



ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°271/21

L'ATTEINTE COVID-19 CHEZ LES PATIENTS SCLÉROSE EN PLAQUES: Expérience du service neurologie du CHU HASSAN II- Fès (A propos de 18 Cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/10/2021

PAR

Mme. YAZAMI-IDRISSI OUMAIMA

Née le 13 Juillet 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

**Infection COVID-19 - Sclérose en plaques - Virus SARS-CoV-2 - Stratégies
Caractéristiques - Pronostic**

JURY

M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Neurologie

M. TACHFOUTI NABIL
Professeur d'Epidémiologie clinique

Mme. EL MIDAOUI AOUATEF
Professeur de Neurologie

Mme. CHTAOU NAIMA.....
Professeur agrégée de Neurologie

Mme. BOUCHAL SIHAM MEMBRE ASSOCIÉE
Professeur assistante de Neurologie

JUGES

PLAN

ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	10
GENERALITES	12
I. La maladie COVID-19	13
1. Historique	13
2. Epidémiologie	14
3. Le virus SARS-CoV-2	14
a. Classification	14
b. Morphologie et structure	16
c. Génome.....	18
d. Cycle de multiplication virale	19
e. Cellules cibles du SARS-CoV-2.....	21
4. Le SARS-CoV-2 et immunité	21
a. La réponse immunitaire innée et adaptative	21
b. La réponse immunitaire individuelle protectrice :	22
c. L'orage cytokinique	23
5. Manifestations cliniques	25
a. Signes généraux	25
b. Manifestations respiratoires	25
c. Manifestations cardiovasculaire	25
d. Manifestations neurologiques	26
e. Manifestations digestives	28
f. Manifestations rénales	28
g. Manifestations cutanées	28

6. Diagnostic	29
a. Biologie moléculaire.....	29
b. Sérologie	30
i. Test antigénique	30
ii. Test sérologique	30
c. TDM thoracique	30
7. Définitions des cas d'infection au SARS-CoV-2	32
a. Cas possible	32
b. Cas probable	32
c. Cas confirmé	33
d. Contact.....	33
8. Formes cliniques.....	34
9. Prise en charge thérapeutique.....	36
a. Principes généraux	36
b. Traitement de 2 ^{ème} intention	38
c. Critères d'admission en soins intensifs et en unité de réanimation	39
II. La sclérose en plaques	40
1. Définition et immuno-pathogénie	40
2. Epidémiologie	42
3. Diagnostic	43
4. Formes cliniques.....	46
5. Score EDSS	48
6. Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la SEP.....	
a. Traitements bloquant la circulation des cellules immunitaires	49

b. Traitements à l'origine d'une déplétion lymphocytaire	51
c. Traitements modifiant la fonction des cellules immunitaire	51
d. Traitements bloquant la réplication cellulaire	54
7. SEP et vaccination	59
a. Principes généraux	62
b. Vaccins anti-SARS-CoV-2 et SEP	62
III. Recommandations et stratégies de gestion des malades atteints de SEP en période de pandémie	64
1. Conseils généraux	65
2. Gestion des patients SEP au cours de la pandémie	65
a. Gestions des poussées.....	65
b. Traitement de fond	68
i. Poursuite d'un traitement de fond.....	68
ii. Initiation ou Switch d'un traitement de fond	69
3. Stratégie du service de neurologie du CHU HASSAN II-Fès vis-à-vis des patients SEP.....	73
MATERIELS ET METHODES	75
I. Cadre de l'étude	76
II. Type de l'étude.....	76
III. Période de l'étude.....	76
IV. Objectifs de l'étude	76
V. Echantillonnage	76
1. Population de l'étude	76
2. Recueil des données	77
VI. Analyse statistique	78

RESULTATS	79
I. Données démographiques :	81
1. Age	81
2. Sexe	81
3. Poids	82
4. Comorbidités	82
II. Caractéristiques de la maladie SEP :	83
1. Formes cliniques	83
2. Durée d'évolution de la SEP par rapport à l'infection au SARS-CoV-2	83
3. EDSS	83
4. Traitement de fond	84
5. Nombres de cures	85
III. Caractéristiques de l'infection au SARS-CoV-2	87
1. Moyens diagnostics	87
2. Données cliniques	88
3. Pseudo-poussée	91
4. Données paracliniques	91
a. Données biologiques	91
b. Données radiologiques	91
5. Sévérité de l'infection	92
6. Répartition des patients en fonction la date d'infection	93
7. Vaccination	93
IV. Prise en charge des patients confirmés	94
1. Délai de prise en charge	94
2. Hospitalisation	94
3. Traitement reçu	95

V. Evolution	96
1. Evolution	96
2. Décès	96
VI. Facteurs de mauvais pronostic	98
DISCUSSION	101
I. Particularités de la maladie COVID-19 chez les patients SEP	104
1. Formes cliniques de la maladie COVID-19 chez les patients SEP	
2. Evolution	105
3. Pseudo-poussées	106
4. Mortalité	107
II. Facteurs de mauvais pronostic	109
1. Facteurs liés au patient	110
a. L'âge et le poids	110
b. Comorbidités	112
2. Facteurs liés à la maladie SEP	113
a. EDSS, forme clinique et durée d'évolution	113
b. Le traitement de fond	113
3. Facteurs liés à la maladie COVID-19	117
RECOMMANDATIONS	118
CONCLUSION	120
RESUME	123
ANNEXES	132
BIBLIOGRAPHIE.....	149

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN :	Académie américaine de neurologie
ACE2 :	Angiotensin converting enzyme 2
AG :	Acétate de glatiramère
AMM :	Autorisation de mise en marché
ARN :	Acide ribonucléique
AZA :	Azathioprine
BHE :	Barrière hémato-encéphalique
CBP :	Cirrhose biliaire primitive
CDC :	Centers for Disease Control and Prevention
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CMH-II :	Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
COVID-19 :	Maladie à coronavirus 2019
CRP :	protéine C-réactive
CYP :	Cyclophosphamide
DHO-DH :	Dihydro-orotate déhydrogénase
DIS :	Dissémination spatiale
DIT :	Dissémination temporelle
DMF :	Diméthylfumarate
DT2 :	Diabète de type 2
EBV :	Virus d'Epstein-Barr
EDSS :	Expanded Disability Status Scale
FFP2 :	Pièce faciale filtrante de type 2
FiO₂	Fraction d'oxygène inspiré
HAI :	Hépatite auto-immune
HCL :	Hôpitaux Civils de Lyon
HCoV :	Coronavirus Humain

HDJ :	Hôpital du jour
HSV :	Virus de l'herpès simplexe
ICTV :	Comité International de Taxonomie des Virus
IFN :	Interféron
Ig :	Immunoglobuline
IL :	Interleukine
IMC :	Indice de masse corporelle
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
IV IG :	Immunoglobuline intraveineuse
IV MP :	Méthylprédnisolone intraveineuse
Kb :	Kilobase
Kg :	Kilogramme
LB :	Leucocytes B
LCR	Liquide céphalorachidien
MERS-CoV :	Middle East respiratory syndrome coronavirus
NFS :	Numération formule sanguine
NIH :	National Institutes of Health
NK :	Cellules Natural Killers
NMOSD :	Neuromyelitis optica spectrum disorder
Nrf-2 :	Nuclear factor erythroid-2-related factor 2
NSP :	Protéine non structurale
NTZ :	Natalizumab
OMS :	Organisation mondiale de la santé
ORF :	Open reading frames
PaO₂ :	Pression artérielle partielle d'oxygène
PCR :	Réaction en chaîne par polymérase
PEC :	Prise en charge
PeCAM :	Platelet endothelial cell adhesion molecule
PNO :	Pneumonie

QTc :	Intervalle QT corrigé
rACE2 :	Récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2
RBD :	Domaine de liaison au récepteur
RBM :	Molécule de liaison au récepteur
RECOVERY :	Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy
REMAP-CAP :	Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia
RT-LAMP :	Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification
RT-PCR :	Reverse Transcription polymerase-chain-reaction
S1P :	Sphingosine 1 phosphate
SARS-CoV :	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2 :	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SDRA :	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SEP PP :	Forme primaire progressive
SEP RR :	Forme récurrente rémittente
SEP :	Sclérose en plaques
SNC :	Système nerveux central
SNP :	Système nerveux périphérique
SpO ₂ :	Saturation en oxygène
TDM	Tomodensitométrie
TMPRSS2 :	Protéase Transmembranaire Sérine 2
TNF :	Facteur de nécrosant tumorale
USI :	Unité de soins intensifs
VCAM-1 :	Protéine d'adhésion aux cellules vasculaires 1
VLA-4	Very late antigen-4
VZV :	Virus de la varicelle-zona

INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019 ou la COVID-19 est une maladie infectieuse émergente, causée par le nouveau virus SARS-Cov-2. Elle est apparue initialement en Chine, dans la province de Hubei à Wuhan, puis s'est propagée rapidement dans le monde entier^{1,2}. Au Maroc, le premier cas infecté a été enregistré le 02 Mars 2020.

Depuis le début de cette pandémie COVID-19, les autorités, les sociétés savantes et les laboratoires dans le monde entier se sont mobilisé afin d'assurer la sécurité des citoyens et de fournir des informations fiables concernant les caractéristiques de cette infection et son impact sur les différentes pathologies.

Pour les neurologues, le principal défi durant cette période réside dans la gestion des patients suivi pour la sclérose plaques, connus pour leur vulnérabilité en raison de l'handicap, les comorbidités ou les traitements immunosuppresseurs qu'ils reçoivent. Pour cela, les recommandations concernant la gestion des poussées et le traitement de fond durant cette pandémie, ainsi que quelques registres internationaux ont été mis en place dans le but d'identifier les particularités de l'infection COVID-19 chez la population atteinte de sclérose en plaques.

Bien que les données émergentes, basée sur de larges cohorte, ne suggèrent pas une évolution défavorable de la maladie Covid-19 chez ce groupe de patients ; l'âge avancé, le diabète, les traitements anti-CD20 et d'autres paramètres, demeurent les principaux facteurs pouvant entraîner des tableaux graves voir un décès.

Nous présentons dans cette étude rétrospective descriptive, l'expérience du service de neurologie du CHU HASSAN II Fès dans la prise en charge des patients suivis pour une sclérose en plaques présentant une infection à coronavirus, depuis le début de la pandémie au Maroc jusqu'au mois de Mai 2021. A travers ce travail, nous décrivons les principales caractéristiques de la Covid-19 chez ce groupe de malade pour ensuite mettre en évidence les différents facteurs de gravité.

GENERALITES

I. La maladie COVID-19 :

1. Historique :

Le 31 Décembre 2019, les autorités sanitaires de Wuhan ont signalé plusieurs cas de pneumonie d'étiologie inconnue. La grande majorité des malades avaient visité le marché alimentaire de Huanan, dans la province de Hubei. La maladie s'est propagée rapidement vers d'autres provinces, arrivant aux pays voisins. Le 7 Janvier 2020, un nouveau coronavirus a été identifié dans l'échantillon de prélèvement de gorge d'un patient par le Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies (CDC), et a été ensuite nommé **2019nCoV** par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Le 11 février 2020, le Comité International de Taxonomie des virus (ICTV) a renommé le virus en Coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (**SARS CoV-2**), et l'OMS a annoncé la maladie épidémique causée par ce virus comme étant la maladie à coronavirus 2019 : COVID-19 (« CO» pour corona, « VI » pour virus, et « D » pour disease qui veut dire maladie en anglais)³.

Concernant le Maroc, le Ministère de la Santé a précisé dans un communiqué publié le 2 Mars 2020, qu'un homme de nationalité marocaine revenant d'Italie est testé positif au coronavirus, puis dans un autre communiqué du 14 Mars 2020, l'enregistrement du 17^{ème} cas, dans la ville de Fès, et il s'agit cette fois-ci d'une française d'origine sénégalaise âgée de 64 ans^{4,5}.

2. Epidémiologie :

La Covid-19 est rapidement devenue une pandémie et touche plus de 184 pays, y compris le nôtre. Chaque jour, l'organisation mondiale de santé se charge de publier quelques données statistiques concernant la situation du SARS-CoV-2 au monde, et ceci sur son site officiel : «<https://www.who.int>».

A l'heure actuelle, le SARS-CoV-2 a touché plus 173 millions de personnes dans les cinq continents, y compris 3.7 millions de décès⁶. Au Maroc, nous comptons plus de 521 000 cas confirmés et 9100 décès⁷.

3. Le virus SARS-CoV-2 :

a. Classification :

Le Comité International de Taxonomie des Virus (ICTV) a classé les coronavirus dans l'ordre des *Nidovirales*, la famille *Coronaviridae* et la sous-famille *Coronavirinae*, elle-même divisée en 4 genres : Alphacoronavirus et Betacoronavirus qui infectent les mammifères, Gammacoronavirus, et Deltacoronavirus infectent principalement les oiseaux.^{3,8}

Jusqu'à présent, 7 espèces entraînant une maladie humaine (HCoV) ont été identifiées ; 4 sont responsables d'une infection des voies respiratoires hautes : HCoV-229E et HCoV-OC43 identifiés en 1996, HCoV-NL63 identifié en 2004 et le HCoV-HKU1 identifié en 2005 ; les 3 autres étant plus sévères, entraînent une infection des voies respiratoires basses et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) mettant en jeu le pronostic vital. Il s'agit du SARS-CoV identifié en 2003, MERS-CoV identifié en 2013 et finalement le SARS-CoV-2 identifié en 2019 ce dernier appartient au genre *Betacoronavirus* (Figure 1).^{3,8}

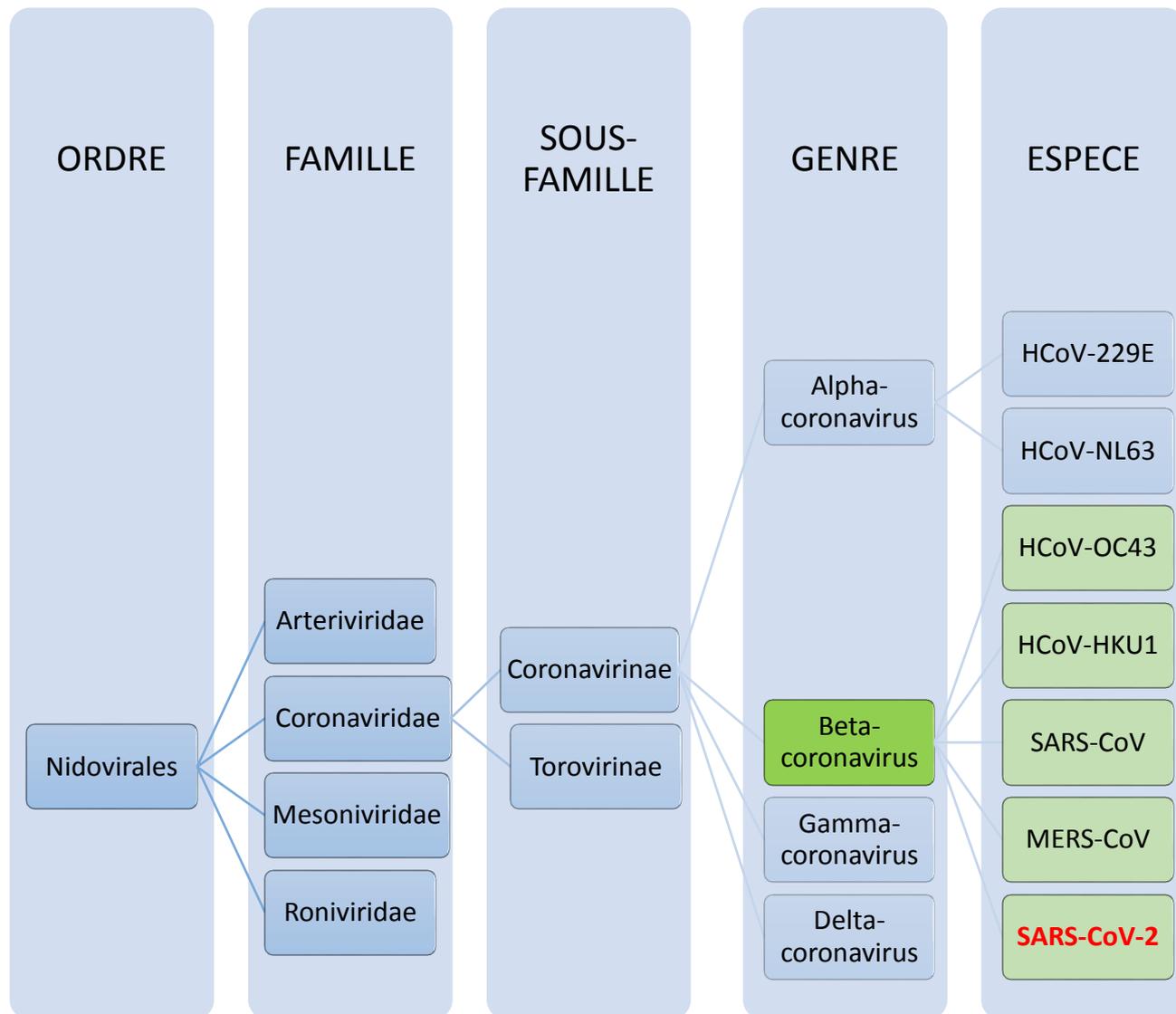


Figure 1 : Classification et taxonomie des coronavirus humains ⁸

b. Morphologie et structure :

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN de polarité positive, enveloppé, grossièrement sphérique, avec un diamètre allant de 60 à 140 nm. Il est formé de 4 principales protéines dites de structure, communes à tous les coronavirus (Figure 2), et sont ⁸:

- **La protéine de surface (protéine Spike ou S)**, en forme de clou de girofle, disposée en couronne, d'où le préfixe «**corona**». Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire de type I sous la forme d'un homotrimère. Chaque monomère se compose de 2 sous-unités, S1 et S2 (Figure 3).
- **La protéine de membrane (protéine Matrix ou M)**, la protéine structurale la plus abondante du virus. Les protéines M sont responsables de la courbure membranaire de l'enveloppe virale.
- **La protéine d'enveloppe (E)**, présente en petite quantité, sous forme de canaux ioniques. Elle joue un rôle dans l'infectiosité et la pathogénèse du virus.
- **La protéine de nucléocapside (N)**, se lie au génome de l'ARN viral et assure le maintien de l'ARN dans une conformation « billes sur une chaîne ».

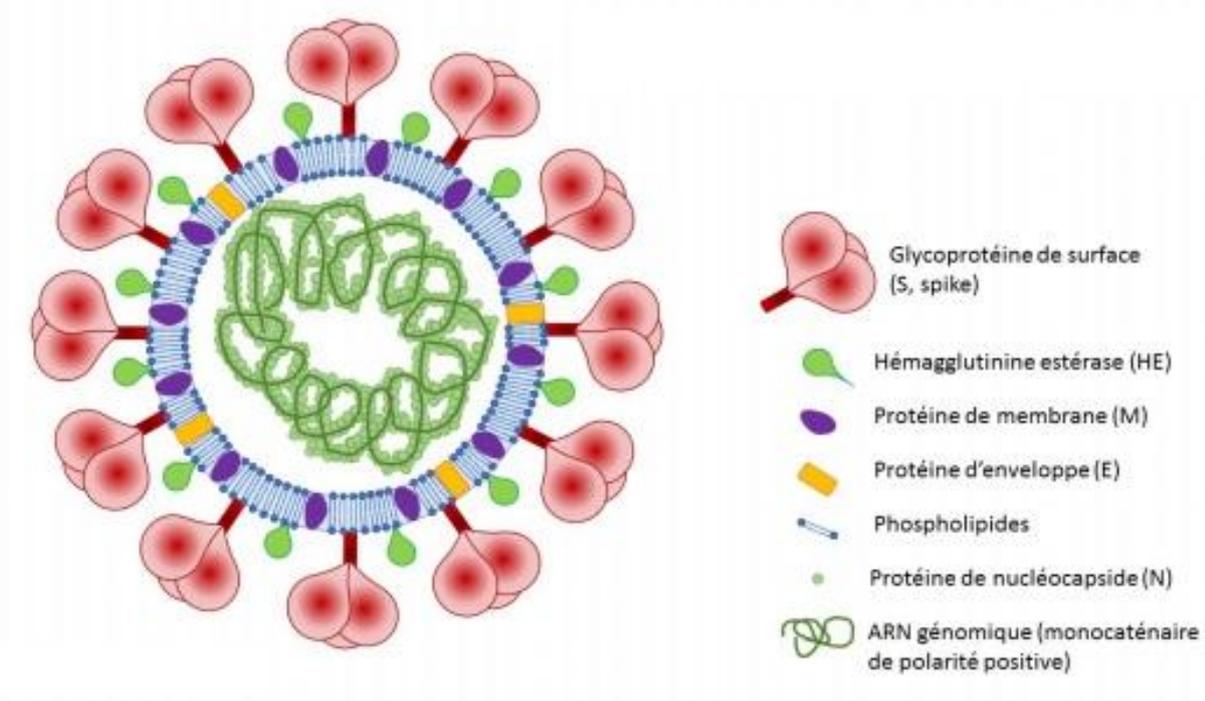


Figure 2 : Structure schématisée du SARS-CoV-2⁹

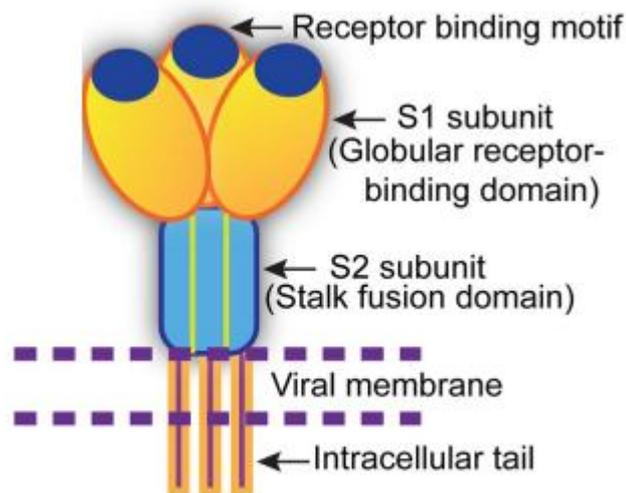


Figure 3 : Structure schématisée de la protéine S⁸

c. Génome :

Le génome d'une longueur d'environ 29,8 à 29,9 kb (kilobases) comporte 10 cadres de lecture ouverts (ORF open reading frames) et code environ 30 protéines. L'organisation générale de ce génome est comme le suivant : dans sa partie 5', se trouve une 1^{ère} séquence non codante (séquence leader), puis l'ORF1a et l'ORF1b codant 16 protéines non structurales, dont l'ARN polymérase ARN dépendante, ensuite, les gènes codant les protéines de structure S (S1 et S2), E, M puis N, et finalement dans son extrémité 3', une 2^{ème} séquence non codante (Queue Poly-A) . L'ORF1a code les protéines 1 à 11 et l'ORF1b celles de 12 à 16^{8,9} (Figure 4).

Ce génome présente 79% d'homologie avec le SARS-CoV et 52% d'homologie avec le MERS-CoV. Le coronavirus dont il est le plus proche phylogénétiquement est RaTG13-CoV, un coronavirus qui infecte les chauves-souris (96% d'homologie).

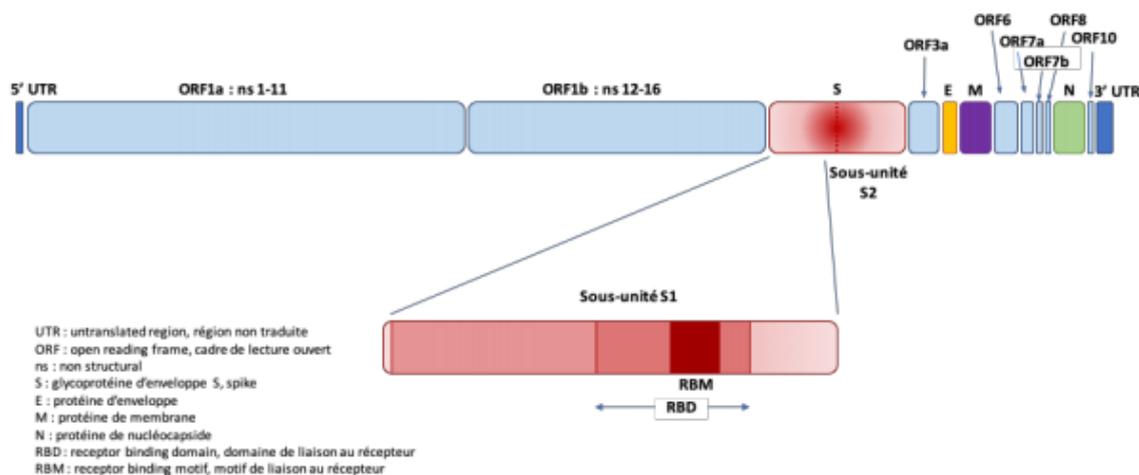


Figure 4 : Structure schématisée du génome du SARS-CoV-2⁹

d. Cycle de multiplication virale :

Après activation de la protéine S par clivage par la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2) cellulaire en sous-unités S1 et S2, S1 se fixe sur le récepteur ACE2(angiotensin converting enzyme 2) via le domaine de liaison au récepteur RBD (receptor binding domain) et, plus particulièrement, le motif de liaison au récepteurRBM (receptor binding motif). S2 permet la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale.

La particule virale entre dans la cellule par endocytose. Après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose, l'ARN viral est libéré par décapsidation. Traduites à partir des ORF1a et ORF1ab, les polyprotéines 1a et 1abvont être clivées par des protéases issues de l'ORF1a pour former le complexe «ARN réplicase-transcriptase», constitué de 16 protéines non structurales (ORF1a : NSP1 à 11, ORF1b : NSP12 à 16). Ce complexe permet la synthèse d'ARN de polarité négative, grâce à l'ARN polymérase-ARN dépendante, servant de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN génomiques de polarité positive et d'ARN subgénomiques messagers. Ainsi, au cours de la transcription, 7 à 9 ARN subgénomiques sont produits, incluant ceux des protéines structurales.

Les nucléocapsides sont assemblées à partir des nouveaux génomes et de la protéine N de capsid. Les protéines de l'enveloppe virale viennent se fixer dans les membranes de l'appareil de Golgi où les nouveaux virions bourgeonnent, et sont ensuite dirigés vers la surface cellulaire, puis expulsés dans le milieu extracellulaire par exocytose⁹ (Figure 5).

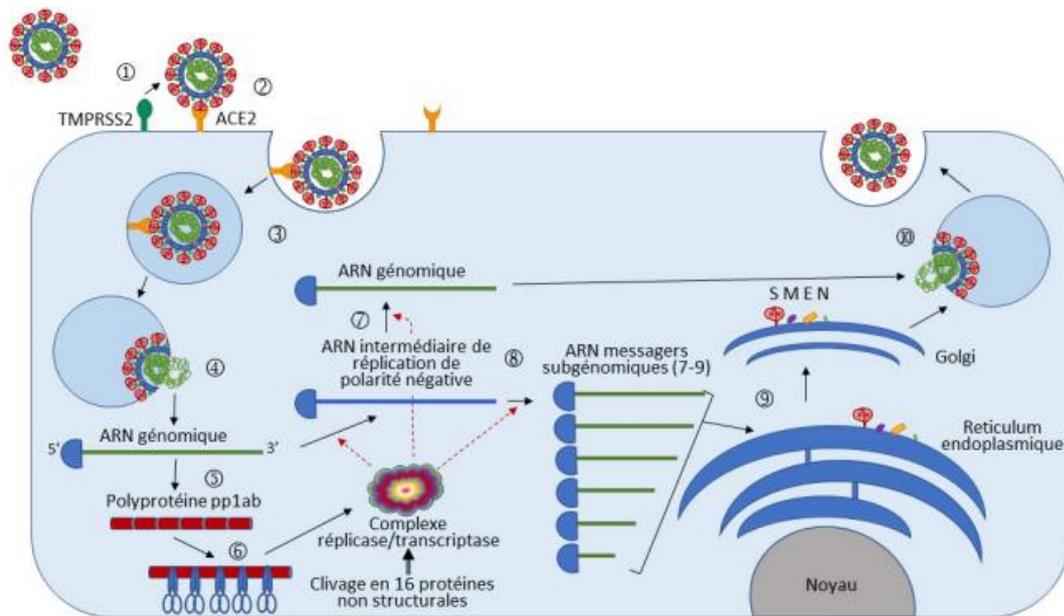


Figure 5 : cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2⁹

- ① Activation de la protéine S par clivage par la protéase sérine 2 transmembranaire TPRSS2 cellulaire en sous-unités S1 et S2.
- ② Fixation de S1 sur le récepteur ACE2 via la région RDB, S2 facilite la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale.
- ③ Entrée du virion par endocytose.
- ④ Fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose. Décapsidation et libération de l'ARN génomique.
- ⑤ Traduction des ORF1a et 1b en polyprotéine pp1ab.
- ⑥ Clivage de la pp1ab en 16 protéines non structurales NSP1 à NSP16 par une protéase virale et formation du complexe réplicase / transcriptase.
- ⑦ Réplication de l'ARN génomique viral de polarité positive grâce à l'ARN polymérase ARN dépendante avec passage par un ARN intermédiaire de réplication de polarité négative.
- ⑧ Synthèse des ARN subgénomiques messagers à partir de l'ARN intermédiaire de réplication.
- ⑨ Traduction des ARN subgénomiques messagers en protéines de structure.
- ⑩ Maturation et assemblage des nouveaux virions à partir des génomes et des protéines néoformées dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Sortie des nouveaux virions de la cellule par exocytose.

e. **Cellules cibles du SRAS-CoV-2 :**

Le principal récepteur du SARS-CoV-2 est l'ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) qui est très largement exprimé à la surface de différentes cellules de l'organisme humain. Il se trouve en effet à la surface des cellules de l'épithélium du nez, de la trachée, des bronches, des glandes séreuses bronchiques, des alvéoles pulmonaires, des monocytes et macrophages alvéolaires, des cellules endothéliales et des myocytes, des vaisseaux sanguins, des entérocytes de l'intestin grêle, des cellules épithéliales des tubules rénaux et des neurones expliquant la richesse des localisations et des symptômes du Covid-19⁹.

4. Le SARS-CoV-2 et immunité :

Comprendre la réponse immunitaire anti-SARS-CoV-2 est une étape essentielle dans l'identification des sujets à risque d'une atteinte grave et dans la mise en place de stratégies thérapeutiques efficaces.

Nous rappelons que le système immunitaire a pour rôle principal la défense contre toute infection, qu'elle soit virale, bactérienne ou parasitaire. Pour cela, il fait intervenir d'abord l'immunité «innée» via les interférons de type I, puis l'immunité «adaptative» humorale et cellulaire, tous les deux assurent la guérison de l'infection dans les jours suivant la contamination, enfin l'immunité dite «individuelle» ayant pour vocation la protection contre une réinfection par le même virus^{10,11} (Figure 6).

a. **La réponse immunitaire innée et adaptative :**

Dans les 2 à 3 jours suivant la contamination, la première phase de la réaction immunitaire concerne principalement l'**immunité innée** avec notamment la production d'interféron (IFN) de type 1 par les cellules immunitaires (cellules dendritiques plasmacytoïdes) et tissulaires (alvéolaires) infectées par le virus. Cette phase peut

durer entre 5 à 7 jours après la contamination, et entraîne dans la grande majorité des cas (environ 85%), la régression de la maladie.

En parallèle, se développe la **réponse immunitaire adaptative**. Cette dernière fait intervenir à la fois des anticorps et des lymphocytes T. Les anticorps apparaissent dans les 6 à 7 jours suivant la contamination, et sont dans un premier temps de la classe IgM puis de la classe IgG. Parallèlement, des anticorps de la classe IgA sont produits dans les muqueuses respiratoires et peuvent être retrouvés dans le sérum. Ces anticorps reconnaissent les différentes protéines du virus. Ceux qui sont dirigés contre la protéine Spike sont le plus souvent neutralisants.

Les lymphocytes T anti-SARS-CoV-2 apparaissent à la fin de la première semaine suivant la contamination. Ils sont spécifiques des différents peptides constitutifs des protéines virales, notamment la protéine Spike. L'activation et la différenciation des lymphocytes T conduisent à l'apparition parallèle de lymphocytes T auxiliaires (CD4+) et de lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) spécifiques du virus. Les lymphocytes T auxiliaires (CD4+) aident les lymphocytes B à se différencier en cellules productrices d'anticorps. Les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) provoquent la destruction des cellules cibles infectées par le virus¹¹.

b. La réponse immunitaire individuelle protectrice :

En plus de son rôle dans la guérison de l'infection virale, la réponse **immunitaire adaptative** apporte également une protection vis-à-vis d'une réinfection par le même virus via les anticorps neutralisants. On parle alors d'une réponse **immunitaire individuelle**.

Comme pour les autres infections virales, les anticorps neutralisants apparaissent dans le sérum du malade dans les jours suivant l'infection et pour une durée de plusieurs mois. Ces anticorps sont alors de haute affinité car les lymphocytes

B qui les produisent ont été soumis à une sélection par les antigènes viraux donnant lieu à des mutations somatiques qui augmentent progressivement leur affinité pour ces antigènes. Ceci explique que même après la disparition des anticorps neutralisants, la protection continue à travers la mémoire immunitaire au niveau des lymphocytes B, tout particulièrement ceux porteurs de récepteurs de haute affinité pour les protéines virales. Une réexposition au virus provoque la différenciation rapide et massive de ces lymphocytes B mémoire qui vont produire des anticorps neutralisants. Les lymphocytes T auxiliaires CD8+ sont essentiels pour coopérer avec les lymphocytes B mémoire. Il apparaît donc que globalement la COVID-19 engendre une immunité protectrice d'au moins six à huit mois^{10,11}.

c. L'orage cytokinique :

La deuxième phase de la maladie débute environ 10 jours après le début des symptômes. Du point de vue immunologique cette phase fait intervenir à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. On observe ce qui est dénommé **l'orage cytokinique** à savoir, une libération massive de cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine IL-6, l'IL-1, le Facteur de nécrosant tumorale (TNF).

Ces cytokines sont probablement à l'origine de l'hypercoagulabilité observée dans les vaisseaux, qui contribue à la sévérité du pronostic. Au niveau de l'organe cible, la forte action pro-inflammatoire de ces cytokines est certainement responsable en partie, mais peut-être non exclusivement, d'une augmentation aiguë de la perméabilité vasculaire et de l'apoptose observée dans les cellules de l'épithélium pulmonaire et des cellules endothéliales, qui se traduit cliniquement par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)¹⁰.

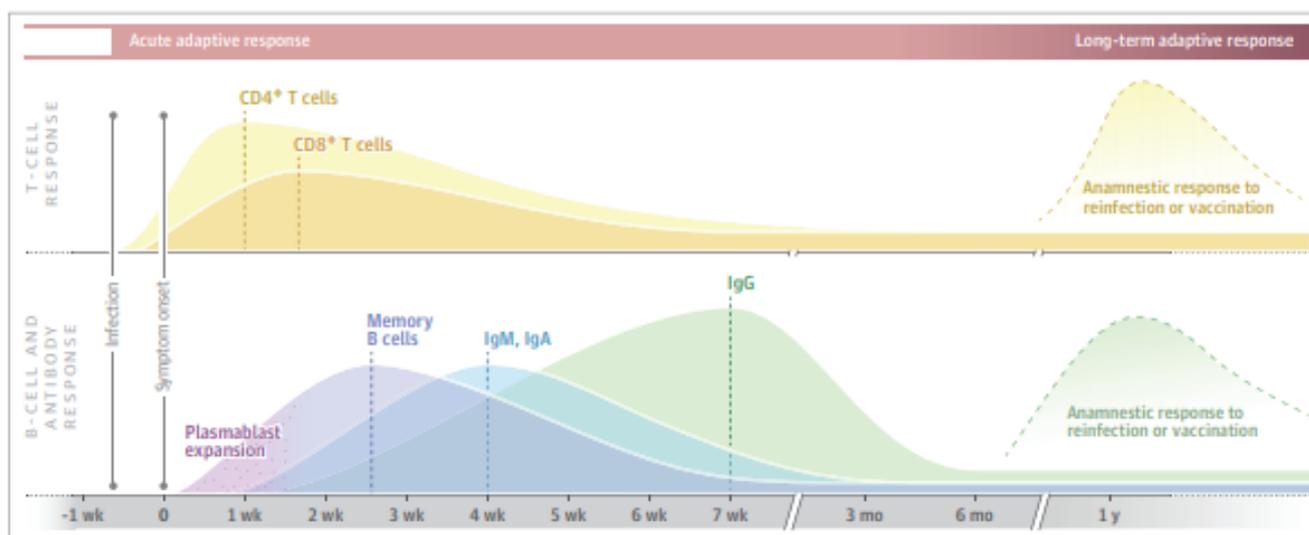


Figure 6 : Schéma résumant la nature et la cinétique des réponses humores (anticorps IgM, IgA, IgG) et cellulaire (cellules B mémoire, lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺) lors de l'infection par le SARS-CoV-2¹¹

5. Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques liées à la COVID-19 restent très variables, et peuvent se résumer à des symptômes bénins non spécifiques ; cependant l'évolution peut être marquée par la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec une défaillance multi-viscérales, mettant en jeu le pronostic vital.

a. Signes généraux :

Les principales plaintes observées sont : la fièvre, les céphalées, le vertige, les myalgies, l'asthénie, l'obstruction nasale, la perte du goût (agueusie) et de l'odorat (anosmie)¹².

b. Manifestations respiratoires :

Le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) étant le principal récepteur humain du virus SARS-CoV-2, il est exprimé du côté apical des cellules épithéliales alvéolaires de type II dans la surface alvéolaire. Le poumon sert alors de réservoir pour la liaison virale et sa réplication, expliquant le tropisme du SARS-CoV-2 et la vulnérabilité pulmonaire observée¹³.

Les symptômes respiratoires sont très variables et peuvent aller d'une simple toux à une dyspnée, voire un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans un délai médian de 8 jours, expliquée par la tempête cytokinique. D'autres tableaux rares sont décrits comme : la pneumo-médiastinite et l'hémoptysie inaugurale^{12,13}.

c. Manifestations cardiovasculaires :

Plusieurs présentations cardiovasculaires du COVID-19 ont été signalées, dont le mécanisme peut être direct ou indirect. L'atteinte myocardique directe est due au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (rACE2) que les cardiomyocytes expriment de manière importante, tandis que l'atteinte myocardique indirecte va être secondaire aux phénomènes inflammatoires lors de l'orage

cytokinique qui va potentialiser le risque d'infarctus¹². Ces mêmes mécanismes s'appliquent pour les complications vasculaires thrombotiques artérielles et veineuses, systémiques et cérébrales.

Des arythmies cardiaques, comme la fibrillation auriculaire, la tachycardie ou la bradycardie sinusale, la torsades de pointes, peuvent aussi survenir, favorisées probablement par les troubles métaboliques, l'hypoxie, le stress neurohormonal et inflammatoire dans le contexte du SDRA. L'allongement de l'intervalle QTc (QT corrigé) est souvent d'origine médicamenteuse en particulier l'Hydroxychloroquine. Le reste des manifestations observées sont : l'ischémie myocardique, cardiomyopathie (dysfonction biventriculaire ou ventriculaire droite ou gauche isolée), un état de choc cardiogénique ou la mort subite^{12,14}.

d. Manifestations neurologiques :

Le mécanisme de l'atteinte neurologique peut être aussi direct ou indirect. Les manifestations neurologiques rencontrées dans l'atteinte Covid-19 sont diverses et de gravité variables. Elles sont divisées en deux catégories : atteinte du système nerveux central (SNC) et atteinte du système nerveux périphérique (SNP) et musculaire^{15,16}, et peuvent être résumées dans le tableau suivant (Tableau I) :

Tableau I : Manifestations neurologiques centrales, périphériques et musculaires de la Covid-19

Atteinte du SNC	Atteinte du SNP et musculaire
Vasculaire : infarctus cérébral, hémorragie intraparenchymateuse, thrombose veineuse cérébrale, Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, dissection artérielle cervicale...	Polyradiculonévrite aiguë (Sd de Guillain Barré) Syndrome de Miller Fisher Polynévrite crânienne
Encéphalopathie	Mononeuropathie : nerf péronier
Encéphalite / Myélite	Myosite
Méningite aiguë lymphocytaire aseptique	Myopathie
Myoclonus généralisé	Rhabdomyolyse

e. Manifestations digestives :

Des symptômes tels que la diarrhée, nausées, vomissements ou une douleur abdominale peuvent s'observer au cours d'une infection COVID-19. La survenue d'une hémorragie digestive reste rare, mais peut se voir en cas d'un traitement anticoagulant, une ventilation artificielle de longue durée ou une thrombopénie¹⁴. Ces manifestations peuvent survenir avec les autres symptômes ou être inaugurales et précéder le tableau clinique complet de la Covid-19.

f. Manifestations rénales :

L'atteinte rénale est observée principalement dans les formes sévères : Il peut s'agir d'une hématurie, protéinurie, une insuffisance rénale aiguë avec troubles hydro électrolytiques (hyperkaliémie, dysnatrémie)¹⁴.

g. Manifestations cutanées :

Selon les différentes séries, les manifestations cutanées incluent des éruptions érythémateuses, urticaire et des vésicules ressemblant à la varicelle dans les formes minimales à modérées, tandis que des lésions livedoïdes et/ou nécrotiques étaient observées dans les formes sévères¹⁴.

6. Diagnostic :

Le diagnostic de certitude repose sur l'identification du virus par RT-PCR (reverse-transcriptase polymérase-chain-reaction) effectuée sur des prélèvements respiratoires. Cependant, la fréquence élevée de faux négatifs de cette technique (environ 30 %), le diagnostic de COVID-19 peut être porté par l'association de signes cliniques évocateurs et des anomalies radiologiques compatibles au scanner thoracique.

a. Biologie moléculaire :

Au Maroc, la détection qualitative de l'ARN viral se fait par la technique de référence qui est la RT-PCR. Dans une étude réalisée sur 1 070 prélèvements obtenus chez 205 malades infectés par le SARS-CoV-2, le diagnostic est posé par l'association des signes cliniques évocateurs et des signes radiologiques caractéristiques, afin de déterminer la sensibilité des différents sites de prélèvement. Cette étude a montré que le prélèvement le plus sensible était le lavage broncho-alvéolaire (93%), suivi par les expectorations (72%), les écouvillonnages naso-pharyngé (63%) et oro-pharyngé (32%). Ce dernier prélèvement doit être répété pour atténuer le taux des faux négatifs¹⁷. Bien que les études ont montré la présence du virus dans les selles, le sang et les urines, leurs sensibilités restent médiocres (< 50%)¹⁸.

Une étude chinoise rétrospective réalisée sur 1 014 patients (respiratoire ?) atteints du Covid-19 et qui avait comme objectif de comparer la sensibilité et la spécificité RT-PCR et du scanner thoracique, a révélé que la sensibilité du scanner thoracique est estimée à 97 %, et la spécificité à 25 %, contre une sensibilité de 65 % et une spécificité de 83 % pour la RT-PCR¹⁹.

b. Sérologie :

Les anticorps apparaissent dans les six à sept jours suivant la contamination et on les retrouve dans le sérum pendant de nombreuses semaines. Néanmoins leur concentration commence à baisser au bout de trois à quatre mois, surtout chez les sujets asymptomatiques ou ayant présenté des formes peu sévères, des sujets chez lesquels, d'ailleurs, le taux est rarement très élevé dans les premières semaines¹⁰.

Le diagnostic sérologique repose soit sur le test antigénique ou le test sérologique.

- Tests antigéniques :

Les tests antigéniques détectent les protéines spécifiques du Sars-CoV-2 et peuvent être réalisés sur des prélèvements nasopharyngés. Toutefois, compte tenu de leurs faibles performances notamment en cas de charge virale basse, ces tests antigéniques ne sont pas recommandés en usage clinique dans le cadre du Covid-19, comme l'a souligné l'OMS dans sa position du 8 avril 2020. La sensibilité du test ne dépasse pas 70 % pour les charges virales significatives avec une spécificité 93-99%²⁰.

- Tests sérologiques :

Les tests sérologiques détectent les anticorps spécifiques produits par l'organisme dirigés contre le SARS-CoV-2 et peuvent être réalisés sur des prélèvements sanguins (prise de sang ou goutte de sang prélevée au bout du doigt). La sensibilité du test est dépendante du délai de réalisation (88% à partir de J7 ; 100% à partir de J14) avec une excellente spécificité > 99,8%²¹.

c. TDM thoracique :

La pneumopathie est souvent bilatérale avec des anomalies à distribution postérieure et sous-pleurale, associant des images en verre dépoli, des foyers de condensation alvéolaire, et des opacités linéaires, mais également un épaississement

des parois bronchiques et plus rarement une pleurésie et un épanchement péricardique¹⁷.

La pertinence de la tomodensitométrie pour le triage des patients hospitalisés atteints de COVID-19 a été démontrée. Une étude menée aux Hôpitaux Civils de Lyon (HCL), parmi 694 patients, 287 étaient positifs à l'examen final de RT-PCR. Sur les 694 explorations TDM thoraciques, 308 ont été classés comme «Sûrement COVID +», 34 comme «Possible COVID +» et 352 comme «COVID-». En considérant uniquement la TDM «Sûrement COVID +» comme critère positif, la précision, la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive ont atteint respectivement 88,9%, 90,2%, 88% et 84,1% par rapport au test RT-PCR final. Le délai moyen pour les comptes rendus de scanner est apparu trois fois plus court que pour les résultats de RT-PCR¹⁷.

7. Définition des cas d'infection au SARS-CoV-2 :

Il est nécessaire de définir les cas « possibles », « probable » et « confirmé » afin de bien organiser le dépistage et d'offrir une prise en charge adéquate.

a. Cas possible

Toute personne, ayant ou non été en contact à risque avec un cas confirmé dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes, présentant des signes cliniques évocateurs de COVID-19 : infection respiratoire aiguë avec une fièvre ou une sensation de fièvre, ou toute autre manifestation clinique suivante, de survenue brutale²²:

- En population générale : asthénie inexplicquée ; myalgies inexplicquées ; céphalées en dehors d'une pathologie migraineuse connue ; anosmie ou hyposmie sans rhinite associée ; agueusie ou dysgueusie.
- Chez les personnes âgées de 80 ans ou plus : altération de l'état général ; chutes répétées ; apparition ou aggravation de troubles cognitifs ; syndrome confusionnel ; diarrhée ; décompensation d'une pathologie antérieure.
- Chez les enfants : tous les signes sus-cités en population générale ; altération de l'état général ; diarrhée ; fièvre isolée chez l'enfant de moins de 3 mois.
- Chez les patients en situation d'urgence ou de réanimation : troubles du rythme cardiaque récents ; atteintes myocardiques aiguës ; évènement thromboembolique grave.

b. Cas probable :

Toute personne présentant des signes cliniques et des signes visibles en tomodensitométrie thoracique évocateurs de COVID-19²².

c. Cas confirmé :

Toute personne, symptomatique ou non, avec un résultat biologique confirmant l'infection par le SARS-CoV-2, par amplification moléculaire (RT-PCR, RT-LAMP), par test antigénique ou sérologie²².

d. Contact :

En l'absence de mesures de protection efficaces pendant toute la durée du contact²² :

- Contact à risque :

Toute personne

- Ayant partagé le même lieu de vie que le cas confirmé ou probable
- Ayant eu un contact direct avec un cas, en face à face, à moins de 2 mètres, quelle que soit la durée (ex. conversation, repas, contact physique). En revanche, des personnes croisées dans l'espace public de manière fugace, même en l'absence de port de masque, ne sont pas considérées comme des personnes-contacts à risque
- Ayant prodigué ou reçu des actes d'hygiène ou de soins
- Ayant partagé un espace confiné (bureau ou salle de réunion, véhicule personnel ...) pendant au moins 15 minutes consécutives ou cumulées sur 24h avec un cas ou étant resté en face à face avec un cas durant plusieurs épisodes de toux ou d'éternuement

- Contact à risque négligeable :

- Toutes les autres situations de contact
- Toute personne ayant un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 confirmé par amplification moléculaire (RT-PCR, RT-LAMP), test antigénique ou sérologie datant de moins de 2 mois.

8. Formes cliniques :

Les adultes atteints d'une infection respiratoire au SARS-CoV-2 peuvent être groupés en fonction de la sévérité de la symptomatologie en quatre catégories. Néanmoins, les critères de chacune de ces catégories peuvent se chevaucher ou varier selon les recommandations, les essais cliniques ainsi que l'état du patient qui peut évoluer au cours du temps²³.

- Infection asymptomatique ou pré-symptomatique :

Personnes dont le test de dépistage du SRAS-CoV-2 est positif à l'aide d'un test virologique, mais qui ne présentent aucun symptôme compatible avec la COVID-19.

- Symptomatologie légère :

Personnes qui présentent l'un des divers signes et symptômes de la COVID-19 (Exp : Fièvre, toux, mal de gorge, malaise, maux de tête, myalgies, nausées, vomissements, diarrhée, anosmie ou agueusie) mais sans essoufflement ni dyspnée ni d'imagerie thoracique anormale.

- Symptomatologie modérée :

Personnes qui présentent des signes de maladie des voies respiratoires basses lors de l'évaluation clinique ou de l'imagerie et qui ont une saturation en oxygène $SpO_2 \geq 94\%$ à l'air ambiant.

- Symptomatologie grave :

Personnes qui ont une $SpO_2 < 94\%$ à l'air ambiant, un rapport entre la pression artérielle partielle d'oxygène et la fraction d'oxygène inspiré ($PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg), fréquence respiratoire > 30 cycles/minute ou infiltrats pulmonaires $> 50\%$.

- État critique :

Personnes souffrant d'insuffisance respiratoire, de choc septique et / ou de dysfonctionnement de plusieurs organes.

Il est important de savoir qu'en cas d'apparition ou d'aggravation des symptômes une réévaluation de la classification du cas est envisageable pour adapter la thérapeutique en cours.

9. Prise en charge thérapeutique :

a. Principes généraux :

La prise en charge des patients « Covid » dépendant principalement de la forme clinique de l'infection, pour cela, le ministère de la santé propose un protocole thérapeutique, actualisé régulièrement et qui constitue la base de la prise en charge de la Covid-19 au Maroc. Le protocole utilisé pendant les premiers mois de la pandémie est comme cité dans l'Annexe 1 : La durée de traitement pour les cas asymptomatiques est de 7 jours, et elle est de 10 jours pour les formes légères incluant l'azithromycine et la chloroquine ou le sulfate d'hydroxychloroquine. Pour les formes modérées, en plus de ce qui a été cité, une hospitalisation dans un service peut être nécessaire, ainsi qu'une antibiothérapie si signes de surinfections bronchique et une anticoagulation à dose préventive si alitement. Les formes sévères et critiques doivent être prises en charge dans un milieu de réanimation, avec en plus de l'azithromycine et la chloroquine, une anticoagulation curatives, une corticothérapie et une bi-antibiothérapie si besoin.

A l'heure actuelle, les données disponibles concluent que l'hydroxychloroquine à elle seule n'est pas associée à une réduction de la mortalité à 28 jours ou une réduction de l'aggravation de la maladie²⁴, ni à la négativation de la PCR²⁵, ni à une amélioration des symptômes. En revanche, elle pourrait augmenter la durée d'hospitalisation, le risque de recours à la ventilation mécanique invasive, ainsi que le risque de survenue d'effets indésirables liés au traitement^{24,26}. D'autres études randomisées porté sur l'utilisation de la chloroquine ou l'hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine montrent que cette association n'est cliniquement pas efficace pour le traitement de la Covid-19, ni pour la prévention des formes graves²⁷.

La place de l'azithromycine a été aussi revue récemment après la prépublication de l'essai RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy). L'essai a inclus 7763 participants, dont 2582 patients ont été randomisés pour recevoir de l'azithromycine (500 mg une fois par jour par voie orale ou intraveineuse pendant 10 jours ou jusqu'à la sortie) et 5181 patients ont été randomisés pour recevoir seuls les soins habituels. Les résultats n'ont montré aucun avantage de l'azithromycine sur la mortalité à 28 jours. Il n'y avait pas non plus de différence entre les groupes en termes de durée d'hospitalisation ni de recours à la ventilation invasive²⁸. Les résultats de cette enquête confirment et prolongent ceux de l'essai brésilien COALITION II qui a montré que l'ajout de l'azithromycine au traitement de référence (incluant l'hydroxychloroquine) n'améliorait pas les résultats cliniques des patients hospitalisés avec COVID-19 sévère²⁹.

Concernant la corticothérapie, le journal JAMA a publié une méta-analyse qui regroupe les données d'un total de 1703 patients (678 ayant été traités par corticothérapie et 1025 par soins standard ou placebo), conclut que la mortalité à 28 jours est moins élevée chez les patients traités par corticostéroïdes, qu'ils soient sous ventilation mécanique ou traités seulement par oxygène sans ventilation mécanique. Néanmoins, le dosage, l'initiation et la durée de la corticothérapie diffèrent entre les différents centres. Au Maroc, le ministère de la santé recommande l'utilisation de la corticothérapie si besoin d'O₂ et/ou la CRP ≥ 70 mg/l avec une surveillance rapprochée de la glycémie. Il peut s'agir de la dexaméthasone 6 mg /j, Méthylprednisolone 20mg 2 fois par jour, Prednisone 40 mg par jour ou Hydrocortisone 150 mg /j pendant 10 jours.

Un autre traitement a été évalué dans l'essai RECOVERY, l'acide acétylsalicylique, plus connu sous le nom d'aspirine, publié le 8 juin 2021. Un total de 7351 patients ont été randomisés pour recevoir 150 mg d'aspirine une fois par

jour et comparés à 7541 patients randomisés pour recevoir les soins habituels seuls. Il n'y avait aucune preuve que le traitement à l'aspirine réduisait la mortalité à 28 jours ou le risque de ventilation invasive. Néanmoins les patients sous aspirine ont eu une durée d'hospitalisation légèrement plus courte (médiane de 8 jours contre 9 jours)³⁰.

La dernière mise à jour du protocole national a été publiée le 04 Aout 2021 et inclus aussi la femme enceinte et allaitante (Annexe 2)³¹.

b. Traitement de 2^{ème} intention

Selon l'évolution de l'ensemble des cas cliniques (asymptomatique à critique), le recours au traitement de deuxième intention est envisageable. Il est basé sur l'utilisation des anti-IL-6 en cas de présence d'orage cytokinique (c'est à dire : une aggravation clinique, majoration du syndrome inflammatoire et taux d'IL6 > 3 fois la normale en dehors d'une surinfection bactérienne (pro-calcitonine négative)).

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal du récepteur IL-6 le plus utilisé actuellement, dont l'efficacité dans la diminution de la mortalité chez les patients atteints de formes graves ou critique de la Covid-19 a été démontrée par deux essais cliniques randomisés. L'essai REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia) portant sur des patients dont l'état clinique était critique, a révélé que le taux de mortalité per-hospitalière à 21 jours était de 28% pour le groupe traité au tocilizumab contre 35,8% pour le groupe traité selon la norme thérapeutique³². La prépublication de l'essai RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) a démontré que le tocilizumab améliore le taux de mortalité à 28 jours : 29,5 % des patients du groupe traité au tocilizumab sont décédés contre 33,1 % des patients traités selon la norme thérapeutique et ajoute que cette efficacité semble être supérieure avec l'utilisation concomitante de corticoïdes³³. A l'heure actuelle, de nombreux essais explorant

plusieurs thérapies immunosuppressives sont en cours, il s'agit du fingolimod³⁴, l'anakinra qui est un anti-IL-1³⁵ et l'emapalumab un anti-interferon-gamma³⁶.

c. Critères d'admission en soins intensifs et en unité de réanimation :

Selon le stade clinique un patient peut être admis soit en soins intensifs, soit en réanimation selon les critères suivants :

- **Admission en soins intensifs :**
 - ✓ SpO₂ <92% sans signes d'insuffisance respiratoire sévère
 - ✓ Nécessité d'une surveillance continue : diabète décompensé, décompensation neurologique, hépatique, insuffisance cardiaque ou toute autre comorbidité décompensée ...)
- **Admission en unité réanimation :**
 - ✓ Besoin de ventilation invasive ou non invasive (SpO₂ <90% avec signes d'insuffisance respiratoire sévère, SpO₂ <92% sous 8L/min d'O₂ ou masque à haute concentration > 1 heure)
 - ✓ Autres défaillance aigue mettant en jeu le pronostic vital.

II. La sclérose en plaques :

1. Définition et immuno-pathogénie :

La SEP est une affection inflammatoire démyélinisante chronique du système nerveux central. Elle se caractérise par une démyélinisation, une inflammation chronique, une perte de neurones et d'oligodendrocytes et une gliose astrocytaire³⁷. Elle touche préférentiellement la substance blanche mais l'atteinte corticale est aussi possible.

Bien que la sclérose en plaques (SEP) ait été décrite pour la première fois au XIXe siècle, la physiopathologie de cette maladie reste encore obscure³⁸. Le terme anglo-saxon « multiple sclerosis » met l'accent sur l'apparition et la dissémination de plaques de démyélinisation dans le SNC. A la fois des mécanismes inflammatoires et neurodégénératifs sont impliqués dans cette maladie, mais quant à savoir si ceux-ci sont séquentiels ou indépendants relève encore des hypothèses.

L'étiologie de la SEP reste inconnue à ce jour, mais elle est considérée comme une maladie multifactorielle, résultant de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux³⁹. En effet, la distribution de la maladie est très hétérogène dans le monde, mais aussi au sein d'un même pays. Le rôle de l'environnement a été proposé suite à des études de migration des populations et à l'apparition d'épidémies de SEP dans certaines régions du monde. Différents facteurs ont été impliqués aussi, dont les agents infectieux (notamment le virus d'Epstein-Barr [EBV]), la faible exposition au soleil et la carence en vitamine D, ou encore la consommation de tabac^{37,40}. Une susceptibilité génétique à cette maladie a été démontrée suite à des études épidémiologiques sur des familles dont plusieurs membres étaient atteints. Elles ont permis de mettre en évidence différents gènes de susceptibilité, la plupart étant des gènes associés à la réponse immunitaire, le plus significatif étant le CMH-
II^{37,40}.

D'un point de vue immunologique, la SEP est une pathologie au cours de laquelle l'activation des cellules T autoréactives CD4⁺ et leur différenciation en un phénotype Th1 sont des événements cruciaux dans les étapes initiales de la maladie, et ces cellules sont probablement aussi des acteurs importants dans l'évolution à long terme. Les dommages du tissu cible sont cependant très probablement médiés par d'autres composants du système immunitaire, tels que le complément, les cellules T CD8⁺ et les cytokines. Les perturbations dans les réseaux immuno-modulateurs qui incluent les cellules Th2, les cellules T CD4⁺ régulatrices, les cellules NK et d'autres peuvent être en partie responsables du caractère récurrent-rémittent ou chronique progressive de la maladie⁴⁰.

Bien que longtemps sous-estimé, le rôle des lymphocytes B (LB) et des anticorps dans la physiopathologie de la SEP est de plus en plus reconnu. L'un des premiers arguments est la présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines (Ig) dans le LCR chez plus de 95 % des patients. De plus, les LB et les anticorps sont présents dans les lésions actives et aux marges des chroniques actives, mais très peu dans les inactives. Certains auteurs ont aussi montré la présence de follicules ectopiques B dans les méninges de 41 % des patients atteints de SEP de forme secondairement progressive. L'efficacité des traitements ciblant les LB a appuyé aussi leur rôle dans la physiopathologie de la SEP⁴¹.

2. Epidémiologie

La SEP est considérée la première cause du handicap moteur acquis non traumatique chez le sujet jeune. L'âge de début se situe entre 20 et 40 ans dans 70 % des cas, avec un pic à 30 ans ; mais la SEP peut toucher l'enfant et aussi le sujet âgé. Les femmes sont 2 à 3 fois plus touchées que les hommes ^{42,43}.

Sa prévalence dans le monde varie entre 5 à 300 pour 100000 personnes. Elle est de 30 à 60 pour 100 000 habitants en France. Sa prévalence est de 357 cas/100000 habitants en Canada, avec plus de 2,5 millions de cas dans le monde entier ce qui représente un fardeau important en termes d'impact sur la qualité de vie, les coûts sociétaux et les dépenses personnelles. Le Maroc appartient à une zone de moyenne prévalence avec une fréquence de l'ordre de 20 pour 100 000³⁹.

3. Diagnostic :

Aucun test clinique ou paraclinique ne permet à lui seul d'établir le diagnostic de SEP. En effet, Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques

Solomon et al ont décrit en 2018 l'ensemble des symptômes typiques ou atypique qu'un patient SEP peut développer⁴⁴.

Les syndromes typiques sont :

- Névrite optique unilatérale, modérée, avec récupération partielle ou complète.
- Diplopie due à une ophtalmoplégie internucléaire
- Déficit facial sensitif ou névralgie trigéminal chez un sujet jeune
- Syndrome cérébelleux incluant ataxie et nystagmus
- Syndrome médullaire sensitif ou moteur, avec récupération partielle ou complète.

Les syndromes atypiques sont :

- Névrite optique bilatérale, névrite optique sévère ou avec séquelles majeures
- Céphalées, ± diplopie ou flou visuel
- Atteinte cognitive aigue ou subaiguë
- Sensation vertigineuse ou malaise sans signes d'atteinte du tronc cérébral ou du cervelet
- Myélopathie transverse complète

La classification de McDonald est la plus utilisée en pratique pour le diagnostic de la SEP. Elle repose sur la combinaison des éléments cliniques, radiologiques par IRM et biologiques pour documenter la dissémination spatiale (DIS) et temporelle (DIT)

(Tableau II)⁴⁵. La dernière révision de cette classification date de 2017. Il est important de mentionner que les critères de McDonald ne s'appliquent que pour les syndromes typiques de la SEP (mentionnés ci-dessus)⁴⁴.

Tableau II : Critères de McDonald 2017 pour la forme rémittente-récurrente de SEP

Présentation clinique	Données complémentaires indispensables au diagnostic de SEP rémittente
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'au moins 2 lésions	DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique ou par IRM OU par la présence d'une synthèse intrathécale d'IgG
Une poussée clinique, données cliniques témoignant d'une seule lésion	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent OU par IRM DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par la présence de bandes oligoclonales surnuméraires dans le LCR

4. Formes cliniques :

La clinique de SEP est caractérisée par l'existence de **poussées** pouvant laisser des séquelles définitives et par une phase de **progression** continue qui peut survenir dès le début de la maladie ou faire suite à une période de poussées⁴⁶. Ainsi on distingue 4 formes cliniques de SEP (Figure 7) :

- **La forme récurrente rémittente (RR)** : elle est définie par la survenue de poussées caractérisées par des symptômes neurologiques nouveaux ou déjà connus qui pourront complètement ou partiellement régresser. Il n'existe pas de progression du handicap entre les différentes poussées. Ce type clinique concerne environ 80 % des patients initialement diagnostiqués.
- **la forme primaire progressive** : la progression de la maladie se fait dès le début sur un mode continu et peut être accompagnée de périodes de plateau. Cette forme concerne environ 10 % des patients.
- **la forme secondairement progressive** : les formes initialement récurrentes rémittentes sont généralement suivies d'une phase de progression secondaire. Environ la moitié des patients qui ont une forme RR vont évoluer sur un mode secondairement progressif après dix ans d'évolution, et pour 90 % des cas après 25 ans d'évolution.
- **la forme progressive à rechutes** : il existe clairement, dès le diagnostic, une évolution progressive mais avec d'authentiques poussées surajoutées. Cette forme est parfois apparentée aux formes primaires progressives avec poussées surajoutées.

La définition précise des différents phénotypes de la SEP est essentielle pour permettre aux neurologues, de communiquer le même langage, choisir le traitement de fond le plus adapté, estimer le pronostic de la maladie, et faire des essais cliniques avec des groupes homogènes.

Le concept de «l'activité de la maladie» a été discuté en 2013, pour qu'il soit intégré dans la classification des phénotypes. l'activité de la maladie se définit d'une part par les poussées cliniques, et d'autre part en imagerie IRM par la détection de nouvelles lésions T2 ou l'augmentation significative de leur taille et ou des lésions T1 rehaussées par le gadolinium⁴⁵.

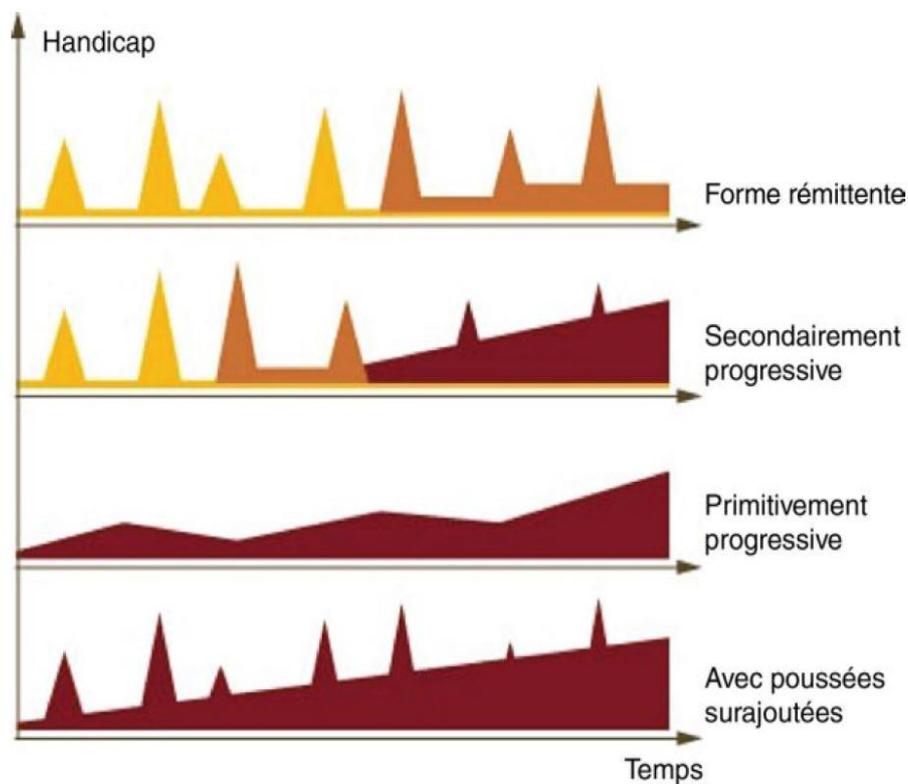


Figure 7 : différentes formes évolutives de sclérose en plaques⁴⁶.

5. Score EDSS (Expanded Disability Status Scale) :

Au cours des dernières décennies, un certain nombre d'instruments ont été développés pour décrire la gravité clinique et les déficits fonctionnels de la sclérose en plaques. Ces instruments sont de plus en plus utilisés comme critère d'évaluation dans les essais cliniques pour évaluer l'efficacité des interventions thérapeutiques.

L'instrument le plus largement utilisé est l'échelle élargie de statut d'invalidité (EDSS) de Kurtzke ⁴⁷ (Annexe 3). Il se compose d'un système d'évaluation ordinaire allant de 0 (état neurologique normal) à 10 (décès dû à la SEP) par incréments de 0,5 (lorsque l'EDSS atteint 1). Les valeurs d'échelle inférieures de l'EDSS mesurent les déficiences sur la base de l'examen neurologique, tandis que la plage supérieure de l'échelle (EDSS>6) mesure les handicaps des patients atteints de SEP. La détermination de l'EDSS 4 – 6 dépend fortement des aspects de la capacité de marche⁴⁸.

6. Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la SEP :

L'arsenal thérapeutique s'est considérablement développé au cours des 20 dernières années, mettant à disposition pas moins de 12 traitements de fond dans l'indication de la SEP. Leurs mécanismes d'action peuvent être répartis en 4 catégories⁴⁹ (Tableau III) :

Tableau III : répartition des différents traitements de fond de la SEP en fonction de leur mécanisme d'action⁴⁹.

Mécanismes	Agents thérapeutiques
Bloquer la circulation des lymphocytes	Natalizumab Fingolimod
Promouvoir la déplétion lymphocytaire	Rituximab Ocrelizumab Alemtuzumab
Modifier la fonction des cellules immunitaires	Interférons Acétate de glatiramère Diméthylfumarate
Bloquer la réplication cellulaire	Teriflunomide Cladribine Azathioprine Cyclophosphamide Mitoxantrone

a. Traitements bloquant la circulation des cellules immunitaires**• Le natalizumab (NTZ)**

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre VLA-4, chaîne α de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ exprimé à la surface des leucocytes, sa liaison à son ligand VCAM-1 exprimée à la surface des cellules endothéliales de la BHE est fondamentale et nécessaire à la migration des lymphocytes et des monocytes au sein du SNC⁴⁹. Le blocage de l'interaction VLA-4/VCAM-1 inhibe donc la migration des leucocytes au sein du SNC et entraîne une élévation du taux des leucocytes dans le sang périphérique et une réduction dans le LCR^{50,51}.

Bien que l'expression de VCAM puisse être induite dans les cellules endothéliales pulmonaires stimulées par le TNF α , les molécules d'adhésion prédominante exprimées sur les endothéliums pulmonaires sont ICAM et PeCAM, ce qui suggère que le NTZ pourrait ne pas être particulièrement bénéfique dans la prévention du SDRA avec la COVID-19^{52(p19)}.

• Le fingolimod

Le fingolimod est un agoniste de la sphingosine 1 phosphate (S1P) qui est exprimé à la surface des lymphocytes. Il existe un gradient de S1P entre les ganglions lymphatiques et le sang périphérique permettant la circulation lymphocytaire, et leur sortie des ganglions. Ainsi, après s'être lié à son récepteur, le fingolimod entraîne une internalisation du récepteur exprimé à la surface des lymphocytes. Ceux-ci ne sont alors plus sensibles au gradient et restent séquestrés au sein des ganglions lymphatiques. Malgré cette séquestration lymphocytaire, les patients conservent une fonction immunitaire normale car les lymphocytes effecteurs mémoires ne sont pas sensibles au gradient de S1P et continuent donc à circuler librement⁵³.

En effet, l'atténuation de la réponse immunitaire par un modulateur S1P a été envisagée comme un traitement possible du SDRA associé au COVID-19, et un essai clinique a été enregistré sur le site du NIH, mais cette étude a été retirée car aucun participant ne s'est inscrit ⁵⁴.

b. Traitements à l'origine d'une déplétion lymphocytaire :

- Le Rituximab et l'Ocrelizumab :

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique tandis que l'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé. Ces deux anticorps sont dirigés contre CD20, une glycoprotéine exprimée par les LB. La liaison de ces anticorps aux LB entraîne leur élimination (par activation du complément et par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) persistant 6 à 8 mois sans réduction significative des taux des immunoglobulines. C'est donc probablement la disparition des fonctions cellulaires des LB (présentation antigénique, sécrétion cytokinique) qui explique principalement l'efficacité des anticorps anti-CD20⁵⁵.

Comme ils ciblent principalement les lymphocytes B, les anti-CD20 ont probablement moins d'impact sur la réponse immunitaire adaptative, mais cette déplétion peut altérer l'immunité protectrice et par conséquent augmente le risque de réinfection. D'un autre côté, l'incapacité à développer des anticorps anti-SRAS-CoV-2 après des infections au COVID19 chez des patients traités par l'ocrelizumab a été fréquemment rapportée dans la littérature récente sans pour autant entraîner une infection plus grave dans la plupart des cas⁵⁶.

- L'Alemtuzumab

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre CD52, une glycoprotéine de surface exprimée par différentes populations leucocytaires dont les LT, les LB et les cellules Natural Killers (NK). La liaison de cet anticorps avec CD52 à

la surface des leucocytes entraîne leur élimination par activation du complément et par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. La reconstitution lymphocytaire est variable et prend en moyenne 6 mois pour les LB et plus d'un an pour les LT⁴⁹.

En raison de son effet sur les cellules T et B ainsi que sur certaines cellules immunitaires innées, l'alemtuzumab peut avoir un impact sur l'immunité adaptative et protectrice contre le SRAS-CoV-2 en augmentant la sensibilité aux infections et les taux de réinfection. Ces effets négatifs potentiels sont attendus pendant la phase de déplétion cellulaire, en particulier au cours des 6 premiers mois suivant l'administration, lorsque la lymphopénie maximale est attendue⁵⁶. Ces données justifient la non initiation de l'alemtuzumab au cours de cette pandémie.

c. Traitements modifiant la fonction des cellules immunitaire :

- Interférons- β

Les IFN sont une famille de cytokines découverte en 1957 par Isaac et Lindenman. Trois formulations d'IFN- β sont utilisées pour le traitement de la SEP : 2 IFN- β -1a et un IFN- β -1b. Le mécanisme d'action des IFN- β n'est pas complètement connu, ces traitements immunomodulateurs inhibent la présentation de l'antigène et induisent une diminution de production par les lymphocytes T d'IFN- γ . Les IFN favorisent également le *shift* des LT-helper-1 vers LT-helper-2 en termes de production de cytokines et réduisent l'entrée des LT dans le SNC. Les interférons- β devraient théoriquement protéger contre le COVID-19, étant donné leurs propriétés antivirales car ils régulent à la baisse les cytokines pro- et anti-inflammatoires, dont l'élévation a été constatée avec le COVID-19, notamment l'IL-1 β et l'IL-6⁵².

Ces effets suggèrent que l'utilisation de l'IFN- β n'est pas un problème dans le contexte de la pandémie COVID-19 et pourrait même présenter des avantages, bien que les données directes manquent toujours.

- Acétate de glatiramère (AG)

L'acétate de glatiramère (AG) est un assemblage de 4 acides aminés (tyrosine, glutamate, alanine, lysine). Son mécanisme d'action est complexe : Il se lie au complexe d'histocompatibilité, interfère avec le processus de présentation de l'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 neurotrophiques.

Il ne semble pas y avoir d'effet délétère significatif sur la fonction immunitaire ou la défense contre les maladies infectieuses, et il n'y a aucun effet suppressif sur les cellules NK, les lymphocytes CD4+ ou CD8+. Le passage d'une réponse Th1 (proinflammatoire) à une réponse Th2 avec l'AG pourrait être bénéfique dans la COVID-19. De plus, il a été démontré que l'AG bloque l'activation de l'IFN γ médiée par la COVID-19 qui est considérée comme essentiels pour le développement du SDRA⁵². L'acétate de glatiramère fait partie des traitements dont l'utilisation reste sans danger durant la pandémie⁵⁷.

- Le Diméthylfumarate (DMF)

Le DMF est un ester de l'acide fumarique utilisé comme traitement du psoriasis. Dans la SEP, son action passe en grande partie par une 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. Néanmoins, l'étendue des actions du DMF dans la SEP n'est pas totalement élucidée. Un rôle immunosuppresseur semble maintenant admis par l'ensemble de la communauté neurologique compte tenu d'une diminution modérée (entre 500 et 800/mm³) du taux de lymphocytes chez 37% des patients et d'une baisse sévère (<500/mm³) chez 8% des patients⁵⁶.

Le DMF bloque la production de cytokines pro-inflammatoires et peut inhiber la fonction des macrophages in vitro, supprimant ainsi l'inflammation. En outre, il a été démontré que le DMF améliore la fibrose pulmonaire dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Malgré la possibilité d'un risque accru d'infection, l'action modulatrice immunitaire du DMF n'est probablement pas nuisible et peut même être bénéfique dans le contexte de COVID-19^{58,59}. Il est possible de démarrer le diméthylfumarate durant cette pandémie, et pour les patients déjà sous traitement, il est possible de la poursuivre en s'assurant que le taux des lymphocytes est supérieur à 500-800 elm/mm³ ⁶⁰.

d. Traitements bloquant la réplication cellulaire :**• Le Teriflunomide**

Le teriflunomide 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 teriflunomide diminue l'activation et la prolifération des lymphocytes qui ont besoin de 8 fois plus de pyrimidine pour se multiplier que les lymphocytes au repos. Cette action n'a qu'un retentissement modéré sur la formule sanguine car il diminue la valeur moyenne des globules blancs de 15% et concerne essentiellement les neutrophiles et les lymphocytes⁴⁹.

Le suivi à long terme de patients sous tériflunomide a révélé que les infections des voies respiratoires supérieures et la grippe étaient parmi les infections les plus fréquemment signalées. Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation globale du risque d'infection grave ou d'augmentation de la morbidité ou de la mortalité qui en résulte avec le teriflunomide par rapport au placebo. En outre, il existe des preuves que le teriflunomide possède une activité antivirale pour certains virus⁵². Il est donc recommandé de démarrer ou maintenir le teriflunomide durant cette pandémie⁵⁷.

• Cladribine :

La cladribine est un analogue de nucléoside purique qui inhibe la synthèse et la réparation de l'ADN dans les cellules à division élevée induisant l'apoptose des cellules B et T. Son effet sur les cellules T est moins prononcé et de courte durée par rapport aux cellules B. Contrairement à l'alemtuzumab, l'effet de la cladribine sur les cellules immunitaires innées (telles que les neutrophiles, les monocytes et les cellules NK) est limité, bien que de rares cas de neutropénie et de pancytopenie aient été décrits⁵⁶. La numération lymphocytaire doit alors être contrôlée régulièrement avant, pendant et après le traitement.

La cladribine provoque une lymphopénie non sélective au cours des 6 premiers mois suivant l'administration et peut donc réduire à la fois l'immunité précoce et protectrice contre le SRAS-CoV-2, augmentant la susceptibilité et les risques de réinfection pour les patients exposés pendant la phase d'épuisement cellulaire. Il est alors recommandé de ne pas initier la cladribine et choisir un autre traitement, et, pour les patients qui sont déjà sous cladribine, de retarder la deuxième cure tout en évaluant la balance bénéfique/risque⁵⁶.

- Azathioprine (AZA)

L'action immunosuppressive de l'AZA est encore mal connue, elle est médiée par ses métabolites actifs (dont la 6-mercaptopurine). L'AZA et son métabolite, le 6-mercaptopurine, interfèrent avec la synthèse et le métabolisme des purines, inhibent la multiplication des lymphocytes B et T activés, des macrophages, et réduisent l'activité des cellules NK et la production d'IL2⁶¹.

- Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (CYP) est un agent alkylant se liant à l'ADN et interfère avec la mitose et la réplication cellulaire. Le CYP cible essentiellement les cellules qui se divisent rapidement et il est largement utilisé comme anticancéreux. Outre son action antiproliférative, le CYP est aussi immunosuppresseur et immunomodulateur. Ces dernières propriétés ont ouvert la possibilité de l'utiliser dans les maladies auto-immunes⁶¹.

Dans la SEP, le CYP diminue la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires T helper-1 (interféron-gamma, IL-12) et augmente la sécrétion de cytokines Th2 anti-inflammatoire (IL-4 et 10) dans le sang comme dans le LCR⁶².

- Mitoxantrone

La mitoxantrone a été largement utilisée comme anticancéreux, longtemps avant son utilisation dans la SEP. La dose utilisée en oncologie est plus élevée que dans la SEP. C'est une anthracycline qui inhibe l'activation T cellulaire, limite la prolifération B et T cellulaire, diminue la production d'anticorps et inhibe la réaction macrophagique⁶³.

7.SEP et vaccination :

Devant les nombreuses pandémies qui ont touché l'humanité, la peste, la grippe espagnole et autre, **l'immunité collective** demeure la principale arme de lutte contre l'extinction. Heureusement, les leçons biologiques et cliniques tirées des recherches sur le SRAS-CoV et le MERS-CoV, ainsi que l'expérience acquise de développement des vaccins dans d'autres maladies, ont permis le développement de vaccins efficaces contre la COVID-19.

Au Maroc, la campagne de vaccination a été lancée officiellement le 28 janvier 2021, après la vaccination médiatisée de sa majesté le roi Mohamed VI au palais de Fès. Les autorités annoncent, en application des instructions du roi, que la vaccination sera gratuite, volontaire, progressive et profitera à tous les marocains dans l'objectif de vacciner plus de 80% des citoyens, soit environ 35 millions de personnes⁶⁴⁻⁶⁶.

Le principe du vaccin est de stimuler le système immunitaire de façon à induire une immunité spécifique contre un virus ou une bactérie. La fabrication des vaccins, notamment le vaccin anti SARS-CoV-2, repose sur 3 principales méthodes^{67,68} (Figure 8):

- **Utilisation du virus en entier** : soit les « vaccins à virus inactivé », comme le SinoPharm-WIBP, ou les « vaccins à virus vivant atténué », reposant sur une injection du virus entier ou d'une partie du virus préalablement rendu inoffensif afin de déclencher une réponse immunitaire en cas d'infection. Les vaccins développés par AstraZeneca et par Janssen reposent quant à eux sur un « vecteur viral non répliquatif », il s'agit d'un virus sûr inoffensif qui servira de vecteur pour transporter le matériel génétique du coronavirus, fabriquant la protéine qui enclenchera une réponse

immunitaire. A l'heure actuelle, il n'existe aucun vaccin à virus vivant atténué contre le virus SARS-CoV2 dans le marché mondial.

- **Utilisation uniquement d'une sous-unité du virus** : qui déclenche le système immunitaire. Les vaccins « sous unitaire » contre la Covid-19 disponible actuellement sont le NovaVax et GSK-Sanofi.

- **Utilisation uniquement du matériel génétique** : Un vaccin à base d'acides nucléiques fournit un ensemble spécifique d'instructions aux cellules, que ce soit sous forme d'ADN ou d'ARNm, pour que celles-ci fabriquent la protéine spécifique que combattra le système immunitaire. Par exemple le vaccin Pfizer-BioNtech, Sanofi-translateBio et Modern qui sont des « vaccins à ARN messenger ».

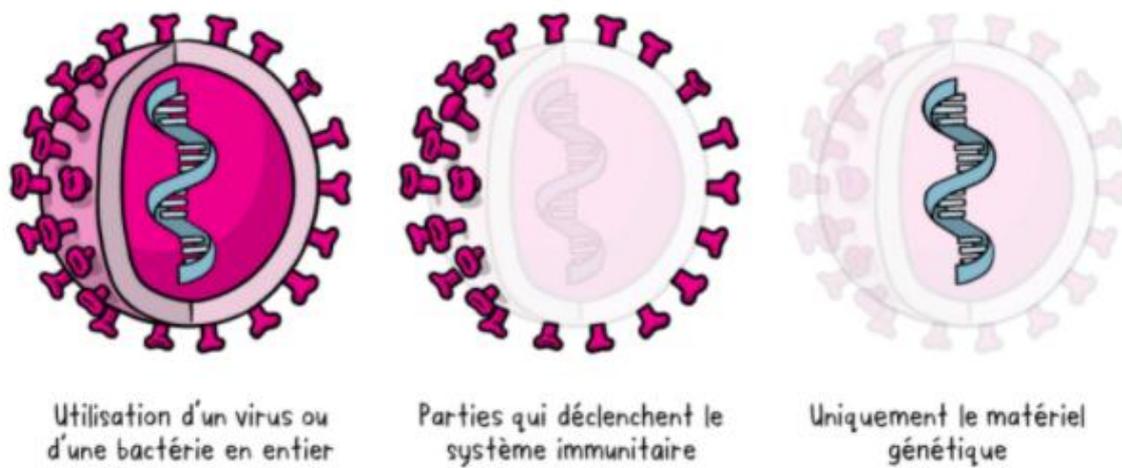


Figure 8 : Illustration des trois méthodes principales pour la fabrication des vaccins⁶⁷.

a. Principes généraux :

Selon les recommandations de la société francophones de la sclérose en plaques ⁶⁹:

- Les vaccins, de manière générale, n'augmentent pas le risque de poussée chez les patients atteints de SEP
- Chez les patients SEP et sans traitement immunoactif, l'efficacité des vaccins est similaire à la population générale.
- Tous les vaccins sont autorisés chez les patients sous traitement immunomodulateur (interférons bêta, acétate de glatiramère).
- Sous immunosuppresseur ou en situation d'immunosuppression, les **vaccins vivants atténués** sont contre-indiqués. L'efficacité vaccinale des autres vaccins peut être réduite.

b. Vaccins anti-SARS-CoV-2 et SEP :

Les personnes ayant une SEP ou une NMOSD n'étant pas représentées dans les essais cliniques de phase 3 sur les vaccins contre la COVID-19, nous n'avons pas d'information à ce jour sur des risques différents de ceux de la population générale.

Le 15 janvier 2021, la fédération internationale de la SEP, un réseau mondial de 28 organisations de la SEP, a publié des conseils mondiaux mis à jour sur le vaccin anti-Covid-19 et SEP. Le tableau suivant (Tableau IV), résume les types de vaccins autorisés ainsi que le timing d'injection en fonction des différents traitements de fond⁷⁰.

On rappelle par ailleurs que :

- Le maintien des gestes barrière et de la distanciation sociale garde une importance majeure dans la prévention même en cas de COVID-19 préalable.
- La vaccination contre le COVID-19 n'est pas obligatoire.
- On ne sait pas si une infection précédente par SARS-CoV-2 confère une immunité protectrice et durable.

Tableau IV : Recommandations de la ligue française de la SEP concernant la vaccination anti-Covid-19 en fonction des différents traitements de fond⁷⁰.

Traitement de fond	Quel vaccin ?	Quand ?
Interférons bêta Acétate de glatiramer	Tous	N'importe quand au cours du traitement
Natalizumab Tériflunomide Tocilizumab Azathioprine Méthotrexate	Tous, sauf les vaccins vivants atténués	N'importe quand au cours du traitement
Fingolimod Diméthylfumarate	Tous, sauf les vaccins vivants atténués en cas de lymphopénie	N'importe quand au cours du traitement
Mitoxantrone Cyclophosphamide	Tous, sauf les vaccins vivants atténués	Si possible avant, ou n'importe quand au cours du traitement
Ocrélizumab Rituximab	Tous, sauf les vaccins vivants atténués	N'importe quand au cours du traitement* * le traitement est administré tous les 6 mois. La réponse vaccinale pourrait être meilleure entre 4 et 6 mois après la dernière perfusion. Il est recommandé d'attendre au moins 2 à 4 semaines après le vaccin pour la perfusion suivante
Cladribine Alemtuzumab	Tous, sauf les vaccins vivants atténués	N'importe quand au cours du traitement* * le traitement est administré en une cure par an. La réponse vaccinale pourrait être meilleure à partir du 3 ^{ème} -4 ^{ème} mois après la cure. Il est recommandé d'attendre au moins 2 à 4 semaines après le vaccin pour la cure suivante, ou de retarder le traitement pour permettre la vaccination (si l'évolution neurologique le permet).

III. Recommandations et stratégies de gestion des malades atteints de SEP en période de pandémie :

L'émergence du nouveau SARS-Cov-2 et la pandémie qui en résulte présentent un défi pour l'ensemble du corps médical concernant la gestion des patients atteints d'une infection Covid-19, des malades suivis pour une pathologie chronique dans les différentes spécialités ou ceux présentant des urgences médicales ou chirurgicales.

Pour les neurologues, les patients suivis pour une sclérose en plaques (SEP) font partie des patients «vulnérables» puisque la majorité sont sous immunothérapie ou, en raison de leur handicaps et/ou comorbidités, sont considérés à risque accrue de toute infection par rapport à la population générale, ou bien les deux⁷¹. Le défi est alors d'assurer un bon suivi clinique et thérapeutique, tout en réduisant considérablement les différentes activités médicales pour limités le contact interhumain, enfin, il faut souligner que durant cette période le personnel médical était en sous-effectif en raison d'un redéploiement ou d'une atteinte au Covid-19.

Dans cette partie, nous aborderons les différentes stratégies adoptées précocement par le service de neurologie du CHU Hassan II de Fès, pour faire face à ce défi, tout en se basant sur les différentes recommandations de l'organisation mondial de santé (OMS), et l'académie américaine de neurologie (AAN).

1. Conseils généraux :

Il est conseillé aux patients SEP de respecter les directives de l'OMS et des autorités sanitaires nationales ou locales visant à réduire la transmission du Covid-19 dans la population générale. Ceux-ci incluent⁶⁰ :

- Lavage fréquent et efficace des mains par de l'eau et du savon ou un désinfectant à base d'alcool.
- Eviter de toucher les yeux, la bouche ou le nez à moins que les mains ne soient désinfectées.
- Port obligatoire du masque.
- Distanciation physique d'au moins 1 mètre, en particulier des sujets suspects.
- Usage d'un mouchoir ou couvrir le bouche et le nez par le coude au moment d'éternuement ou de toux.
- Eviter les rassemblements publics et les transports communs.

2. Gestion des patients SEP au cours de la pandémie :

Concernant la prise en charge de l'infection Covid-19 chez cette population, il n'existe aucune différence par rapport à la population générale (cités dans la partie traitement de l'infection Covid-19).

a. Gestion des poussées :

La méthylprédnisolone intraveineuse à forte dose est utilisée dans le traitement des rechutes de la SEP, accélérant ainsi la récupération des poussées. L'utilisation de ces glucocorticoïdes à forte dose peut être associée à un risque accru de réactivation de certaines infections, surtout virales, par exemple le virus de l'herpès simplexe (HSV) et le virus de la varicelle-zona (VZV)⁷². D'un autre côté, une infection aiguë entrainera parfois une aggravation transitoire des symptômes de la SEP appelée une «pseudo-poussée».

Les neurologues doivent s'assurer de l'authenticité de la poussée et de dépister soigneusement les symptômes d'une infection active à la Covid-19, comme toute autre infection, avant d'indiquer le bolus de méthylprédnisolone⁶⁰.

Les immunoglobulines intraveineuses Ig(IV) peuvent aussi être considérée comme une bonne alternative, surtout si les stéroïdes sont mal tolérés, contre-indiqués ou inefficaces. Ils ont un impact minimal sur la fonction immunitaire et agissent en supprimant la production de cytokines pro-inflammatoires tout en augmentant la production de médiateurs anti-inflammatoires⁵⁷. Les échanges plasmatiques ne peuvent pas être une option appropriée en raison de leur nature invasive et la nécessité d'un séjour hospitalier prolongé⁵⁷ (Figure 9).

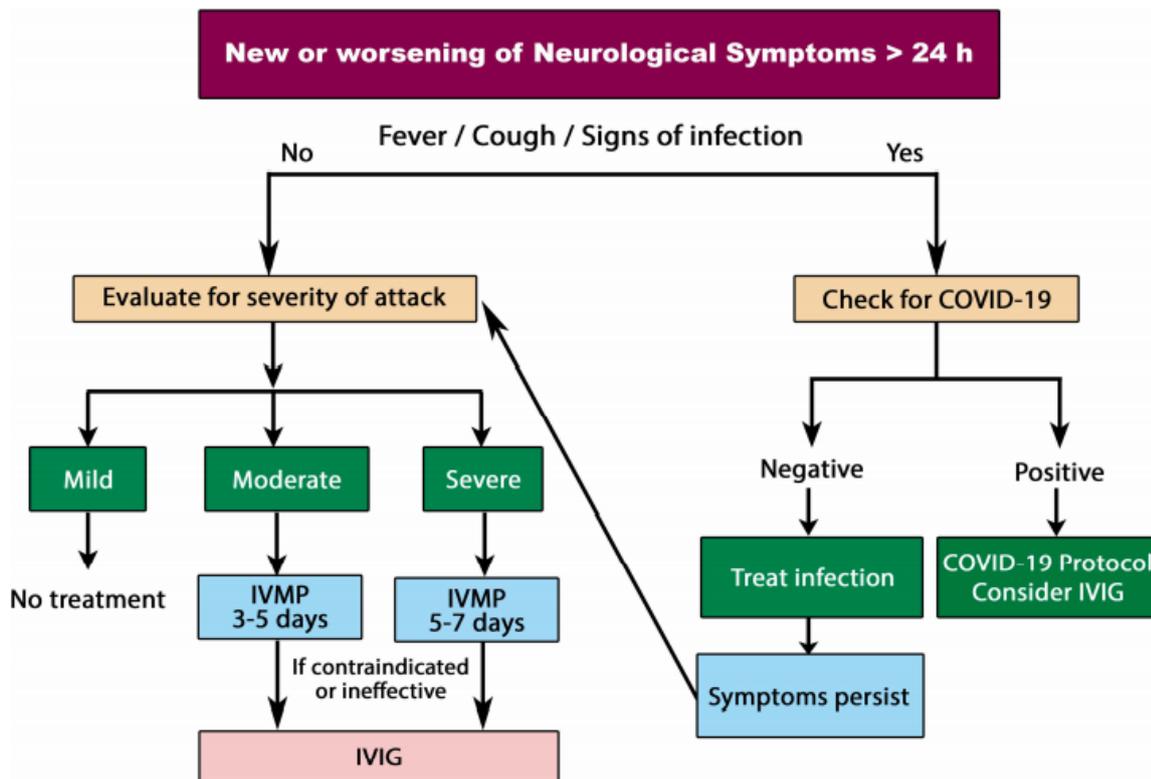


Figure 9 : Algorithme de gestion des rechutes chez les patients atteints de SEP-RR pendant la pandémie de COVID-19.⁵⁷.

IVMP : méthylprédnisolone intraveineuse

IVIG : Immunoglobuline intraveineuse

b. Traitement de fond :

Certains traitements contre la SEP, tel que l'interféron- β et l'AG, exercent un effet immunomodulateur sans augmentation du risque d'infections systémiques. D'autres traitements utilisés, ont un effet immunosuppresseur par le biais de l'altération du nombre, de la prolifération et de la fonction des lymphocytes, et sont alors liés à un risque accru d'infections, y compris les infections virales et respiratoires⁷². Il est raisonnable de supposer que ces traitements peuvent prédisposer à un plus grand risque d'infection à la Covid-19 et à un tableau potentiellement plus grave, mais la poursuite du traitement de fond l'emportera sur les risques de l'arrêter en raison des inquiétudes concernant la Covid-19.

Les décisions concernant l'initiation, la poursuite ou le switch d'un traitement de SEP durant cette pandémie doivent tenir compte plusieurs facteurs. D'abord ceux liés au patient tel que l'âge et les comorbidités qui augmentent le risque d'infection grave surtout au Covid-19, les facteurs liée à la maladie SEP comme l'activité, l'évolution et le degré du handicap, et enfin les facteurs médicamenteux, y compris le risque de rebond de l'activité de la maladie en cas d'arrêt du traitement, par exemple les modulateurs S1P et le NTZ (Figure 10) .

i. Poursuite d'un traitement de fond :

L'AAN a publié dès le début de la pandémie, des recommandations concernant le traitement de fond⁶⁰ (Tableau V) :

- L'alemtuzumab et, dans la moindre mesure, la cladribine entraînent une période transitoire et variable de lymphopénie après chaque cure. Il est recommandé de retarder la cure chez les patients devant recevoir un deuxième cycle en tenant compte de la balance bénéfique/risques.

- Les thérapies anti-CD20, y compris l'ocrelizumab et le rituximab, sont administrées régulièrement tous les 6 mois, et la déplétion en lymphocytes B dure souvent beaucoup plus longtemps que l'intervalle posologique. L'espacement des cures doit être envisagé, en particulier chez les patients qui présentent une déplétion en lymphocytes B (mesuré par la numération des CD19/CD20) au moment de la prochaine dose programmée.
- Un espacement des perfusions de NTZ peut être proposé pour certains patients pour réduire le risque de contamination par les visites mensuelles des hôpitaux.

NOVA est une étude prospective randomisée, conçue pour estimer une différence potentielle entre l'utilisation du NTZ toutes les 6 semaines par rapport à la dose approuvée toutes les 4 semaines, chez les patients suivis pour SEP-RR sous NTZ avec au moins un an de stabilité. Cette étude ne montre pas de différence significative entre des deux groupes en terme de rechutes annuelles, nouvelles lésions hypointense T1 ou de prise de gadolinium⁷³.

ii. Initiation ou Switch d'un traitement de fond :

Pour les malades qui nécessitent l'initiation d'un traitement contre la SEP, il est sans danger de démarrer un traitement par l'interféron- β , l'acétate de glatiramère, le tériflunomide, le DMF et le fingolimod (en ayant éliminé une lymphopénie). Pour les formes actives nécessitant un traitement de 2^{ème} ou 3^{ème} ligne, il est préférable de commencer ou de passer au NTZ, par rapport à l'alemtuzumab, à la cladribine ou à l'ocrelizumab, car il a une action thérapeutique assez rapide avec un effet immunosuppresseur systémique plus faible (Tableau V). Le traitement par NTZ pendant 12 à 18 mois est associé à un faible risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), y compris chez les patients positifs aux anticorps du virus JC, et peut être considéré comme un traitement transitoire⁶⁰.

Concernant les traitements utilisés hors AMM (autorisation de mise en marché) dans la SEP, certaines recommandations suggèrent que les cliniciens devraient envisager de retarder l'initiation du cyclophosphamide, le méthotrexate et le mitoxantrone. L'AZA peut être démarrée avec une surveillance hebdomadaire de la NFS et des transaminases pendant les 4 premières semaines de traitement⁵⁷.

Enfin, il existe un consensus général contre l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, car elle représente le risque le plus élevé d'infections pour les patients.

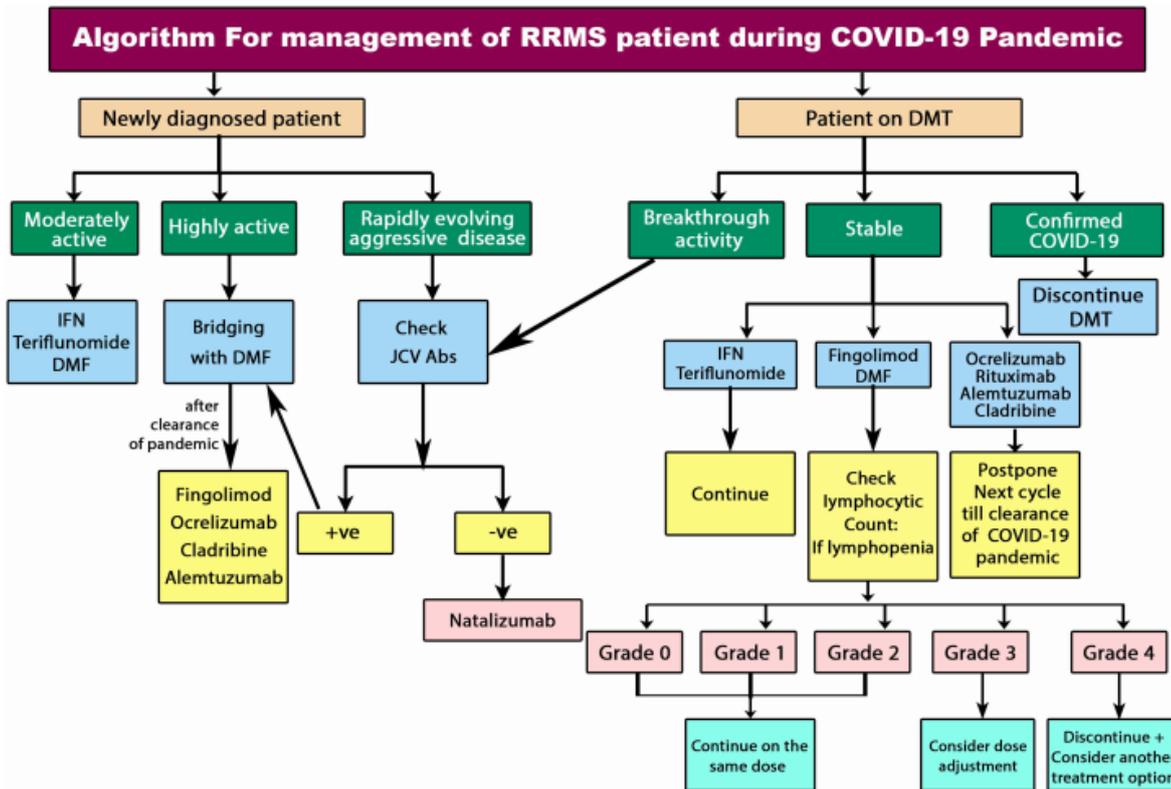


Figure 10 :Algorithme d'initiation et de maintenance des DMT chez les patients atteints de SEP-RR pendant la pandémie de COVID-19⁵⁷.

Lymphopénie grade 0 : >1000/mm³ ; grade 1 : 800-999/mm³ ; grade 2 : 500-799/mm³ ;
 grade 3 : 200-499/mm³ et grade 4 : <200/mm³

Tableau. V : Recommandations de l'AAN concernant les différents traitements de fond de la SEP au cours de la pandémie Covid-19⁶⁰.

Risque d'immunosuppression systémique	Molécule	Patient initiant le traitement	Patient déjà sous traitement
Absent	Interféron- β l'acétate de glatiramère	Commencer le traitement	Continuer le traitement
	Tériflunomide		Continuer le traitement, s'assurer que le taux de neutrophiles $> 1000/\text{mm}^3$
	Dimethyl fumarate	Commencer le traitement	Continuer le traitement, s'assurer que le taux de lymphocytes $> 500-800/\text{mm}^3$
Faible	Natalizumab		Continuer le traitement, et envisager d'espacer les cures
	Modulateurs SIP, p.e Fingolimod, Siponimod	Envisager de reporter l'initiation ou choisir une alternative, en tenant compte de la balance bénéfice/risques	Continuer le traitement, s'assurer que le taux de lymphocytes $> 200-300/\text{mm}^3$
Modéré	Anti CD20, p.e Rituximab, ocrelizumab		Envisager d'espacer les cures, en tenant compte de la balance bénéfice/risque, avec une réévaluation périodique
	Cladribine		
Elevé	Alemtuzumab	Ne pas initier le traitement et choisir une autre alternative	Retarder la prochaine cure, tenant compte de la balance bénéfice/risques
	Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques		

3. Stratégie du service de neurologie du CHU HASSAN II-Fès vis-à-vis des patients SEP :

En plus de l'ensemble des recommandations citées ci-dessus, le service de neurologie du CHU Hassan II de Fès a adopté plusieurs mesures lui permettant d'offrir aux patients les soins nécessaires en conformité avec les mesures barrières recommandées pour la prévention de la transmission du virus :

- Préférer la consultation téléphonique, aussi bien pour le suivi de la SEP qu'une atteinte Covid-19 chez un patient SEP.
- Assurer une plateforme électronique pratique de communication avec les patients et d'envoi des ordonnances (par exemple WhatsApp).
- Report de tout contrôle clinique, biologique ou radiologique non indispensable.
- Limiter le nombre d'accompagnants et des visiteurs.
- Mettre à la disposition dans la salle d'attente des mouchoirs à usage unique, des poubelles, du gel antiseptique, une solution hydro-alcoolique pour le lavage des mains et une signalétique informative.
- Aérer et désinfection régulièrement les sites d'accueil.
- Programmer les perfusions avec des rendez-vous fixes à des heures précises, pour faire en sorte d'avoir le minimum de malades qui passent leur perfusion en même temps dans la même salle d'HDJ.
- Le patient doit obligatoirement garder son masque durant la consultation et la séance de perfusion.
- Sensibiliser les malades et de leur entourage sur les points suivants :
Respecter l'heure de la consultation, connaître les principaux symptômes liés à une infection Covid-19, et se faire dépister au moindre signe d'appel.

- Réduire l'effectif du personnel médical pour éviter la transmission du virus.
- Le personnel présent doit respecter l'ensemble des mesures : visières, masque FFP2, charlotte, sur-blouse, désinfection des mains après chaque patient ou si manipulation d'objets appartenant au patient (documents, téléphone, etc...)

MATERIELS & METHODES

I. Cadre de l'étude :

L'étude s'est déroulée au sein du service de Neurologie, au Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès.

II. Type de l'étude :

Etude rétrospective descriptive monocentrique.

III. Période de l'étude :

Notre étude s'est étalée sur une période de 15 mois, allant du mois de Mars 2020, jusqu'au mois de Mai 2021.

IV. Objectifs de l'étude :

Primaire : analyser les caractéristiques démographiques, cliniques, paracliniques et évolutives de l'infection à coronavirus 19 chez les patients atteints de SEP.

Secondaire : mettre en évidence des facteurs prédisposant à une atteinte sévère ou critique suite à une infection au SARS-CoV-2 chez cette population.

V. Echantillonnage :

1. Population de l'étude :

L'étude a concerné tous les patients suivis pour sclérose en plaques à l'hôpital du jour du service de Neurologie au CHU Hassan II de Fès, ayant accepté à répondre au questionnaire pour chercher les symptômes en rapport avec l'infection au virus SARS-CoV-2, confirmé ou non par un test PCR ou un scanner thoracique.

2. Recueil des données

Le recueil des données a eu lieu par 2 moyens complémentaires :

1. Un appel téléphonique systématique de tous les patients SEP suivis régulièrement à l'HDJ, recueillant initialement leur consentement oral (Annexe 4), et par la suite, vérifiant à travers un questionnaire (Annexe 5), s'ils ont développé ou non des symptômes en rapport avec une infection au virus SARS-CoV-2, et vérifier si le diagnostic a été confirmée ou non par un test PCR ou un scanner thoracique.

Les cas ayant un test PCR positif et/ou un scanner thoracique compatible sont considérés comme des cas « confirmés » puis ont été classés en fonction de leur gravité.

Les cas « possibles » sont ceux qui ont développé des symptômes en faveur du Covid 19 sans confirmation PCR ni scanner thoracique, et ont été également classés selon la gravité.

Une infection est considérée **asymptomatique** si le test de dépistage du SRAS-CoV-2 est positif, mais le patient ne présente aucun symptôme compatible avec la COVID-19. Elle sera considérée comme **légère** si les sujets présentent l'un des divers signes et symptômes de la COVID-19 (Exp : Fièvre, toux, mal de gorge, malaise, maux de tête, myalgies, nausées, vomissements, diarrhée, anosmie ou agueusie) mais sans essoufflement ni dyspnée ni d'imagerie thoracique anormale. Les patients ayant une atteinte **modérée** sont ceux qui présentent des signes de maladie des voies respiratoires basses lors de l'évaluation clinique ou de l'imagerie et qui ont une saturation en oxygène $SpO_2 \geq 94\%$ à l'air ambiant. On parle d'une forme **grave** lorsque les malades ont une $SpO_2 < 94\%$ à l'air ambiant, un rapport entre la pression artérielle partielle d'oxygène et la fraction d'oxygène inspiré ($PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg), fréquence respiratoire > 30 cycles/minute ou infiltrats pulmonaires $> 50\%$. En fin, on

considère que l'infection est **critique** si le patient souffre d'insuffisance respiratoire, de choc septique et / ou de dysfonctionnement de plusieurs organes.

2. La collecte des informations sur la SEP concernant les cas « confirmé » et « possible » et sur l'infection COVID-19 pour les cas « confirmés » a été réalisée en utilisant la base de données informatisée du CHU de Fès «Hosix» pour compléter la fiche d'exploitations (voir Annexe 6).

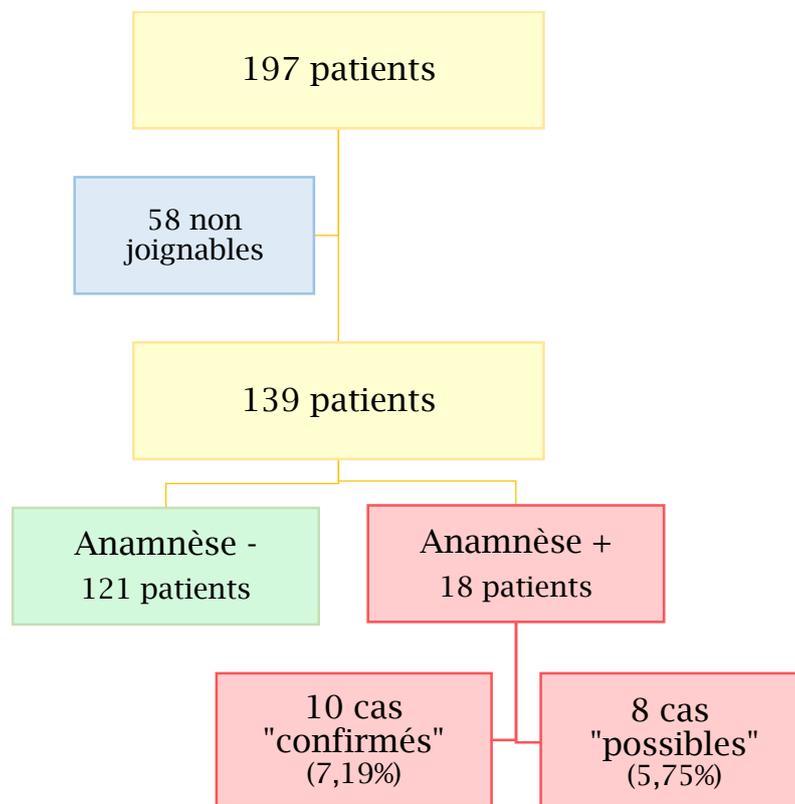
VI. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel **Epi Info Version 7**. Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme d'effectifs et de pourcentage pour les variables qualitatives. Les variables quantitatives ont été présentés sous forme de moyenne accompagnée de leur écart-type si distribution normale, sinon de la médiane avec ses extrêmes.

Une analyse statistique uni ou multivariée n'a pas pu être réalisée devant la faiblesse de notre échantillon ($N < 30$).

RESULTATS

Nous avons contacté l'ensemble des patients sclérose en plaques suivis régulièrement en hôpital du jour du service de neurologie de Fès, soit 197 patients, parmi eux 58 n'ont pas été joignables à plusieurs reprises. Sur les 139 patients qui ont répondu au questionnaire, dix patients SEP ont été classé comme infection COVID-19 «confirmée» et 8 patients comme infection «possible».



I. Données démographiques :

1. Age :

L'âge moyen des 18 patients (confirmés et possibles) est de 41,88 ans, avec des extrêmes d'âge de 26 et 61 ans.

L'âge moyen des patients confirmés est de 42,4 ans et celui des patients possibles est de 41,25 ans (Tableau. VI).

Tableau VI : Age moyen (ans) des patients en fonction de leur statut COVID-19.

	Statut Covid-19		Total
	Confirmé	Possible	N=18
	N=10	N=8	
Age moyen (ans)	42,4	41,25	41,88
Nb de patients	10	8	18

2. Sexe :

La répartition selon le sexe montre une nette prédominance féminine à 88,88% dans les deux groupes, 90% chez les patients confirmés et 87,5% chez les patients suspects. Le sexe ratio homme/femme est 1/9.

3. Poids :

Le poids moyen des patients est 67,33 Kg.

L'indice de masse corporelle IMC a été calculé pour tous les malades avec une moyenne de 26,21 Kg/m². 6 patients avaient une corpulence normale (33,33%), 9 patients étaient en surpoids (50%) et 3 patients étaient en obésité modérée (16,66%) (Tableau VII).

Tableau VII : Corpulence des patients en fonction du statut COVID-19.

Corpulence IMC (Kg/m ²)	Statut Covid-19		Total N=18
	Confirmé N=10	Suspect N=8	
Maigre ($\leq 18,4$)	0	0	0
Normal [18,5–24.9]	5	1	6
Surpoids [25–29.9]	4	5	9
Obésité modérée [30–34.9]	1	2	3
Obésité sévère [35–39.9]	0	0	0
Obésité morbide ≥ 40	0	0	0
	10	8	18

4. Comorbidités :

Des antécédents médicaux étaient retrouvés chez 5 patients (27,78%) : une dépression, diabète de type 2 équilibré, avortement spontané, hépatite auto-immune et une pneumonie sévère.

Un antécédent chirurgical a été retrouvé chez une seule patiente (5,55%). Il s'agit d'un fibrome utérin traité chirurgicalement.

II. Caractéristiques de la maladie SEP :

1. Forme clinique :

Une seule patiente parmi les 18 malades avait une forme clinique de SEP primitivement progressive PP (5,55%), La forme récurrente- rémittente RR était retenue chez tout le reste des patients (94,44%).

2. Durée d'évolution de la SEP par rapport à l'infection au SARS-CoV-2 :

La durée d'évolution de la SEP correspond au nombre de mois entre le début de la SEP et la date du développement des symptômes en rapport avec la maladie Covid-19.

La durée moyenne d'évolution est de 92,38 mois, allant de 02 mois jusqu'au 192 mois.

3. EDSS :

La moyenne du score EDSS chez nos 18 patients est de 2,19, avec une moyenne de 2,2 pour les cas confirmés et 2,18 pour les cas possibles. Un EDSS ≥ 6 a été observé chez 3 patients : 2 « confirmés » et 1 « possible » (Tableau VIII).

Tableau VIII : EDSS moyen des 18 patients en fonction du statut COVID-19.

	Statut Covid-19		Total N=18
	Confirmé N=10	Possible N=8	
EDSS moyen	2,2	2,18	2,19
EDSS ≥ 6	2	1	3
Nb de patients	10	8	18

4. Traitement de fond :

Tous les patients recevaient un traitement de fond (100%).

8 patients étaient sous Rituximab (44,44%), 4 étaient sous Natalizumab (22,22%), 2 patients sous Interféron (11,11%), 1 patient sous Ocrelizumab (5,55%), 2 patient sous Azathioprine (11,11%) et 1 patient sous Fingolimod (5,55%) (Figure 11)

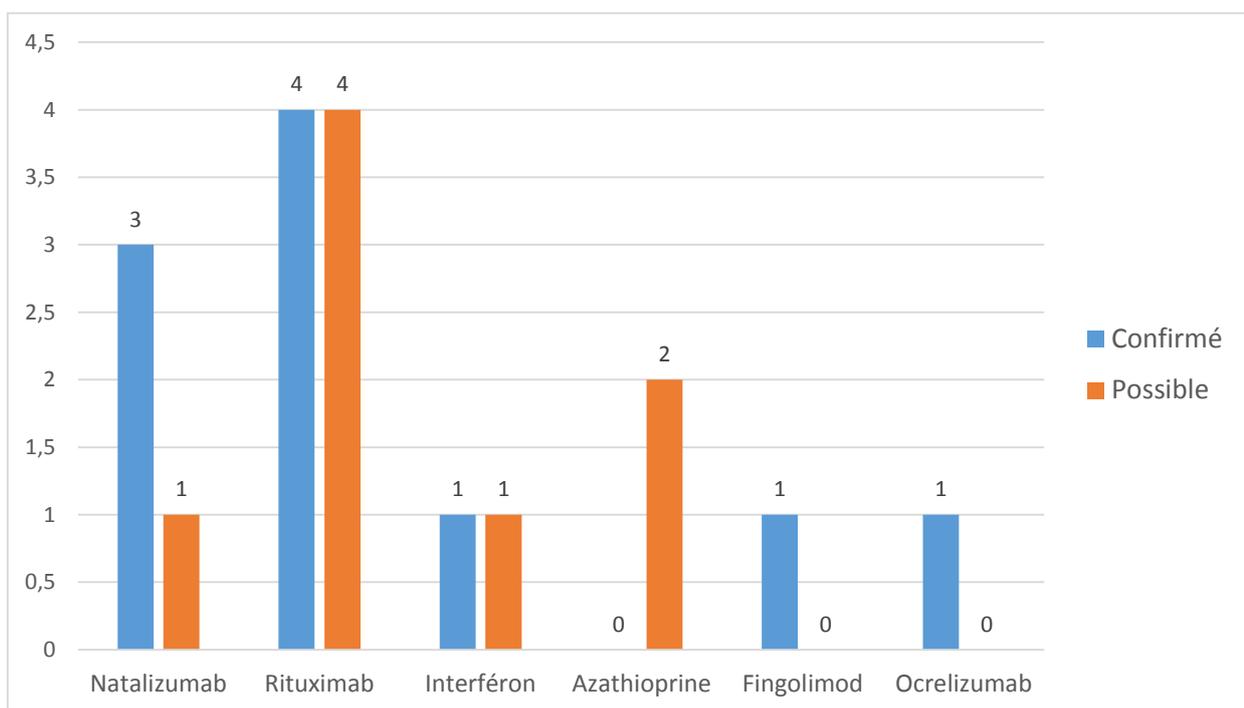


Figure 11 : répartition des malades en fonction de leur traitement de fond de la sclérose en plaques.

5. Nombres de cures :

Nous avons pris en compte le nombre de cures reçus par chaque malade, concernant les traitements de fond administrés par voie intraveineuses.

- Rituximab :

Il est administré par voie veineuse avec un intervalle habituel de 6 mois. Le nombre de cures chez les 8 malades sous Rituximab varie entre 2 et 5 cures.

- Natalizumab :

Il est administré par voie intraveineuse avec un intervalle de 4 semaines. Le nombre de cures chez les 4 malades sous Natalizumab varie entre 10 et 30 cures.

- Ocrelizumab :

Il est administré par voie veineuse avec un intervalle habituel de 6 mois. Le seul malade sous Ocrelizumab avait reçu 4 cures avant de développer des symptômes en rapport avec une infection à coronavirus 19

Tableau IX : Récapitulatif des données démographiques et des caractéristiques de la SEP chez nos patients

N°	Statut	Age	Sexe	IMC	Comorbidités	Forme SEP	EDSS	Durée	Traitement de fond
1	C+	28	F	21,79	0	RR	0.0	30	Natalizumab
2	C+	26	F	25,5	0	RR	3.0	13	Natalizumab
3	C+	38	F	21,3	0	RR	1.0	192	Natalizumab
4	C+	61	M	25,25	Dépression	RR	2.5	149	Fingolimod
5	C+	37	F	23,14	Avortement	RR	1.0	120	Rituximab
6	C+	31	F	24,7	0	RR	1.0	33	Interféron
7	C+	49	F	31,12	PNO	PP	6.0	24	Ocrelizumab
8	C+	59	F	27,1	DT2	RR	1.0	108	Rituximab
9	C+	40	F	27,51	HAI	RR	0.0	120	Rituximab
10	C+	55	F	23,1	0	RR	6.5	180	Rituximab
11	P+	39	F	25,39	0	RR	0.0	02	Azathioprine
12	P+	30	F	27	0	RR	0.0	42	Interféron
13	P+	41	F	27,75	0	RR	4.5	60	Rituximab
14	P+	50	F	29,64	0	RR	1.5	156	Rituximab
15	P+	56	F	30,46	0	RR	1.0	168	Rituximab
16	P+	35	M	28	0	RR	6.0	74	Natalizumab
17	P+	34	F	21,9	0	RR	1.0	48	Rituximab
18	P+	45	F	31,21	0	RR	3.5	144	Azathioprine

Statut : C+ confirmé, P+ possible ; **Sexe** : F féminin, M masculin ; **IMC** : indice de masse corporelle (Kg/m²) ; **Comorbidités** : PNO pneumonie, DT2 diabète de type 2, HAI hépatite auto-immune, CBP cirrhose biliaire primitive ; **Forme SEP** : RR récurrente rémittente, PP primaire progressive ; **EDSS** : Expanded Disability Status Scale ; **Durée** : durée d'évolution de la SEP (mois).

III. Caractéristiques de l'infection au SARS-CoV-2 :

1. Moyens diagnostiques :

Pour les 10 patients confirmés, la PCR a été réalisée chez 8 patients (80%), tandis que 5 patients seulement (50%) ont bénéficié d'une TDM thoracique pour confirmer le diagnostic. la sérologie n'a été réalisée que chez un seul patient (10%) (Tableau X).

Tableau X : Différents moyens diagnostiques de l'infection SARS-CoV-2 chez les patients confirmés.

N°	PCR	Sérologies	TDM thoracique
1	Oui	-	-
2	Oui	-	-
3	Oui	-	-
4	Oui	Oui	Oui
5	Oui	-	-
6	Oui	-	-
7	Oui	-	Oui
8	-	-	Oui
9	-	-	Oui
10	Oui	-	Oui
Total			
N=10	8/10	1/10	5/10

2. Données cliniques :

L'analyse des symptômes développés par l'ensemble des malades montre la présence des signes généraux (telles que la fièvre, l'anosmie, les céphalées, l'asthénie et les courbatures) et des signes respiratoires bénins (toux) aussi bien chez les patients « confirmés » que les patients « possibles », tandis que la dyspnée, la détresse respiratoire et les signes digestifs n'ont été relevés que chez les patients « confirmés ». Les manifestations cardio-vasculaires, neurologiques, rénales ou autres n'ont pas été observées chez nos malades (Tableau XI).

- La fièvre :

La fièvre est le symptôme le plus fréquent avec un taux de 66,66 %, il est présent chez 6 malades confirmés (60%) et 6 malades suspects (75%).

- L'anosmie :

En deuxième lieu on trouve l'anosmie qui est présente chez la moitié des patients (50%). 3 malades confirmés ont développé une anosmie (30%) versus 6 malades suspects (75%).

- L'asthénie :

Neuf malades également ont rapporté la notion d'asthénie au cours de l'infection Covid-19 (50%), il s'agit de 6 malades confirmés (60%) et 3 malades suspects (37,5%).

- Les céphalées :

La céphalée est également présente chez 8 malades (44,44%). Il s'agit de 3 malades confirmés (30%) et 5 malades suspects (62,5%).

- La toux :

Le symptôme respiratoire le plus fréquent est la toux qui représente 50% des patients confirmés et 50% des patients suspects.

- **Les courbatures :**

Six malades ont rapportés des courbatures au cours de la maladie (33,33%) : 4 patients confirmés (40%) et 2 patients suspects (25%).

- **L'agueusie :**

Un seul patient confirmé a présenté une agueusie : 10% des patients confirmés et 5,55% de l'ensemble des malades.

- **La dyspnée et détresse respiratoire :**

Trois malades (16,66%) ont présenté à la fois une dyspnée compliquée par une détresse respiratoire, avec une saturation d'oxygène à l'air libre variant entre 85% et 93%.

- **Manifestations digestives :**

Seuls quelques malades confirmés ont présenté dans manifestations digestives : des vomissements + diarrhée chez 2 patients (11,11%) et des nausées chez un seul patient (5,55%).

Tableau XI : répartition des symptômes cliniques liée à l'infection chez nos patients en fonction de leur statut COVID-19.

Symptômes	Nb de malades		Total N=18	Pourcentage
	Confirmé N=10	Possible N=8		
Fièvre	6	6	12	66,66%
Céphalée	3	5	8	44,44%
Asthénie	6	3	9	50%
Courbature	4	2	6	33,33%
Myalgie	0	0	0	00,00%
Anosmie	3	6	9	50%
Ageusie	1	0	1	5,55%
Toux	5	4	9	50%
Dyspnée	3	0	3	16,66%
Détresse respiratoire	3	0	3	16,66%
Vomissement	2	0	2	11,11%
Nausées	1	0	1	5,55%
Diarrhée	2	0	2	11,11%
Constipation	1	0	0	5,55%

3. Pseudo-poussée :

Le cas n°10 est une patiente de 55 ans, suivie pour SEP-RR depuis 2005, sous Rituximab depuis 2018 avec un score EDSS à 6.0. Elle est admise pour une aggravation de son état neurologique faisant suspecter une poussée. A l'interrogatoire, elle rapporte la notion d'asthénie avec une toux sèche, et le bilan infectieux réalisé a montré un test PCR positif. La patiente a été alors transférée dans un service COVID, et le diagnostic d'une « **pseudo-poussée** » a été retenu.

Plutard, une TDM thoracique objective une atteinte pulmonaire estimée entre 10 à 25 %.

4. Données paracliniques :

a. Données biologiques :

Le bilan biologique n'a été réalisé que chez quatre patients (hospitalisés). Les anomalies relevées sont une hyperleucocytose à 21 130 el/mm³ (N : 4 000–10 000 el/mm³) chez un seul malade, une lymphopénie chez deux malades à 500 et 1 170 el/mm³ (N : 1 500–4 000 el/mm³), et une élévation de la protéine C réactive CRP chez les quatre malades entre 48 et 190 mg/l.

b. Données radiologiques :

L'imagerie thoracique a été réalisée chez 5 de nos malades avec une atteinte estimée à < 25% chez un patient, entre 25–50% chez 2 patients et à 50% chez les deux autres. Aucune autre anomalie scannographique n'a été objectivé chez ces 5 malades.

5. Sévérité de l'infection :

La répartition des patients en fonction de la sévérité du tableau clinique peut être résumée dans le tableau suivant (Tableau XII) :

Tableau XII : répartition des patients en fonction de la sévérité du tableau clinique et le statut COVID-19

Forme clinique	Nb de malades		Total N=18	Pourcentage
	Confirmé N=10	Possible N=8		
Asymptomatique	1	0	1	5,55%
Légère	4	8	12	66,66%
Modérée	1	0	1	5,55%
Grave	2	0	2	11,11%
Critique	2	0	2	11,11%
Total	10	8	18	

Les patients possibles ont développé des symptômes bénins tels que la fièvre, la toux, l'anosmie ou des céphalées. La forme clinique retenue pour ces 8 patients est alors la forme légère.

Les formes critique et grave sont présentes chez 4 malades, et une patiente a été classée comme forme modérée vu l'atteinte des voies respiratoire basses.

6. Répartition des patients en fonction la date d'infection :

Les courbes ci-dessous illustrent la répartition des malades en fonction de la date de confirmation de l'infection ou le début des symptômes. On observe deux pics, un premier le mois de Juillet 2020 et un deuxième, plus important le mois de Septembre de la même année (Figure 12). Cette période correspond au début de la deuxième vague Covid-19 au Maroc⁷⁴

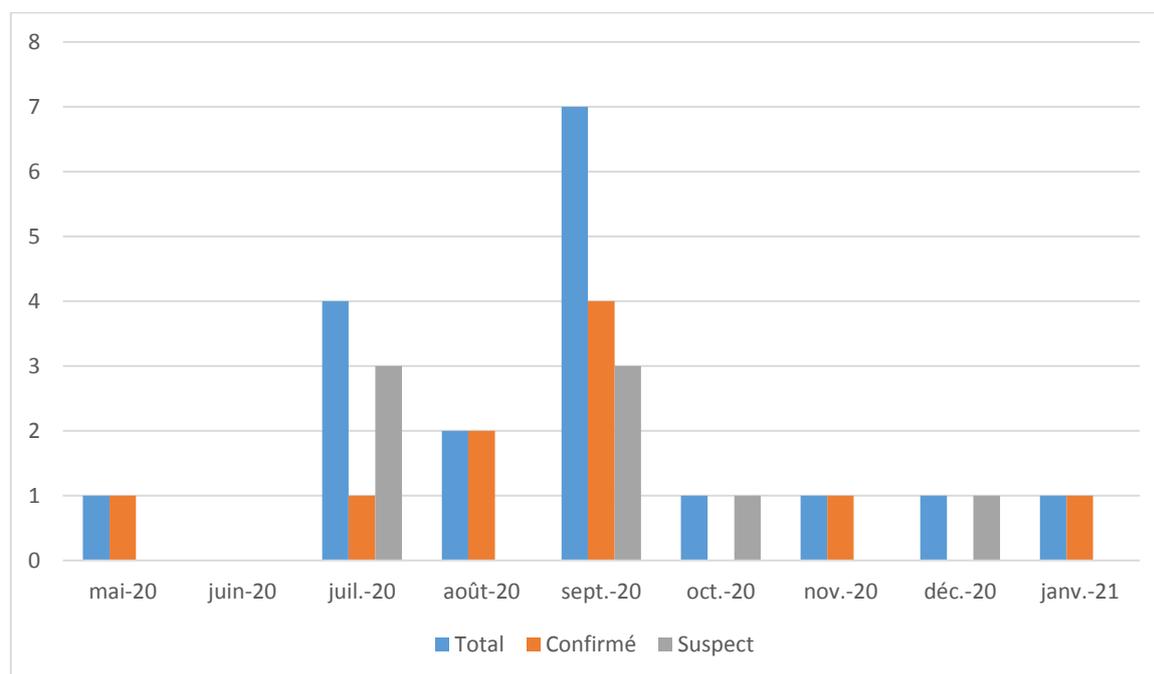


Figure 12 : Nombres de patients en fonction de date (mois) de confirmation de l'infection.

7. Vaccination :

Au moment des symptômes en rapport avec l'infection   coronavirus, aucun des 18 patients n'avait encore reçu un vaccin anti-SARS-CoV-2.

IV. Prise en charge des patients confirmés :

1. Délai de prise en charge :

Le délai moyen de la prise en charge par rapport au début des symptômes de l'infection est de 8,5 jours, variant de 0 à 23 jours.

Le délai maximal de 23 jours a été noté chez un patient (Cas n°7) dont l'évolution était défavorable (décès).

2. Hospitalisation :

Quatre patients ont eu recours à une hospitalisation. Deux ont séjourné 6 jours dans un service destiné au patient Covid-19. La première (Cas n°10), admise pour aggravation neurologique et suspicion d'une poussée de sa maladie s'est révélée être une « pseudo-poussée » en rapport avec une infection COVID-19, le deuxième (Cas n°4) a été hospitalisé devant la persistance des symptômes avec une désaturation malgré un traitement symptomatique. Les deux autres ont été admis dans une unité de réanimation vu leur état clinique, la durée de séjour est de 18 et 15 jours (Cas n°7 et n°9).

Le reste des patients ont reçu leur traitement en ambulatoire, avec un suivi téléphonique régulier assuré par l'équipe soignante du service de neurologie du CHU Hassan II- Fès.

Une des patientes classée comme grave (Cas n°8) (Atteinte pulmonaire à 25-50% avec une saturation à l'air ambiant à 89%) n'a pas été hospitalisée, et le suivi a été assuré par l'équipe soignante avec l'utilisation d'un concentrateur d'O₂ et un traitement médical avec une évolution favorable.

3. Traitements reçus :

- Le traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique à base de paracétamol, zinc et la vitamine C a été prescrit chez la totalité des malades (100%).

- Le traitement spécifique :

Six patients (60%) ont reçu l'azithromycine à dose de 500 mg le premier jour et 250 mg par jour pendant 6 jours.

L'hydroxychloroquine (Plaquénil) a été prescrit chez deux malades (20%) à dose de 1 comprimé de 200mg, 3 fois par jour, pendant 10 jours.

- Prévention des phénomènes thromboemboliques :

L'antiagrégation plaquettaire (Aspégic 100 mg : 1 sachet par jour), et l'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive (Lovenox 0.4 cc : 1 injection par jour) ou à dose curative (Lovenox 0.1 cc × poids (Kg) : 2 injections par jour en respectant un intervalle de 12h) sont les 3 traitements utilisés pour la prévention des phénomènes thromboemboliques.

Traitement	Nb de malades
ASPEGIC 100 mg (1s/j)	3
ENOXAPARINE 0.4cc (1inj/j)	4
ENOXAPARINE 0.1 cc × poids (1inj × 2/j)	2

- Mesures de réanimation :

Le recours à une assistance respiratoire, notamment la ventilation non invasive s'est avéré nécessaire chez deux patient (Cas n°7 et n°9), dont l'un, vu l'aggravation de son état respiratoire, a été intubé le 17^{ème} jour de son hospitalisation. L'intubation a duré moins de 24h, avant le décès du malade (Cas n°7).

V. Evolution :

1. Guérison :

Conservant l'évolution de l'infection au SARS-CoV-2 chez nos malades, on distingue une évolution favorable chez 94,44 % (17 parmi les 18 malades) avec une guérison complète sans séquelles.

2. Décès

Nous avons mentionné ci-dessus que deux patients ont été admis en réanimation, dont un a été intubé vu l'aggravation de son état clinique. Ce patient est décédé par arrêt cardiorespiratoire le 18^{ème} jour de son hospitalisation, malgré les mesures de réanimation (Cas n°7).

Tableau XIII : Récapitulatif de la sévérité et de l'évolution de l'infection SARS-CoV-2 chez nos patients

N°	Statut	Sévérité	Atteinte pulmonaire	Hospitalisation	Evolution
1	C+	Asymptomatique	-	-	Favorable
2	C+	Légère	-	-	Favorable
3	C+	Légère	-	-	Favorable
4	C+	Grave	50%	-	Favorable
5	C+	Légère	-	-	Favorable
6	C+	Légère	-	-	Favorable
7	C+	Critique	50%	USI	Décès
8	C+	Grave	25-50%	Service	Favorable
9	C+	Critique	25-50%	USI	Favorable
10	C+	Modérée	10-25%	Service	Favorable
11	P+	Légère	-	-	Favorable
12	P+	Légère	-	-	Favorable
13	P+	Légère	-	-	Favorable
14	P+	Légère	-	-	Favorable
15	P+	Légère	-	-	Favorable
16	P+	Légère	-	-	Favorable
17	P+	Légère	-	-	Favorable
18	P+	Légère	-	-	Favorable

VI. Facteurs de mauvais pronostic :

Notre étude s'est intéressée également à mettre en évidence l'ensemble des facteurs pouvant être en rapport avec un mauvais pronostic. Dans le tableau. XIV ci-dessous, nous proposons une comparaison de quelques paramètres tels : l'âge moyen, l'IMC, la forme clinique de la SEP et d'autres, en fonction de la sévérité du tableau clinique lié à l'infection au coronavirus.

