A, Touitou V, Lebrun-Frenay C, Galanaud D, et al.** High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Multiple sclerosis and related disorders* 2015 ; 4 : 159-69.
136. **Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al.** MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2016 ; 22 : 1719-31.
137. **Nash RA, Hutton GJ, Racke MK, Popat U, Devine SM, Steinmiller KC, et al.** High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology* 2017 ; 88 : 842-52.
138. https://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclerose_en_plaques/prise_en_charge/.
139. **Barbin L, Rousseau C, Jousset N, Casey R, Debouverie M, Vukusic S, et al.** Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology* 2016 ; 86 : 771-8.
140. **Pr Patrick Vermersch.** Les traitements de fond de la sclérose en plaques. Université de Lille, membre du Comité médico-scientifique de la Fondation ARSEP 2017.
141. **Edan G.** Sclérose en plaques agressive: Définition et indication thérapeutique particulière. *La Presse Médicale* 2004 ; 33: 187-91.
142. **Clanet M.** Comment je traite une sclérose en plaques ? *Pratique Neurologique* 2010 ; 1 : 87-92.
143. **Clarisse Carra-Dallière XA, Pierre Labauge.** SEP primaire progressive, forme particulière de sclérose en plaques. 2015.
144. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_definition_finalites_-_recommandations_juin_2007.pdf.
145. **Sultana R, Mesure S, Le Dafniet V, Bardot P, Heurley G, Crucy M.** Sclerosi multipla e cinesiterapia. *Medicina Riabilitativa* 2011 ; 18 : 1-19.

146. **Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, et al.** Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. Archives of physical medicine and rehabilitation 2013 ; 94 : 1829-36.
147. **Faure S.** Médicaments de la sclérose en plaques. Actualités Pharmaceutiques 2016 ; 55 : 55-9.

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.*



- 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





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط



أطروحة رقم : 19

سنة : 2019

التكفل الدوائي بالتصطب المتعدد: المستجدات والاستراتيجيات الجديدة

أطروحة:

قدمت و نوقشت علانية يوم :
من طرف

الآنسة : الصفراوي مريم

المزداة في 04 يناير 1994 بالدار البيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التصطب المتعدد، الدواء، المحفزات الدوائية، مضادات التحفيز الدوائي، التكفل،
المستجدات، الاستراتيجيات الجديدة.

أعضاء لجنة التحكيم

رئيس

السيد عز الدين إبراهيمي

أستاذ في البيوتكنولوجيا

مشرف

السيد جواد لحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

أعضاء

السيد ياسين سخسوح

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم