



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 255/16

LE PARCOURS DE SOINS DES PATIENTS ATTEINTS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

THÈSE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/12/2016

PAR

Mlle. MELIANI KAOUTAR
Née le 15/05/1991 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Sclérose en plaques – délai diagnostique – délai de consultation –
réseau multidisciplinaire – parcours de soins

JURY

M. FARIH MOULAY HASSAN.....	PRESIDENT
Professeur d'Urologie	
M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI	RAPPORTEUR
Professeur de Neurologie	
M. ROUIMI ABDELHADI.....	} JUGES
Professeur de Neurologie	
M. TACHFOUTI NABIL.....	
Professeur agrégé d'épidémiologie clinique	

LISTE DES ABRÉVIATIONS:

- AMO** : Assurance médicale obligatoire.
- CMIM** : Caisse mutualiste interprofessionnelle marocaine.
- CMSS** : Caisse mutuelle de sécurité sociale.
- CNOPS** : Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale.
- CNSS** : Caisse Nationale de Sécurité Sociale.
- ECBU** : Examen cytologique bactérien urinaire.
- EDMUS** : European Database for Multiple Sclerosis.
- EDSS** : Expanded Disability Status Scale
- HDJ** : Hôpital du jour.
- HIV** : Human immunodeficiency virus.
- HOSIX** : Système d'information Clinique hospitalier.
- IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- NFS** : Numération formule sanguine
- NORB** : Névrite optique rétrobulbaire.
- PEC** : Prise en charge.
- RAMED** : Régime d'Assistance Médicale.
- SAHAM** : Assurance médicale obligatoire.
- SNC** : Système nerveux central
- TC** : Tronc cérébral.
- TPHA** : Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay.
- VDRL** : Venereal Disease Research Laboratory.

Liste de figures:

Figure 1 : Répartition des patients selon leur âge.

Figure 2 : Répartition des cas selon l'origine.

Figure 3 : Répartition des cas selon le statut matrimonial.

Figure 4 : Répartition des cas selon la couverture sociale.

Figure 5 : Répartition des cas selon l'activité.

Figure 6 : Répartition des cas selon le niveau d'éducation.

Figure 7: La forme clinique de la maladie au moment du diagnostic.

Figure 8 : La saison de l'installation de la symptomatologie.

Figure 9 : Délai de consultation d'un premier médecin

Figure 10 : Le délai du premier contact neurologue.

Figure 11 : Délai de consultation de l'hôpital du jour.

Figure 12 : Répartition selon lieu du diagnostic

Figure 13: Répartition des patients selon celui qui a annoncé le diagnostic

Figure 14: Répartition des patients selon leur connaissance des réunions SEP.

Figure 15 : Répartition des patients selon le taux de la Vitamine D.

Figure 16 : L'examen clinique à l'admission à l'hôpital du jour.

Figure 17: % des formes cliniques de la SEP au moment de l'étude.

Figure 18: Répartition des patients selon les années d'évolution de la SEP.

Figure 19 : Répartition des patients selon leurs traitements de fond.

Figure 20 : Répartition des patients sous RAMED selon leurs traitements de fond.

Figure 21 : Répartition des patients sous AMO selon leurs traitements de fond.

Figure 22 : Répartition des patients selon leurs traitements symptomatiques.

Figure 23 : Distribution géographique des principales cohortes de malades atteints de la SEP et enregistrés au format EDMUS en France.

Figure 24 : Les coûts engendrés par la SEP chez un patient en une année (2007).

Figure 25 : Différentes formes d'évolution de la sclérose en plaques.

Figure 26 : L'organisation des soins chez le patient SEP (Exemple de l'hôpital de Paris).

Figure 27 : Parcours de soins d'un malade SEP accueilli à la clinique bourguignonne de la SEP.

Figure 28 : Réseau multidisciplinaire d'un patient SEP.

Figure 29: Échelle d'évaluation du handicap (EDSS)

Figure 30 : Stratégie thérapeutique de la SEP.

Liste de tableaux :

Tableau 1 : Répartition générale selon l'âge.

Tableau 2 : Répartition générale selon l'âge et le sexe.

Tableau 3 : Caractéristiques générales de l'échantillon.

Tableau 4: Répartition des % selon les signes physiques.

Tableau 5 : Répartition des patients selon l'examen clinique.

Tableau 6 : Répartition des patients selon leur score EDSS à l'admission.

Tableau 7: Répartition des patients sous autres couvertures sociaux selon leurs traitements.

Tableau 8 : Répartition des patients selon leurs traitements symptomatiques.

Tableau 9 : Comparaison de l'âge moyen au moment du diagnostic avec les données de littérature.

Tableau 10 : Comparaison de sex-ratio au Maroc.

Tableau 11 : Signes inauguraux de la sclérose en plaques.

Tableau 12 : Répartition des atteintes présentes dans la sclérose en plaques.

Tableau 13 : Annonce diagnostic de la sclérose en plaques.

SOMMAIRE

Introduction	11
Patients et méthodes	14
I. Type de l'étude	15
II. Critères d'inclusion	15
III. Critères d'exclusion	16
IV. Recueil de données	16
A. Matériels de l'étude.....	16
1. Lieu et période de recueil de données.	16
2. Les questionnaires.....	16
B. Construction de base de données :	17
1. Le codage des variables.	17
2. La création de base de données.	17
C. Analyses	17
1. les objectifs	17
2. Analyses.....	18
Analyses descriptives et comparatives.....	18
D. Méthodes d'analyse	19
Résultats	20
Analyse descriptive	20
A. L'épidémiologie	20
1. Age au diagnostic.....	20
2. Le sexe	21
3. L'origine	22
4. Le statut matrimonial	23

5 .La couverture sociale	24
6. La situation	25
6.1. L'activité	26
6.2. L'habitat.....	26
7. L'éducation	26
B. Les antécédents	27
1. Les antécédents personnels.....	27
2. Les antécédents familiaux	28
C. La symptomatologie	29
1. La forme clinique de la maladie au moment du diagnostic.....	29
2. Les signes physiques débutant la maladie.....	30
3. Le début de la symptomatologie.....	30
D. Le parcours de soins de nos patients.....	31
1. Premier contact.	32
2. Délai d'un premier neurologue	32
3. Délai de consultation de l'hôpital du jour.	33
4. Le parcours de soin de la population à l'étude.	35
4.1 Consultation ophtalmologue :	36
4.2 Consultation neurochirurgien :.....	37
4.3 Consultation neurologue :.....	38
4.4 Consultation autres praticiens (généralistes ou autres spécialistes) :.....	39
Conclusion	40
5. Répartition des patients selon lieu de diagnostic.....	41
6. Organisation au niveau de l'hôpital du jour.....	42

6.1 Annonce diagnostic	42
6.2 Le suivi à l'hôpital du jour	43
6.3 L'hospitalisation	44
6.4. Connaissance d'info-sep et les réunions SEP :	44
1. Info-SEP.....	44
2. Réunion-SEP	45
7. Prise en charge globale.....	46
7.1_Diagnostic positif.	47
7.2 Dosage de la vitamine D.	46
7.3 L'examen clinique a l'admission	47
7.4. Score EDSS.....	49
7.5 Forme clinique au moment de l'étude	50
7.6 Les années d'évolutions	51
7.7 L'IRM de contrôle.....	51
7.8 La prise en charge thérapeutique.	52
a. Traitement de poussées.	52
b. Traitements de fond.....	52
c. Traitement symptomatique.....	55
Discussion	57
I. L'épidémiologie.....	58
1. Age au diagnostic.....	60
2. Le sexe	61
3. Le statut matrimonial	61
4. La situation	61

4.1 L'activité	62
4.2 L'habitat.....	63
II. Les antécédents.....	65
1. Les antécédents personnels.....	65
2. Les antécédents familiaux	65
III. La symptomatologie	66
1. La forme clinique de la maladie au moment du diagnostic.....	66
2. Les signes physiques au début et à la phase d'état.	69
3. La saison du début de la sclérose en plaque.	76
IV. Le parcours de soins de nos patients	77
1. Le parcours de soins de nos patients	77
2. Organisation au niveau de l'hôpital du jour.....	80
2.1 Annonce diagnostic	80
2.2 Le suivi à l'hôpital du jour	83
2.3 L'hospitalisation	98
V. Prise en charge globale.....	99
1 Dosage de la vitamine D.	99
2 L'IRM de contrôle.	100
3 La prise en charge thérapeutique.....	101
A. Traitement de poussées.....	105
B. Traitements de fond.....	105
C. Traitement symptomatique.	113
Conclusion	117
Annexes	120

Résumés.....	127
Bibliographie	139

INTRODUCTION

La Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique, inflammatoire et démyélinisante du Système Nerveux Central (SNC), c'est-à-dire affectant le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques, et impliquant les lymphocytes T et B.

L'atteinte inflammatoire de la myéline ou des oligodendrocytes par les lymphocytes provoque une démyélinisation localisée, appelée "plaque" ou "lésion. Bien que l'origine exacte de la maladie demeure à l'heure actuelle encore inconnue, la principale hypothèse étayée par de nombreuses études évoque une réponse inflammatoire incontrôlée dirigée contre les protéines composant la myéline. La myéline forme autour des axones une gaine protectrice essentielle au passage rapide de l'influx nerveux. Lors de l'attaque inflammatoire observée dans les lésions de sclérose en plaques, cette gaine est détruite. La myéline peut être resynthétisée grâce aux oligodendrocytes, cellules myélinisantes du SNC, on parle alors de démyélinisation spontanée. Dans ce cas, il y a réapparition d'un courant saltatoire sans altération des axones.

Cependant, ce processus spontané de remyélinisation est absent chez certains patients et diminue au cours de la maladie, les axones démyélinisés dégénèrent alors et un handicap irréversible s'installe et progresse.

Dans le monde, le nombre de personnes atteintes est estimé entre 2 et 2,5 millions. Il s'agit de la première cause de handicap moteur non traumatique de l'adulte jeune. (1)

L'âge de début de la maladie se situe en moyenne aux alentours de 30 ans, avec des extrêmes allant du jeune adolescent à l'âge adulte (2).

Bien que la maladie puisse conduire à des handicaps sévères, la SEP n'est pas une maladie mortelle, l'espérance de vie des patients étant comparable à celle de la population générale.

La SEP touchant les adultes jeunes socialement et économiquement actifs, les impacts socio-économiques de la maladie sont importants. Une étude récente (2005) a estimé le coût de prise en charge des patients SEP par la société à environ 12,5 milliards d'euros en Europe (3). Cette estimation prend en compte les coûts directs médicaux (traitements, hospitalisations...) et non-médicaux (aménagement du logement, de la voiture...), ainsi que les coûts indirects dus à la perte de productivité des patients (diminution précoce des capacités de travail, mise en invalidité ou départ anticipé à la retraite) et de son entourage.

La forte prévalence de la SEP, son impact socio-économique et l'absence de traitement curatif font de cette maladie un enjeu majeur de santé publique pour les années à venir.

La notion de maladie complexe et de prédisposition génétique est aujourd'hui largement admise en ce qui concerne la sclérose en plaques. Cependant, malgré une recherche active portée par de nombreuses équipes à travers le monde, l'identification des facteurs génétiques de prédisposition à la SEP n'a été que très récemment productive.

Les objectifs de notre étude sont :

- D'identifier le parcours de soins des patients avant d'atteindre notre unité de soins : l'hôpital du jour du service de neurologie du CHU Hassan II de Fès.
- Décrire l'organisation des soins offerts au sein de l'hôpital du jour afin d'améliorer la prise en charge qualitative de nos patients.

PATIENTS ET MÉTHODES

I. Type de l'étude

Nous avons analysé transversalement tous les dossiers classés « SEP » dans les registres de l'hôpital du jour du service de neurologie de CHU HASSAN II de Fès, aidés par un interrogatoire (fiche d'exploitation) colligés depuis 2000 jusqu'au 2015 soit une période de 15 ans. Seuls ont été retenus les dossiers répondant à nos critères d'inclusion.

II. Critères d'inclusion

Après l'analyse de tous les dossiers classés « SEP » dans les registres d'hospitalisation, nous avons retenu uniquement les patients dont le diagnostic et le suivi a été fait au sein du service. Cela inclut tous les patients dont le diagnostic correspondait aux critères diagnostiques cliniques et paracliniques de McDonald(2001). (Annexe 2)

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

III. Critères d'exclusion

- 1- Dossiers incomplets (Pas d'IRM).
- 2- Patients ne répondant pas aux critères de Mc Donald révisés 2010.

IV. Recueil de données

A. Matériels de l'étude

1. Lieu et période de recueil de données :

Le travail a été réalisé en deux parties :

- Un interrogatoire face à face, avec le patient, que j'ai réalisé en une quinzaine de minutes.
- un recueil de données, anthropométriques et biologiques que j'ai cherchées à partir du dossier médical dans l'archive du service, et du logiciel HOSIX (dossiers informatisés) à l'hôpital du jour au sein du service de neurologie du CHU Hassan II entre le mois décembre 2015 et le mois de mars 2016.

Tout patient atteint de la SEP répondant aux critères d'inclusion était sélectionné.

2. Les questionnaires :

Notre fiche d'exploitation était sous forme de 3 questionnaires. (Annexe 1)

- La première partie à propos des données sociodémographique (âge, sexe, origine, profession et niveau d'éducation, couverture sociale) l'identification et les antécédents du patient. L'installation de la symptomatologie décrite selon la base de données EDMUS.
- La 2ème partie décrit le parcours du patient avant et après le diagnostic de la pathologie avant d'atteindre l'unité de soins l'hôpital du jour. Elle décrit aussi

bien des données cliniques, et paracliniques recherchées au niveau des dossiers médicaux dans l'archive ou sur HOSIX.

- La 3ème partie décrit le parcours du patient après l'admission à l'hôpital du jour.

B. Construction de base de données :

1. Le codage des variables :

Au total, le questionnaire avait des réponses préétablis qu'on avait codées en variable numérique.

2. La création de base de données

L'ensemble des variables a été saisi dans une base EXCEL.

C. Analyse :

La base de données a été incorporée dans le logiciel SPSS version 20.

1. Les objectifs :

Les objectifs de ce travail étaient d'une part d'identifier le parcours de soins des patients atteints de la SEP dans une population jeune à l'hôpital du jour du service de neurologie dans la région de Fès, et d'autre part d'apprécier la qualité des soins offerte et décrire son organisation à ce niveau là, tout ceci afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'une SEP.

2. Analyse:

Analyse descriptive et comparative :

Nous avons en premier lieu procédé à l'analyse descriptive des variables d'intérêt. Notre analyse a porté sur notre description des patients inclus dans l'étude, des caractéristiques de l'examen clinique des patients, de la qualité des soins offerts aux patients inclus dans cette étude et une analyse comparative en second lieu.

D. Méthodes d'analyses :

L'analyse statistique a été faite par le laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique à la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès sous la direction du docteur Abdoul Salam DIARRA. L'étude statistique est effectuée par le logiciel IBM SPSS statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences).

Les variables qualitatives ont été décrites en effectif et pourcentage. Les variables quantitatives de distribution symétrique ont été décrites en moyenne \pm écart type et les variables de distribution asymétrique en médiane et interquartiles.

Les tableaux et les graphiques ont été réalisés par Excel 2010. Il est nécessaire de noter que les résultats obtenus exprimés en pourcentage sont des pourcentages valides, c'est-à-dire après élimination des données manquantes.

RÉSULTATS

Analyse descriptive :

A .L'épidémiologie

La population de l'étude :

1.Age du diagnostic

L'âge moyen du diagnostic est 33,19 +/- 11,13 avec des extrêmes allant de 57 à 13 ans (un cas suivi en pédiatrie récemment transféré au service de neurologie).

Tableau 1: Répartition générale selon l'âge.

	(n)	Min	Max	Moy	Écart-type
Age à l'étude	100	19	67	38,17	11,497
Age au diagnostic	100	13,0	57,0	33,190	11,1343

Tableau 2: Répartition générale selon l'âge et le sexe

Sexe	Moy	N	Écart-type
Masc.	38,07	30	12,230
Fém.	38,21	70	11,260
Total	38,17	100	11,497

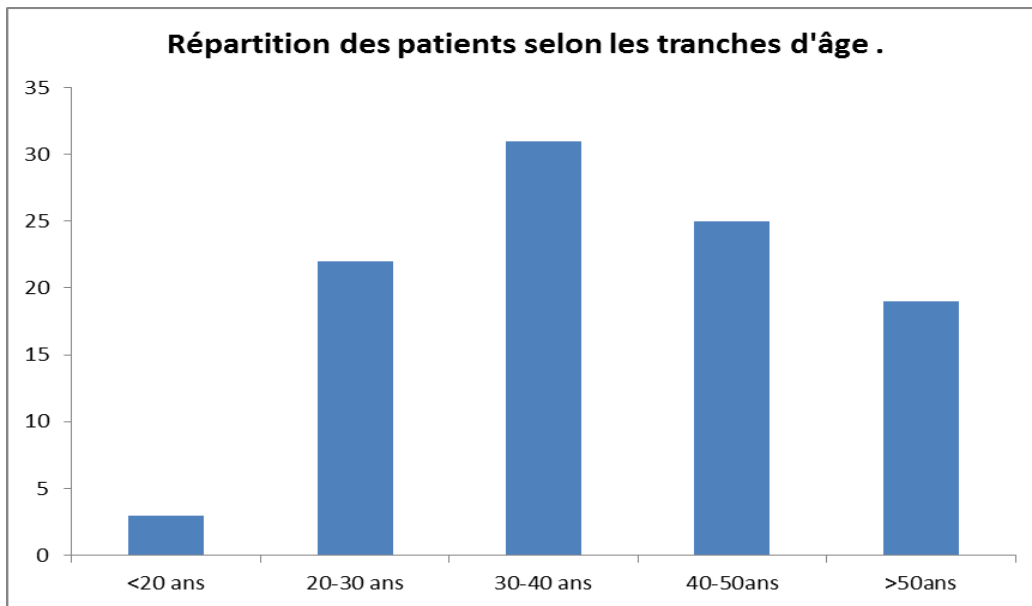


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Dans notre série: on a 3 patients âgés de 19 ans.

32 personnes sont âgées entre 30 et 40 ans.

Parmi nos patients âgés au delà de 50 ans, une personne est âgée à 67 ans comme âge maximal.

2.2- Répartition selon le sexe :

L'analyse des résultats a montré une nette prédominance féminine.

L'échantillon regroupait 100 personnes, 70 femmes soit 70% et 30 hommes soit 30%.

Tableau 3: Caractéristiques générales de l'échantillon.

Sexe	Moyenne	(n)	Écart-type
Masculin	33,500	30	11,9446
Féminin	33,057	70	10,8560
Total	33,190	100	11,1343

Le sexe -ratio femme/homme était: 2,33.

3. Répartition des cas selon l'origine :

51 personnes sont originaires et habitants à Fès.

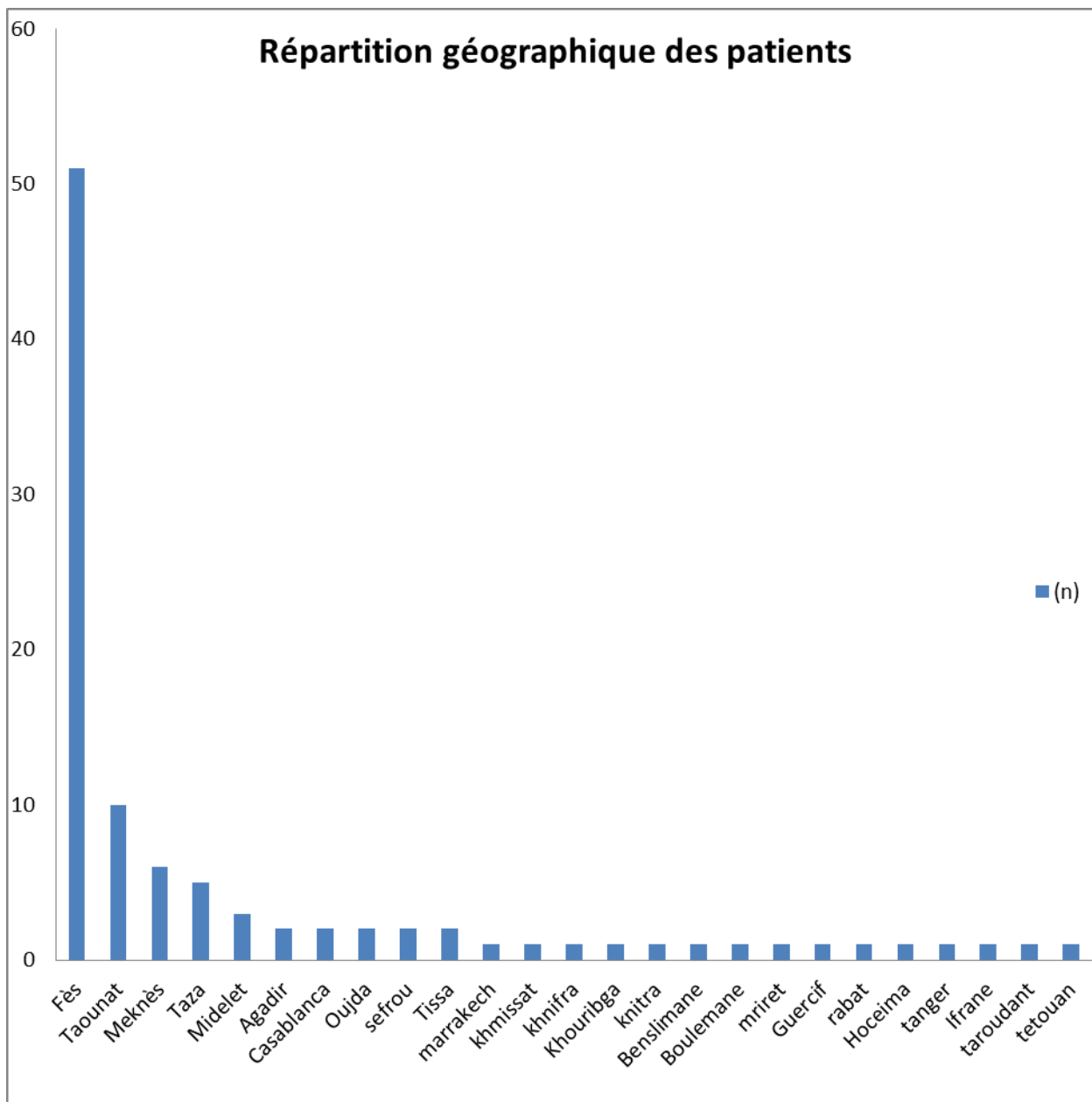


Figure 2 : Répartition des cas selon leur origine

4. Répartition selon le statut matrimonial :

Dans notre série de 100 patients, 45 patients étaient célibataires, 42 étaient mariés, 4 sont veufs et 9 divorcés dont 6 ont divorcé après l'évolution de la maladie.

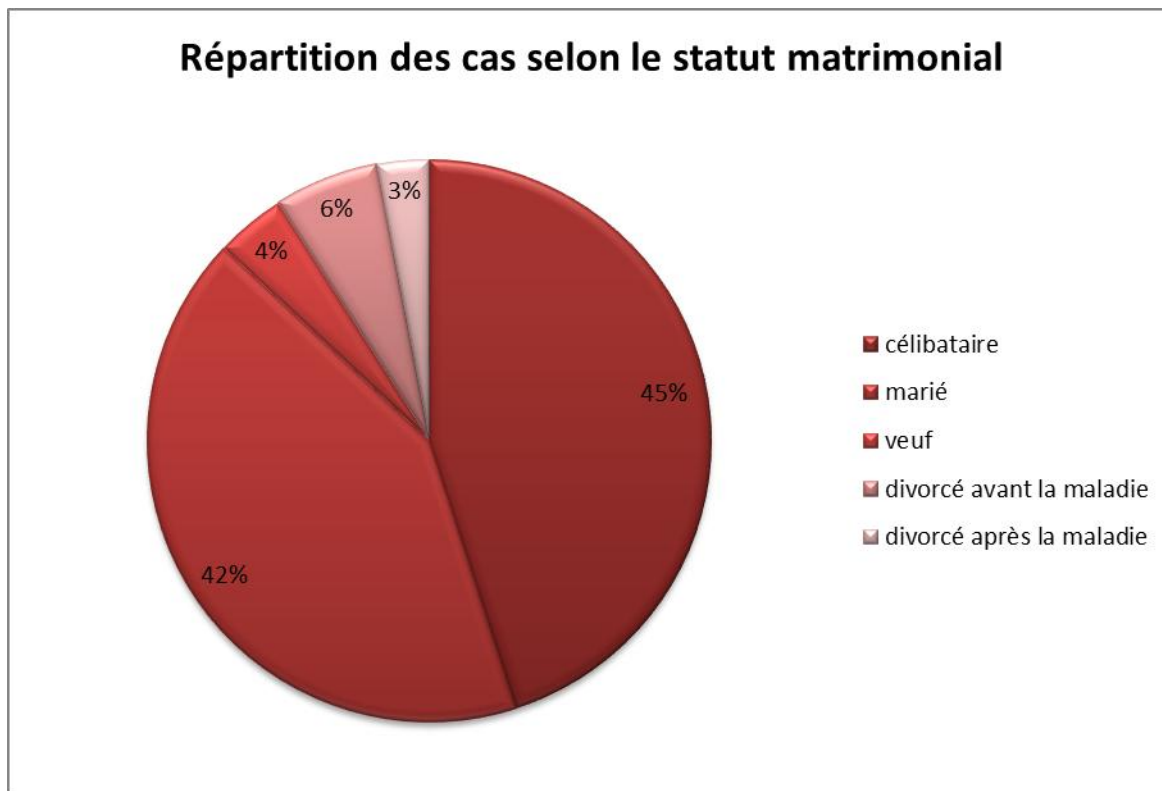


Figure 3: Répartition des cas selon le statut matrimonial

5. Répartition des cas selon la couverture sociale :

- 57 de nos patients bénéficiaient du système de RAMED*.
- 35% étaient adhérents à l'AMO* (26: CNOPS*, 9: CNSS*).
- 5% bénéficiaient d'autres couvertures: 1 CMIM*, 1 SAHAM*, 1 militaire, 1 CMSS*, 1 couverture sociale des avocats.
- 3% n'avaient aucune couverture sociale.

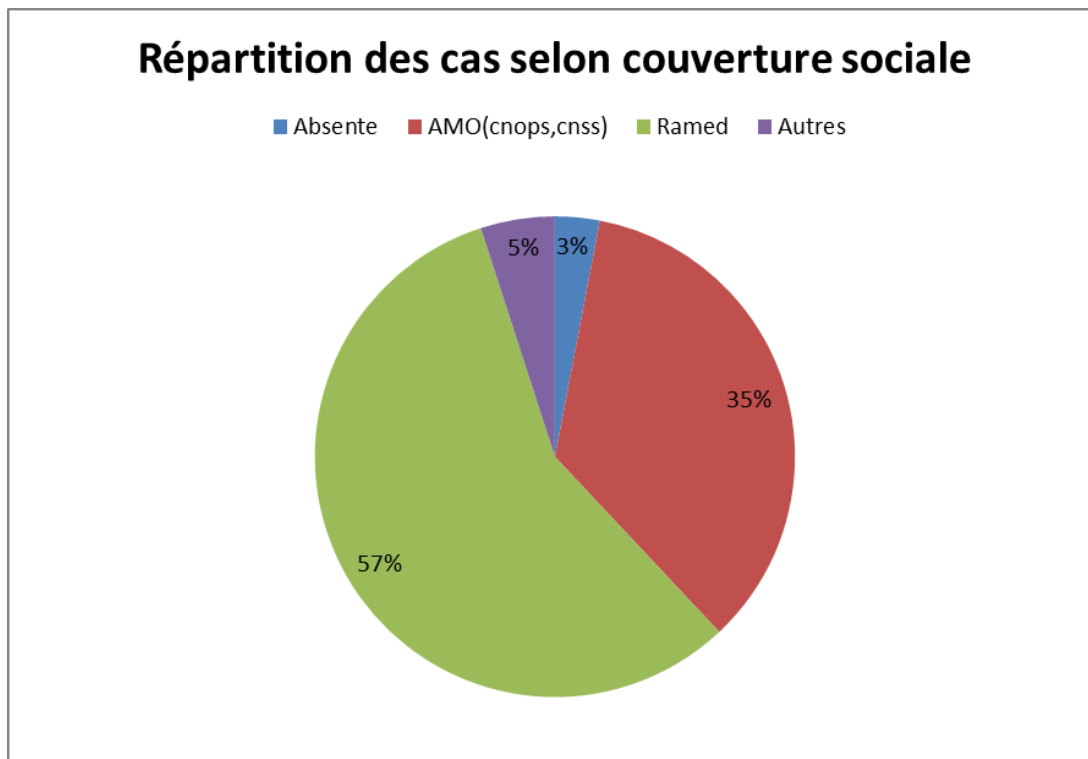


Figure 4: Répartition des cas selon la couverture sociale

* **CNOPS**: Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale.

***AMO**: Assurance maladie obligatoire.

***CNSS**: Couverture nationale de sécurité sociale.

***CMIM**: Caisse mutuelle interprofessionnelles marocaine.

***RAMED**: Régime d'assistance médicale.

***SAHAM**: Assurance complémentaire maladie.

***CMSS**: Couverture médicale de sécurité sociale.

6. Répartition selon la situation

1-L'activité :

Les patients inactifs dûs à la maladie représentaient la majorité des malades (40 personnes).

Les patients inactifs : 31 personnes dont 21 étaient des femmes au foyer.

Les patients actifs étaient 29 dont 17 actifs plein temps (travail temps plein) et 12 étaient actifs temps partiel (stage ou étudiant).

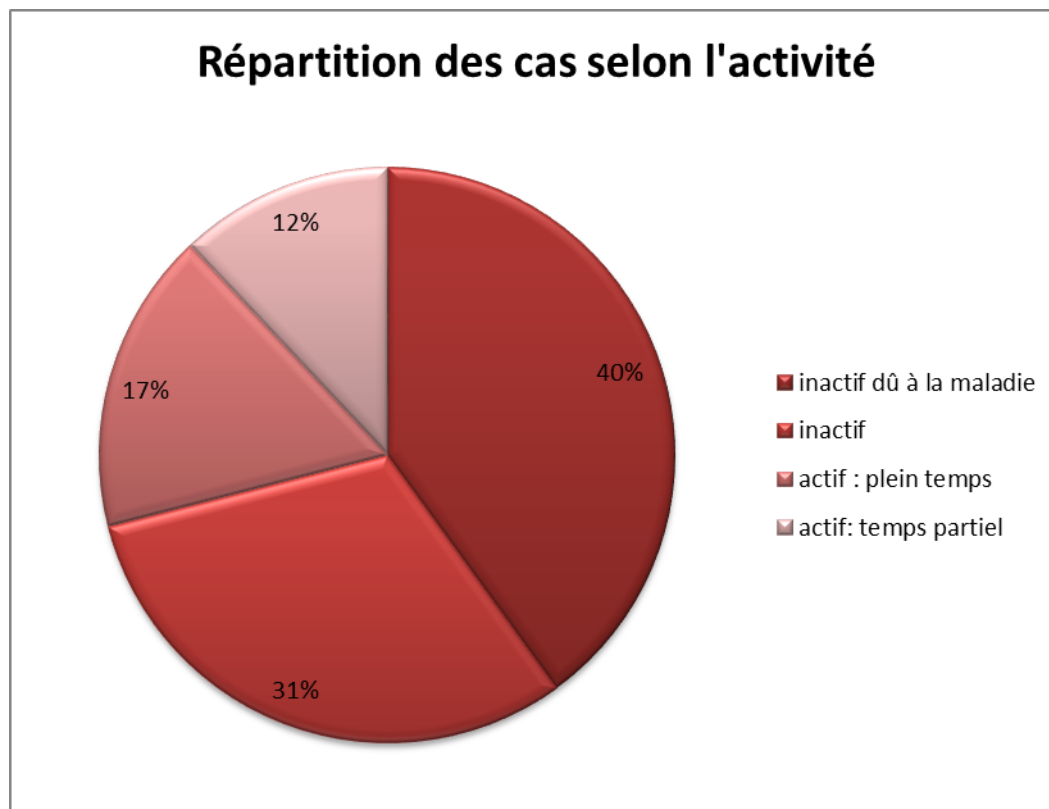


Figure 5: Répartition des cas selon l'activité.

2-L'habitat :

Parmi nos patients :

- 46 personnes vivaient avec leur conjoint.
- 43 vivaient avec leurs parents.
- 11 avaient des situations différentes (7 avec leurs frères, 1 avec ses voisins, 3 vivaient seuls dont 1 était médecin interne).

7.L'éducation :

Dans notre série :

- 40 de nos patients avaient un niveau d'études supérieures.
- 25 avaient un niveau de secondaire.
- 12 avaient un niveau du primaire.
- 23 étaient des analphabètes.

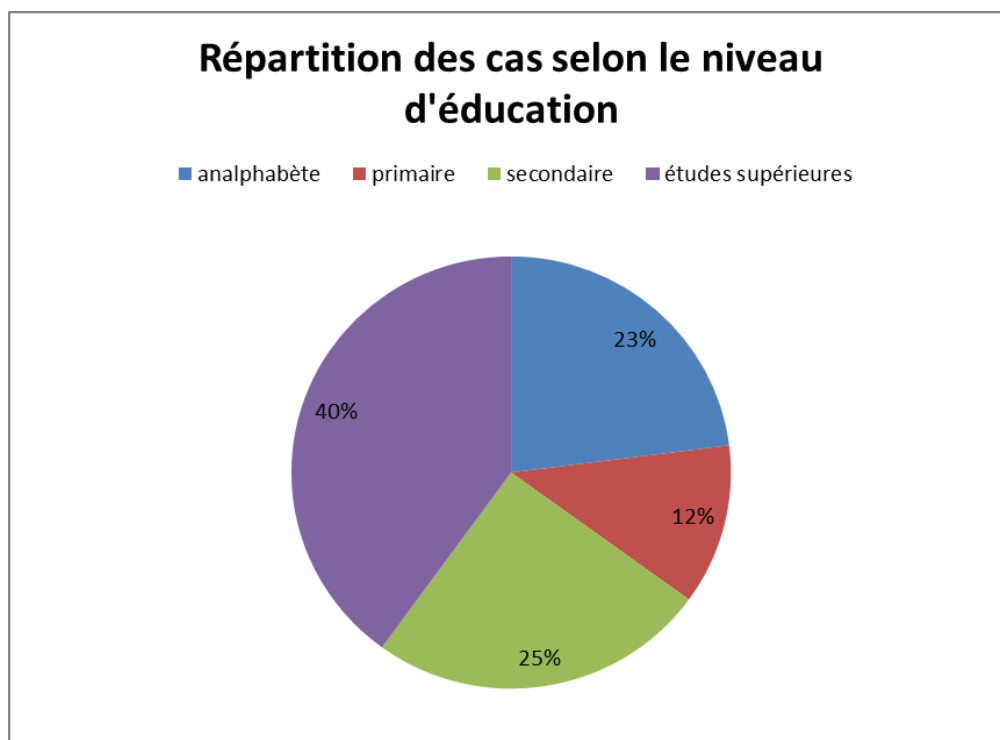


Figure 6: Répartition des cas selon le niveau d'éducation.

B- Les antécédents :

1-les antécédents personnels:

a-Médicaux, toxiques et infectieux :

La majorité des patients (77) n'avaient pas d'antécédents infectieux. L'interrogatoire a noté que 10 patients avaient des antécédents toxiques (tabagisme chronique ou éthyliste occasionnel), 8 avaient des antécédents d'infections à répétitions (angines, pneumopathies) et 5 patients avaient des antécédents à la fois toxiques et infectieux.

Les antécédents médicaux ont pu être précisés chez 21 patients.

- 2 patients étaient diabétiques et Hypertendus.
- 4 patients avaient une autre maladie auto-immune (hépatite, gastrite, maladie de cœliaque, thyroïdite).
- 10 avaient une pathologie tumorale suivie ou traitée.
- 2 patients avaient un antécédent médical neurologique : une patiente était victime d'un accident vasculaire cérébrale ischémique traitée dans notre unité de soins, et une autre patiente a été suivie pour une épilepsie idiopathique.

b-Chirurgicaux :

- 4 cas : Appendicectomie, tympanoplastie, un kyste hydatique et un kyste pulmonaire.

2-Les antécédents familiaux

On a retrouvé 7 cas similaires dans la famille de nos patients ce qui représente 7% dans notre série.

Les autres antécédents familiaux concernaient 40 patients :

- 18 patients avaient des antécédents familiaux de diabète dont 5 étaient hypertendus également.
- 4 Patients avaient une thyroïdite chez un apparenté du 1^{er} degré.
- 7 patients avaient des antécédents familiaux de tumeurs :

(Un cancer cutané, un cancer de cavum, un cancer du foie, un fibrome, un kyste de l'ovaire, un cancer du sein)

Les antécédents neurologiques :

- Un patient avait un apparenté du 1^{er} degré atteint d'une migraine.
- Un patient avait un apparenté du 2^{ème} degré atteint de la maladie de Behçet.
- Un autre patient avait un apparenté du 1^{er} degré atteint d'Alzheimer.

C .La symptomatologie

1 – La forme clinique de la maladie au moment du diagnostic:

L'installation de la symptomatologie était rémittente chez 88 cas et progressive chez 12 cas (dont 9 progressive primaire, et 3 progressive secondaire).

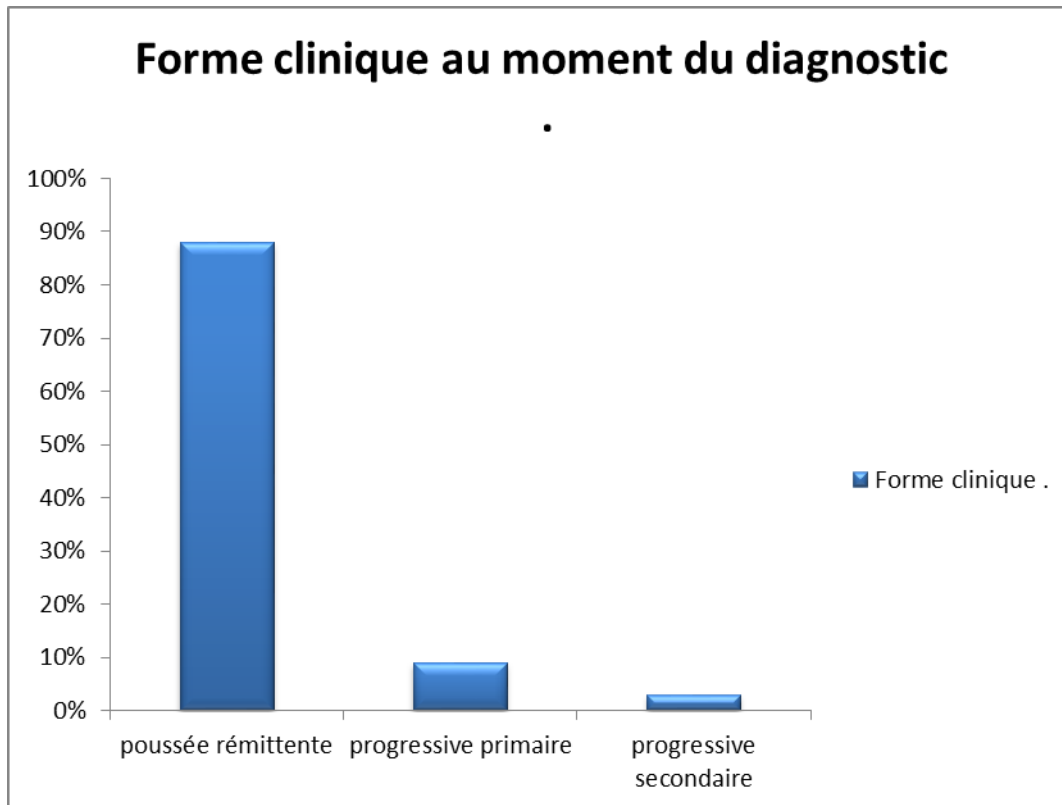


Figure 7: La forme clinique de la maladie au moment du diagnostic.

2- Les signes physiques débutant la maladie :

Les troubles moteurs retrouvés chez **45** patients constituaient les signes les plus fréquents. Les troubles sensitifs avaient été notés chez **16** patients. Les patients avec troubles visuels de type baisse d'acuité visuelle étaient présents dans **11** cas. Les troubles de l'équilibre étaient retrouvés chez 10 patients (instabilité à la marche ou des vertiges).

Tableau 4: Répartition des pourcentages selon les signes physiques.

Signes physiques	%
1- Troubles moteurs	45
2-Troubles sensitifs	16
3- Baisse d'acuité visuelle	11
4- Troubles de l'équilibre	10
5- Troubles oculomoteurs	5
6- Atteinte motrice et sensitif du visage	4
7- Troubles génitaux sphinctériens	3
8- Troubles paroxystiques : épilepsie, céphalées	3

3- Le début de la symptomatologie :

- Le tableau clinique initial était polysymptomatique chez 52 patients et mono symptomatique chez 48.
- Il existait une nette prédominance de l'apparition des premiers symptômes en été par rapport aux autres saisons (61%).

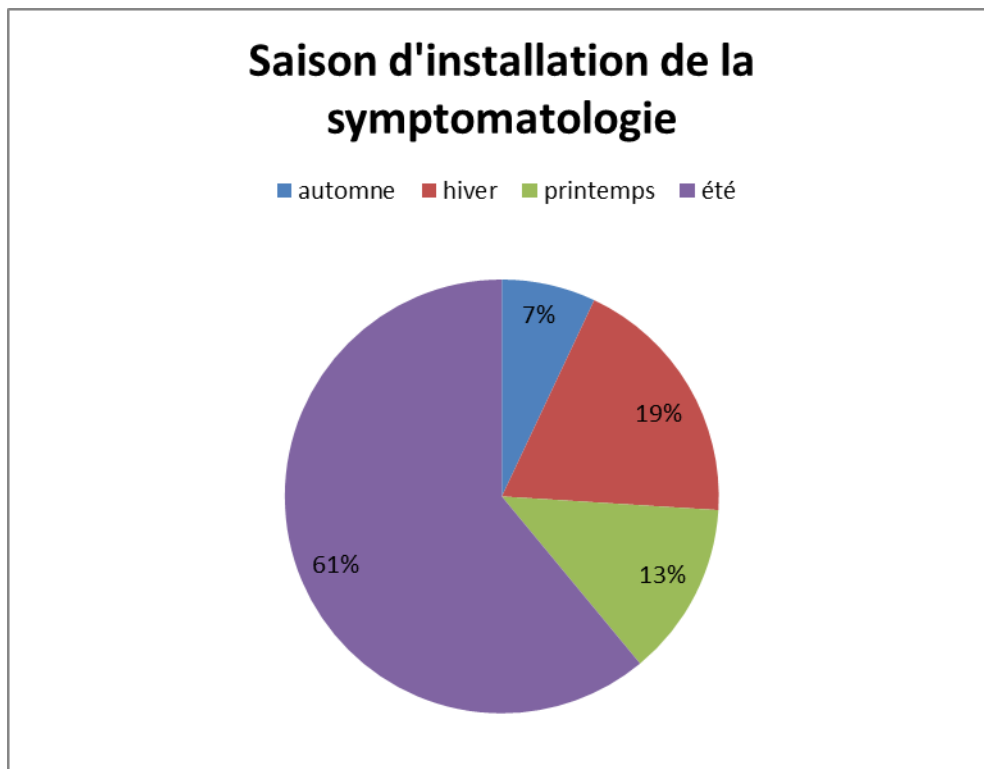


Figure 8: La saison d'installation de la symptomatologie.

D. Le parcours de soin de la population de l'étude :

1. Premier contact :

Dans notre série, dès le début de la symptomatologie 78 patients ont consulté dans un délai de temps variable selon le symptôme clinique, tandis que 22 n'ont pas consulté après le premier épisode.

Sur la totalité des patients, qu'ils aient consultés au premier épisode ou plus tard, 85 patients ont consulté un médecin. Parmi eux, 65 patients avaient consulté des généralistes 15 un ophtalmologue et 5 un neurochirurgien.

Le délai moyen d'une première consultation est de 14,5 mois.

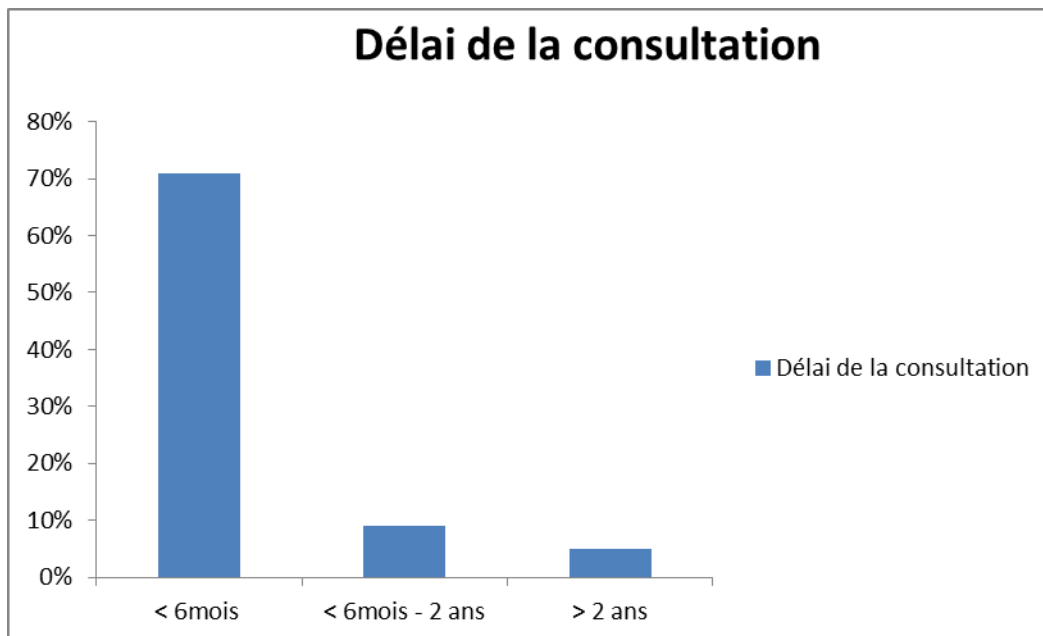


Figure 9: Le délai de consultation d'un premier médecin

2.Le délai du premier contact avec un neurologue:

Avant d'être pris en charge au CHU Hassan II ; seuls 48 patients avaient consulté un neurologue. Parmi ces 48 patients, 28 ont consulté le neurologue en moins de 6 mois, 15 patients entre 6 mois et 2 ans, et 5 au delà de 2 ans. Le délai moyen de consultation d'un premier neurologue était de 30 mois.