Dans un premier temps, la comparaison de l'âge moyen des deux groupes montre un âge plus avancé dans le groupe avec une atteinte « modérée à grave » par rapport au groupe ayant une atteinte « légère » : 52,8 ans (40-61 ans) vs 32 ans (26-38 ans) respectivement. La différence du poids était également évidente entre les deux groupes avec un indice de masse corporelle égale à 26,81 Kg/cm² dans le groupe « grave » et 23,28 Kg/cm² dans l'autre groupe. On note aussi la présence exclusive de comorbidité dans le groupe « grave ».

Concernant les facteurs liés à la maladie SEP, la durée d'évolution (une moyenne de 116,2 mois versus 77,6 mois), le score EDSS ≥ 6 (2 vs 0), la forme évolutive primitivement progressive (1 vs 0) et le traitement de fond à base d'anti-CD20 (4 vs 0) sont les principaux facteurs relevés.

Enfin, le retard de PEC reste le principal facteur de mauvais pronostic lié à l'infection au SARS-CoV-2 car on trouve une moyenne de 19,5 jours dans le groupe « grave » par rapport à 3,6 jours.

Le tableau XV inclus dans la colonne de la forme « Asymptomatique - Légère » les 8 patients « possibles ». On note une différence au niveau des mêmes paramètres (que le tableau VII) entre les deux groupes notamment l'âge avancé, les comorbidités, la durée dévolution et les traitements anti-CD20.

Tableau XIV : Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et évolutives et thérapeutique en fonction de la sévérité de l'infection COVID-19 (Cas confirmés)

		Asymptomatique / légère	Modérée à Grave	Total
Nb		5 (50%)	5 (50%)	10
Age		32 (26-38)	52,8 (40-61)	42,4
Sexe masculin		0	1/5 (20%)	1
Poids	IMC	23,28	26,81	25,05
	Normale	4	1	5/10
	Surpoids	1	3	4/10
	Obésité	0	1	1/10
Comorbidités	Tabac	0	0	0/10
	DT2	0	1	1/10
	HTA	0	0	0/10
	Asthme	0	0	0/10
	Pneumopathie	0	1	1/10
	Autres (HAI)	0	1	1/10
Forme SEP	RR	5/5	4/5	9/10
	PP	0/5	1/5	1/10
	SP	0/5	0/5	0/10
	Autres	0/5	0/5	0/10
Durée d'évolution (mois)		77,6	116,2	77,8
EDSS	EDSS ≥6	0	2	2/10
	Interféron B	1	0	1/10
DMT	Fingolimod	0	1	1/10
	Anti-CD20	1	4	5/10
	Natalizumab	3	0	3/10
Délai de PEC (moyen)		3,6 j	19,5 j	9,6 j
Hospitalisation	Total	0/5 (0%)	4/5 (80%)	4/10 (40%)
	Service	0/5 (0%)	2/5 (40%)	2/10 (20%)
	USI	0/5 (0%)	2/5 (40%)	2/10 (20%)
Nécessité de ventilation		0/5 (0%)	2/5 (40%)	2/10 (20%)
Décès		0/5 (0%)	1/5 (20%)	1/10 (10%)

Tableau. XV : comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et évolutives et thérapeutique en fonction de la sévérité de l'infection COVID-19 (Cas confirmés+ Cas possibles)

		Asymptomatique / légère	Modérée à Grave	Total
	Nb	13	5	18
	Age	37,69 (26-56)	52,8 (40-61)	42,4
	Sexe masculin	1/13 (7,69%)	1/5 (20%)	2
Poids	IMC	25,98	26,81	25,05
	Normale	5	1	6/18
	Surpoids	6	3	9/18
	Obésité	2	1	3/18
Comorbidités	Tabac	0	0	0/18
	DT2	0	1	1/18
	HTA	0	0	0/18
	Asthme	0	0	0/18
	Pneumopathie	0	1	1/18
	Autres (HAI)	0	1	1/18
Forme SEP	RR	13/13	4/5	17/18
	PP	0/13	1/5	1/18
	SP	0/13	0/5	0/18
	Autres	0/13	0/5	0/18
Durée d'évolution (mois)	83,23	116,2	77,8	
EDSS	EDSS ≥6	1	2	3/18
DMT	Interféron B	2	0	2/18
	Fingolimod	0	1	1/18
	AZA	2	0	2/18
	Anti-CD20	4/13	4/5	8/18
	Natalizumab	4	0	4/18
Délai de PEC (moyen)	3,6 j	19,5 j	9,6 j	
Hospitalisation	Total	0/13 (0%)	4/5 (80%)	4/18
	Service	0/13 (0%)	2/5 (40%)	2/18
	USI	0/13 (0%)	2/5 (40%)	2/18
Nécessité d'intubation	0/13 (0%)	2/5 (40%)	2/18	
Décès	0/13 (0%)	1/5 (20%)	1/18-	

DISCUSSION

Depuis l'émergence de la pandémie SARS-Cov-2, des inquiétudes ont été soulevées par les neurologues concernant la gestion des patients atteints de SEP dont la plupart sont soit sous traitement immunomodulateur soit immunosuppresseur. Initialement, des recommandations ont été proposées par des experts en se basant sur des données théoriques mais grâce aux cohortes de suivi, organisées dans beaucoup de pays, ces recommandations ont été modifiées. Le défi principal est alors d'assurer un bon contrôle de la SEP dans cette période de pandémie sans augmenter le risque de développer une infection COVID-19 grave en particulier le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) potentiellement mortel.

Dans ce travail, nous avons présenté une série monocentrique de patients marocains suivis pour une SEP infectés par le virus SARS-CoV-2, colligée au service de neurologie du CHU HASSAN-II Fès. L'objectif principal est d'évaluer l'impact de cette infection sur les patients SEP et de souligner les principaux facteurs prédisposant à un tableau grave et une évolution défavorable.

Faire des comparaisons entre la situation marocaine et celle d'autres pays ne peut pas être idéale car la démographie de la population, les mesures restrictives communautaires ainsi que le système de santé sont différents. Cependant, nous allons confronter nos résultats aux 4 grandes séries de la littérature, établies en Europe, en Asie ou en Amérique, portant sur la particularité de la COVID-19 chez les patients SEP (Tableau XVI) :

- Une étude multicentrique menée en Italie par *Sormani MP et al.* a évalué 232 patients atteints de la SEP avec une infection probable et confirmée par le SARS-CoV-2⁷⁵.
- En Iran, *Barzegar M et al.* ont contacté 743 patients SEP par téléphone dont 543 ont pu répondre ⁷⁶.

- La 3^{ème} série est une étude publiée par *Loonstra FC et al.* portée sur 86 patients hollandais atteints de SEP ayant développé des symptômes en rapport avec une infection au SARS-CoV-2, confirmés ou probables⁷⁷.
- Enfin la série américaine par *Chaudhry F et al.*, portée sur 40 patients SEP dont l'atteinte au SARS-CoV-2 a été confirmée ⁷⁸.

D'autres séries et case-report seront mentionnés plus tard dans notre discussion.

Tableau XVI : mode de recueil et statut COVID-19 de notre série et de ceux de la littérature.

	Notre série	Sormani MP et al ⁷⁵ .	Barzegar M et al ⁷⁶ .	Loonstra FC et al ⁷⁷ .	Chaudhry F et al ⁷⁸ .	
Pays	Maroc -Fès	Italie	Iran- Isfahan	Hollande	Etats-unis	
Recueil des données	Téléphone	Formulaire en ligne	Téléphone	-	Visite	
Statut	Confirmé	10	57	9	43	40
COVID-	Possible	8	75	47	43	-
19	Total	18	232	66	86	40

I. Particularités de la maladie COVID-19 chez les patients SEP :

Devant la vulnérabilité de la population SEP, les neurologues s'attendaient à une morbi-mortalité élevée de l'infection COVID-19 chez cette catégorie de la population, or ceci semble ne pas être le cas. Dans cette partie, nous répondons à ces questions, en se basant sur notre série et celles de la littérature : Quelle est la forme clinique la plus fréquente de la COVID-19 chez les patients SEP ? Comment évolue-t-elle ? Et quel est le taux de létalité ?

1. Formes cliniques de la maladie COVID-19 chez les patients SEP :

Dans notre série la forme clinique prédominante est la forme minime, présente chez la moitié des malades (50%). Les formes sévères et critiques étaient présentes chacune chez 2 malades, c'est-à-dire 40% des patients. Si on ajoute les 8 patients «possibles», la prédominance de la forme minime deviendra encore plus nette (72,22%).

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature. Le tableau ci-dessous (Tableau XVII) résume la répartition des patients « confirmés » en fonction de la forme clinique de la COVID-19 rapportée dans chaque série, où les formes minime et modérée restent les plus fréquentes.

Tableau XVII : Formes cliniques de l'infection COVID-19 chez les patients SEP.

	Notre série	Sormani MP et al ⁷⁵ .	Barzegar M et al ⁷⁶ .	Loonstra FC et al ⁷⁷ .	Chaudhry F et al ⁷⁸ .	
Pays-Ville	Maroc – Fès	Italie	Iran– Isfahan	Hollande	Etats–unis	
Nb de patients « confirmés »	10	57	9	43	40	
Forme	Minime	5 (50%)	47	7 (77,77%)	22 (51,16%)	19 (47,5%)
	Modérée	1 (10%)	(82,45%)	1 (11,11%)	17 (39,53%)	15 (37,5%)
	Sévère/ critique	4 (40%)	10 (17,45%)	1 (11,11%)	4 (9,30%)	6 (15%)

2. Evolution :

Dans notre série, ainsi que celles de la littérature, l'évolution était favorable chez la majorité des patients SEP après une infection au SARS-CoV-2 (90%), même quand il s'agit d'une atteinte sévère (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Evolution après une infection COVID-19 chez les patients SEP.

	Notre série	Sormani MP et al ⁷⁵ .	Barzegar M et al ⁷⁶ .	Loonstra FC et al ⁷⁷ .	Chaudhry F et al ⁷⁸ .
Pays-Ville	Maroc – Fès	Italie	Iran– Isfahan	Hollande	Etats–unis
Nb de patients « confirmés »	10	57	9	43	40
Evolution favorable	9/10 90%	52/57 91,22%	8/9 88,89%	39/43 90,69%	36/40 90%

3.Pseudo-poussée :

Alors que des rechutes dans la SEP peuvent survenir, les infections virales peuvent également déclencher une exacerbation de l'état neurologique connue sous le nom de pseudo-poussée.

Dans notre série, une patiente (cas n°10) a présenté une pseudo-poussée dans le cadre d'une forme modérée de la COVID-19. L'évolution était favorable avec une amélioration de son état clinique après 6 jours d'hospitalisation.

Kataria.Set al. ont rapporté une série de 3 cas de pseudo-poussée⁷⁹ :

- le 1^{er} est un homme de 65 ans, hypertendu, suivi pour SEP-RR depuis 20 ans, sous Glatiramère d'acétate depuis 5ans avec un score EDSS à 2.0, qui s'est présenté aux urgences pour fatigue, une faiblesse généralisée et un essoufflement, en raison d'une aggravation des symptômes de la SEP, le score EDSS retenu est à 4.0. Après examen, le patient était fébrile avec une SaO₂ à 85% à l'air ambiant. Les examens paracliniques, dont la TDM thoracique et la PCR, confirment une forme sévère de la COVID-19. Le patient est revenu à son état initial (EDSS à 2.0) après 15 jours d'hospitalisation.
- le 2^{ème} est également un homme, âgé de 52 ans, tabagique chronique et diabétique avec une histoire de SEP-RR évoluant depuis 2008 sous Diméthyle fumarate et son score EDSS= 3.0. Il présentait une toux persistante, faiblesse généralisée, fièvre et essoufflement d'aggravation progressive au cours des six derniers jours avec un score EDSS à 4.0. Le diagnostic d'une pseudo-poussée a été retenu après la réalisation une TDM thoracique et une PCR objectivant une infection SARS-CoV-2 et le patient est revenu à son état initial après 4 semaines suivant la prise en charge de l'infection.

- Le 3^{ème} cas est une patiente de 69 ans, hypertendue, suivie pour SEP depuis 20 ans, sous Ocrelizumab depuis 2018 avec un score EDSS = 6.5. La patiente a présenté une aggravation de son état neurologique dans un contexte de fièvre associée à une toux. Une PCR pour le SRAS-CoV-2 s'est avérée positive.

Pour ces 3 patients, une IRM cérébrale a été réalisée au moment des pseudo-poussées, montrant une stabilité des lésions sans prise de contraste.

Notre cas avec ceux présentés dans la littérature montrent qu'une pseudo-poussée peut inaugurer une infection au SARS-CoV-2 ce qui signifie que toute aggravation neurologique durant cette période de pandémie peut s'avérer une pseudo-poussée en rapport avec infection COVID-19.

4. Mortalité :

Parmi les 2 patients classés comme ayant une atteinte critique dans notre série (cas n°7 et cas n°9), un seul est décédé (cas n°7). Le taux de létalité est alors à 10% (1 décès / 10 malades atteints). Des taux similaires ont été rapportés dans l'ensemble des séries citées ci-dessus, par exemple le taux de létalité en Iran est de 11,11%⁷⁶, aux Etats-Unis est de 10 %⁷⁸ et celui d'Italie est de 8,77%⁷⁵ (Tableau XIX).

Tableau XIX : Taux de létalité après une infection COVID-19 chez les patients SEP.

	Notre série	Sormani MP et al ⁷⁵ .	Barzegar M et al ⁷⁶ .	Loonstra FC et al ⁷⁷ .	Chaudhry F et al ⁷⁸ .
Pays	Maroc -Fès	Italie	Iran-Isfahan	Hollande	Etats-unis
Nb de patients	10	57	9	43	40
Nb de décès	1	5	1	4	4
Taux de létalité	10%	8,77%	11,11%	9,3%	10%

Nous rappelons que le décès de notre série est une patiente âgée de 49 ans, ayant été hospitalisée au service de pneumologie 1 mois avant l'infection COVID-19 pour prise en charge d'une pneumonie sévère, cette patiente est suivie pour SEP- PP évoluant depuis 2 ans sous Ocrelizumab, son score EDSS égale à 6.0 et son IMC égal à 31,12 Kg/m² (cas n)

Loonstra FC et al. ont détaillé les 4 patients décédés dans leur série⁷⁷ : un patient avec obésité et EDSS 4.0 sous aucun traitement de fond, un patient avec EDSS 7.0 et asthme sous aucun traitement de fond, un patient avec EDSS 6.0 et broncho-pneumopathie chronique obstructive utilisant l'ocrelizumab, et un patient souffrant de troubles cognitifs sévères utilisant le fingolimod.

Ceci nous emmène à s'interroger sur l'ensemble des facteurs prédisposant à une évolution sévère voire un décès, qu'ils soient liés au patient, à sa SEP ou à son infection au SARS-CoV-2.

II. Facteurs de mauvais pronostic :

Une vaste étude menée pour évaluer le risque d'infection (de façon générale) chez les patients atteints de SEP a signalé des taux d'infection plus élevés dans le groupe atteint de SEP par rapport au groupe non atteint de SEP⁸⁰. Cependant les études visant à mesurer l'incidence de l'infection COVID-19 chez cette population par rapport à la population générale sont rares. Deux études, une écossaise et une brésilienne, ont été menées sur 4702 et 11 560 patients SEP respectivement, ont noté un taux similaire d'infection au COVID-19 chez ces patients par rapport à la population générale^{81,82}.

D'autres études récentes ont été destinées à mettre en évidence les différents facteurs pouvant entraîner une morbi-mortalité importante concernant une infection au SARS-CoV-2 chez les patients SEP :

- *Sormani MP et al.* ont publié une série de 844 patients italiens suivis pour SEP dont 565 sont possibles et 279 confirmés
- Une autre série de 347 patients SEP, 73 formes sévères et 274 formes minimales à modérées, publiée par *Louapre C et al.*
- Et en Espagne, *Zabalza A et al.* analysent une série de 93 patients SEP : 45 confirmés et 48 possibles⁸³⁻⁸⁵.
- Enfin, nous reparlerons de la série américaine de *Chaudhry F et al.* abordée précédemment⁷⁸.

1. Facteurs liés au patient :

L'âge, les comorbidités cardiovasculaires, rénales et respiratoires, ainsi que le diabète et l'obésité sont des facteurs indépendants de mortalité et d'hospitalisation en unité de soins intensifs après une infection COVID-19 chez la population générale^{86,87}. Ceci semble aussi être le cas pour les patients atteints de SEP⁸³⁻⁸⁵.

a. L'âge et le poids :

Dans notre série l'âge moyen des patients classés comme forme modérée à sévère était nettement plus élevé que ceux ayant une forme minime : 52,8 ans [42-61ans] versus 37,69 ans [26-38 ans] respectivement. Ceci s'applique aussi sur l'indice de masse corporelle IMC qui est en moyenne de 26,81 Kg/m² (surpoids) dans les formes modérée à sévère versus 23,28 Kg/m² (corpulence normale) dans la forme minime. Notons que les quatre patients classés comme « grave » ou « critique » sont soit en «surpoids» soit classés comme étant «obèse».

Nos résultats sont similaires à ceux de la littérature, par exemple dans la série de *Chaudhry F et al.*, 66 ans [58.8-69.5 ans] est l'âge moyen dans la forme sévère versus 48 ans [40-51,5 ans] dans la forme minime. Concernant l'IMC moyen, il est égal à 36,1 Kg/m² dans la forme sévère et 30,7 Kg/m² dans la forme minime⁷⁸. Dans l'étude de *Louapre C et al.*, l'âge moyen des patients ayant une forme sévère est de 55 ans par rapport à 41,9 ans pour les autres, et l'obésité était présente chez 13,7% (10 patients /73) versus 5,1% (14 /274) respectivement⁸⁴ (Tableau XX).

Tableau XX : Age moyen et IMC moyen en fonction de la sévérité de l'infection
COVID-19.

Forme clinique	Notre série		<i>Chaudhry F et al</i> ⁸ .		<i>Louapre C et al</i> ⁴ .	
	Légère	Sévère	Légère	Sévère	Légère	Sévère
Age moyen	37,69	52,8	48	66	41,9	55
IMC moyen	23,28	26,81	30,7	36,1	IMC ≥ 30 5,1%	IMC ≥30 13,7%

b. Comorbidités :

Dans notre série, nous avons noté la présence exclusive de comorbidités dans le groupe modéré à sévère (3/5 (60%) vs 0/5 (0,00%)) (Tableaux XIV). Parmi ces antécédents on trouve un diabète de type 2, une pneumonie sévère, et une hépatite auto-immune.

Le diabète semble essentiellement être un facteur pronostic de la forme sévère de la maladie. Dans une étude menée chez 201 patients COVID-19 (de façon générale), la prévalence du diabète était de 19 % chez les patients hospitalisés en USI pour une pneumopathie sévère contre 5,1 % chez ceux ne nécessitant qu'une hospitalisation en unité non intensive. Dans cette même étude, la prévalence du diabète était de 25 % chez les patients décédés⁸⁸. Dans la série de *Chaudhry F et al.* il y avait plus de patients avec une évolution sévère qui souffraient de diabète 66,7% (4/7) par rapport à 5,26% pour ceux dont l'évolution était légère(1/19)⁷⁸. Ainsi que dans la série de *Louapre C et al.* le taux de diabète était de 12,3% dans le groupe sévère (9/73) versus 2,5% dans le groupe minime (7/274)⁸⁴ (Tableau XXI).

Tableau XXI : taux de diabète en fonction de la sévérité de l'infection COVID-19.

Forme clinique	Notre série		<i>Chaudhry F et al</i> ⁷⁸ .		<i>Louapre C et al</i> ⁸⁴ .	
	Légère	Sévère	Légère	Sévère	Légère	Sévère
Taux de diabète	0.0%	20%	5,26%	66,7%	2,5%	12,3%

2. Facteurs liés à la maladie SEP :

a. EDSS, forme clinique et durée d'évolution :

En Argentine, une étude cohorte de 145 patients suivi pour SEP ou spectre NMO, atteints d'une infection à coronavirus 19, a constaté que dans le groupe SEP, l'âge et la durée de la maladie étaient associés à l'hospitalisation et à l'exigence d'admission en soins intensifs⁸⁹. *Louapre C et al.* ainsi que *Chaudhry F et al.* ont ajouté qu'un score EDSS élevé et une forme progressive de la SEP étaient également fortement associés à une sévérité^{78,84}. En plus, un autre paramètre en rapport avec la maladie SEP qui est la durée d'évolution de la maladie, apparait comme un facteur de sévérité dans les séries de *Sormani MP et al.* et *Zabalza A et al*^{83,85}.

Dans notre série, tous les paramètres cités ci-dessus ont été retrouvés chez les patients classés comme modéré à sévère : 2 patients sur 5 ont un score EDSS ≥ 6.0 et une patiente a une forme primaire progressive de la SEP dans le groupe sévère, par contre, ces deux paramètres n'ont été retrouvé chez aucun des 5 autres patients. La durée moyenne d'évolution de la maladie SEP dans le groupe modéré à sévère était supérieure à celle du groupe minime : 116,2 mois Vs 77,6 mois respectivement.

b. Le traitement de fond

Les traitements de première ligne comprennent les interférons (IFN) l'acétate de glatiramère, teriflunomide et le diméthyle fumarate, et sont considérés comme des médicaments sans risque pendant la pandémie de COVID-19, en particulier, les INF qui sont efficaces dans le traitement des infections virales car ils inhibent la réplication des virus et jouent un rôle dans le développement de l'immunité adaptative⁹⁰. Une série de plus de 30 000 patients SEP américains, a montré que le traitement par INF- β et l'acétate de glatiramère était associé à un risque plus faible de contracter le SARS-CoV-2 par rapport aux autres traitements de fond⁹¹.

Concernant les traitements de 2^{ème} ligne tels que le fingolimod, le natalizumab, les données disponibles dans la littérature jusqu'à présent sont globalement rassurantes, et excluent les problèmes majeurs de sécurité^{92,93}.

Les médicaments anti-CD20 tels que le rituximab et l'ocrelizumab épuisent les cellules B périphériques, ce qui entraîne une diminution de la production d'IL-6 et une réduction des réponses inflammatoires^{90,94}

En Espagne, pays très touché par la pandémie, une étude cohorte réalisée par *Montero-Escribano Pet al.* a analysé la fréquence et la sévérité de la COVID-19 chez 60 patients SEP sous anti-CD20, 54 sous Rituximab et 6 sous Ocrelizumab ⁹⁵: l'infection a été confirmée par PCR chez 9 patients c'est à dire 15%, 7 sous Rituximab et 2 sous Ocrelizumab. Fait intéressant, tous les patients atteints de COVID-19 n'ont pas présenté de complications graves, malgré le fait qu'un patient ait dû être hospitalisé.

Dans notre série, 9 patients étaient sous traitement immunosuppresseur anti-CD20 : 1 sous Ocrelizumab et 8 sous Rituximab. Cette fois le seul patient sous Ocrelizumab est décédé (cas n°7), néanmoins, nous ne pouvons en tirer aucune conclusion car ce même patient présentait d'autres facteurs pouvant aggraver son pronostic (obésité, pneumonie, le handicap...).

D'autres séries plus larges et plus récentes suggèrent que l'utilisation des anti-CD20 est liée à une forme sévère de la COVID-19 :

- Une série de 2340 patients SEP (657 possibles et 1683 confirmés COVID-19) de 28 pays, publiée par *Simpson-Yap S et al.*, a montré une association entre l'utilisation des anti-CD20 et le risque hospitalisation et d'admission en USI, et une association seulement entre le rituximab et le risque de ventilation artificielle⁹⁶.

- La série de *Sormani MP et al.* de 844 patients SEP, mentionnée ci-dessus, montre que l'utilisation des anti-CD20 augmente de deux à trois fois le risque d'atteinte sévère⁸³.
- Une cohorte rétrospective publiée par *Langer-Gould A et al.*, a étudié spécifiquement les patients SEP sous rituximab, et a trouvé que ce groupe de malades ont un risque plus élevé d'hospitalisation par rapport à la population générale⁹⁷.
- Enfin, une étude comparant 114 patients sous anti-CD20, toutes pathologies confondues, à 559 comparateurs appariés, tous testés positif au COVID-19. Les cas sous inhibiteur CD20 avaient un risque de mortalité plus important que les comparateurs⁹⁸.

Les recommandations concernant les thérapies anti-CD20 suggèrent de choisir une autre alternative comme le NTZ pour initier un traitement de 2^{ème} ou de 3^{ème} ligne, et si le patient est déjà sous ces traitements, il est conseillé d'espacer les cures, tout en tenant compte de la balance bénéfique/risque⁶⁰.

Pour l'alentuzumab et la cladribine, étant donné la déplétion lymphocytaire transitoire qui en résulte, ces traitements sont considérés à « haut risque » durant cette pandémie. Néanmoins, quelques cas rapportés dans la littérature suggèrent une forme légère à modérée de la COVID-19 chez des patients SEP-rémittente ou progressive, sous cladribine malgré une lymphopénie parfois sévère⁹⁹⁻¹⁰². D'un autre côté, une série de 261 patients SEP sous cladribine, dont 160 sont confirmés et 101 possibles, 40 patients (15%) ont connu une forme grave de la COVID-19 avec un seul décès¹⁰³. Devant ses données discordantes et l'absence actuelle de large cohorte, il est alors recommandé de ne pas initier la cladribine et choisir un autre traitement,

et, pour les patients qui sont déjà sous cladribine, de retarder la deuxième cure tout en évaluant la balance bénéfique/risque⁵⁶.

Pour les traitements utilisés hors AMM dans la SEP, il n'existe pas actuellement des séries à propos de l'évolution des patients SEP sous ces traitements après une infection Covid-19. Certaines recommandations suggèrent que les cliniciens devraient envisager de retarder l'initiation du cyclophosphamide, le méthotrexate et le mitoxantrone. L'AZA peut être démarrée avec une surveillance hebdomadaire de la NFS et des transaminases pendant les 4 premières semaines de traitement⁵⁷.