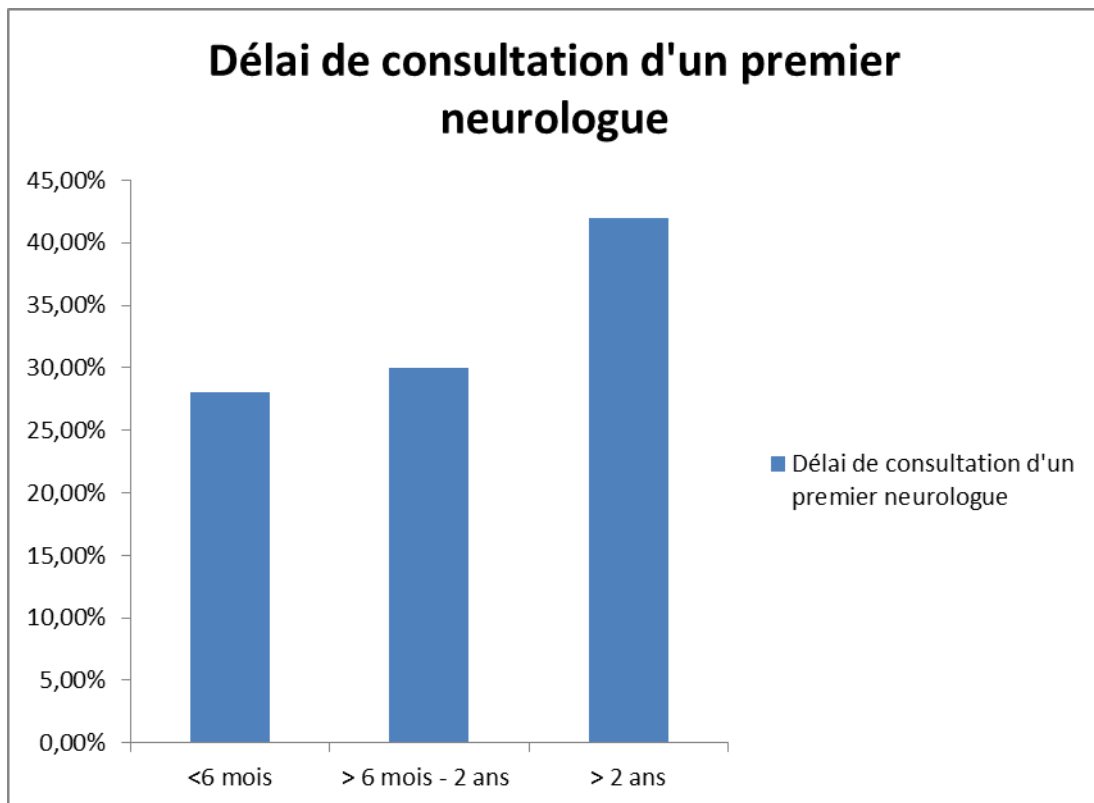


Figure 10: Délai du premier contact avec un neurologue.

3. Délai de consultation de l'hôpital du jour :

Seuls 28 patients ont été pris en charge à l'hôpital du jour du service de neurologie du CHU Hassan II dans les 6 mois du début de leur symptomatologie. Parmi eux, 14 ont été pris en charge en moins d'une semaine. Le délai moyen entre le début des symptômes et le début de la prise en charge à l'hôpital du jour était de 34 mois.

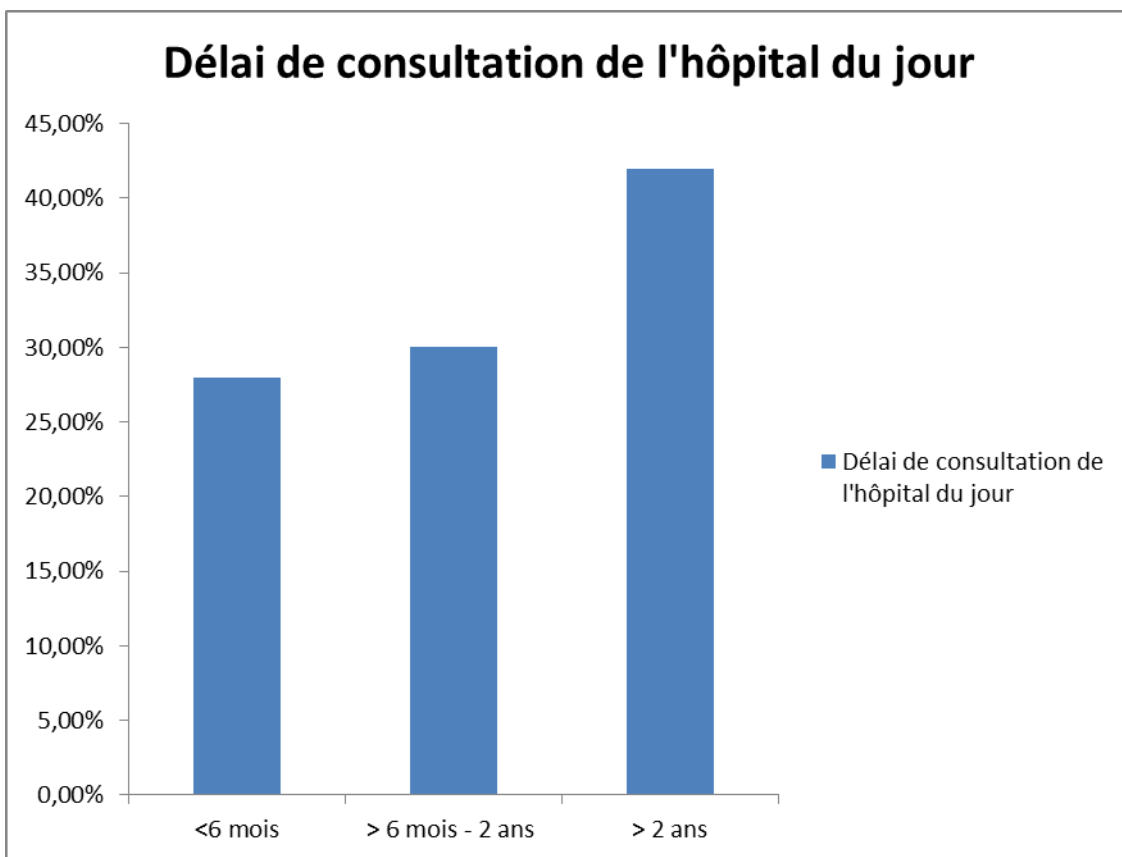


Figure 11: Délai de consultation de l'hôpital du jour.

4.le parcours de soins de nos patients :

On a regroupé le parcours de nos patients avant d'atteindre l'hôpital du jour du service de neurologie Hassan II, de façon schématique depuis le début des symptômes, la consultation, le diagnostic et début de prise en charge et puis la prise en charge au niveau de notre structure (l'hôpital du jour : HDJ)

La flèche rouge en gras ne démontre que les patients référés à notre structure tandis que la croix noire en gras démontre les patients non référés et qui ont fini par nous rejoindre après un une récurrence de symptomatologie ou plusieurs consultations en vain dans un délai qu'on a calculé par la suite.



: Référé à HDJ

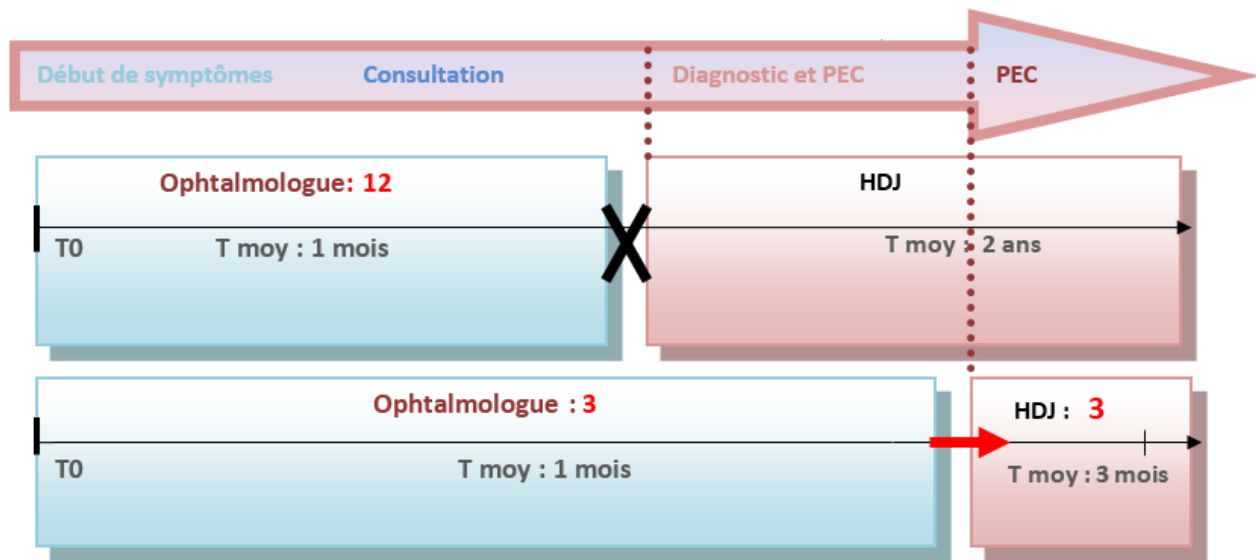


: Non référé à HDJ.

Parmi nos 100 patients : 3 ont été référés par un neurochirurgien, 3 par un ophtalmologue, 27 par un neurologue. Le reste a été référé par d'autres spécialistes, par le biais des urgences, ou pour une consultation spécialisée au centre de diagnostic de neurologie.

L'ensemble de nos patients a été référé dans un délai moyen de 32,75 mois.

4.1 Consultation ophtalmologique :



TOTAL : 15 patients ont vu l'ophtalmologue, seuls 3 ont été référés à HDJ.

T moyen: Temps moyen

HDJ: Hôpital du jour

PEC: Prise en charge

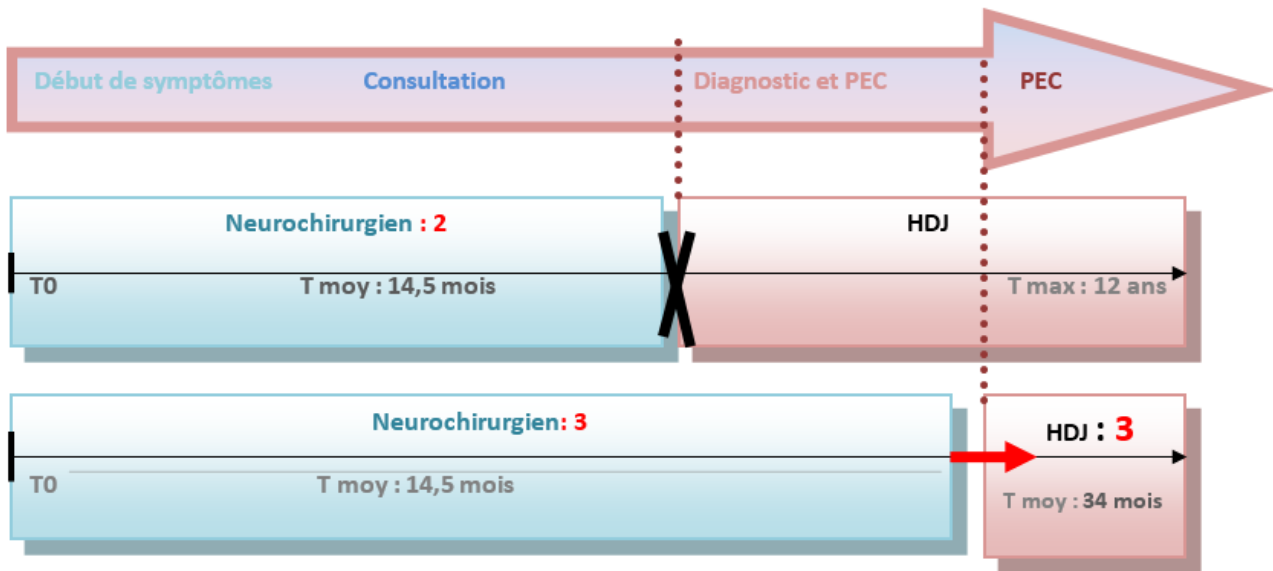
→ : Référé à HDJ

X : Non référé.

Après le début de la symptomatologie ophtalmologique, 15% ont consulté l'ophtalmologue dans délai moyen d'un mois, seuls 3% ont été diagnostiqués sclérose en plaques fort probable et ont été référés à l'hôpital du jour après prise en charge initiale dans un délai moyen de 3 mois.

Le reste a rejoint notre structure dans une moyenne d'une année pour la récurrence de la même symptomatologie ou l'apparition d'autres signes cliniques.

4.2 Consultation neurochirurgien :



T moy: Temps moyen

HDJ : Hôpital du jour

PEC : prise en charge

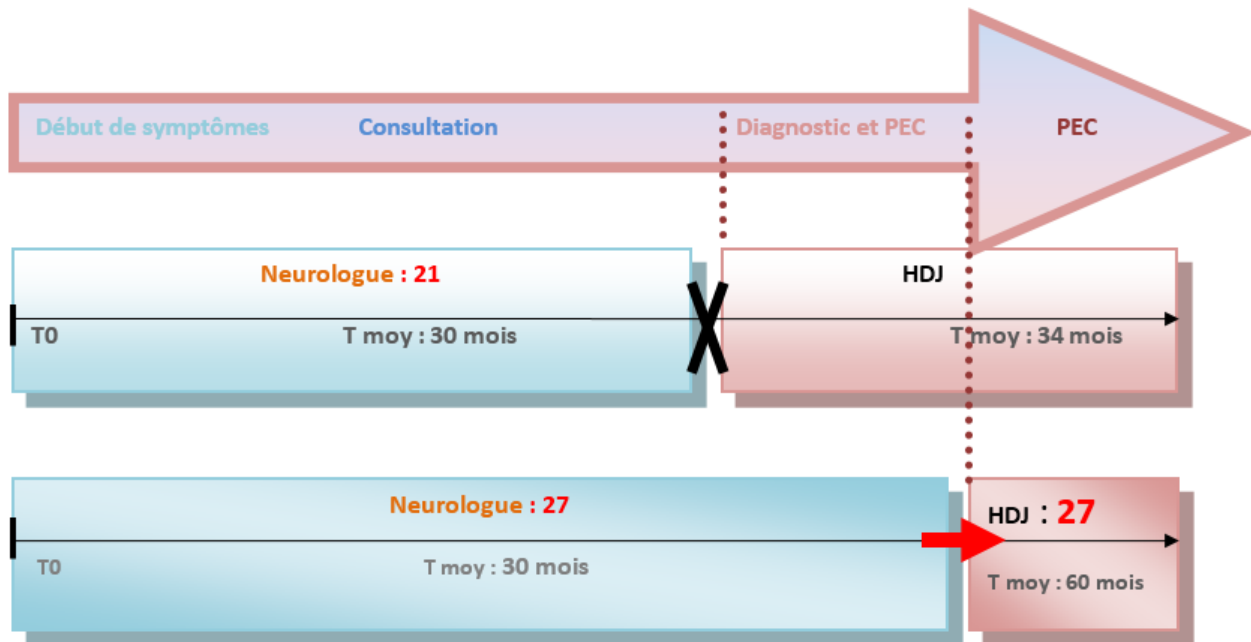
→ : Référé à HDJ

X : Non référé.

Total : 5 patients ont vu le neurochirurgien, seuls 3 ont été référés à HDJ.

Dans notre série, 5% ont vu un neurochirurgien après le début de la symptomatologie dans un délai moyen de 14,5 mois, seuls 3% ont été référés à l'hôpital du jour après avoir été diagnostiqués et pris en charge initialement. 2% ont rejoint notre structure 12 ans après la récurrence ou la persistance de la symptomatologie et y ont été diagnostiqués sclérose en plaques.

4.3 Consultation d'un premier neurologue :



T : Temps *HDJ* : Hôpital du jour *PEC* : prise en charge

→ : Référé à HDJ

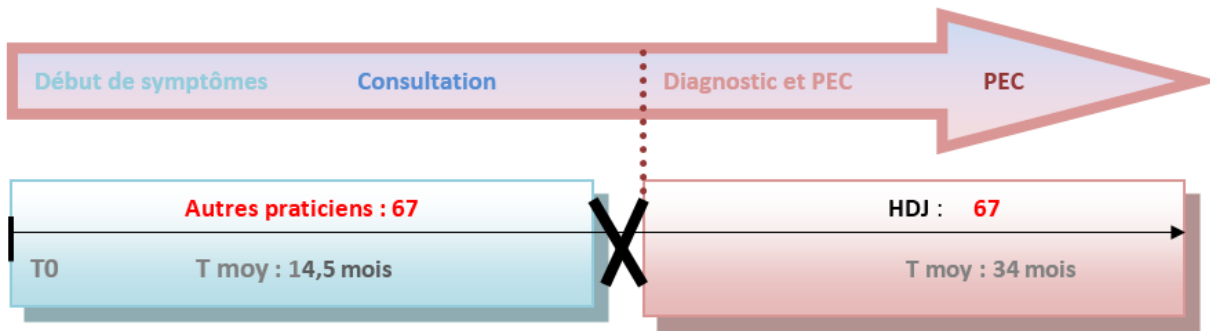
X : Non référé.

Total: 48 patients ont vu un premier neurologue, seuls 27 ont été référés à HDJ pour complément de PEC.

48% ont consulté un premier neurologue, dont 27% ont été diagnostiqués SEP et pris en charge pendant une moyenne de 5 ans et ont été référés à l'hôpital du jour pour complément de prise en charge.

21% de nos patients ont consulté plusieurs fois, sans être diagnostiqués et ont fini par rejoindre notre structure dans un délai moyen de 34 mois sans aucune prise en charge initiale.

4.4 Consultation d'autres praticiens (autres spécialités et généralistes) :



T : Temps *HDJ* : Hôpital du jour *PEC* : prise en charge.

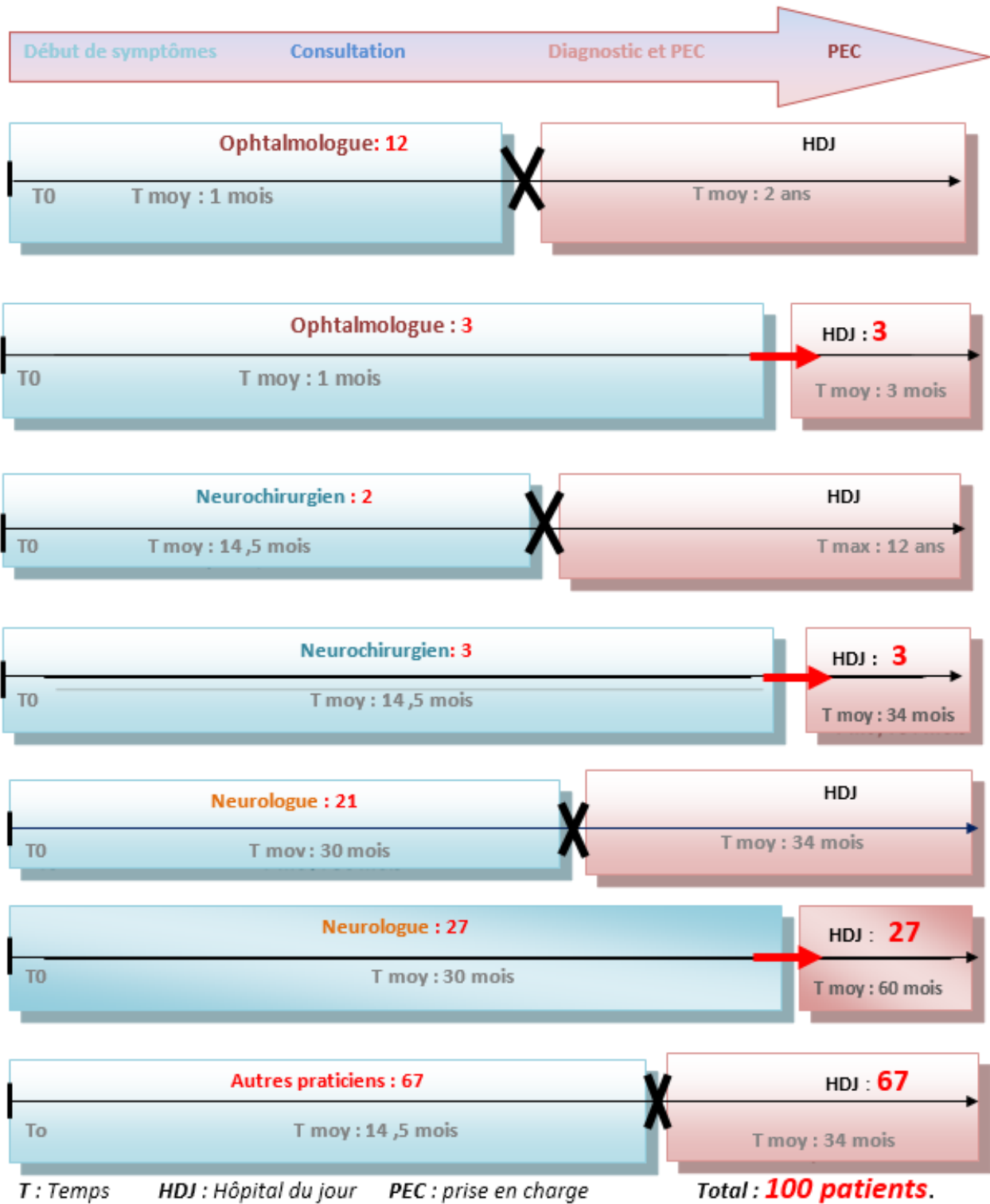
X : Non référé.

Total : 67 patients ont vu autres spécialistes et généralistes, et ont fini par rejoindre l'hôpital du jour après plusieurs consultations dans un délai moyen de 3 ans.

Dans notre série, 67% des patients ont consulté différents praticiens selon leur symptomatologie, y compris les médecins généralistes dans un délai moyen de 14,5 mois.

La totalité a rejoint l'hôpital du jour où elle a été diagnostiquée et pris en charge (par le biais des urgences ou par le centre de diagnostic où s'effectuent les consultations spécialisées) dans un délai moyen de 34 mois.

Conclusion :



5. Répartition en fonction du lieu de la confirmation diagnostique:

Dans notre série, 33 patients ont été diagnostiqués avant notre contact, 3 patients par un neurochirurgien, 3 patients par un ophtalmologue et 27 par un premier neurologue, alors que 67 ont été diagnostiqués dans notre structure.

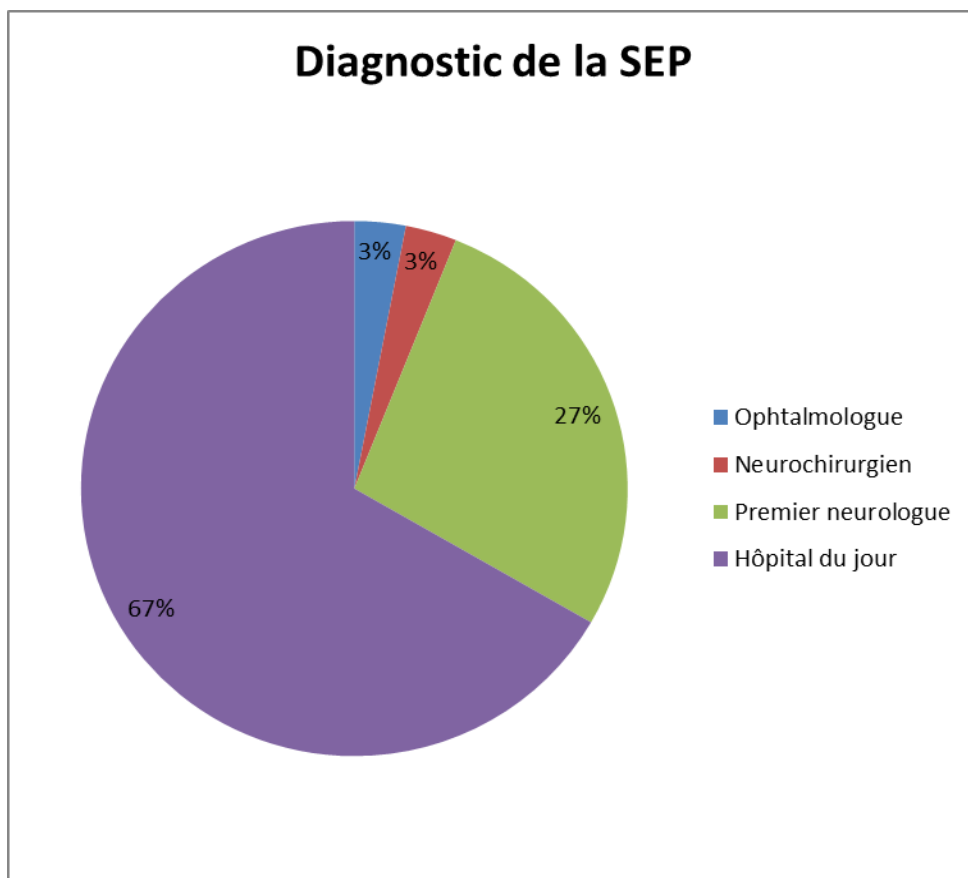


Figure 12: Répartition générale du lieu de Diagnostic.

6. L'organisation des soins à l'hôpital du jour :

6.1 Annonce de diagnostic :

Parmi les 100 patients, l'annonce du diagnostic a été faite chez 99 patients. L'annonce diagnostique a été faite chez 26 patients avant d'atteindre notre structure et chez 73 dans notre structure, à l'exception d'un patient à qui on a annoncé le diagnostic lors d'une réunion des patients atteints de la SEP.

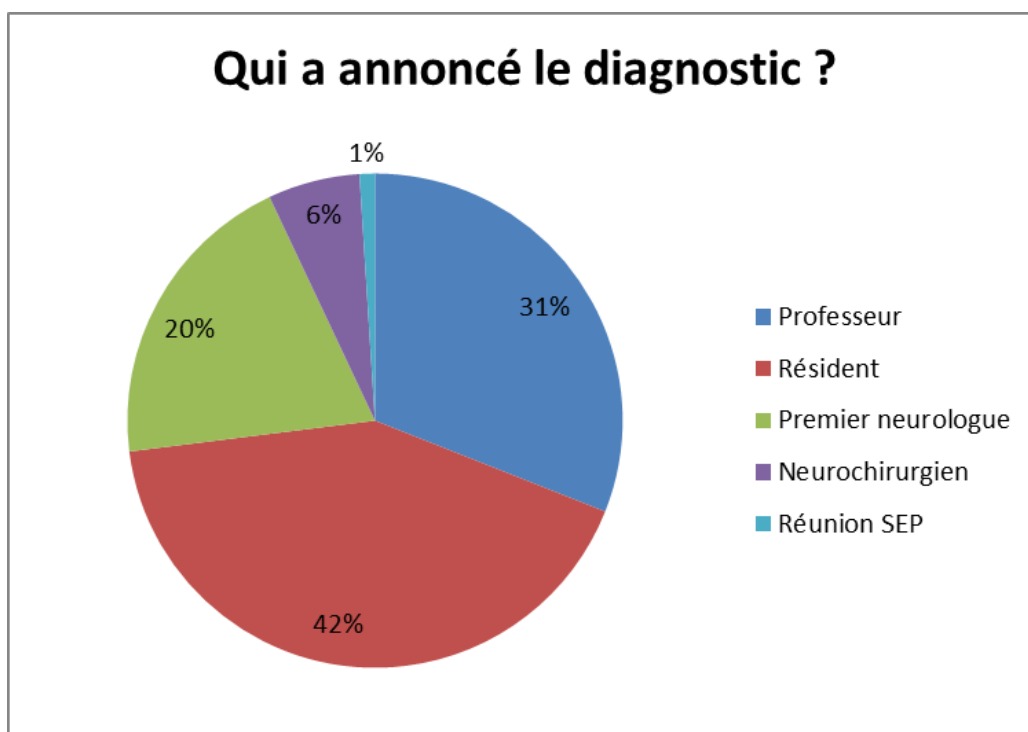


Figure 13: Répartition des patients selon l'annonce de diagnostic.

6.2. Le suivi des malades :

Le suivi se fait à l'hôpital du jour, l'équipe médicale se constitue de 2 résidents qui prennent en charge les patients pendant 6 mois et cèdent la place à d'autres résidents à la fin de la période.

L'équipe paramédicale se constitue de 2 infirmières qui sont responsables de l'accueil des patients, des prélèvements biologiques, des perfusions de traitement, des papiers administratifs pour l'enregistrement et pour la récupération des médicaments à la pharmacie centrale, et de l'évaluation de certains paramètres neurologiques (périmètre de marche, 25 pieds, acuité visuelle).

Dans une matinée de consultation, le résident après le staff quotidien du service rejoint l'hôpital du jour environ à 10 heures du matin et voit en moyenne 5 patients atteints de SEP et une moyenne de deux patients pour autres pathologies neurologiques. Il s'occupe de confirmer le diagnostic pour un nouveau patient, de faire le suivi pour les anciens malades, notamment l'examen clinique et l'évaluation de l'EDSS, surveiller la tolérance des médicaments et d'ajuster les traitements symptomatiques, de retenir une poussée, et enfin de guetter les effets indésirables qui nécessitent ou pas l'arrêt de traitement de fond.

Parmi nos patients, 8 patients ont consulté des neurologues en dehors du CHU en libéral ou en santé publique après la prise en charge dans notre unité mais n'ont pas abandonné le suivi. Une patiente était insatisfaite du service et avait essayé de suivre dans une autre unité de soin en santé publique. Et 10 % ont continué à suivre des traitements de médecine traditionnelle (Piqûre d'abeilles, graine de nigelle...)

6.3. L'hospitalisation des patients :

L'hospitalisation au service de neurologie se fait parfois pour le diagnostic, au cours des poussées sévères non contrôlées à l'hôpital de jour ou pour autre raison notamment sociale.

L'hospitalisation du jour se fait dans le but de recevoir des injections ou des boullus et tout autre geste thérapeutique (par exemple: bilans biologiques, ponction lombaires...).

Dans notre série :

- 58 effectuaient leur suivi à l'hôpital de jour et n'ont jamais nécessité une hospitalisation au sein du service de neurologie du CHU Hassan II.
- 42 avaient été hospitalisés pour le diagnostic principalement, et au cours des poussées sévères non contrôlées à l'hôpital de jour.
- 4 cas ont été hospitalisés pour des raisons sociales (gratuité des bilans ou problèmes de proximité).

6.4. Connaissance d'info-sep et les réunions SEP :

1. Info-Sep :

Au niveau de l'hôpital de jour, l'infirmière a une flotte qu'on a nommé info-sep qu'utilisent les patients pour tout contact, demande d'informations, changement de rendez-vous... etc.

Dans notre série, 40 % avait ce numéro et 30% seulement se sont servis. Pour tout patient qui avait appelé, on a pu retenir qu'il était satisfait de la qualité d'appel et du service offert.

60% n'étaient pas au courant de l'existence de ce numéro.

2. Réunion SEP :

Le service de neurologie organise une réunion par an pour rassembler les patients atteints et discuter les contraintes du suivi au sein de l'hôpital du jour et des contraintes personnelles.

Lors la journée mondiale de la SEP, l'association Hana-sep organise une assemblée entre les professionnels de la SEP et les patients. Parmi nos patients, 10 patients étaient parmi les fondateurs de l'association Hana-SEP.

Dans notre série de 100 patients, 61 n'étaient pas au courant de ces réunions, 17 avaient déjà entendu mais n'ont pas pu assister pour des raisons personnelles ou matérielles, 22 avaient déjà assisté au moins une fois.

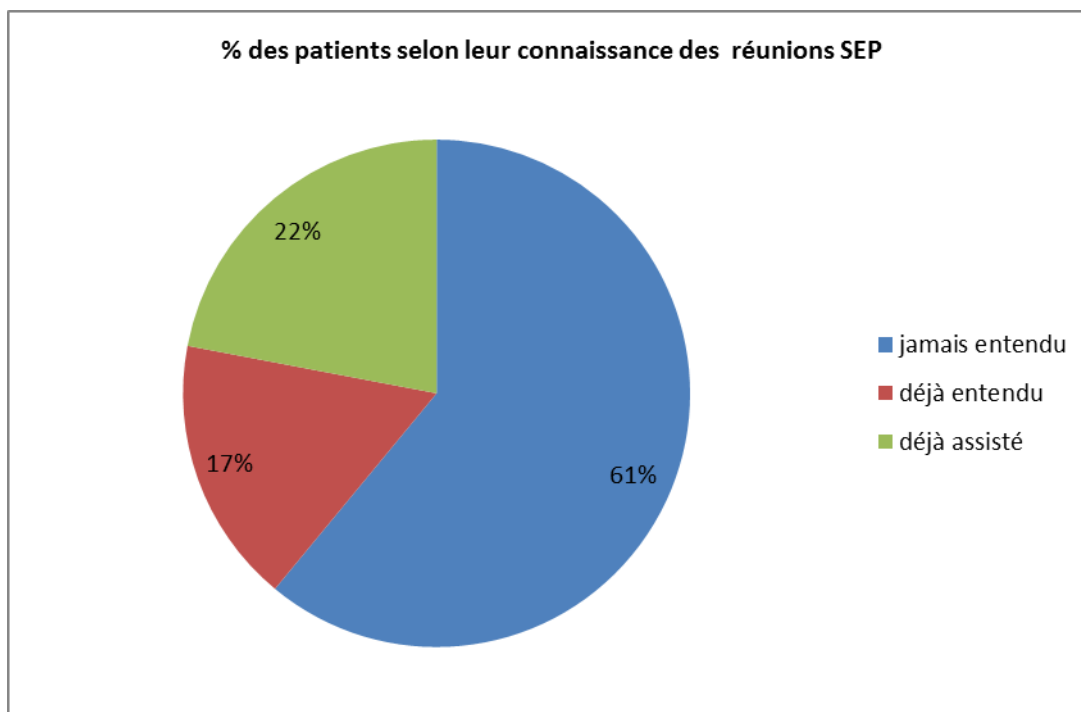


Figure 14 : Répartition des patients selon leur connaissance des réunions SEP.

7. Prise en charge globale des patients

7.1 Diagnostic positif :

Tous nos patients avaient bénéficié d'une imagerie cérébrale (IRM) initiale et d'une ponction lombaire avec une étude cytochimique du liquide céphalo-rachidien.

Des bilans biologiques infectieux (VIH, VDRL, TPHA, sérologie VHB et VHC), la biopsie des glandes salivaires et un bilan immunologique a été effectué chez tous nos patients.

Les potentiels évoqués ont été effectués chez tous nos patients avec une symptomatologie ophtalmologique.

7.2 Dosage de la Vitamine D :

Dans notre série, 37 n'avaient pas effectué un dosage de la vitamine D.

Le reste : 38 avaient une carence sévère, 13 avaient une carence modérée, 10 avaient un taux normal et 2 avaient un taux diminué.

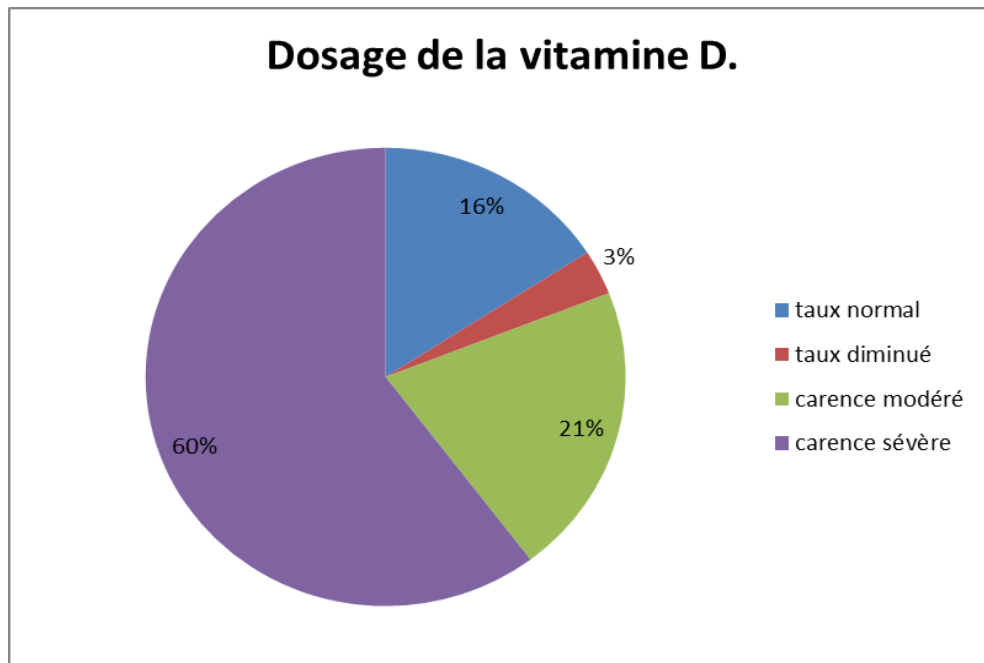


Figure 15: Répartition des patients selon le taux de la Vitamine D.

7.3 L'examen clinique à l'admission à l'hôpital de jour

Tableau 5 : La répartition des patients selon l'examen clinique.

Examen clinique	Nombre de patients
Syndrome pyramidal	74
Syndrome cérébelleux	43
Syndrome cordonal	33
Syndrome du TC	7
NORB	6
Syndrome vestibulaire	6
Syndrome sphinctériens	4
Troubles de l'humeur	2
Troubles cognitifs	2
Examen normal	5

On note une prédominance du syndrome pyramidal chez la plupart des patients (74 patients). 43 patients avaient un syndrome cérébelleux, 33 avaient avec un syndrome cordonal postérieur, 7 patients avaient un syndrome du tronc cérébral et 6 patients étaient atteints d'une névrite optique rétrobulbaire. 4 souffraient de troubles sphinctériens type incontinence urinaire, ou impériosité urinaire à l'admission à l'hôpital de jour.

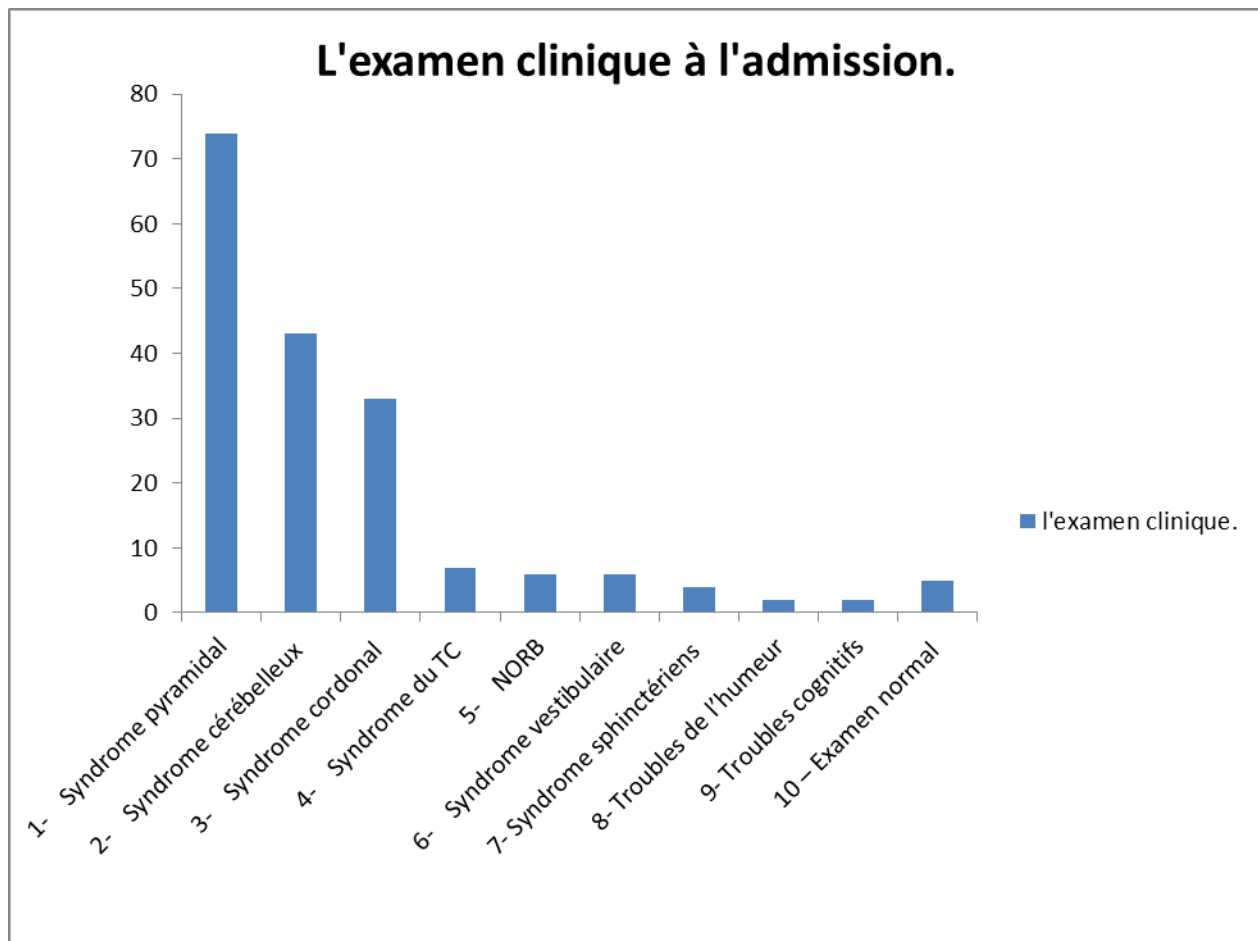


Figure 16 : L'examen clinique à l'admission à l'hôpital du jour

7.4 Score EDSS à l'admission à l'hôpital du jour :

Dans notre étude, le score variait de 0 à 8,5. La majorité des patients avait un score entre 0 et 3 à l'admission. Le score EDSS moyen était de 3,5.

Tableau 6: Le score EDSS à l'admission.

Score EDSS	%
0	13
1	25
1,5	6
2	16
2,5	2
3	13
3,5	5
4	4
5	5
6	5
8	1
8,5	1

7.5 La forme clinique de la maladie au moment de l'étude :

Parmi nos 100 patients :

- 4 avaient un syndrome clinique isolé.
- 73 une forme rémittente.
- 11 patients une forme secondairement progressive.
- 11 patients une forme primaire progressive.
- 2 patients avec une forme progressive avec poussées.

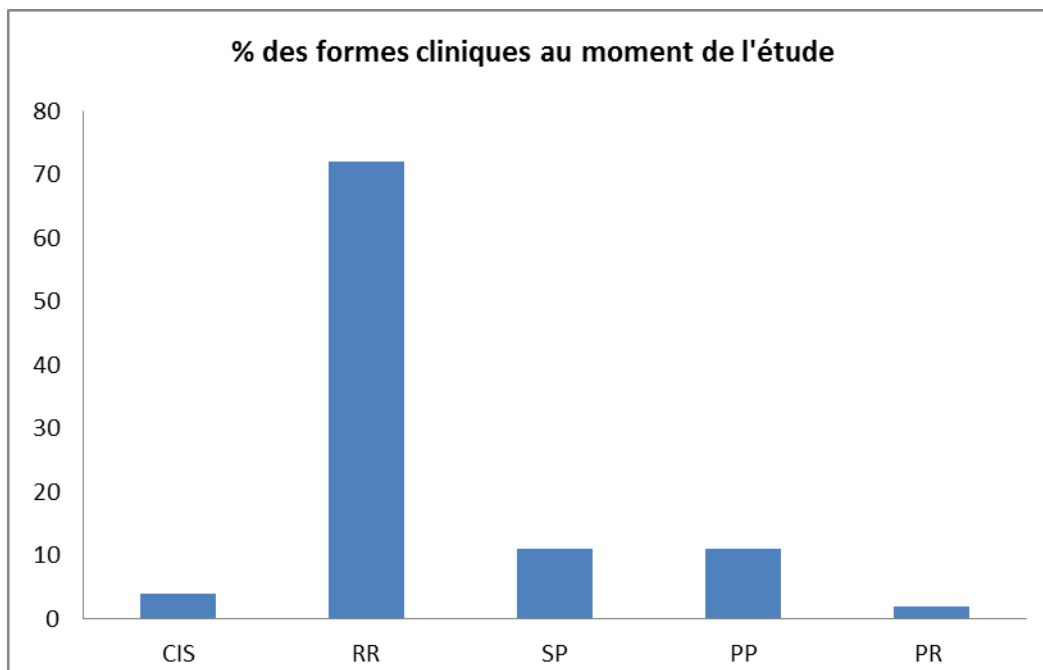


Figure 17: Pourcentage des formes cliniques de la SEP au moment de l'étude

CIS : syndrome clinique isolé. RR: Forme rémittente. SP: Secondaire progressive.

PP : Forme primaire progressive.

PR : Forme progressive avec poussées.

7.6 Le temps d'évolution de la maladie :

On avait des patients qui sont atteints de la SEP depuis un minimum d'un an et un maximum de 20 ans. Durée moyenne d'évolution est de 10 ans.