3. Facteurs liés à la maladie COVID-19 :

Dans notre série, le principale facteur de mauvais pronostique, lié à la maladie COVID-19, est le retard de prise en charge. Dans le groupe sévère, la moyenne entre le développement des symptômes et la première consultation est de 19,5 jours (allant de 15 à 23 jours) versus 5,6 jours dans le groupe minime (allant de 0 à 7 jours). Le retard de prise en charge résulte probablement du fait que certains patients sont traités à domicile et que leur aggravation n'est pas détecté à temps.

Concernant l'atteinte pulmonaire, les 2 patients admis en USI avaient une atteinte pulmonaire supérieure à 50%. Cependant, aucun patient du groupe d'atteinte minime n'a réalisé une imagerie pulmonaire, ceci ne nous permet pas comparer ce paramètre entre les deux groupes.

Dans la littérature également les scanners thoraciques n'étaient pas réalisés de façon systématique pour les formes légères.

RECOMMANDATIONS

- ✓ L'infection Covid-19 chez les patients atteints de sclérose en plaques est responsable le plus souvent d'une forme légère.
- ✓ Les neurologues doivent s'assurer de l'authenticité de la poussée et de dépister soigneusement les symptômes d'une infection active à la Covid-19, comme toute autre infection, avant d'indiquer le bolus de méthylprédnisolone.
- ✓ Les principaux facteurs liés à une évolution sévère sont en grande partie similaires à ceux de la population générale : l'âge avancé, les comorbidités, l'obésité et le retard de prise en charge. La particularité chez les patients SEP sont les facteurs liés à la maladie et sont l'ancienneté de l'évolution, le caractère progressif, l'EDSS élevé et les certains traitements de fond.
- ✓ Les traitements de fond à risque **absent** ou **faible** d'immunosuppressions systémiques comme l'interféron- β , l'acétate de glatiramer, le tériflunomide, le DMF et le fingolimod et le NTZ, peuvent être initiés durant cette pandémie. Pour les patients recevant déjà ces traitements, il est sans risque de le continuer avec un contrôle NFS régulier. Un espacement des perfusions de NTZ peut être proposé pour certains patients pour réduire le risque de contamination par les visites mensuelles des hôpitaux.
- ✓ Les traitements de fond à risque **modéré** ou **élevé** d'immunosuppressions systémiques comme l'alemtuzumab, la cladribine, l'ocrelizumab ou le rituximab, il est préférable de commencer ou de passer au NTZ. Il est recommandé de retarder la cure chez les patients devant recevoir un deuxième cycle en tenant compte de la balance bénéfice/risques.
- ✓ Il est important de continuer de respecter les directives de l'OMS et des autorités sanitaires nationales ou locales visant à réduire la transmission du Covid-19 dans la population générale

- ✓ D'autres études plus larges, particulièrement à l'échelle nationale, sont nécessaires pour élargir les connaissances concernant les caractéristiques cliniques et évolutives de la COVID-19 chez les patients marocains atteints de la sclérose en plaques.

CONCLUSION

L'apparition du nouveau coronavirus humain, le SARS-CoV-2, et la pandémie qui en résulte, a réveillé l'inquiétude du monde entier notamment celle du personnel médical et des sociétés savantes.

Les registres établis ont permis de définir la forme évolutive et les facteurs pronostics de l'infection au virus SARS-CoV-2 chez les patients atteints de sclérose en plaques, et également d'élaborer des lignes directrices standardisées sur la prise en charge de cette population et de la COVID-19.

Notre étude rapporte les résultats de 18 patients SEP après une infection au coronavirus, confirmée ou non par les tests de diagnostic. Ce travail, en parallèle avec les données de la littérature, nous permet de conclure qu'une évolution favorable reste la règle chez cette population, et à l'inverse, les formes critiques surviennent en présence de plusieurs facteurs de mauvais pronostic nettement l'âge avancé, le diabète, le retard de prise en charge et l'utilisation des thérapies immunosuppressives anti-CD20.

En attendant le retour à une vie normale, tous les citoyens y compris le personnel soignant, les patients SEP et leurs entourages, doivent continuer à respecter rigoureusement les mesures sanitaires. Ce retour sera également conditionner par la vaccination massive, qui doit être considérée comme un geste citoyen indispensable.

RESUME

RESUME

INTRODUCTION :

Devant l'émergence de la pandémie COVID-19, causée par le virus SARS-CoV-2, les neurologues étaient face à un défi concernant la gestion des patients suivis pour sclérose en plaques, en particulier ceux qui sont sous traitements immunosuppresseurs, durant cette période pandémie.

OBJECTIFS :

L'objectif est de décrire les caractéristiques démographiques, cliniques, paracliniques et évolutives de l'infection COVID-19 chez les patients atteints de SEP, et aussi de mettre en évidence des différents facteurs prédisposant à une atteinte sévère ou critique chez cette population.

MATERIELS ET METHODES :

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive, réalisée au service de neurologie du CHU HASSAN II de Fès, sur une durée de 15 mois, allant du mois de Mars 2020, jusqu'au mois de Mai 2021, et concerne tous les patients SEP suivi régulièrement en hôpital du jour du service.

Le recueil des données s'est fait initialement via un appel téléphonique à l'aide d'un questionnaire standardisé, puis un examen des dossiers afin de compléter la fiche exploitation.

RESULTATS :

Parmi les 197 patients SEP contactés, 139 ont répondu et nous avons pu identifier 18 patients qui ont développé des symptômes pouvant être en rapport avec une infection COVID-19, 10 confirmés et 8 possibles. L'âge moyen des patients est de 41,88 ans (26-61 ans), avec une nette prédominance féminine (sexe ratio 1/9), et

66,66% avaient un IMC supérieur à la normale (N=12). La forme clinique prédominante est la forme rémittente récurrente (N=17, 94,44%), avec une durée moyenne de la maladie de 92,38 mois (02-192 mois) et le score EDSS moyen est de 2,19 (0-6.5). Les 18 patients étaient sous traitement de fond dont la moitié sous traitement anti-CD20 (N=9, 50%). Concernant les manifestations COVID-19, la fièvre (N=12, 66,66%), l'anosmie et la toux (N=9, 50%) sont les symptômes les plus fréquents et le diagnostic d'une pseudo-poussée a été retenu chez une seule patiente. La majorité de nos patients ont développé une forme légère de l'infection COVID-19 (N=12, 66,66%), une patiente a développé une forme modérée (N=1, 5,55%), et une autre une forme asymptomatique (N= 5,55%), 2 ont développé une forme grave (N=2, 11,11%) et 2 une forme critique (N=2, 11,11%). Quatre patients ont été hospitalisés dont deux ont été admis en unité de soins intensifs. Le décès est survenu chez un seul patient (N=1, 5,55%) appartenant au groupe des patients confirmés (N=1 /10, 10%).

Les caractéristiques les plus courantes chez les patients ayant une forme modérée, grave ou critique sont l'âge avancé, l'obésité, la présence de comorbidités notamment le diabète, l'ancienneté de la SEP ainsi que le caractère progressif, un score EDSS ≥ 6 et le traitement sous anti-CD20. Enfin le retard de PEC reste le principal facteur de mauvais pronostic lié à l'infection au SARS-CoV-2.

DISCUSSION :

Les caractéristiques de l'infection Covid-19 chez les patients SEP dans notre série étaient similaires à ceux de la littérature avec une prédominance des formes légères et modérées ainsi qu'une évolution favorable chez 90% des patients et un taux de létalité de 10% environ selon les différentes séries.

Les facteurs pronostics retrouvés dans les différentes cohortes sont l'âge, le diabète, l'obésité, et d'autres facteurs liés à la maladie SEP comme la durée de dévotion, le score EDSS et le caractère progressif.

Plusieurs séries ont étudié l'impact des thérapies anti CD-20 sur l'infection Covid-19, montrent une association entre l'utilisation de ces traitements et le risque d'hospitalisation et d'admission en USI.

CONCLUSION :

La plupart des patients SEP infectés par le virus émergent SARS-CoV-2 ne développent pas une forme grave bien qu'ils soient sous traitement immunosuppresseurs. Les facteurs de gravité observés chez nos patients ressemblent en grande partie similaires à ceux de la population générale. Cependant, en attendant l'immunité collective par la vaccination, Il est impérativement important de continuer à appliquer les gestes barrière, et respecter les recommandations concernant les différents traitements de fond, sans faillir.

ABSTRACT**INTRODUCTION :**

Faced with the emergence of the COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, neurologists faced a challenge regarding the management of patients with multiple sclerosis, in particular those who are on immunosuppressive treatments, during this pandemic period.

GOALS :

The objective is to describe the demographic, clinical, paraclinical and evolutionary characteristics of COVID-19 infection in patients with MS, and also to highlight the various factors predisposing to severe or critical damage in this population.

MATERIALS AND METHODS :

We conducted a descriptive retrospective study, carried out in the neurology department of CHU HASSAN II in Fez, over a period of 15 months, from March 2020 until May 2021, and concerns all MS patients regularly monitored. in the day-hospital of the service.

The data was collected initially via a telephone call using a standardized questionnaire, then a review of the files in order to complete the farm file.

RESULTS :

Among the 197 MS patients contacted, 139 responded and we were able to identify 18 patients who developed symptoms that may be related to a COVID-19 infection, 10 confirmed and 8 possible. The mean age of the patients is 41.88 years (26-61 years), with a clear predominance of women (sex ratio 1/9), and 66.66% had an above-normal BMI (N = 12). The predominant clinical form is the relapsing-

remitting form (N = 17, 94.44%), with a mean disease duration of 92,38 months (02–192 months) and the mean EDSS score is 2.19 (0–6.5). The 18 patients were on background treatment, half of which were on anti-CD20 treatment (N = 9, 50%). Regarding COVID-19 manifestations, fever (N = 12, 66.66%), anosmia and cough (N = 9, 50%) are the most frequent symptoms and the diagnosis of a pseudo-relapse has been retained in one patient. The majority of our patients developed a mild form of COVID-19 infection (N = 12, 66.66%), one patient developed a moderate form (N = 1, 5.55%), and another an asymptomatic form (N = 1, 5.55%), 2 developed a severe form (N = 2, 11.11%) and 2 a critical form (N = 2, 11.11%). Four patients were hospitalized, two of whom were admitted to the intensive care unit. Death occurred in a single patient (N = 1, 5.55%) belonging to the group of confirmed patients (N = 1/10, 10%).

The most common characteristics in patients with a moderate, severe or critical form are advanced age, obesity, the presence of comorbidities including diabetes, the duration of MS as well as the progressive nature, an EDSS score ≥ 6 and treatment with anti-CD20. Finally, the medical care delay remains the main factor of poor prognosis linked to SARS-CoV-2 infection.

DISCUSSION :

The characteristics of the Covid-19 infection in MS patients in our series were similar to those in the literature with a predominance of mild and moderate forms as well as a favorable outcome in 90% of patients and a case fatality rate of 10% approximately according to the different series.

The prognostic factors found in the different cohorts are age, diabetes, obesity, and other factors related to MS disease such as length of time, EDSS score and progression.

Several series have studied the impact of anti CD-20 therapies on Covid-19 infection, showing an association between the use of these treatments and the risk of hospitalization and admission to an ICU.

CONCLUSION :

Most MS patients infected with the emerging SARS-CoV-2 virus do not develop a severe form although they are on immunosuppressive therapy. The severity factors seen in our patients feel largely similar to those in the general population. However, while awaiting collective immunity by vaccination, it is imperative to continue to apply barrier gestures, and to respect the recommendations concerning the various basic treatments, without failing.

ملخص :

المقدمة:

واجه أطباء الأعصاب مع ظهور وباء كوفيد-19 الناجم عن فيروس SARS- COV-2 تحدياً فيما يتعلق بإدارة مرضى التصلب اللويحي، ولا سيما أولئك الذين يتلقون علاجات مثبطة للمناعة خلال فترة الجائحة.

الأهداف:

يهدف هذا العمل إلى وصف الخصائص الديموغرافية، والسريرية، وشبه السريرية والتطورية لعدوى كوفيد-19 لدى مرضى التصلب اللويحي، بالإضافة إلى تسليط الضوء على العوامل المختلفة التي تؤدي إلى أضرار جسيمة أو خطيرة لدى هذه الفئة من الناس.

المواد والأساليب:

أجرينا دراسة وصفية بأثر رجعي في قسم طب الأعصاب في المركز الاستشفائي - الحسن الثاني بفاس على مدى 15 شهراً، من مارس 2020 إلى مايو 2021، وتتعلق بجميع مرضى التصلب اللويحي الذين يخضعون للمراقبة بانتظام خلال هذه الفترة، وقد تم جمع البيانات في البداية عن طريق مكالمات هاتفية باستخدام استبيان موحد، ثم مراجعة الملفات من أجل استكمال ملف استغلال المعطيات.

النتائج:

استجاب 139 مريض بمرض التصلب العصبي اللويحي وذلك من بين 197 مريض تم الاتصال بهم، وقد تمكنا من تحديد 18 مريضا ظهرت عليهم أعراض قد تكون مرتبطة بعدوى كوفيد - 19، وتم تأكيد 10 حالات بينما 8 حالات كانت محتملة. يبلغ متوسط عمر المرضى 41,88 سنة (26 - 61 سنة)، مع غلبة واضحة للنساء (نسبة الجنس 1/9)، و كان مؤشر كتلة الجسم أعلى من الطبيعي (ع = 12, 66,66%).

كان الشكل السريري السائد هو شكل الانتكاس والرحيل، بمتوسط مدة المرض 92,38 شهرا (بين 2 و 192 شهرا)، ومتوسط درجة EDSS بمستوى 2,19 (0 - 6,5)، وقد كان 18 مريضا في خلفية العلاج، نصفهم كانوا على علاج مضاد لـ CD 20 . وفيما يتعلق بمظاهر كوفيد 19، فإن الحمى (ع = 12, 66,66%)، فقدان الشم والسعال (ع = 9, 50 %). هي الأعراض الأكثر شيوعا، وتم تشخيص انتكاس زائف عند مريض واحد.

طور معظم مرضانا شكلا خفيفا من عدوى كوفيد 19 (ع = 12, 66,66%)، وطور أحد المرضى شكلا معتدلا

(ع = 1، 5,55%)، وشكلا آخر غير مصحوب بأعراض (ع = 1)، بينما طور مريضان شكلا حادا (ع = 2، 11,11%) ومريضان شكلا حرجا (ع = 2، 11,11%) وقد تم نقل 4 مرضى إلى المستشفى، اثنان منهم دخلوا في العناية المركزة بينما توفي مريض واحد (ع = 1، 5,55%) ينتمي إلى مجموعة المرضى المؤكدين (ع = 1/10، 10%). . كانت الخصائص الأكثر شيوعا لدى المرضى الذين يعانون من شكل معتدل أو حاد أو حرج هي التقدم في السن والسمنة ووجود أمراض مصاحبة بما في ذلك مرض السكري، ويضاف إلى ذلك مدة مرض التصلب اللويحي والطبيعة التقدمية ودرجة EDSS > 6، والعلاج بمضاد CD20. وأخيرا يظل التأخر في إدارة رعاية المرضى هو العامل الرئيسي في سوء التشخيص المرتبط بعدوى كوفيد 19.

نقاش:

كانت خصائص عدوى كوفيد 19 لدى مرضى التصلب اللويحي في سلسلتنا مماثلة لتلك الموجودة في الأدبيات مع غلبة الأشكال الخفيفة والمتوسطة، بالإضافة إلى نتيجة إيجابية لدى 90% من المرضى، ومعدل إماتة يبلغ 10% تقريبا وفق سلسلة مختلفة. كانت العوامل الإنذارية الموجودة في المجموعات المختلفة هي العمر والسكري والسمنة وعوامل أخرى مرتبطة بمرض التصلب العصبي اللويحي مثل طول الوقت ودرجة EDSS وتطورها.

درست عدة سلاسل تأثير العلاجات المضادة لـ CD 20 على عدوى كوفيد 19، مما يدل على وجود ارتباط بين استخدام هذه العلاجات وخطر الاستشفاء والقبول في وحدة العناية المركزة.

استنتاج:

لا يتطور لدى معظم مرضى التصلب اللويحي المصابين بفيروس كوفيد 19 شكل حاد على الرغم من أنهم يخضعون للعلاج المثبط للمناعة. تبدو عوامل الخطورة التي نراها في مرضانا مشابهة إلى حد كبير لتلك الموجودة لدى عامة الناس. ومع ذلك يجب الاستمرار في تطبيق الإجراءات الاحترازية أثناء انتظار المناعة الجماعية بالتطعيم، واحترام التوصيات المتعلقة بالعلاجات الأساسية المختلفة دون تهاون.

ANNEXES

Annexe 1

Protocole thérapeutique national de prise en charge de la Covid-19 durant les premiers mois de la pandémie

ROYAUME DU MAROC

Ministère de la Santé



المملكة المغربية
+ⵓⵝⵎⵎⵓⵔⵉ | ⵎⵓⵏⵉⵙⵜⵉⵔⵉ
وزارة الصحة
+ⵓⵎⵎⵓⵔⵉ | +ⵏⵓⵙⵉⵔⵉ

Assurance Maladie Obligatoire

Protocole thérapeutique de prise en charge de la Covid-19

Préambule :

Vu le contexte de la pandémie et la situation d'urgence arrêté par l'état depuis mars 2020 conformément au Décret-Loi n° 292-20- 2 du 28 Rejeb 1441 (23 mars 2020) relatif aux dispositions particulières de l'état d'urgence sanitaire et les modalités de sa proclamation tel qu'il a été modifié ;

Vu les recommandations de la première réunion tenue le 1er septembre 2020 au siège de l'Autorité de Contrôle des Assurances et de la Prévoyance Sociale (ACAPS) pour arrêter les modalités de remboursements inhérents aux frais liés à la covid19 dans le cadre de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO) de base et mieux encadrer sa prise en charge ;

Vu les résultats du groupe de travail coordonné par l'ANAM constitué par le Ministère de la Santé, le Ministère de Travail et de l'insertion professionnelle, et les organismes gestionnaires : la Caisse Nationale de Sécurité Sociale (CNSS) et la Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale (CNOPS) ;

Vu la validation du Protocole thérapeutique de prise en charge de la Covid-19 par le comité national technique et scientifique de la grippe et des infections aiguës, présidé par Monsieur le Ministre de la Santé le 15 octobre 2020 ;

Ce protocole thérapeutique suivant constitue la base de la prise en charge de la Covid 19 dans le cadre de l'AMO :



I. Diagnostic (quel que soit la classification) :

- Consultation.
- Test PCR
- Tout test jugé fiable par le Ministère de la Santé (rattrapage de diagnostic, tests antigéniques rapides...).

- Azithromycine 500mg à J1, puis 250mg par jour de J2 à J7 ;
- HBPM à dose curative avec contrôle de l'anti facteur Xa ;
- Corticothérapie : Methyl-prednisolone 40 mg/jr ou équivalent pendant 10 jours au maximum ;
- Bi-antibiothérapie au cas par cas.

4.3 Hospitalisation en réanimation :

L'hospitalisation se fera selon cette séquence :

- Journée d'hospitalisation réanimation (**moyenne de 10j**)
- Journée d'hospitalisation en soins intensifs (**moyenne de 5 jours**)
- Journée d'hospitalisation normale (**moyenne de 3j**).

4.4 Bilan de suivi :

- D-dimère, ferritinémie, troponine (non systématique) (**chaque 3j**).
- Procalcitonine si suspicion de surinfection.
- NFS, CRP, transaminases, BNP ou NT-proBNP et écho-cœur (**1 seule fois**).
- Radiographie thoracique, echo thoracique, gaz du sang.
- ECG (**J3**) en fonction de l'évolution du patient.

- Chloroquine : 500 x 2/jour pendant 10 jours ou Sulfate d'Hydroxychloroquine 200mg x 3/jour pendant 10j.
- Azithromycine 500mg à J1, puis 250mg par jour de J2 à J7 ;
- Antibiothérapie si signe de surinfection bronchique ;
- Anticoagulants à doses préventives si alitement.

2.3 Hospitalisation normale :

- Journée d'hospitalisation (**Max 10 j sauf complications**).

2.4 Bilan de suivi :

- NFS, CRP, transaminases, D-dimère, kaliémie, fibrinogène, glycémie capillaire (refaire bilan sanguin à **J5** et **J9**, voire plus si complications).
- Un deuxième ECG à J3 et J6.



3. Cas Sévère

3.1 Bilan pré-thérapeutique :

- Bilan biologique : Urée, Créatinine, Clairance de la créatinine, Ionogramme, Protéines totales, bilirubine, NFS, CRP, transaminases, D-dimère, ferritinémie, Troponine, fibrinogène, procalcitonine, BNP ou NT-proBNP, gaz du sang.
- Echo-cœur.
- ECG à J0
- TDM thoracique (+/- injection si suspicion d'une embolie pulmonaire).

3.2 Traitement de 1^{ère} intention :

- Chloroquine : 500 x 2/jour pendant 10 jours ou Sulfate d'Hydroxychloroquine 200mg x 3/jour pendant 10j.
- Azithromycine 500mg à J1, puis 250mg par jour de J2 à J7 ;
- HBPM à dose curative avec contrôle de l'anti facteur Xa ;
- Corticothérapie : Methyl-prednisolone 40 mg/jr ou équivalent pendant 10 jours au maximum ;
- Bi-antibiothérapie au cas par cas.

3.3 Hospitalisation en unité de soins intensifs :

- Journée d'hospitalisation SI (**8j au-delà de cette durée, un dossier justificatif devrait être présenté**).
- Journée d'hospitalisation normale (**moyenne de 5j**).

3.4 Bilan de suivi :

- D-dimère, ferritinémie, troponine, fibrinogène, procalcitonine, ionogramme, urée, Créatinine (**chaque 3j**).
 - NFS, CRP, transaminases, (**1 seule fois**).
 - Un deuxième ECG à j3 et J6 (plus si l'état du patient le nécessite).

4. Cas critique

4.1 Bilan pré-thérapeutique :

- Bilan biologique : Urée, Créatinine, Clairance de la créatinine, Ionogramme, Protéines totales, bilirubine, NFS, CRP, transaminases, D-dimère, ferritinémie, Troponine, fibrinogène, procalcitonine, BNP ou NT-proBNP, gaz du sang.
- Echo-cœur.
- ECG à J0
- TDM thoracique (+/- injection si suspicion d'une embolie pulmonaire).

4.2 Traitement de 1^{ère} intention :

- Chloroquine : 500 x 2/jour pendant 10 jours ou Sulfate d'Hydroxychloroquine 200mg x 3/jour pendant 10j.



- Azithromycine 500mg à J1, puis 250mg par jour de J2 à J7 ;
- HBPM à dose curative avec contrôle de l'anti facteur Xa ;
- Corticothérapie : Methyl-prednisolone 40 mg/jr ou équivalent pendant 10 jours au maximum ;
- Bi-antibiothérapie au cas par cas.

4.3 Hospitalisation en réanimation :

L'hospitalisation se fera selon cette séquence :

- Journée d'hospitalisation réanimation (**moyenne de 10j**)
- Journée d'hospitalisation en soins intensifs (**moyenne de 5 jours**)
- Journée d'hospitalisation normale (**moyenne de 3j**).

4.4 Bilan de suivi :

- D-dimère, ferritinémie, troponine (non systématique) (**chaque 3j**).
- Procalcitonine si suspicion de surinfection.
- NFS, CRP, transaminases, BNP ou NT-proBNP et écho-cœur (**1 seule fois**).
- Radiographie thoracique, echo thoracique, gaz du sang.
- ECG (**J3**) en fonction de l'évolution du patient.

PROTOCOLE NATIONAL THERAPEUTIQUE COVID-19 (y compris pour la femme enceinte et allaitante)

Version 04 Août 2021

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	
EN AMBULATOIRE & EN MEDECINE DE VILLE : PATIENT STABLE NE NECESSITANT PAS D'OXYGENE ET EN DEHORS DE TOUTES COMPLICATIONS																						
ECG et bilan biologique non recommandés																						
HYDROXYCHLOROQUINE 200 mg x 2																						
AZITHROMYCINE 500 mg																						
AZITHROMYCINE 250 mg																						
VITAMINE C 1000 mg x 2																						
VITAMINE D 100.000 UI																						
ZINC 45 mg																						
ANTICOAGULANTS (Dose préventive)																						
SUIVI MEDICAL																						
EN MILIEU HOSPITALIER : SPO₂ < 92 % ; TROUBLES DE LA CONSCIENCE ; DÉCOMPENSATION D'UNE MALADIE CHRONIQUE ; DÉTRESSE VITALE																						
OXYGÈNE (L/min) si SpO ₂ < 92%		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	10	> 10									
CORTICOÏDES (Si besoin en O2 et/ou CRP ≥ 70 mg/L + surveillance glycémique)																						
ANTIBIOTIQUES																						
ANTICOAGULANTS (Dose préventive)																						
ANTICOAGULANTS (Dose curative)																						
TOCILIZUMAB (Orage cytokinique)																						

Le traitement des cas graves se fait au cas par cas selon le terrain et le degré de gravité clinique

Annexe 3

Score EDSS (Expanded Disability Status Scale)

0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2 ; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+ ; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Annexe 4

Formulaire de consentement oral (version française)

Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude menée au service de neurologie du CHU Hassan II concernant les patients suivis à l'hôpital du jour pour une sclérose en plaques.

L'objectif est d'analyser les différentes caractéristiques de l'infection à coronavirus 19 chez ces malades et de pouvoir souligner les facteurs pouvant entraîner une forme grave de cette infection.

Déroulement de la participation :

Après votre accord, votre participation se fera oralement suite à cet appel téléphonique, et consistera à répondre à des questions à propos de l'infection à coronavirus, les données de votre dossier médical pourront être utilisés afin de répondre à nos objectifs.

La durée de cet appel ne dépassera pas 10 minutes et votre déplacement au service ne sera pas nécessaire.

Toutes les données recueillies par le questionnaire et le dossier médical respecteront les règles de l'anonymat et le secret médical.

Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles.

Remerciements

Votre collaboration est précieuse pour nous permettre de réaliser cette étude et nous vous remercions d'y participer. Si vous refusez de participer à cette étude, votre prise en charge par l'équipe de neurologie ne sera pas impactée.

Consentement oral :

Obtenu (Accord)

Non obtenu (Refus)

استمارة الموافقة الشفوية (النسخة العربية)

عرض الدراسة:

أجريت هذه الدراسة في قسم الأعصاب في المركز الاستشفائي الحسن الثاني بفاس، وذلك على المرضى الذين يتم الإشراف عليهم في المستشفى النهاري لمرض التصلب اللويحي، بهدف تحليل الخصائص المختلفة لعدوى الفيروس التاجي 19 لدى هؤلاء المرضى، وكذا تسليط الضوء على العوامل التي يمكن أن تؤدي إلى شكل حاد من هذه العدوى.