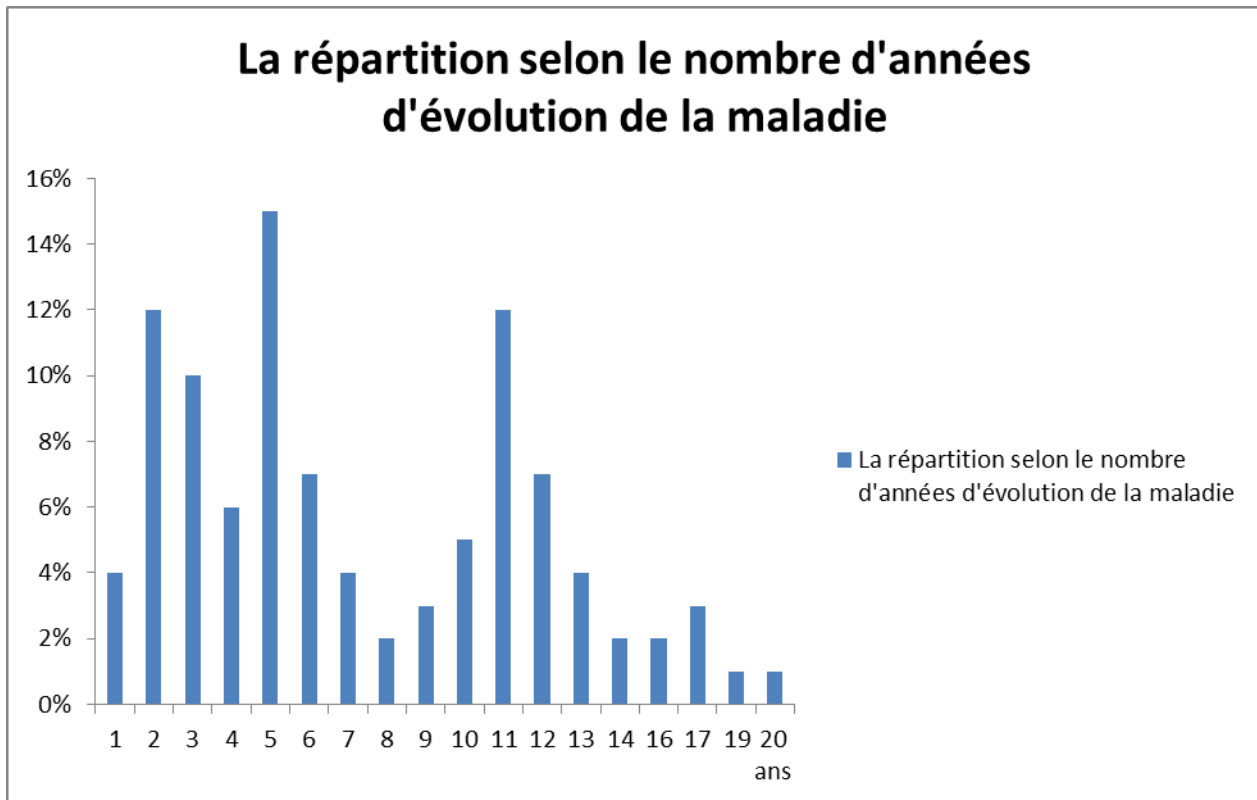


Figure 18: Pourcentage des patients selon les années d'évolution de la SEP.

7.7L'IRM de Contrôle :

Parmi nos patients **79%** ont bénéficié d'au moins une IRM de contrôle dans le cadre du suivi de la maladie.

7.8 Les traitements

a. Traitement de poussées :

Dans notre série, le nombre de poussées variait entre 2 et 10 poussées pour différentes raisons.

Tous nos patients ont reçu des perfusions de méthyprednisolone lors des poussées à raison de 500 mg à 1 g par jour allant de 3 jours jusqu'à 5 jours selon la sévérité des poussées à l'hôpital du jour.

Tous nos patients ont effectué des bilans pré-thérapeutiques (NFS, CRP, ECBU) avant l'admission des perfusions, la surveillance des réactions allergiques se fait par les deux infirmières attachées à l'hôpital du jour.

b. Traitement de fond :

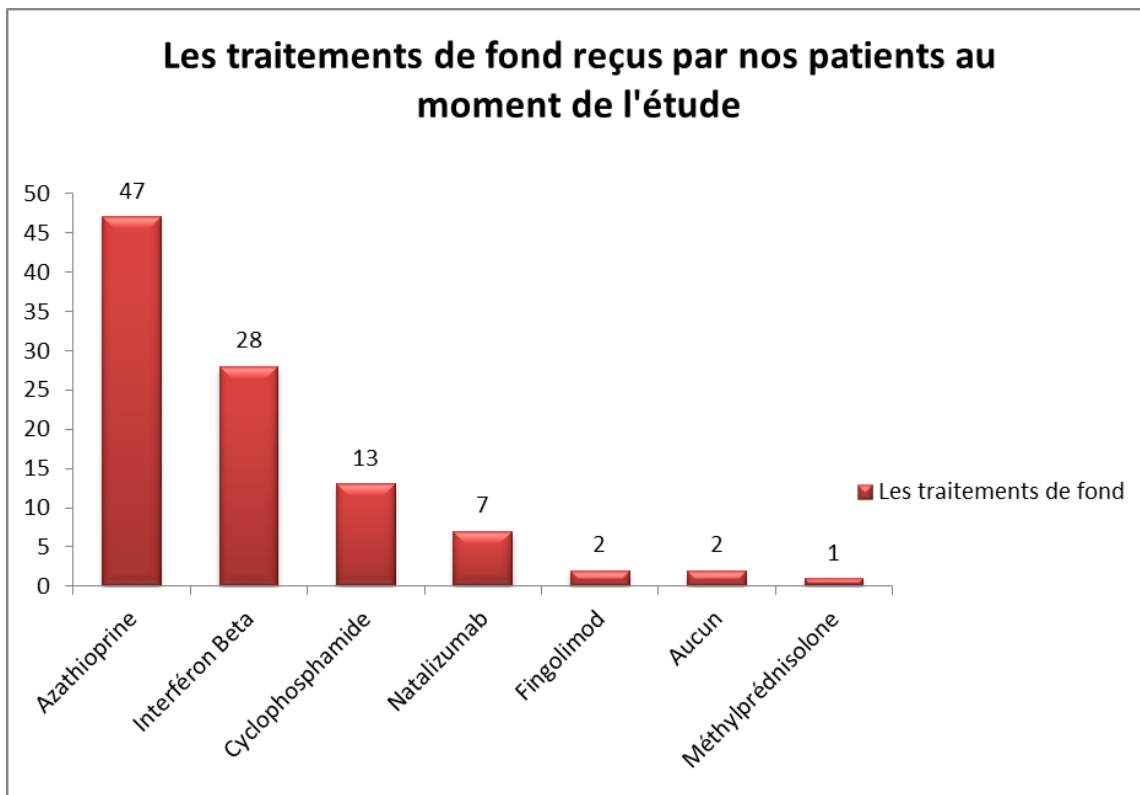


Figure 19: Répartition des patients selon les différents traitements de fond reçus au moment de l'étude.

- Presque la moitié de nos patients était sous azathioprine (47%).
- 28% de nos patients ont reçu un des interférons bêtas dont 27 sous l'IFN β 1a (16 sous Avonex® et 11 sous Rebif®), et 1 sous l'IFN- β 1b (Bêtaféron®).

Le traitement actuel de nos patients a été réparti selon leurs couvertures sociales:

✓ **Les patients sous RAMED :**

- La majorité des patients ramédistes étaient sous azathioprine (Imurel®)

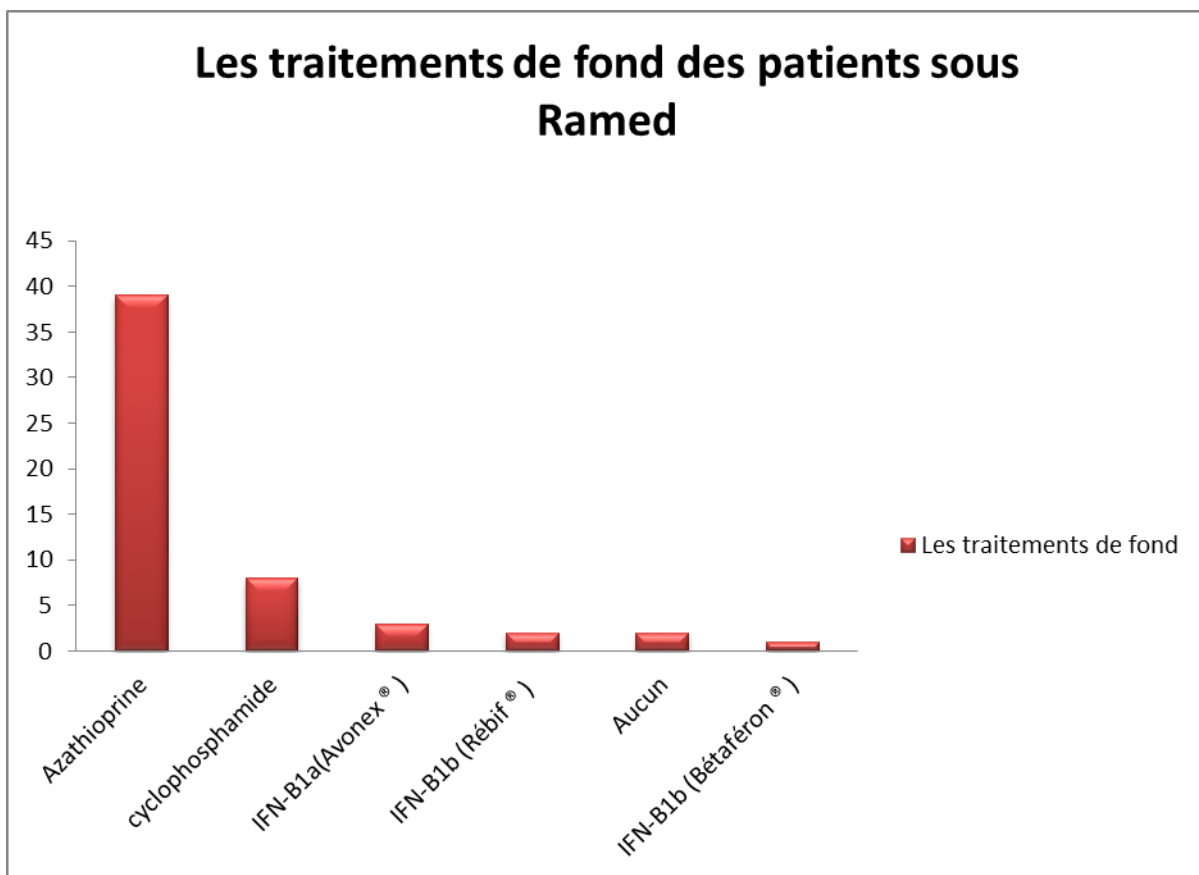


Figure 20: Répartition des patients sous Ramed selon leurs traitements de fond

✓ Les patients sous AMO :

34 patients sous AMO (CNOPS, CNSS) ont bénéficié de différentes thérapeutiques dont 14 patients ont été sous interféron $-\beta 1a$ (Rebif[®], Avonex[®]).

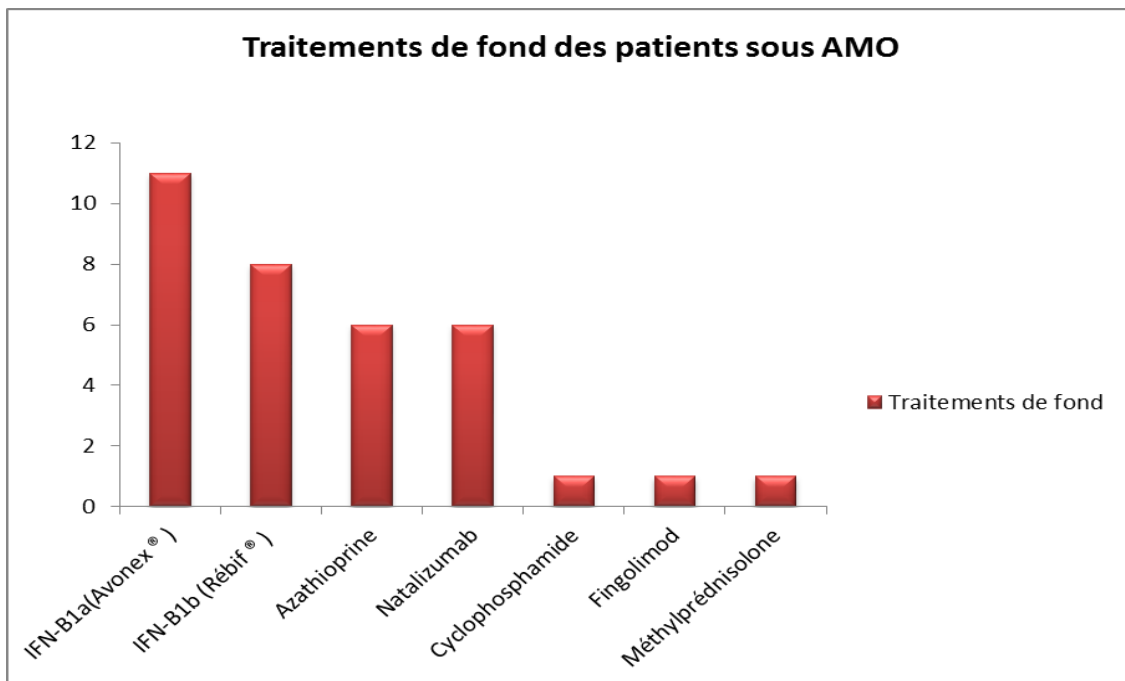


Figure 21 : Répartition des patients sous AMO selon leurs traitements de fond.

✓ **Les autres couvertures sociales :****Tableau 7 : Répartition des patients sous autres couvertures sociales selon leurs traitements de fond**

Couverture	Nombre	Traitement
CMIM*	1	Fingolimod
SAHAM*	1	Azathioprine
CMSS*	1	Natalizumab
Militaire	1	Azathioprine
Avocat	1	IFN- β 1a

*CMIM : Caisse mutuelle interprofessionnelles marocaine

*SAHAM : Assurance maladie complémentaire.

*CMSS : Caisse mutuelle de sécurité sociale.

c. **Les thérapeutiques associées :****Tableau 8: Répartition des patients selon leurs traitements symptomatiques.**

Traitements symptomatiques	Nombre de patients
Psychotrope	36
Anti-spastique	16
Anti-cholinergique, alpha-bloquant	14
Régularisateur de transit	11
Rééducation et kinésithérapie	11
Autres	9
Fampridine	6
Antalgiques	4
Anti-vertigineux	2

36 de nos patients ont pris un traitement psychotrope (Antidépresseurs ou antiépileptiques). 16 patients ont reçu des traitements pour lutter contre la spasticité (médical ou Kinésithérapie). 14 patients ont eu recours aux anti-cholinergiques et les alpha-bloquants pour les troubles urinaires, 11 patients avaient des troubles de transit type constipation, 2 patients ont pris des anti-vertigineux, 4 patients souffraient d'une fatigue invalidante, 9 patients avaient des troubles paroxystiques, 6 patients ont pris le Fampridine pour améliorer les troubles de marche et 11 patients ont bénéficié des séances de rééducation et kinésithérapie. Une seule patiente avait déclaré sa maladie par des crises épileptiques et était sous traitement antiépileptique.

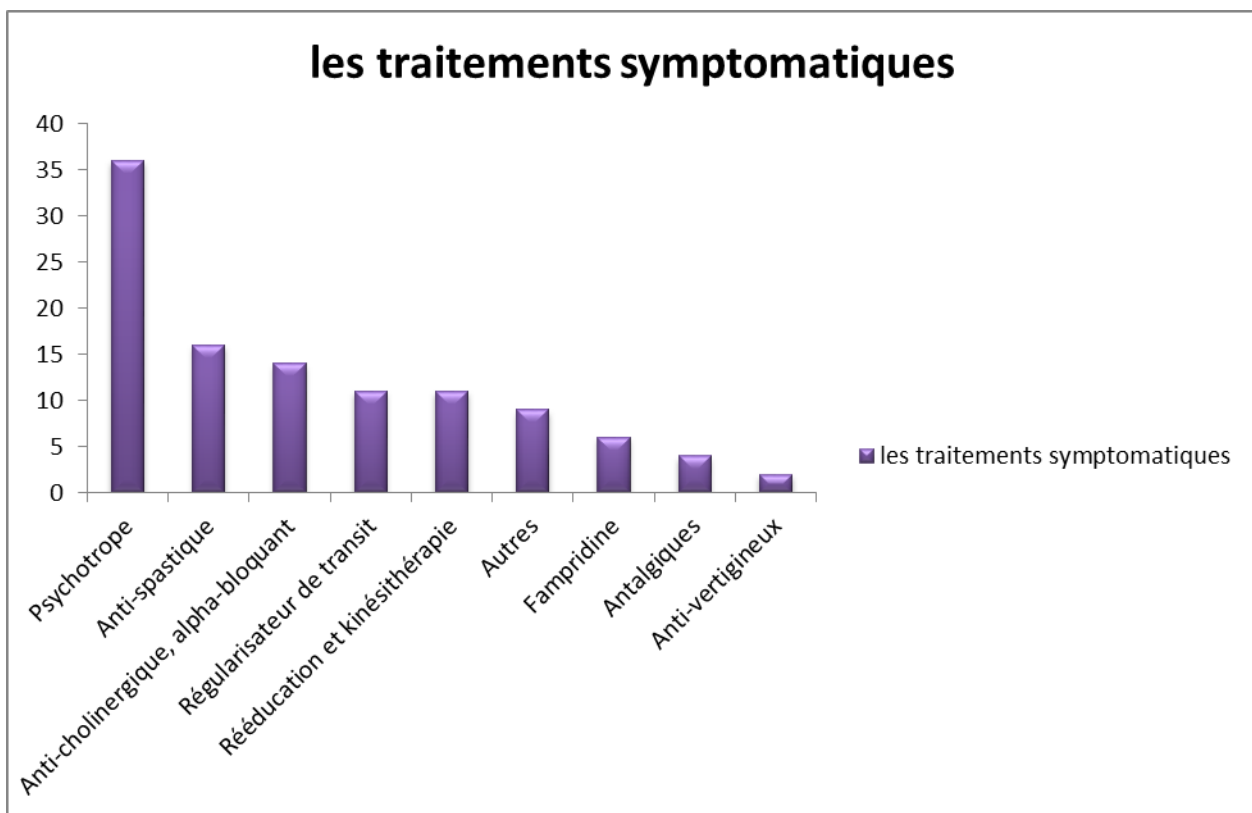


Figure 22: Répartition des patients selon leurs traitements symptomatiques

DISCUSSION

I. Épidémiologie

En 2010, dans une revue de littérature étudiant l'épidémiologie de la SEP dans le monde, Ron Milo et Esther Kahana classent le Maroc parmi les pays de moyenne prévalence avec 17/100 000 habitants, 10 cas pour 100 000 habitants en Tunisie et de 6 à 9 cas pour 100000 habitants en Libye (4).

La première étude en Algérie était faite en 1983 (5). La prévalence de la maladie était estimée à 8,9/10000 habitants. Une deuxième étude était publiée par l'équipe du Pr Arezki à Blida en 2005 (6), puis en 2012, (7), où la prévalence de la maladie a nettement augmenté (20,1/100 000).

Une étude a été réalisée en 2010 et présentée à l'occasion du congrès mondial de neurologie à Marrakech en 2011, portant sur 70 patients atteints de SEP tous originaires du nord d'Algérie a déterminé que le système HLA le plus fréquent en Algérie chez les patients atteints de SEP est le système HLA DR β 1*15 (8).

Cette variabilité implique que les paramètres géographiques et climatiques n'agissent pas à eux seuls sur la répartition de la SEP dans le monde. Certains facteurs étiopathogéniques, particulièrement au Maroc, peuvent expliquer la prévalence élevée. L'étude du profil HLA chez les sujets marocains ayant une SEP a révélé la présence accrue de l'allèle de susceptibilité HLA-DRB1*15, et une diminution de HLA-DQB1*3 qui aurait un rôle protecteur (9).

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

La création d'un registre national des malades atteints de SEP permettra d'affiner l'épidémiologie sur le territoire national.

En Europe, la création de base de données EDMUS a déjà débuté depuis 2003. L'adoption du logiciel EDMUS par l'ensemble des services de neurologie français spécialisés dans la SEP permet de mettre en commun les données anonymisées sur plus de 30 000 malades français atteints de cette maladie dont les dossiers sont enregistrés au format EDMUS. Cela représente environ la moitié des malades français et l'essentiel de ceux suivis par les neurologues dans la mesure où, aux stades avancés de la maladie, les patients sont pris en charge le plus souvent en milieu de long séjour. La France est ainsi le premier pays au monde à disposer d'une telle source d'informations sur la maladie.

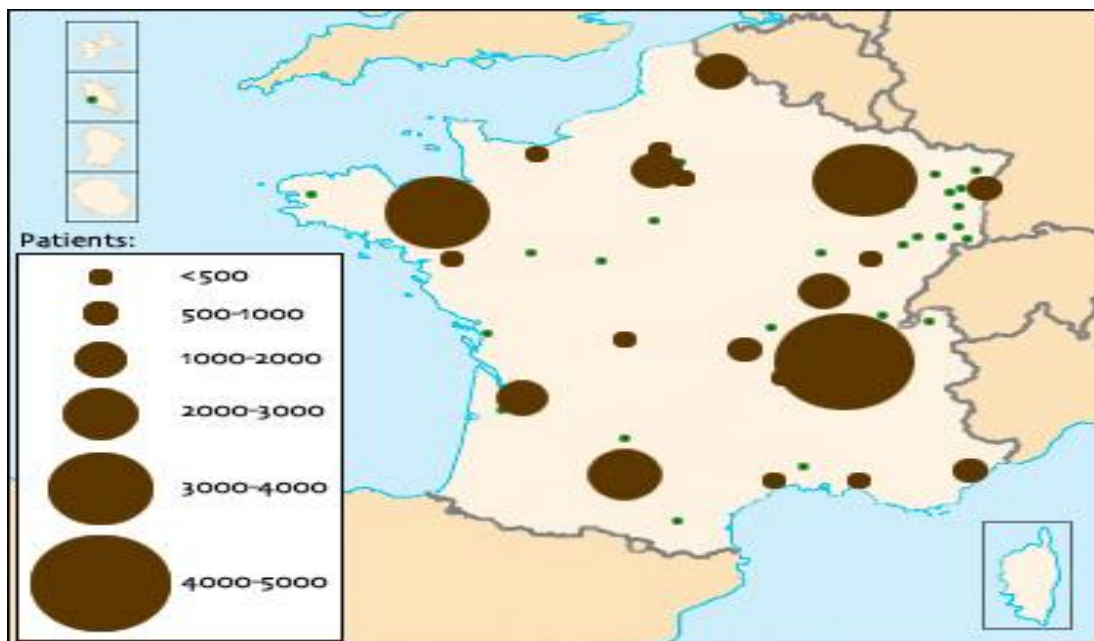


Figure 23 : Distribution géographique des principales cohortes de malades atteints de sclérose en plaques et enregistrés au format EDMUS en France (en 2008)

1. Répartition selon l'âge :

La SEP est une maladie du sujet jeune, l'âge moyen au moment du diagnostic dans notre série est 33,19 +/- 11,13.

Tableau 9: Comparaison de l'âge moyen du diagnostic avec les données de littérature.

Auteur	Ammar	Abbad 2012 Rabat	Laajouri 2014 Rabat	Chouaib 2015Meknès	Notre série
Age moyen du dg	38,9	38,8	32,7	36 ,6	33,19

À l'instar des données de la littérature, les patients de notre série ayant un âge au moment de diagnostic entre 20 et 39 ans étaient majoritaires; ils représentaient 54%.

Les études rapportent des résultats très hétérogènes, difficilement comparables, avec un âge de début variant de 23 à 40 ans, 23 ans pour Al Zemmouri au Maroc, entre 36 et 40 ans pour Aniba au Maroc, 28 ans \pm 8 pour Ait Benhaddou et al, 31,2 ans pour Ben Hamida en Tunisie, 24 ans pour Draï en Algérie, et 29,01 ans \pm 7,11 pour Bedrane aussi en Algérie (10), (11), (12), (13)(4) et (14).

L'âge moyen de début des symptômes est de 29,69 ans \pm 9,24 dans l'étude de Laajouri (Rabat 2014), de 34 pour Chouaib (2015 Meknès). Dans le reste du monde, les différentes séries trouvent un âge de début moyen compris entre 26,6 et 30 ans (15), (16) et (17).

L'âge du diagnostic renseigne sur le délai diagnostique. Ce délai qui sépare les premiers signes de la maladie et la prise en charge hospitalière. Il est souvent reconnu comme facteur pronostic. C'est un paramètre qui dépend de la qualité du système médical mais aussi des facteurs culturels et socioéconomiques en place.

2. Répartition selon le sexe :

La répartition de nos patients selon le sexe met en évidence une nette prédominance féminine avec 70 % de femmes contre 30 % d'hommes ce qui correspond à un sex-ratio de 2.33. Cette prédominance du sexe féminin est retrouvée dans la littérature: dans une série française (n=200), le sex-ratio est de 2,3 (18).

Dans les populations arabes du moyen orient, il est compris entre 1 et 3 (19), 1,8 pour Draï (4) et 1 ,87 pour Bedrane en Algérie (14). Au Maroc en 2004, on trouve un rapport égal à 2 (13), de 2,4 en 2009 selon Kamli au CHU Fès, de 2 ,3 selon Chouaib (2015, Meknès)

Dans les pays arabes, en particulier le Liban (20), et la Jordanie (21), le sexe féminin est particulièrement plus atteint, confirmant l'hypothèse d'une prédisposition génétique associée à un facteur environnemental favorisant ainsi la survenue de la SEP. Le même résultat est remarqué dans les études faites sur la population maghrébine vivant en France (22) et (23).

Cette prédominance féminine qui s'atténue avec l'âge serait commune à toutes les maladies de mécanisme auto-immun, en raison d'une interaction probable entre le sexe, âge et le mode de début.

Tableau 10 : Comparaison du sex-ratio au Maroc

Étude	CHU Fès (Kamli, 2009)	HDS Rabat (Abbad, 2012)	HMIMV Rabat (Laajouri, 2014)	Chouaib (2015, Meknès)	Notre étude
Sex-ratio	2,4	2,3	1,7	2,3	2,33

3. Les aspects socio-économiques

Dans notre étude, 40% de nos patients avaient un niveau d'études supérieures, ce qui différencie cette affection des autres pathologies du sujet âgé (Alzheimer, parkinson, AVC).

1. L'activité

Dans notre série, 40% étaient inactifs du fait de leur maladie (perte d'emploi).

Plusieurs données statistiques semblent importante lorsqu'on se penche sur la problématique de l'emploi des patients SEP. Commençons par les aspects quantitatifs:

- 50% des patients SEP perdent leur emploi 10 ans après le début de la maladie à cause de cette dernière (24).
- 27.2% des patients sclérose en plaques travaillant lors du diagnostic, le font toujours 17 ans plus tard (25).

Les patients atteints de la SEP perdent leur emploi après quelques années d'évolution. Ces informations doivent être recoupées avec d'autres données plus proches des aspects qualitatifs de l'insertion professionnelle des patients SEP:

- Dans une autre étude, des patients SEP restent aptes au travail après avoir cessé leur activité professionnelle (26).
- Dans une étude, à propos de la durée des arrêts de travail par an, on retrouve 10 jours d'arrêt de travail par an pour les patients SEP contre 8 pour les témoins (27).
- Et dans une autre étude, on note dans 33% des cas, un déclassement professionnel et une diminution des responsabilités (28).

2. La situation matrimoniale

Selon l'Atlas of MS (Multiple Sclerosis) publié par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et la fédération internationale de sclérose en plaques (Ifms), les deux premières préoccupations des patients atteints de SEP sont premièrement le manque de soutien social, et secondairement le manque d'information et d'éducation de la société en rapport avec la SEP (29).

Dans notre série, **45** patients étaient célibataires, **6** ont divorcé après l'évolution de la maladie.

Nous pouvons donc en déduire qu'il y a un manque de compréhension entre le patient et la société. Ce manque de compréhension mutuel engendre un certain nombre de difficultés socio-économiques, aussi bien au sein de la famille, des proches, qu'au travail. Ceci reflète les coûts indirects engendrés par la SEP.

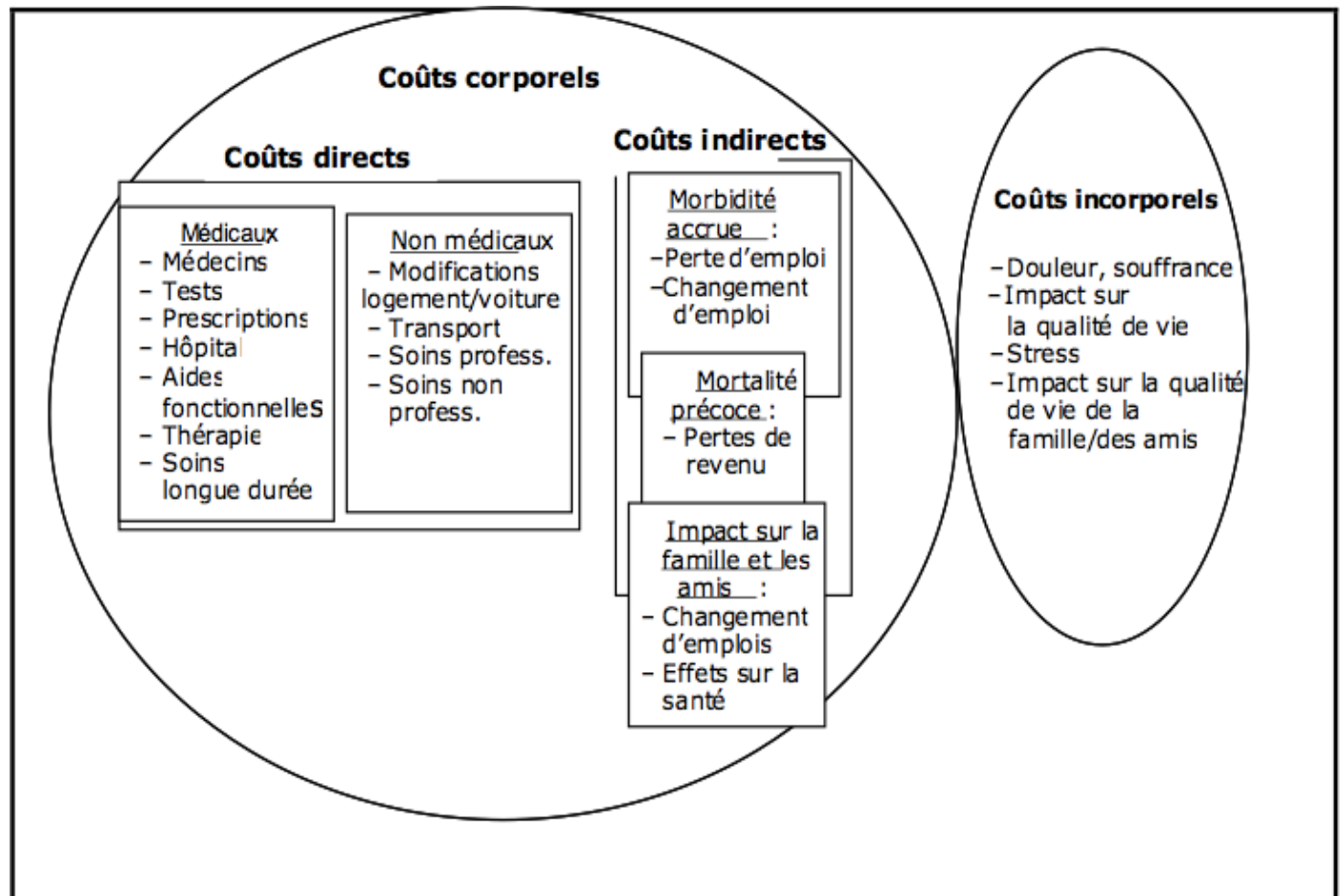


Figure 24 : Les valeurs ci-dessus représentent les coûts engendrés par la SEP chez un patient en une année(2007) (Trisolini et al. 2007).

II. Les antécédents :

1. Les antécédents personnels:

Dans notre série, les antécédents infectieux (Angines à répétition à l'enfance et Pneumopathies) étaient retrouvés chez 13%. On ne peut pas parler de résultats significatifs vu que ces derniers étaient relevés à l'interrogatoire sans aucune documentation. (30,31)

On retrouve la notion de tabagisme chez 10% essentiellement dans le sexe masculin. Plusieurs études rétrospectives et prospectives ont étudié l'association entre le tabagisme et la susceptibilité à la SEP. (32, 33, 34, 35, 36)

Dans notre série, **deux cas** de diabète ont été trouvés, l'association entre le diabète de type 1 à la SEP a été publiée dans plusieurs études (30)

2. Les antécédents familiaux :

En revanche, nous avons retrouvé 7 antécédents familiaux de SEP dans notre série, soit **7%**. Ces données rejoignent la littérature où les cas de SEP familiales varient de 2 à 20% (37,40). Nos résultats restent supérieurs à celle de l'étude Algérienne où la forme familiale était présente dans 2,4% (4), mais inférieurs à ceux d'une autre série algérienne, celle de Berdane (2013) où une histoire familiale de SEP était rencontrée dans 9,6 % (14) jordanienne 9,6 % (20) et d'une étude française 9,8 %. De même, nos résultats sont supérieurs à ceux d'une série libanaise 5% (21)

Notre taux reste également faible que celui des études de méthodologie où le nombre de patients ayant une histoire familiale de SEP était de 22,5 % au Canada (38) et de 19 % en Angleterre (39).

Il existe un taux de concordance de 30% pour les jumeaux monozygotes et de 3% pour les dizygotes (41) (*D'Netto et al. 2009*). La susceptibilité génétique individuelle n'a pas pu être évaluée dans notre série car aucun profilage génétique n'a pu être fait.

III. La symptomatologie

1. La forme clinique de la maladie au moment du diagnostic.

Les classifications évolutives de la SEP reposent sur la notion de poussées et de progression. Elle est classée selon trois formes évolutives principales: (42) (Weill et al. 2003)

- ✓ **La SEP récurrente-rémittente (SEP-RR)**, qui évolue par poussées bien individualisables laissant ou non des séquelles. Cette forme concerne la plupart des patients SEP dans notre série.
- ✓ **La SEP secondairement progressive (SEP-SP)**, dans laquelle après une phase initialement rémittente de 15 années en moyenne, on observe une progression du handicap avec ou sans poussées surajoutées suivies de rémissions minimales et de plateaux (43) (Magy 2009, Depaz et al. 2013). La perte axonale progressive est la cause essentielle du handicap neurologique irréversible (44) (Dutta et al. 2006). La présence de poussée n'est pas systématique, mais elle est habituellement suivie de l'augmentation du nombre de séquelles.
- ✓ **La SEP progressive primaire (SEP-PP)**, caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée ni rémission. Des fluctuations minimales et des phases de plateaux sont possibles. Cette forme est plus grave et plus rare. La progression du handicap est permanente et le déclin neurologique est régulier.

En 2013, des révisions de ces définitions ont été proposées par le Comité international sur les essais cliniques de la SEP pour améliorer la terminologie descriptive des profils évolutifs de la SEP [45].

L'inclusion de la notion d'activité de la maladie a permis d'éliminer la forme progressive avec poussées SEP-PR.

Le syndrome cliniquement isolé (SCI) a été introduit dans le spectre des phénotypes de la SEP.

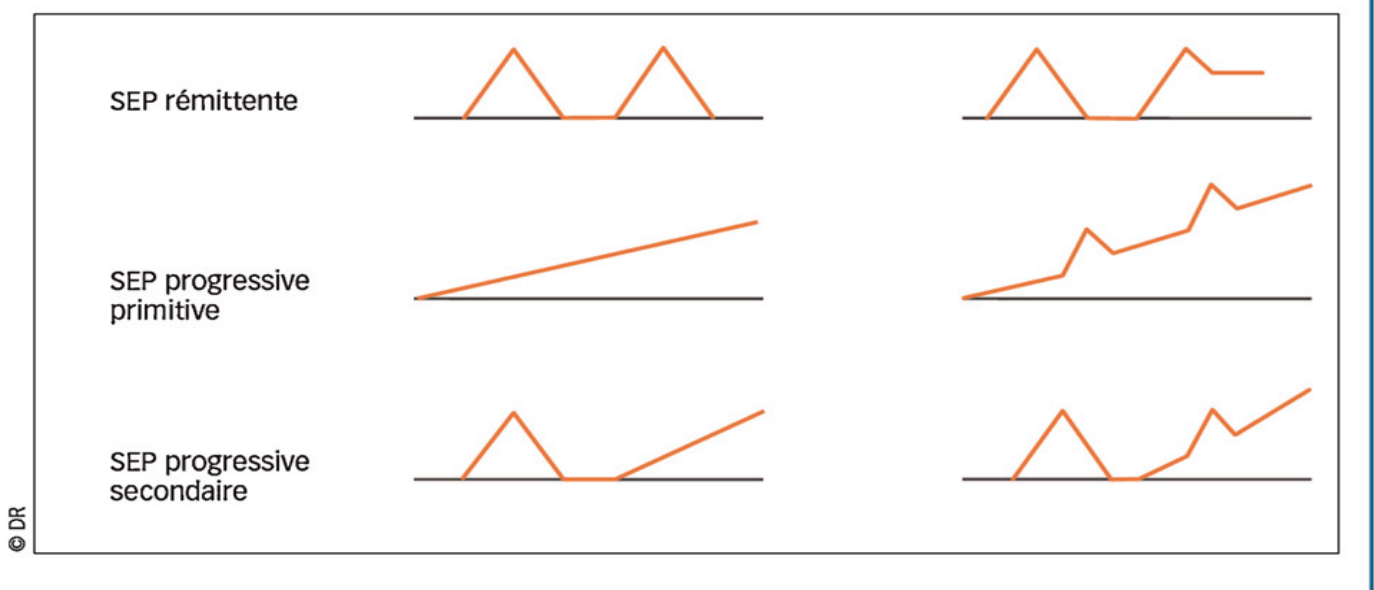


Figure 25: Différentes formes d'évolution de la sclérose en plaques. D'après Alain

Créange novembre 2009

La première phase de la maladie (SEP récurrente-rémittente), qui dure environ 10 à 20 ans, concerne la majorité des patients (85 % des cas) puis évolue vers la seconde phase (SEP secondaire progressive) caractérisée par une invalidité progressive avec de faibles rémissions.

Dans les autres 15 % des cas, les symptômes apparaissent lentement sans aucune amélioration. Cette forme de la maladie est appelée forme progressive primaire, car elle est progressive dès le début au lieu d'être une deuxième phase dérivant de la première (46) (O'Connor 2003). Dans notre étude, la forme rémittente-récurrente représente 88% des modes de début de la SEP, et 9% de type PP.

Dans notre série, la médiane de la durée de suivi de nos patients est de 10 ans avec des extrêmes allant de quelques jours à 20 ans. Lors du dernier examen clinique, 73% de nos formes cliniques était de type rémittente, 12% de nos formes cliniques étaient de type SP, soit 8 patients qui sont passés de la forme RR à la forme SP avec un délai moyen de passage à la progressivité de 10 ans. Ce qui nous situe dans la moyenne des séries maghrébines (entre 6 et 30% des patients qui ont développé une forme SP). 12% avaient une forme primaire progressive et 4% avaient un syndrome cliniquement isolé.

Notre série trouvait une proportion similaire des formes RR par comparaison aux autres séries, qui situaient cette fréquence entre 60 et 89% [47,48].

Cependant la proportion des formes PP est proche à celle établies par ces différentes études, ainsi qu'à celle d'une étude lilloise à 15 %, et à celle de Poser à 12,7 % [47-48,49 ,50].

Au Maghreb, en dehors de l'étude de Draï menée en Algérie, les travaux réalisés retrouvent près de 50% de formes PP (50% pour Ben Hamida au Tunisie, 42,3% pour Al

Zemmouri, 57 % pour Aniba au Maroc) [51–52]. Ces résultats montrent que la SEP maghrébine se caractérise par une forte proportion des formes PP. Certains symptômes anciens spontanément résolutifs ne sont jamais rapportés, et pourraient faire retenir une SEP PP au lieu de retenir une forme SP.

2. Les signes physiques

2.1 Expression clinique de la maladie

Les signes cliniques de début sont variés du fait de la multifocalité possible des lésions au sein du SNC. *Les manifestations cliniques initiales sont monosymptomatiques dans 48% des cas.* Cette proportion est légèrement supérieure en comparaison avec la série (53)(Scherer et al.2009) qui trouve 45%.

Dans notre série, les symptômes initiaux les plus fréquents sont moteurs dans 45% des cas; 40% selon l'étude de Scherer et al. 2009.

La prévalence des troubles visuels dans la sclérose en plaque est de l'ordre de 20% des cas. Dans notre série, 16 cas avaient présenté des NORB. La névrite optique rétrobulbaire est un mode d'entrée classique dans la maladie : 20 % à 25 % des patients à la phase initiale; à la perte d'acuité visuelle peuvent également s'ajouter des troubles de l'oculomotricité comme a montré notre étude; 5 cas avaient: paralysie oculomotrice, ophtalmoplégie internucléaire, nystagmus.

L'atteinte sensitive dans notre série était présente initialement dans 16% des cas, cette proportion est inférieure à leur prévalence qui est de l'ordre de 20%

On note des troubles vésico- sphinctériens chez 4% de nos patients au moment de l'admission dans notre structure, décrit en littérature qu'à la phase tardive ce qui

représente l'évolution de la maladie au moment du diagnostic et un retard de diagnostic de la sclérose en plaque chez nos patients.

Tableau 11 : Signes inauguraux de la sclérose en plaques.

Étude	Névrite optique	Troubles moteurs	Troubles sensitifs	Tronc cérébral	Ataxie	Troubles sphinctériens
Mc Alpine(2)	22 %	40 %	21 %	17 %	-	5 %
Weinshenker (3)	17,2 %	20,1 %*	45,4 %	12,9 %	13,2 %	-
Comi (1)	31,7 %	34,1 %	48,3 %	22,6 %	-	-
Notre série	11%	45%	16%	9%	10%	3%

* Déficit moteur aigu ou insidieux

1. Brochet B. Démarche diagnostique dans la sclérose en plaques. *Rev Prat* 2. Matthews B. *Symptoms and signs of multiple sclerosis*. In: Compston A, editor. *McAlpine's multiple sclerosis*. London: Churchill Livingstone;p. 145-190.

3. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*:133-146.

2.2 L'évolution de la maladie

Dans notre série à la phase d'état après une moyenne d'évolution de 10 ans.

- **Signes moteurs**

Les troubles moteurs étaient présent chez 74% de nos patients .Cette proportion est dans la limite inférieure dans d'autres séries (80% à 90%)

- **Signes sensitives**

Les troubles subjectifs à type de paresthésies, de sensation d'« eau qui coule», de « toile d'araignée » sont présents initialement dans 16 % des cas. La prévalence des troubles sensitifs est à 20%. Le syndrome cordonal était retrouvé chez 33% de nos patients.

- **Signes cérébelleux : [73-74-75]**

Il était présent dans 10% au début et à 48% à la phase d'état. Cette prévalence est conforme à la prévalence du syndrome cérébelleux de la sclérose en plaque allant jusqu'à 70% à la phase d'état.

- **Crises convulsives**

Deux de nos patients (2%) ont présenté des crises convulsives. Cette prévalence était supérieure à celle de la population générale, est conforme à la prévalence de l'épilepsie au cours de la SEP estimée entre 1 et 4 % [54], jusqu'à environ 10 % selon certaines études [55]. Ces crises sont généralement partielles, motrices, secondairement généralisées. Elles sont occasionnellement inaugurales [56,57], et seraient corrélées à la sévérité du handicap et au score EDSS [54].

- **Signes urinaires**

Les troubles vésicaux–sphinctériens ont été rapportés chez **14** de nos patients (14%). Cette proportion est inférieure à leur prévalence qui est de l'ordre de 30 à 96% [58,59–60,61–69], qui est peut être expliqué par nos moyens d'étude, le nombre de nos patients. Ces troubles sont actuellement reconnus comme l'une des causes les plus importantes de handicap dans la SEP. Ces troubles apparaissent en moyenne après 6 à 10 ans d'évolution de la SEP [62,64,67,68,50]. Les troubles les plus fréquents sont la miction impérieuse (32–92%), la pollakiurie (25–99%), l'incontinence urinaire (36–94%), la dysurie (49 %), l'interruption du débit (6–79,5 %), une sensation de miction incomplète (34 %) et l'énurésie (14 %) qui surviennent à des degrés divers chez environ 75 % des patients [59–61,63–65–66–51].

- **Troubles psychiatriques [76,77]**

Les manifestations dépressives chez les personnes atteintes de la maladie sont très fréquentes : prévalence sur la vie entière estimée à 60 %, Il est reconnu selon certaines études que la dépression survient plus fréquemment lors d'une poussée et au décours de celle-ci. Les troubles de l'humeur (dépression, euphorie) ne sont pas la seule expression de la souffrance psychique. Il est important d'être attentif aux signes, même les plus discrets, d'un vécu difficile.

Les manifestations thymiques dépressives touchaient **36%** des patients dans notre série. Cette prévalence est estimée entre 25 et 55% [70].

- **La douleur**

La douleur était rapportée chez 4 patients (4 %). La douleur est en effet peu évaluée dans la SEP, les quelques études qui s'y étaient intéressées avaient estimé sa prévalence à 50%,61% et 70% [71–72].

- **Troubles de communication [78]**

Les capacités communicationnelles varient en fonction des périodes de poussées, de la fatigue, de l'évolution de la maladie. Les difficultés de parole, mais aussi les troubles de langage (troubles lexico sémantiques, langage élaboré), cognitifs et psychologiques peuvent plus ou moins altérer la qualité de cette communication. Les troubles langagiers ont encore tendance à être sous estimés. Même quand ils sont légers, ils majorent le handicap : l'entourage ne perçoit pas les difficultés et ne peut adapter son discours. Dans de rares cas (moins de 1 %), une aphasie de type sous-cortical (non fluente avec paraphrasies phonémiques) peut apparaître.