إجراءات المشاركة:

بعد موافقتك، ستكون مشاركتك بعد هذه المكالمة الهاتفية شفوية، وستكون من الإجابة على الأسئلة حول عدوى فيروس كورونا، ويمكن استخدام البيانات من ملفك الطبي لتحقيق أهدافنا، ولن تتجاوز مدة هذه المكالمة 10 دقائق، ولن يكون مجيئك إلى المصحة ضرورية، ونود إخباركم بأن جميع البيانات التي يتم جمعها من خلال الاستبيان والملف الطبي ستحترم قواعد عدم الكشف عن الهوية والسرية الطبية، وندعوك لطرح أي أسئلة تراها مفيدة.

إن تعاونك لا يقدر بثمن بحيث سيمكننا من إجراء هذه الدراسة، لذا نشكركم جزيل الشكر على تفهمك وعلى المشاركة فيها، وإن رفض المشاركة لن يؤثر على علاجك من قبل فريق طب الأعصاب.

الموافقة الشفوية:

تم الحصول عليها (اتفاقية)

لم يتم الحصول عليها (مرفوضة).

Annexe 5

Questionnaire (version française)

1- Depuis le début de la pandémie COVID-19, avez-vous ressenti un des symptômes suivants ? :

**Manifestations générales :*

Fièvre : Oui Non

Asthénie : Oui Non

Céphalées : Oui Non

Courbature : Oui Non

Anosmie : Oui Non

Agueusie : Oui Non

**Manifestations respiratoires :*

Toux : Oui Non

Dyspnée : Oui Non

Détresse respiratoire : Oui Non

**Manifestations digestives :*

Vomissements : Oui Non

Diarrhée : Oui Non

Constipation : Oui Non

**Manifestations neurologiques :* Oui Non ; Si Oui laquelle :

Pseudo-poussée : Oui Non

**Manifestations cardio-vasculaires :* Oui Non ; Si Oui laquelle :

**Manifestations psychiatriques :* Oui Non ; Si Oui laquelle :

**Autres :*

2- Avez-vous déjà réalisé un test de diagnostic de la COVID-19 ? :

Oui

Non

Si Oui : Test PCR : Oui Non ; Date : _____ ; Résultat :

Sérologies : Oui Non ; Date : _____ ; Résultat :

TDM thoracique : Oui Non ; Date : ; Résultat :

3- En présence de symptômes en faveur de la COVID-19, avez-vous consulté ou contacté au service de neurologie de Fès ou une autre structure ? :

Service de neurologie : Oui Non

Autre : Oui Non

4- Avez-vous reçu un traitement devant ses symptômes ? :

Oui Non

Si Oui, lequel ? :

5- Au moment des symptômes, est ce que vous étiez vacciné ?

Oui Non

6- Si l'anamnèse infectieuse est positive, le patient est considéré comme :

Confirmé Possible

استبيان (النسخة العربية)

1- منذ بداية جائحة COVID-19 ، هل واجهت أيًا من الأعراض التالية ؟ :

* أحداث عامة:

- الحمى: نعم لا وهن او عياء: نعم لا
 صداع: نعم لا أو جاع: نعم لا
 فقدان حاسة الشم: نعم لا فقدان الطعم: نعم لا

* المظاهر التنفسية:

- السعال: نعم لا ضيق التنفس: نعم لا
 الضائقة التنفسية: نعم لا

* مظاهر الجهاز الهضمي:

- القيء: نعم لا الإسهال: نعم لا
 الإمساك: نعم لا

* المظاهر العصبية: نعم لا ؛ إذا كان الجواب نعم أي واحد :

الانتكاس الزائف: نعم لا

* أحداث القلب والأوعية الدموية: نعم لا ؛ إذا كان الجواب نعم أي واحد :

* المظاهر النفسية: نعم لا ؛ إذا كان الجواب نعم أي واحد :

*آخرون :

2- هل سبق لك إجراء اختبار تشخيصي لـ COVID-19؟ : نعم لا

إذا كانت الإجابة بنعم: اختبار PCR: نعم لا ؛ تاريخ: ؛ نتائج :

تحليلة الدم: نعم لا ؛ تاريخ: ؛ نتائج :

الماسح الضوئي للصدر (سكانير) نعم لا ؛ تاريخ: ؛ نتائج :

3- في ظل وجود أعراض لصالح COVID-19 ، هل استشرت أو اتصلتم بخدمة الأعصاب في فاس أو أي هيكل آخر؟ :

قسم المخ والأعصاب: نعم لا

غير ذلك: نعم لا

4- هل تلقيت علاجًا لأعراضك؟ : نعم لا

إذا كانت الإجابة بنعم: ما هو

5- في وقت ظهور الأعراض هل تم تطعيمك؟ نعم لا

6- إذا كان تاريخ العدوى موجبًا ، فيعتبر المريض: مؤكد ممكن

Annexe 6

Fiche d'exploitation

IDENTITE :

- Nom/ Prénom : - IP :
- Age : - Sexe : F M
- Couverture sociale : CNSS CNOPS RAMED Aucune Autres :
- Statut matrimonial : Marié(e) Célibataire Divorcé(e)
- Région : - Ville :
- Antécédents /Comorbidités :
- IMC :

PARTIE SEP :

- Forme : RR SP PP
- Durée d'évolution : Mois /Ans - Depuis :
- Date de la dernière poussée : ≤ 3 mois > 3 mois
- Date de dernier bolus par rapport à l'infection :jours
- Traitement de fond au moment de l'infection :
- Aucun
- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> LES INTERFERONS | <input type="checkbox"/> FINGOLIMOD |
| <input type="checkbox"/> NATALIZUMAB | <input type="checkbox"/> TERIFLUNOMIDE |
| <input type="checkbox"/> OCRELIZUMAB | <input type="checkbox"/> RITUXIMAB |
| <input type="checkbox"/> AZATHIOPRINE | <input type="checkbox"/> CYCLOPHOSPHAMIDES |
- Autres :

- Nombre de cures (applicable que pour les traitements en perfusion) :
- Date de la dernière perfusion /aux symptômes COVID-19 :
- Score EDSS (Expanded Disability Status Scale):

Partie COVID-19 :

I. Manifestations cliniques :

**Asymptomatique* : Oui Non

**Manifestations générales* :

Fièvre : Oui Non

Asthénie : Oui Non

Céphalées : Oui Non

Courbature : Oui Non

Anosmie : Oui Non

Agueusie : Oui Non

**Manifestations respiratoires* :

Toux : Oui Non

Dyspnée : Oui Non

Détresse respiratoire : Oui Non

**Manifestations digestives* :

Vomissements : Oui Non

Diarrhée : Oui Non

Constipation : Oui Non

**Manifestations neurologiques* : Oui Non ; Si Oui laquelle :

Pseudo-poussée : Oui Non

**Manifestations cardio-vasculaires* : Oui Non ; Si Oui laquelle :

**Manifestations psychiatriques* : Oui Non ; Si Oui laquelle :

**Autres* :

II. Diagnostic retenu sur :Test PCR : Oui Non ; Date :Sérologies : Oui Non ; Date :TDM thoracique : Oui Non ; Date :**III. Para-cliniques :****Radiologiques :*- TDM thoracique : Oui Non Atteinte pulmonaire : <25% 25-50% 50-75% >75%

Autres anomalies scannographiques :

- Autres :

**Biologiques :*

- NFS : Leucocytes : Lymphocytes :

- Fibrinogène : - D-Dimère :

- Gazométrie :

IV. PEC Thérapeutique :Suivi : Ambulatoire Service Covid Réanimation Covid

Intervalle symptômes-diagnostic :

Intervalle symptômes-PEC :

Traitement : Symptomatique : ; Si Oui :

Antibiothérapie : ; Si Oui :

Anticoagulation : ; Si Oui :

Assistance respiratoire : ; Si Oui :

Drogues vasoactives : ; Si Oui :

Autres :

Décision pour le traitement de fond de la SEP pendant l'infection COVID-19 :

- Maintien : Oui Non

Si non :

Arrêt

si oui durée d'arrêtjours

Report de la cure

si oui reporté dejours

- Décision prise par : Neurologue

Patient

Médecin service COVID

Réanimateur

Ne sais pas

V. Evolution :

Durée d'hospitalisation :

Evolution : guérison séquelles

Date de guérison de l'infection COVID :

Décès : Oui Non

Atteinte classées comme :

Asymptomatique

Légère

Modérée

Sévère

Critique

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Published online 2019:27.
2. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6
3. Ge H, Wang X, Yuan X, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(6):1011-1019. doi:10.1007/s10096-020-03874-z
4. communiqués. Accessed June 4, 2021. <https://www.sante.gov.ma/Pages/communiqu%C3%A9s.aspx?communiqueID=355>
5. Accueil. Accessed June 4, 2021. <https://www.sante.gov.ma/Pages/Communiqués.aspx?IDCom=360>
6. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Accessed June 7, 2021. <https://covid19.who.int>
7. Morocco: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. Accessed June 7, 2021. <https://covid19.who.int>
8. Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. Hobman TC, ed. *PLoS Pathog.* 2020;16(8):e1008762. doi:10.1371/journal.ppat.1008762
9. Sophie T. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Published online 2020:135.
10. Bach J-F, Berche P, Chatenoud L, Costagliola D, Valleron A-J. COVID-19: individual and herd immunity. *Comptes Rendus Biologies.* Published online March 4, 2021:1-12. doi:10.5802/crbiol.41

11. Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 and the Path to Immunity. *JAMA*. 2020;324(13):1279. doi:10.1001/jama.2020.16656
12. Kashongwe IM, Lepira F, Nani H, et al. Manifestations cliniques de l'infection à Coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19) Clinical characteristics of coronavirus infection disease (COVID-19). 2020;13 numéro 3:3685.
13. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. 2020;20(4):493-506. doi:10.1007/s10238-020-00648-x
14. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
15. Agarwal P, Ray S, Madan A, Tyson B. Neurological manifestations in 404 COVID-19 patients in Washington State. *J Neurol*. 2021;268(3):770-772. doi:10.1007/s00415-020-10087-z
16. Sellal F, Tazii R, Ahle G, Hautecloque G. Manifestations neurologiques dans la pandémie de COVID-19. *Pratique Neurologique - FMC*. 2020;11(3):147-151. doi:10.1016/j.praneu.2020.08.011
17. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020;296(2):E41-E45. doi:10.1148/radiol.2020200343
18. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061. doi:10.1001/jama.2020.1585
19. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40. doi:10.1148/radiol.2020200642

20. Info Coronavirus COVID-19 – Tester – Alerter – Protéger. Gouvernement.fr. Accessed August 18, 2021. <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/tests-et-depistage>
21. Elecsys® Anti-SARS-CoV-2. Diagnostics. Accessed August 18, 2021. <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-anti-sars-cov-2.html>
22. Définition de cas d'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19)_21012021. :2.
23. Clinical Spectrum. COVID-19 Treatment Guidelines. Accessed July 4, 2021. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
24. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(21):2165–2176. doi:10.1001/jama.2020.22240
25. Chen C-P, Lin Y-C, Chen T-C, et al. A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PLOS ONE*. 2020;15(12):e0242763. doi:10.1371/journal.pone.0242763
26. Perez J, Roustit M, Lepelley M, Revol B, Cracowski J-L, Khouri C. Reported Adverse Drug Reactions Associated With the Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic. *Ann Intern Med*. 2021;174(6):878–880. doi:10.7326/M20-7918
27. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 | NEJM. Accessed August 23, 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2019014>
28. Azithromycin, RECOVERY, and the power of large, simple trials | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/S0140-6736(21)00307-X

29. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet*. 2020;396(10256):959-967. doi:10.1016/S0140-6736(20)31862-6
30. Results — RECOVERY Trial. Accessed September 11, 2021. <https://www.recoverytrial.net/results>
31. Activités. Accessed September 27, 2021. <https://www.sante.gov.ma/Pages/activites.aspx?activiteID=336>
32. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(16):1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa2100433
33. Group RC, Horby PW, Pessoa-Amorim G, et al. *Tocilizumab in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): Preliminary Results of a Randomised, Controlled, Open-Label, Platform Trial.*; 2021:2021.02.11.21249258. doi:10.1101/2021.02.11.21249258
34. Fingolimod in COVID-19 – Full Text View – ClinicalTrials.gov. Accessed August 20, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280588>
35. Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. *CORIMUNO-ANA: Trial Evaluating Efficacy Of Anakinra In Patients With Covid-19 Infection, Nested In The CORIMUNO-19.* clinicaltrials.gov; 2021. Accessed August 19, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04341584>

36. Swedish Orphan Biovitrum. *A Phase 2/3, Randomized, Open-Label, Parallel Group, 3-Arm, Multicenter Study Investigating the Efficacy and Safety of Intravenous Administrations of Emapalumab, an Anti-Interferon Gamma (Anti-IFN γ) Monoclonal Antibody, and Anakinra, an Interleukin-1(IL-1) Receptor Antagonist, Versus Standard of Care, in Reducing Hyper-Inflammation and Respiratory Distress in Patients With SARS-CoV-2 Infection.* clinicaltrials.gov; 2020. Accessed August 19, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324021>
37. Tobore TO. Towards a comprehensive etiopathogenetic and pathophysiological theory of multiple sclerosis. *International Journal of Neuroscience.* 2020;130(3):279–300. doi:10.1080/00207454.2019.1677648
38. *La Sclérose en Plaques – Historique, épidémiologie et Pathogénie.* Elsevier; 2019. doi:10.1016/C2016-0-02500-7
39. Gouider R, Mrabet S, Sidhom Y, Kacem I, Lubetzki C, Papeix C. Spécificités de la sclérose en plaques chez les Maghrébins : rôle des facteurs environnementaux et génétiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 2020;204(4):421–427. doi:10.1016/j.banm.2019.09.003
40. Sospedra M, Martin R. IMMUNOLOGY OF MULTIPLE SCLEROSIS. *Annu Rev Immunol.* 2005;23(1):683–747. doi:10.1146/annurev.immunol.23.021704.115707
41. Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012;78(11):823–832. doi:10.1212/WNL.0b013e318249f6f0
42. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA.* 2021;325(8):765–779. doi:10.1001/jama.2020.26858

43. Laajouri S. Profil épidémiologique, clinique et évolutif de la sclérose en plaque, à propos de 70 cas. Published online May 26, 2014. Accessed July 1, 2021. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14389>
44. Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of multiple sclerosis: Impact of the 2017 McDonald criteria on clinical practice. *Neurology*. 2019;92(1):26–33. doi:10.1212/WNL.00000000000006583
45. Kwiatkowski A. Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique – FMC*. 2019;10(2):118–125. doi:10.1016/j.praneu.2019.02.010
46. *La sclérose en plaques: clinique et thérapeutique*. Elsevier Masson; 2017.
47. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–1444. doi:10.1212/WNL.33.11.1444
48. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14(1):58. doi:10.1186/1471-2377-14-58
49. Michel L. Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique – FMC*. 2016;7(2):159–165. doi:10.1016/j.praneu.2016.01.017
50. Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against $\alpha 4\beta 1$ integrin. *Nature*. 1992;356(6364):63–66. doi:10.1038/356063a0

51. Krumbholz M, Meinl I, Kumpfel T, Hohlfeld R, Meinl E. Natalizumab disproportionately increases circulating pre-B and B cells in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71(17):1350–1354. doi:10.1212/01.wnl.0000327671.91357.96
52. Berger JR, Brandstadter R, Bar-Or A. COVID-19 and MS disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(4):e761. doi:10.1212/NXI.0000000000000761
53. Chun J, Hartung H-P. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*. 2010;33(2):91–101. doi:10.1097/WNF.0b013e3181cbf825
54. PhD NW MD. *Efficacy of Fingolimod in the Treatment of New Coronavirus Pneumonia (COVID-19)*. clinicaltrials.gov; 2020. Accessed August 17, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280588>
55. Weber MS, Prod'homme T, Patarroyo JC, et al. B-cell activation influences T-cell polarization and outcome of anti-CD20 B-cell depletion in central nervous system autoimmunity: B Cells in CNS Autoimmunity. *Ann Neurol*. 2010;68(3):369–383. doi:10.1002/ana.22081
56. Zheng C, Kar I, Chen CK, et al. Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination. *CNS Drugs*. 2020;34(9):879–896. doi:10.1007/s40263-020-00756-y
57. Hamdy SM, Abdel-Naseer M, Shehata HS, et al. Managing Disease-Modifying Therapies and Breakthrough Activity in Multiple Sclerosis Patients During the COVID-19 Pandemic: Toward an Optimized Approach. *TCRM*. 2020;Volume 16:651–662. doi:10.2147/TCRM.S257714

58. Mantero V, Abate L, Basilico P, et al. COVID-19 in dimethyl fumarate-treated patients with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2021;268(6):2023–2025. doi:10.1007/s00415-020-10015-1
59. Timpani CA, Rybalka E. Calming the (Cytokine) Storm: Dimethyl Fumarate as a Therapeutic Candidate for COVID-19. *Pharmaceuticals.* 2021;14(1):15. doi:10.3390/ph14010015
60. Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarelli O. Treating multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder during the COVID-19 pandemic. *Neurology.* 2020;94(22):949–952. doi:10.1212/WNL.0000000000009507
61. Masson E. Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs dans les maladies inflammatoires et auto-immunes. EM-Consulte. Accessed September 8, 2021. <https://www.em-consulte.com/article/1236692/traitements-immunomodulateurs-et-immunosuppresseur>
62. Gauthier SA, Weiner HL. Cyclophosphamide therapy for MS. *Int MS J.* 2005;12(2):52–58.
63. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology.* 2004;63(12 suppl 6):S15–S18. doi:10.1212/WNL.63.12_suppl_6.S15
64. Maroc: le roi Mohamed VI reçoit une injection du vaccin anti-covid. Accessed September 9, 2021. <https://www.aa.com.tr/fr/afrique/maroc-le-roi-mohamed-vi-recoit-une-injection-du-vaccin-anti-covid/2126622>
65. Bounani A. Vaccins anti-Covid-19 : le Maroc prend le taureau par les cornes. Le Point. Published February 28, 2021. Accessed September 9, 2021. https://www.lepoint.fr/afrique/vaccins-anti-covid-19-le-maroc-prend-le-taureau-par-les-cornes-28-02-2021-2415787_3826.php

66. Covid-19: Le Maroc lance une campagne de vaccination jeudi. Accessed September 9, 2021. <https://www.aa.com.tr/fr/monde/covid-19-le-maroc-lance-une-campagne-de-vaccination-jeudi-/2125419>
67. Les différents types de vaccins contre la COVID-19. Accessed September 9, 2021. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
68. Quels sont les différents types de vaccins contre la COVID-19 et comment fonctionnent-ils? Accessed September 9, 2021. <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/FAQ/Repondre-aux-questions-sur-la-vaccination-COVID/Quels-sont-les-differents-types-de-vaccins-contre-la-COVID-19-et-comment-fonctionnent-ils>
69. Lebrun C, Vukusic S, Abadie V, et al. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Revue Neurologique*. 2019;175(6):341–357. doi:10.1016/j.neurol.2019.04.001
70. Recommandations SEP/NMOSD et vaccins anti-COVID19 – sfsep.org. Accessed September 9, 2021. <https://sfsep.org/recommandations-sep-nmosd-et-vaccins-anti-covid19/>
71. Wijnands JM, Kingwell E, Zhu F, et al. Infection-related health care utilization among people with and without multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017;23(11):1506–1516. doi:10.1177/1352458516681198
72. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung H-P, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(4):217–233. doi:10.1038/nrneurol.2016.21

73. Biogen Announces Results from Phase 3b NOVA Study Evaluating Every Six-Week Dosing with Natalizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis | Biogen. Accessed August 25, 2021. <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-announces-results-phase-3b-nova-study-evaluating-every>
74. Morocco COVID: 896,913 Cases and 13,370 Deaths – Worldometer. Accessed September 10, 2021. <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/morocco/>
75. Sormani MP. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2020;19(6):481–482. doi:10.1016/S1474-4422(20)30147-2
76. Barzegar M, Mirmosayyeb O, Ghajarzadeh M, et al. Characteristics of COVID-19 disease in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;45:102276. doi:10.1016/j.msard.2020.102276
77. Loonstra FC, Hoitsma E, van Kempen ZL, Killestein J, Mostert JP. COVID-19 in multiple sclerosis: The Dutch experience. *Mult Scler*. 2020;26(10):1256–1260. doi:10.1177/1352458520942198
78. Chaudhry F, Bulka H, Rathnam AS, et al. COVID-19 in multiple sclerosis patients and risk factors for severe infection. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;418:117147. doi:10.1016/j.jns.2020.117147
79. Kataria S, Tandon M, Melnic V, Sriwastava S. A case series and literature review of multiple sclerosis and COVID-19: Clinical characteristics, outcomes and a brief review of immunotherapies. *eNeurologicalSci*. 2020;21:100287. doi:10.1016/j.ensci.2020.100287

80. Willis MD, Robertson NP. Multiple sclerosis and the risk of infection: considerations in the threat of the novel coronavirus, COVID-19/SARS-CoV-2. *J Neurol.* 2020;267(5):1567–1569. doi:10.1007/s00415-020-09822-3
81. Fernandes PM, O'Neill M, Kearns PKA, et al. Impact of the first COVID-19 pandemic wave on the Scottish Multiple Sclerosis Register population. Published online November 25, 2020. doi:10.12688/wellcomeopenres.16349.1
82. REDONE.br – Neuroimmunology Brazilian Study Group Focused on COVID-19 and MS. Incidence and clinical outcome of Coronavirus disease 2019 in a cohort of 11,560 Brazilian patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* Published online February 2, 2021:1352458520978354. doi:10.1177/1352458520978354
83. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, et al. Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2021;89(4):780–789. doi:10.1002/ana.26028
84. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1079. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2581
85. Zabalza A, Cárdenas-Robledo S, Tagliani P, et al. COVID-19 in multiple sclerosis patients: susceptibility, severity risk factors and serological response. *Eur J Neurol.* Published online December 19, 2020. doi:10.1111/ene.14690
86. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. doi:10.1136/bmj.m1966
87. Osman M, Safer M, Hechaichi A, et al. FACTEURS PREDICTIFS DE MORTALITE LIEE AU COVID-19 : REVUE DE LA LITTERATURE. :3.

88. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934–943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
89. COVID-19 in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder patients in Latin America: COVID-19 in MS and NMOSD patients in LATAM. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;51:102886. doi:10.1016/j.msard.2021.102886
90. Giovannoni G, Hawkes C, Lechner-Scott J, Levy M, Waubant E, Gold J. The COVID-19 pandemic and the use of MS disease-modifying therapies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;39:102073. doi:10.1016/j.msard.2020.102073
91. Reder AT, Centonze D, Naylor ML, et al. COVID-19 in Patients with Multiple Sclerosis: Associations with Disease-Modifying Therapies. *CNS Drugs*. 2021;35(3):317–330. doi:10.1007/s40263-021-00804-1
92. Barzegar M, Mirmosayyeb O, Nehzat N, et al. COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurology – Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020;7(4). doi:10.1212/NXI.0000000000000753
93. Aguirre C, Meca-Lallana V, Barrios-Blandino A, del Río B, Vivancos J. Covid-19 in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab: May the blockade of integrins have a protective role? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;44:102250. doi:10.1016/j.msard.2020.102250
94. Ghajarzadeh M, Bonavita S. Are patients with multiple sclerosis (MS) at higher risk of COVID-19 infection? *Neurol Sci*. 2020;41(9):2315–2316. doi:10.1007/s10072-020-04570-8

95. Montero-Escribano P, Matías-Guiu J, Gómez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Pytel V, Matias-Guiu JA. Anti-CD20 and COVID-19 in multiple sclerosis and related disorders: A case series of 60 patients from Madrid, Spain. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020;42:102185. doi:10.1016/j.msard.2020.102185
96. Simpson-Yap S, Brouwer ED, Kalincik T, et al. *Associations of DMT Therapies with COVID-19 Severity in Multiple Sclerosis.*; 2021:2021.02.08.21251316. doi:10.1101/2021.02.08.21251316
97. Langer-Gould A, Smith JB, Li BH, KPSC MS Specialist Group. Multiple sclerosis, rituximab, and COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(4):938-943. doi:10.1002/acn3.51342
98. Patel NJ, D'Silva KM, Hsu TY-T, et al. COVID-19 Outcomes Among Users of CD20 Inhibitors for Immune-Mediated Diseases: A Comparative Cohort Study. *medRxiv*. Published online August 9, 2021:2021.08.05.21261643. doi:10.1101/2021.08.05.21261643
99. Dersch R, Wehrum T, Fähndrich S, Engelhardt M, Rauer S, Berger B. COVID-19 pneumonia in a multiple sclerosis patient with severe lymphopenia due to recent cladribine treatment. *Mult Scler*. 2020;26(10):1264-1266. doi:10.1177/1352458520943783
100. De Angelis M, Petracca M, Lanzillo R, Brescia Morra V, Moccia M. Mild or no COVID-19 symptoms in cladribine-treated multiple sclerosis: Two cases and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102452. doi:10.1016/j.msard.2020.102452
101. Preziosa P, Rocca MA, Nozzolillo A, Moiola L, Filippi M. COVID-19 in cladribine-treated relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a monocentric experience. *J Neurol*. 2021;268(8):2697-2699. doi:10.1007/s00415-020-10309-4

102. Haham N, Vaknin-Dembinsky A. COVID-19 in Cladribine-treated patient with multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2021;359:577690. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577690
103. Jack D, Damian D, Nolting A, Galazka A. Outcomes of COVID-19 in people with multiple sclerosis treated with cladribine tablets: an update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;51:102996. doi:10.1016/j.msard.2021.102996



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+05244011 +0151151 8 +060X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/271

سنة 2021

عدوى كوفيد-19 عند مرضى التصلب اللوحي

تجربة قسم علم الأمراض العصبية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس

(بصد 18 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/10/07

من طرف

السيدة أميمة يزمي إدريسي

المزداة في 1994/07/13 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

عدوى كوفيد-19 - التصلب اللويحي - فيروس SARS-CoV-2 - الاستراتيجيات - الخصائص - التكهون

اللجنة

الرئيس والمشرف	السيد محمد فوزي بلحسن
	أستاذ في علم الأمراض العصبية
الأعضاء	السيد تاشفوتي نبيل
	أستاذ في علم الأوبئة السريري
	السيدة الميداوي عواطف
	أستاذة في علم الأمراض العصبية
	السيدة نعيمة شطو
	أستاذة مبرزة في علم الأمراض العصبية
عضوة مشاركة	السيدة سهام بوشال
	أستاذة مساعدة في علم الأمراض العصبية