Dans notre série, on n'a pas pu préciser la prévalence exacte en absence d'examen systématique de nos malades.

- **Troubles neuropsychologiques [79–80]**

Des troubles cognitifs ont été mentionnés chez un patient (1%). Leur prévalence est estimée entre 40 et 70 % selon la méthode d'évaluation et le mode de sélection, et ils concernent jusqu'à 50% des patients au bout de 5 ans d'évolution.

Dans notre population, ces troubles étaient certainement sous-estimés, en raison à la fois du caractère de l'étude et de l'absence d'évaluation systématique [81–82].

- **Fatigue [83–84–85]**

La prévalence de la fatigue dans la SEP est de 50 % à 90 %, 50 % des patients estiment que leur fatigue aggrave leurs autres symptômes et plus de 50 % des patients estiment que la fatigue fait partie de leurs trois symptômes les plus sévères.

Dans notre série, l'évaluation de la fatigue était relevée par un interrogatoire ce qui limite le nombre exacte des personnes souffrant de la fatigue. Dans notre série, 2% avaient une fatigue invalidante.

- **Troubles de l'adaptation à l'effort [86-87]**

Différentes études ont montré une capacité aérobie plus faible chez les sujets atteints de SEP avec une consommation maximale d'oxygène (Vo_2 max), diminuée lors des épreuves d'effort, en lien pour partie à des facteurs périphériques comme la faiblesse musculaire ou la fatigue. Une atteinte pulmonaire peut altérer l'adaptation à l'effort en rapport avec une altération de la commande des muscles respiratoires. À côté de la faiblesse musculaire liée à l'atteinte pyramidale, des anomalies musculaires similaires à celles retrouvées chez les sujets déconditionnés ont été observées. Dans notre série, les troubles de l'adaptation à l'effort ne furent pas recherchés.

**Tableau 12 : Répartition des atteintes présentes dans la sclérose en plaques (Kinesither
Rev 2012;12:17-22)**

(%)	Phase initiale	Notre série	Phase d'état	Notre série
Atteinte pyramidale	20	45	80 à 90	74
Atteinte cérébelleuse	10	10	70	43
Atteinte sensitive	20	16	70	33
Troubles visuels	20 à 25	11	50	NM
Dysarthrie			40 à 50	NM
Troubles cognitifs			40 à 70	NM
Problèmes de mémoire			40 à 70	NM
Troubles urinaires *	2 à 34	3	50 à 80	14
Troubles du transit			50	11
Troubles sexuels			26 à 75	2
Fatigue			50 à 75	6

*Les troubles urinaires peuvent être inauguraux dans 2 %.

NM : non mentionné.

3. Saison de l'installation des signes inauguraux : [88]

✓ Effet de la température :

Dans notre série, 61% avait présenté le début de leurs symptomatologies en été.

En 1890, Uhthoff a étudié des patients atteints de SEP présentant une amblyopie à l'effort. Ce phénomène a été attribué par la suite à une élévation de la température corporelle. De nombreux patients (80 % selon certains auteurs) signalent une aggravation de leurs troubles ou la réapparition de symptômes de poussées antérieures à l'occasion de poussées de chaleur ou d'efforts physiques.

D'autres rapportent une accentuation de la fatigue. Le mécanisme supposé est celui d'un bloc de conduction favorisé par la chaleur. Les effets de la chaleur peuvent être dramatiques. Des décès ont été rapportés à une exposition au soleil dans la SEP.

L'exposition au froid peut améliorer certains patients, mais d'autres voient leur état s'aggraver par le froid. Dans notre série, 16% avait présenté un début de la maladie en hiver.

IV. Le parcours de soins de nos patients

1. Le parcours de soins de nos patients

Dans notre série, 67% des patients ont consulté différents praticiens dans un délai moyen de **14,5 mois**. Ceci peut être expliqué par une difficulté d'accès au médecin praticien, et à la symptomatologie rémittente qui au début n'inquiète pas nos patients. Le recours à la médecine traditionnelle est l'un des facteurs qu'on ne peut négliger.

Le premier contact praticien comprenait des généralistes et différents spécialistes selon l'atteinte de nos patients.

Dans notre série, seuls 48% ont consulté un premier neurologue (neurologue en secteur libéral ou un neurologue publique à Rabat essentiellement) dans une moyenne de **30 mois**, avant d'être pris en charge au CHU.

27 patients sur les 48 qui ont consulté un neurologue ont été diagnostiqués SEP, et ont été suivis pendant une moyenne de **6 ans**. Parmi ces patients diagnostiqués SEP, il y a ceux qui ont rejoint aussitôt l'hôpital du jour par manque de moyen en libéral ou par choix. Les autres, c'est-à-dire 21% ont rejoint l'hôpital du jour dans un délai moyen de **34 mois** pour complément de prise en charge. On note un net retard d'accès à notre unité malgré une consultation spécialisée du fait du sous diagnostic de la sclérose en plaques.

En étudiant les 28 patients qui ont consulté l'hôpital de jour dans les **six premiers mois** (dont 14 dans la **première semaine** après le début de la symptomatologie), on constate que l'accès à l'hôpital du jour est expliqué par la gravité de la symptomatologie qui était en premier lieu, manifeste sur le plan moteur (atteinte pyramidale et cérébelleuse).

Seuls 3 patients sur 15 ont été diagnostiqué SEP par un ophtalmologue dans un délai moyen d'**un mois**. Ils ont été pris initialement en charge ont été référé à l'hôpital du jour du CHU Hassan II dans un délai moyen de **3 mois**.

Seuls 2 patients sur 5 ont été diagnostiqué SEP par un neurochirurgien dans un délai moyen de **14,5 mois** après le début de la symptomatologie. Ils ont été pris initialement en charge et ont été référé à l'hôpital du jour du CHU Hassan II.

En conclusion, seuls **33%** ont été diagnostiqués sclérose en plaques avant notre contact, 3 patients par un neurochirurgien, 3 patients par un ophtalmologue et 27 par un neurologue alors que **67%** n'étaient pas diagnostiqués malgré différentes consultations. 3% des patients ont été orientés chez des psychiatres, par un ophtalmologue, neurologue et un généraliste.

La moitié de nos patients a été traité pour autres pathologies et a pris des traitements symptomatiques sans être réellement diagnostiqués.

30 de nos patients ont consulté différents professionnels de santé par ignorance du spécialiste à choisir devant les multiples symptômes inauguraux.

Le non diagnostic de nos patients peut être expliqué par le caractère récurrent dans le temps et l'espace, et la rémission chez certains sans séquelles aux premiers épisodes.

Ceci souligne le besoin en formation continue de tous les praticiens vis-à-vis de cette affection.

L'absence d'un réseau multidisciplinaire qui relie les professionnels de santé en libéral et en publique explique ces consultations multiples avec un délai moyen de diagnostic après le début de la symptomatologie de l'ordre de **34 mois**. Ce qui pourrait retentir sur l'évolution de la maladie.

En littérature, plusieurs études ont démontré la nécessité d'une prise en charge rapide dès le début de symptomatologie. Selon une série multicentrique au niveau des CHU de Casablanca, Marrakech, Fès, et Rabat, les auteurs soulignent la sévérité des formes maghrébines de SEP en se basant sur l'index de progression (IP) et le score MSSS (Multiple Sclerosis Severity Score). Différents paramètres de sévérité ont été représentés et comparés aux données des différentes séries de la littérature(89). On comprend donc que ces formes particulièrement sévères, ont plus besoin d'une prise en charge précoce. Nous n'avons pas trouvé d'étude maghrébine qui s'est intéressée au parcours de soins des patients SEP pour dresser des éléments de comparaison.

2. Organisation au niveau de l'hôpital du jour

2.1. Annonce diagnostic :

L'annonce diagnostic a été faite chez 29 patients avant d'atteindre notre structure alors que pour 4 patients le diagnostic de SEP a été posé par les praticiens qui ont référé les patients à notre structure sans annoncer le diagnostic.

On a annoncé le diagnostic à 71 patients dans notre structure :

- ✓ Un sénior a annoncé à 31 patients et les résidents affectés l'hôpital de jour ont annoncé à 42 patients. Un seul patient a rapporté qu'il a reconnu sa maladie au cours des réunions entre les professionnels et malades et qui a jugé que son annonce à été non effectuée au cours des consultations.

Dans notre étude, la majorité des patients étaient satisfait de la qualité de l'annonce diagnostic du fait de la coopération du sénior et résidents, du temps consacré à l'annonce. À l'exception de 3 annonces effectuées par des médecins étrangers, du fait de la langue.

Selon les recommandations, l'annonce diagnostique porte sur trois points (90) :

- Qui ? – L'annonce doit être faite par le neurologue traitant.
- Quand ? – Le plus précocement possible. – Dès que les éléments du diagnostic sont réunis. A un moment qui est à l'appréciation du neurologue en fonction de la situation médicale, de la personnalité du patient et de son contexte socio-familial.
- Comment ? – L'entretien doit être programmé dans un lieu approprié. Il faut y consacrer un temps suffisant, être à l'écoute du patient et essayer de comprendre la représentation qu'il se fait de sa maladie.

L'annonce peut se faire au patient seul ou accompagné d'un proche s'il le souhaite. Le diagnostic doit être annoncé de manière claire. L'information sur la

maladie, assortie d'un projet de surveillance et de soins, doit être formulée dans un langage adapté. Il faut laisser le temps au patient de réagir et lui permettre d'exprimer ses inquiétudes à l'occasion d'un deuxième rendez-vous. Un accompagnement par différents acteurs (infirmière, psychologue) peut être proposé. L'existence d'associations de patients peut être signalée. Le soutien familial reste essentiel.

Tableau 13. Annonce diagnostique de la sclérose en plaques*

Processus de l'annonce	Contenu de l'annonce	Disposition après l'annonce
<p>Le neurologue qui a établi le diagnostic annonce le diagnostic de façon explicite</p> <ul style="list-style-type: none"> ‡ Consultation longue et dédiée ‡ Processus d'annonce adapté au rythme d'appropriation du patient ‡ Rendez-vous de consultation ultérieure à prévoir ‡ À la demande du patient, l'annonce est partagée avec une personne de son choix ‡ Lieu d'annonce approprié à une écoute facilitée ‡ Neurologue disponible sans sollicitation extérieure 	<p>Rappeler les informations déjà connues du patient énoncées lors de la démarche diagnostique (IRM, ponction lombaire...)</p> <ul style="list-style-type: none"> ‡ Parler clair, concis, loyal sans éluder le mot « sclérose en plaques » ‡ Être à l'écoute du malade, en le laissant réagir et exprimer ses émotions ‡ Évaluer son niveau de compréhension et répondre à ses questions ‡ Points positifs à aborder : <ul style="list-style-type: none"> - mise en avant des capacités préservées du patient - proposition d'une stratégie thérapeutique - évocation d'évolution favorable - maintien des projets de vie (même si parfois adaptés) : grossesse, travail, loisirs, voyages, sport 	<ul style="list-style-type: none"> ‡ Toute cette démarche se fera le plus souvent en plusieurs consultations successives avec retour sur certaines étapes mal comprises ou nécessitant plus d'informations ‡ Toute la démarche du contenu de l'annonce sera incluse dans le compte-rendu au médecin traitant ‡ Le patient et la famille doivent pouvoir être revus rapidement par le neurologue annonceur ou par un membre de son équipe (psychologue, infirmière) ‡ Les dispositifs d'éducation thérapeutique, de soutien psychologique de prise en charge médico-sociale multidisciplinaire doivent être proposés au patient, sans les imposer ‡ Des documents ou des références de sites web validés seront donnés au malade

* Dérivé de « Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : annonce et accompagnement du diagnostic. La recommandation de bonne pratique ». HAS 2009.

2.2. Le suivi à l'hôpital du jour

Le suivi d'environ 250 patients (de différentes régions essentiellement de Fès) se fait au niveau de l'hôpital de jour du service de neurologie par une équipe médicale qui se constitue de deux résidents et de deux infirmières.

Dans ce chapitre, on essaiera d'établir une comparaison avec d'autres structures, le suivi des patients atteints de la SEP.

En France, 17 réseaux sont repartis sur le territoire français, regroupant les professionnels de santé mais aussi ceux du secteur psychosocial; ils collaborent également avec les associations de patients et ils sont, pour la plupart, reconnus par les tutelles de santé.

L'organisation de ces structures en France diffère selon les régions : certains réseaux disposent d'équipes mobiles se déplaçant au domicile des patients. D'autres ont plutôt renforcé la prise en charge de proximité en créant un maillage de professionnels impliqués et formés à la prise en charge de la SEP. Ces actions vers les professionnels sont centrées sur l'homogénéisation des pratiques, le développement de la formation, de la recherche, la mise en place de filières de soins qui permettent d'avoir accès, en fonction des besoins, aux neurologues, aux médecins de médecine physique et de réadaptation mais aussi aux centres experts, et aux consultations multidisciplinaires.

❖ Exemple du CHU de RENNES :**a. Données démographiques**

La Clinique de la Sclérose en Plaques de Rennes fonctionne depuis Novembre 1996. Sa conception s'inspire fortement des « MS Clinic canadiennes ». Le recrutement est essentiellement régional, réparti sur l'Ouest de la France : environ 30% du département (Ille et Vilaine), 60% de la région Grand Ouest (reste de la Bretagne, Basse Normandie, Mayenne, Sarthe, Pays de Loire, Vendée) et 10% d'autres départements.

b. La procédure

La Clinique de la SEP (encore appelée MS Clinic) fonctionne tous les mardis de 8h45 à 18h30. La consultation a lieu au CHU de Rennes, dans les bureaux de consultation du service de neurologie. Une vingtaine de patients sont vus chaque semaine. Ils peuvent rencontrer en une même journée et en un même lieu, différents professionnels selon les besoins identifiés. Les patients venant pour la première fois ne peuvent prendre rendez-vous eux-mêmes mais doivent être adressés par leur neurologue traitant (80%) et /ou leur médecin traitant (20%) de façon à disposer de toutes les informations nécessaires à l'analyse de leur situation (courriers, résultats d'examens complémentaires, IRM) et à inscrire clairement cette consultation dans un programme personnalisé de soins dans lequel le neurologue habituel et le généraliste ont une place essentielle car ils resteront les acteurs pivots des décisions médicales et du suivi des patients. Nous leur demandons d'ailleurs de nous tenir informés de l'évolution de la maladie et des décisions prises. Les patients peuvent être revus à la Clinique de la SEP une fois par an avec l'accord de leurs correspondants médicaux. La Clinique de la SEP joue donc un rôle d'aide à la décision thérapeutique et à la prise en charge pluridisciplinaire lorsque la situation du patient le justifie. Lorsqu'il reçoit sa

convocation, le patient dispose des informations concernant le déroulement de la consultation, la présence et le rôle de chaque intervenant, la durée de la consultation avec le neurologue qui est d'une heure et à la suite de laquelle une consultation avec un autre spécialiste peut être programmée. La durée de présence à la clinique peut donc varier d'une à plusieurs heures. Un patient qui voit plusieurs spécialistes dans la journée est programmé en hôpital de jour et un repas est prévu le midi. Lorsque l'attente doit se prolonger, un lit est gardé en hôpital de jour pour les patients les plus lourdement handicapés. Chaque mardi se termine par une réunion de synthèse de l'ensemble de l'équipe pour permettre une analyse collégiale de la situation de chaque patient.

c. L'équipe de la Clinique de la SEP.

Les neurologues

La consultation dure une heure car un premier temps est consacré à retracer précisément l'histoire des poussées, de l'évolution éventuelle du handicap, des traitements et à regarder les IRM disponibles. Un examen neurologique précis est pratiqué et le périmètre de marche est vérifié dans le couloir du service, permettant d'établir le score EDSS (échelle de cotation du handicap, standardisée, européenne). Le médecin interroge également le patient sur divers problèmes pouvant interférer dans sa vie quotidienne: fatigue, moral, douleurs, troubles urinaires et sexuels etc. Le patient peut ainsi exprimer ses difficultés et alors, en fonction des besoins, le neurologue l'oriente vers un autre intervenant (médecin rééducateur, psychologue, psychiatre, ophtalmologiste, diététicienne....). Souvent les patients viennent pour un avis thérapeutique: le neurologue expose les différents traitements adaptés à chaque situation et en discute avec le patient et sa famille, mais c'est le neurologue traitant qui

prescrira ce traitement et en assurera le suivi. Le patient pourra repartir avec des documents écrits comportant des informations sur les traitements et éventuellement protocoles de recherche qui lui ont été proposés, afin de lui permettre de mûrir sa réflexion, de rediscuter avec son neurologue habituel et de prendre sa décision en concertation avec lui.

Les infirmières

Elles accueillent tous les consultants avant la visite avec le neurologue, leur expliquant l'organisation de la Clinique de la SEP. Ce temps d'écoute et de parole est essentiel pour le patient. IL permet de déceler et formuler des problèmes qui ne sont pas toujours évoqués dans le dossier médical, de faire une première évaluation, de transmettre l'information au neurologue et éventuellement, d'orienter le patient vers un autre intervenant. Les infirmières font aussi le point sur la tolérance locale et générale des traitements injectables pour les patients concernés et enfin sont amenées à donner des informations précises et des documents sur les nouveaux traitements et sur les essais thérapeutiques si le neurologue a abordé le sujet au cours de sa consultation.

Les neuro-rééducateurs

La consultation de rééducation fonctionnelle a pour but de faire le point sur les différentes techniques permettant de restaurer une fonction, de développer des systèmes de compensation et d'apprendre à vivre avec un handicap. Spécialisés dans la prise en charge des patients atteints de SEP, ils prennent également en charge les troubles sphinctériens et sexuels liés à la maladie. Lors de la consultation, le médecin évalue la situation, élabore un projet de rééducation et adresse le patient au rééducateur le plus proche de son domicile. Les rééducateurs de la Clinique SEP ont mis

en place un réseau avec leurs collègues du grand Ouest, ce qui assure une prise en charge continue et optimale des patients.

Le neuro-ophtalmologiste

Tout patient venant pour la première fois est vu par l'ophtalmologiste. Cette consultation a pour but d'apprécier l'importance d'éventuels troubles visuels ou l'existence d'atteintes oculaires infra-cliniques. Cet examen servira d'examen de référence. L'ophtalmologiste voit également les patients à la suite de la consultation avec le neurologue si besoin. Il s'agit d'examens ophtalmologiques simples avec parfois la réalisation d'un champ visuel +/- potentiels évoqués visuels.

Les psychiatres

La SEP est une maladie lourde de conséquences en termes psychologiques et beaucoup de patients rencontrent des difficultés à un moment donné. Cette consultation est avant tout l'occasion pour le patient d'exprimer ses difficultés, voire sa souffrance, de faire le point avec le médecin qui conseillera une éventuelle orientation thérapeutique (prise en charge par un psychiatre, un psychologue, prescription médicamenteuse).

La psychologue

Un entretien avec la psychologue sera proposé en cas de difficultés exprimées par rapport à l'annonce du diagnostic de SEP, au vécu des conséquences familiales, professionnelles, sociales de la maladie, au vécu du handicap. Elle pourra conseiller si un suivi par un psychologue est adapté ou si des techniques de relaxation telles que la sophrologie ou l'hypnose peuvent être proposées au patient.

La généticienne

La clinique de la SEP participe à deux programmes nationaux de recherche sur la susceptibilité génétique de la SEP. Les patients répondant aux critères de l'une ou l'autre de ces études sont vus en consultation. Le médecin explique l'intérêt et le déroulement de ces recherches, les bénéfices attendus et les contraintes en précisant que la participation à ces recherches est volontaire. Les patients ayant des questions sur l'hérédité, la génétique, des inquiétudes par rapport à la transmission de la maladie sont également vus par la généticienne qui apporte des réponses claires et rassure ainsi les patients.

L'assistante sociale

Elle répond aux questions concernant la prise en charge des soins, les droits au travail, l'éventuelle réorientation professionnelle ainsi que les aides et prestations diverses dont le patient peut bénéficier à domicile. Cette consultation est surtout un temps d'écoute et d'analyse des besoins dans le but d'une meilleure information et orientation.

La diététicienne

Durant la consultation qui dure une heure, la diététicienne cerne les habitudes alimentaires du patient et répond aux questions pour parvenir à une alimentation équilibrée.

Les secrétaires

Deux secrétaires centralisent les demandes, planifient les consultations, envoient les convocations et préparent les dossiers pour la consultation. Le mardi, elles accueillent les patients et vérifient leurs données administratives. Elles leur expliquent le déroulement de la journée et au besoin rajoutent des rendez-vous avec les différents intervenants selon les besoins identifiés par le neurologue. Les jours suivants, elles tapent les courriers et envoient les comptes-rendus aux différents correspondants médicaux du patient.

Le technicien d'études cliniques

Le recueil des données médicales se fait grâce au dossier informatisé EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) spécifique à la SEP. Ce dossier EDMUS utilisé dans plusieurs pays européens permet de centraliser des données standardisées au niveau de l'Europe et est un outil indispensable pour toute activité d'évaluation et toute recherche collaborative. Actuellement plus de 3500 patients ont un dossier EDMUS à Rennes.

d. Les consultations satellites de le MS Clinc

- Une consultation « annonce diagnostique » est volontairement organisée un autre jour de la semaine pour éviter que les nouveaux patients ne soient confrontés à des patients présentant une forme plus évoluée de la maladie. Elle a lieu deux mercredi par mois, permettant de proposer un rendez-vous dans les 2 à 4 semaines suivant la demande et de revoir rapidement les patients dont les questionnements sont importants au début de la maladie. Ils rencontrent également une infirmière d'éducation qui reprendra avec eux leurs questionnements et leur remettra de la documentation adaptée. Ils peuvent aussi s'entretenir avec la psychologue.
- Une consultation « SEP et travail » a aussi été mise en place un vendredi après midi tous les 2 mois, réunissant dans un même bureau un neurologue de la MS Clinic, un médecin de la MDPH (Maison Départementale Des Personnes Handicapées), un médecin de la CPAM (Caisse Primaire d'Assurance Maladie), un médecin du travail, un médecin rééducateur exerçant dans un centre d'insertion par le travail et une assistante sociale. Ils verront 4 à 5 patients.

❖ Exemple CHU La Pitié-Salpêtrière de Paris :

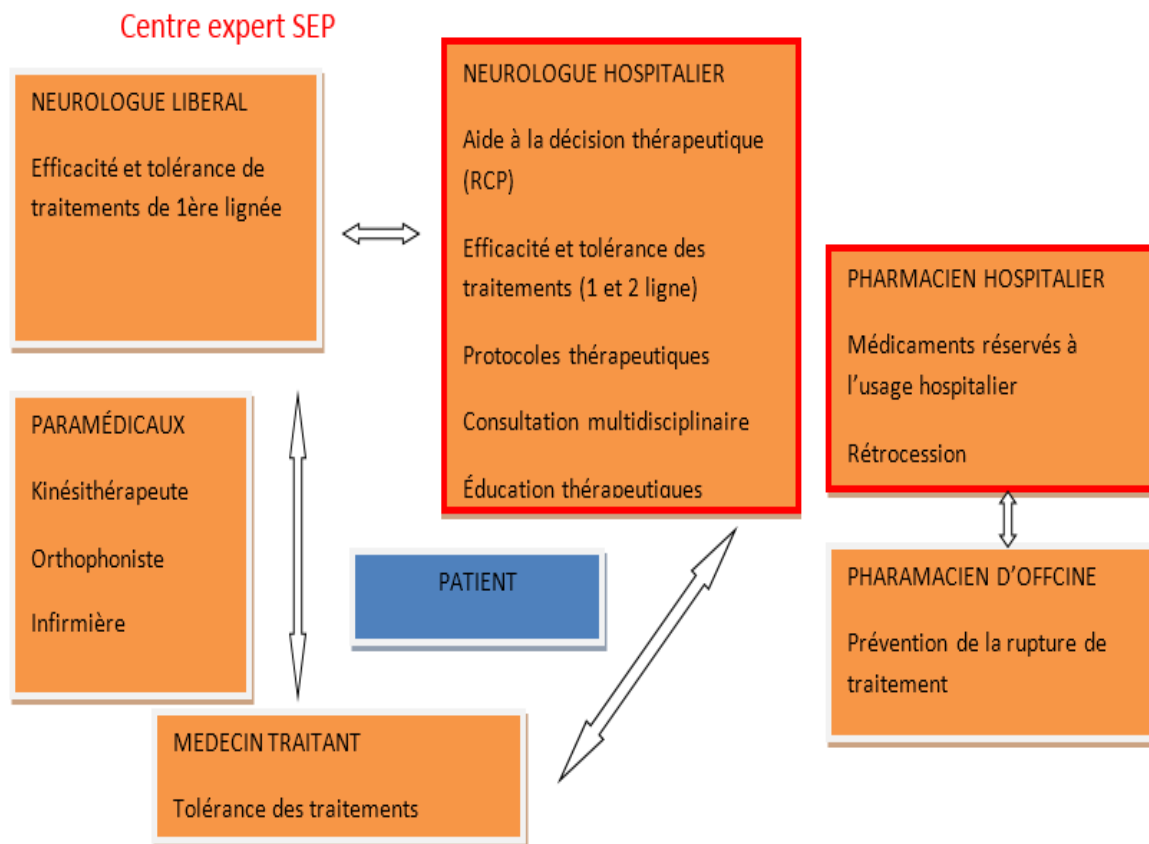


Figure 26 : L'organisation des soins chez le patient SEP

❖ Exemple de l'hôpital de Bourguignon :

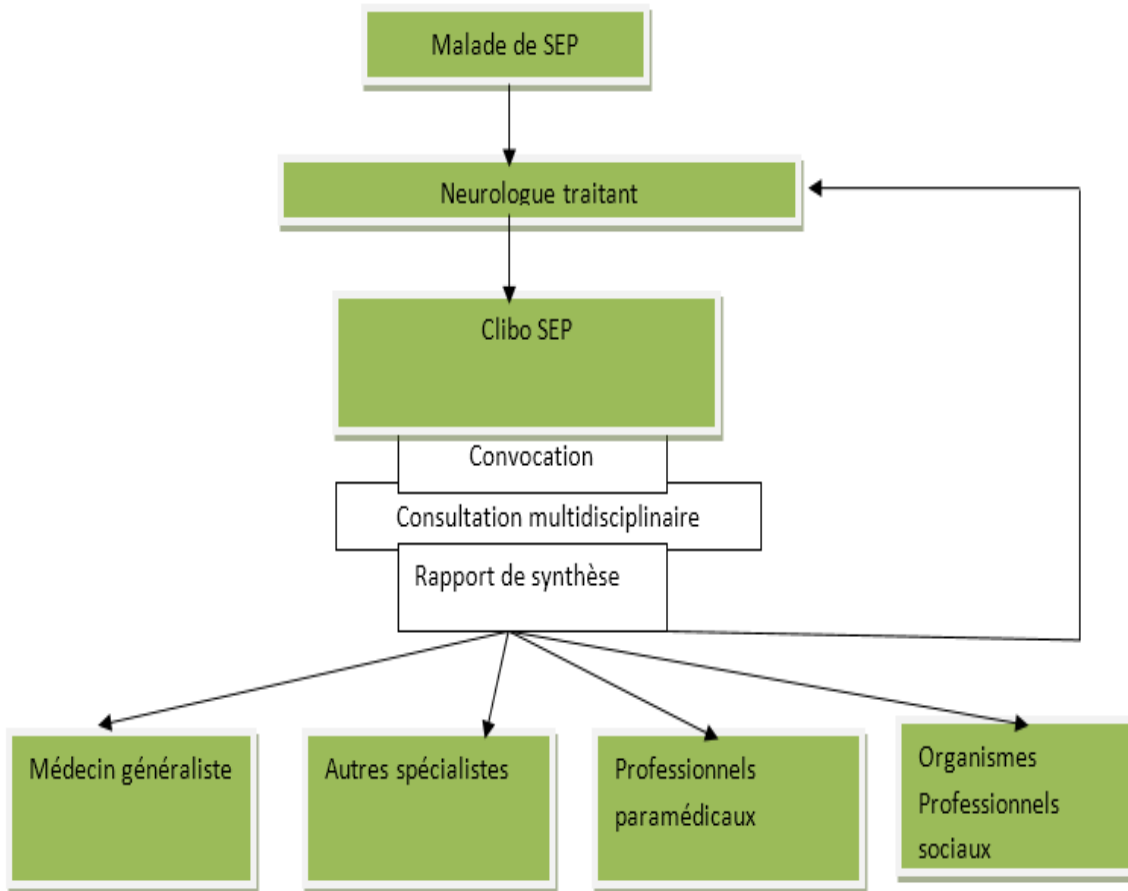


Figure 27 : Parcours de soins d'un malade SEP accueilli à la clinique bourguignonne de la SEP.

La Clinique bourguignonne de la sclérose en plaques (Clibo SEP) est une consultation multidisciplinaire prenant en charge les complications médico-sociales observées chez les patients bourguignons atteints de SEP. La Clibo SEP, ouverte en septembre 2002, est née d'un constat : tous les malades de Bourgogne n'avaient pas la même qualité de prise en charge selon que leur lieu de vie disposait d'une population plus ou moins "fournie" de neurologues et autres spécialistes ou professionnels

paramédicaux. Seuls trois services hospitaliers de neurologie existent dans cette grande Région urbaine et rurale, où la prévalence de la SEP est élevée (114/100 000 habitants). Pour remédier à cette inégalité, tous les neurologues de Bourgogne, quelle que soit leur modalité d'exercice, ont validé la nécessité de créer la Clibo SEP dans l'enceinte du CHU de Dijon pour tous les malades de Bourgogne, dans le cadre du Réseau bourguignon de la SEP. L'objectif de la Clibo SEP est de permettre un accompagnement spécialisé et adapté pour chaque patient quel que soit son lieu d'habitation. Fonctionnement de la Clibo SEP (*figure 27*)

Lors de la consultation auprès du neurologue traitant, le praticien décide d'adresser le malade à la CliboSEP selon ses besoins. Une fiche de demande est adressée au secrétariat de la CliboSEP, qui va organiser les consultations et examens du malade sur une journée (le mercredi).

La convocation est envoyée au patient ainsi que l'organisation de son transport. Le malade a la possibilité, selon la demande du neurologue traitant, de rencontrer onze intervenants médico-sociaux différents (neurologue, MPR, psychiatre, ophtalmologue, sexologue, urodynamicien, médecin du travail, psychologue, orthophoniste, neuropsychologue, infirmière, assistante sociale) et de bénéficier d'examens complémentaires (bilan urodynamique, échographie vésicale post mictionnelle, IRM, explorations fonctionnelles respiratoires, échographie cardiaque, potentiels évoqués, etc.).

À l'issue du passage à la CliboSEP, une synthèse réalisée par le neurologue de la consultation multidisciplinaire est établie après concertation avec les différents intervenants. Un rapport de synthèse est adressé au neurologue demandeur, aux

médecins traitants et aux autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge du malade.

L'équipe socioprofessionnelle (assistante sociale et médecin du travail) prend contact avec les intervenants sociaux qui s'occupent personnellement du patient (assistante sociale du quartier, médecin du travail de l'entreprise, etc.) et avec les organismes adaptés (MDPH, Agefiph, etc.) et suit l'avancement du dossier(92).

❖ Conclusion :

Dans notre structure, l'hôpital de jour fonctionne de 10H du matin jusqu'à 15H, les consultations sont effectuées par des résidents en formation et qui sont affectés à cet établissement. Les Médecins généralistes, en tant que médecins traitants, ne sont pas impliqués dans cette prise en charge, ce qui alourdit la tâche de l'équipe soignante de l'hôpital de jour. Notre unité contient également 2 lits, et des fauteuils de soins. Chaque semaine une réunion de synthèse est organisée pour faire le point sur l'état des patients.

Par ailleurs, une unité mobile est mise en place pour les besoins de déplacement auprès des patients arrivés à un stade d'handicap assez évident, ou pour les habitants des régions difficiles d'accès. En effet, Ces sorties vers les patients sont bénéfiques, quoiqu'elles ont démarré en 2013, elles demeurent insuffisantes et au stade embryonnaire et gagnerai à être institutionnalisées.

Enfin, cette unité est principalement d'ordre associatif, elle est constituée d'un sénior résident et d'un infirmier.

Ce n'est pas la première fois qu'une association entre professionnels et patients est créée, plusieurs initiatives en la matière ont déjà eu lieu, par exemple : des réunions regroupant les patients et les professionnels de santé sont organisées chaque année à l'occasion de la journée mondiale de la SEP.

Dans notre unité, les neuro-rééducateurs ne font pas parti du réseau SEP. On a recours aux kinésithérapeutes à titre externe ou au service de rééducation sous la direction d'un médecin rééducateur.

On regrette le fait que les consultations d'ophtalmologie se font dans un autre hôpital ce qui retarde la prise en charge et met le patient en difficulté.

Heureusement que le psycho-neurologue est disponible dans notre unité, en effet il intervient à chaque fois le neurologue traitant le recommande.

Par ailleurs la consultation d'une généticienne, diététicienne, psychiatre ou urologue se fait à titre externe en cas de besoin.

D'une part, La réalisation d'une plateforme Web pourrait éventuellement aider les patients à organiser leurs différentes consultations spécialisées, gagner le temps, rester connectés et alléger la charge des neurologues traitant... D'autre part, La nécessité de constituer un réseau SEP reste un objectif primordial à atteindre pour organiser les consultations des patients et améliorer la PEC globale.

A vrai dire, pour réaliser une telle approche, un système informatisé devrait être mis en place pour rassembler toutes les informations utiles du patient. Ce système peut être supervisé par un technicien d'études cliniques. Également un important travail d'archivage doit être mis au point afin de permettre l'exploitation des données dans le futur.

Et permettre l'accès rapide, facile et précis au dossier médical informatisé du patient.

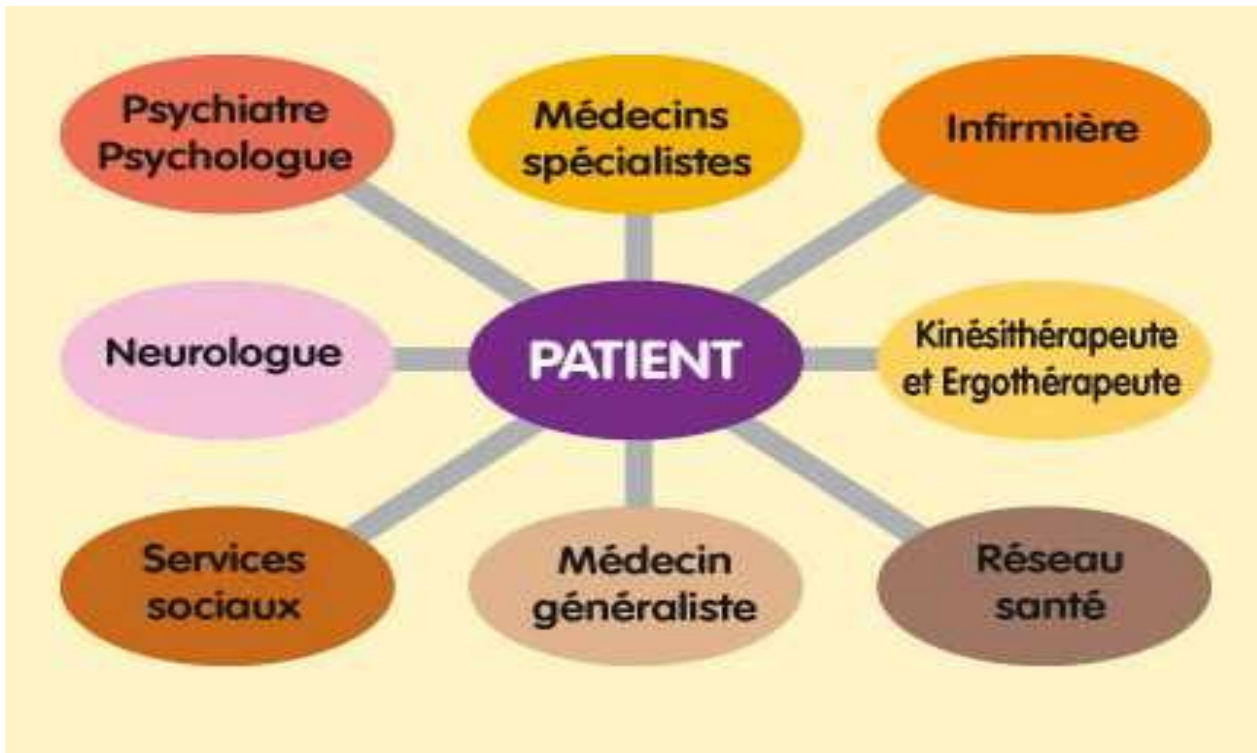


Figure 28: Réseau multidisciplinaire d'un patient SEP.

2.3 L'hospitalisation :

Dans notre série, les hospitalisations étaient principalement pour un bilan de diagnostic, et pour des raisons d'ordre matériels pour nos patients, les hospitalisations du jour étaient pratiquement réalisées chez tous nos patients. À EDSS équivalent, il n'y a pas de différences dans les résultats de ces deux types de prise en charge (93).

L'hospitalisation de jour permet d'éviter les ruptures avec le milieu familial et social. Néanmoins, la rupture avec le milieu professionnel est souvent nécessaire car, même si ces programmes ne sont pas quotidiens, ce mode de prise en charge reste contraignant et impose des temps de repos lors des journées d'inactivité.

V. Prise en charge globale

1. Dosage de la vitamine D.

Dans notre série, seuls 53 avaient effectué le dosage plasmiq ue dont 38 avaient une carence sévère, 13 avaient une carence modérée, 2 avaient un taux diminué. 10 avaient un taux normal.

Dans l'étude prospective de 50 patients du CHU Hassan II *(*Messouak, Razziki*), le taux plasmatique de vitamine D est effondré dans les SEP et est corrélé à l'handicap de façon significative. Au cours d'une étude transversale observationnelle* (*M. Aissia,*, I. Zaouali a, I. Hellara b, A. Boughammouraa, F. Najjar b, M. Frih au Service de neurologie, CHU de Monastir*) durant un an, 62 patients SEP définie âgé de plus de 18 ans étaient inclus comparés à 48 témoins sains. Leurs résultats rejoignent les résultats des études épidémiologiques qui convergent à constater une hypovitaminose chez les témoins et les malades atteints de SEP malgré le fait qu'il s'agit d'un pays ensoleillé et que cette hypovitaminose est significativement plus basse chez les malades.

Dans notre série, les résultats rejoignent la littérature. Sur ceci, le dosage de vitamine D devrait être effectué systématiquement dès le diagnostic de la SEP et corrigé rapidement l'hypovitaminose.

2. L'IRM de contrôle.

Dans notre série, 79% avaient effectué au moins une IRM de contrôle. La réalisation d'une IRM dans le cadre de suivi d'un patient atteint de SEP sous traitement de fond a été sujette de plusieurs débats.

En France, l'objectif du groupe imagerie de l'OFSEP (L'Observatoire français de la sclérose en plaques) est de proposer un protocole IRM homogène, moderne et faisable, de traiter et intégrer les IRM tout en les rendant accessible pour les chercheurs et à terme les médecins.

Les protocoles IRM SEP varient considérablement entre les centres d'imagerie et les médecins radiologues. Il est important de standardiser ces protocoles et prendre en compte la diversité du parc IRM, les contraintes économiques des centres qu'ils soient privés ou public, les innovations technologiques, les rapports des sociétés savantes et les consensus internationaux. Le protocole cérébral (au moins une fois tous les 3 ans) est recommandé dans un plan bi-calleux: 3D T1, DWI axiale, 2D TSE T2/DP axiale ou 3D T2, injection de gadolinium, 3D FLAIR ou 2D FLAIR axiale, 3D T1. La DTI (> 15 directions) est optionnelle. Le T2* recommandé pour la première IRM. Le protocole médullaire (au moins une fois tous les 6 ans) consiste à l'acquisition T2 et T1 sagittale après injection de gadolinium. En cas de lésions se discute le T2 EG et T1 axiale post-gadolinium ainsi qu'un STIR sagittale.

L'OFSEP a établi un protocole IRM minimum commun, fonctionnel et utilisé par 30% des radiologues. Il devrait permettre à l'échelle nationale une meilleure compréhension de la SEP et un suivi des patients sous traitement.

3. La prise en charge thérapeutique:

L'efficacité thérapeutique s'apprécie sur la fréquence des poussées et sur l'évolution du handicap neurologique, évalué sur le plan clinique grâce à des échelles validées en l'espèce; le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Annexe 3).

C'est à la fois une échelle clinique et de déficience. Elle repose sur un examen neurologique de taille qui se subdivise en sept catégories. La catégorie « autre » est réservée à une autre valeur fonctionnelle que la fonction auditive. Le score octroie à chaque système un score final évalué de 0 (aucune déficience) à 10 (décès). De façon schématique, cette échelle, connue sous le nom d'EDSS, peut être subdivisée en trois niveaux : un premier niveau (EDSS de 0 à 3) qui tient compte des déficiences fournies par l'examen clinique ; un deuxième niveau (EDSS de 3.5 à 7) se caractérise par une limitation à divers degrés de la marche, un troisième niveau (EDSS > 7) au cours duquel la marche devient impossible. [94].

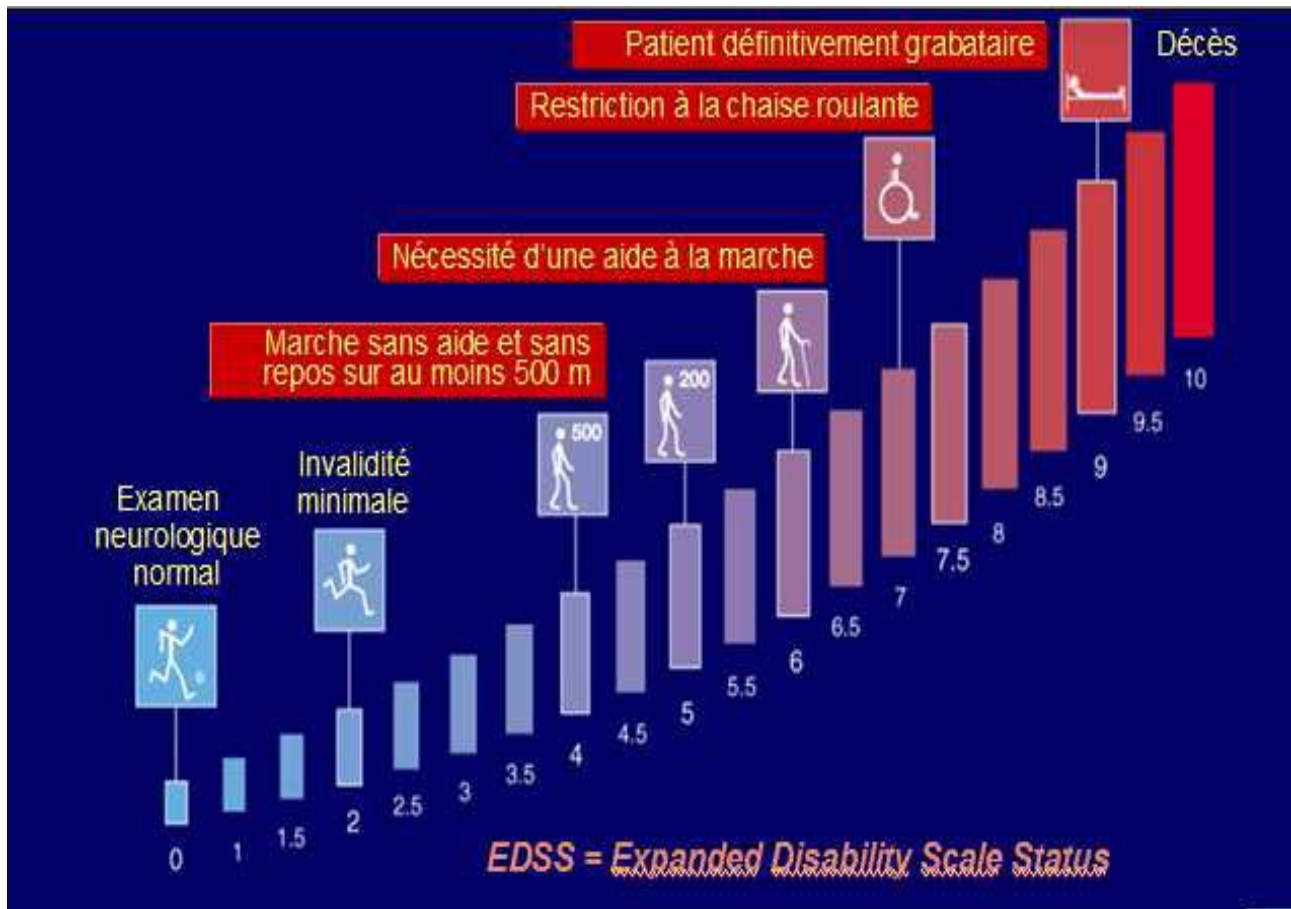


Figure 29: Échelle d'évaluation du handicap (EDSS) [95]

On remarque que la plupart des patients ont une distribution bimodale des scores EDSS, avec un premier pic à 1 et une échelle à 6 (nécessité d'une canne pour marcher). L'échelle n'est pas linéaire et la prise en compte des capacités ambulatoires est importante à partir d'un score niveau 4. Au-delà, le score dépend pratiquement exclusivement de la capacité de marche. L'apparition de démence, une perte visuelle, la faiblesse des membres supérieurs, sont négligées dans le score. [96]

Dans notre série, l'évaluation EDSS se fait à chaque consultation dans le cadre du suivi thérapeutique à l'hôpital de jour.

La prise en charge thérapeutique médicamenteuse se limite à trois objectifs:

- En premier lieu, le traitement des poussées dominé par les corticoïdes.
- En deuxième lieu, les traitements de fond dont le but est de réduire et ralentir la fréquence des poussées sans modifier l'évolution. Les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs sont les chefs de file.
- Le traitement des symptômes en dernier lieu.

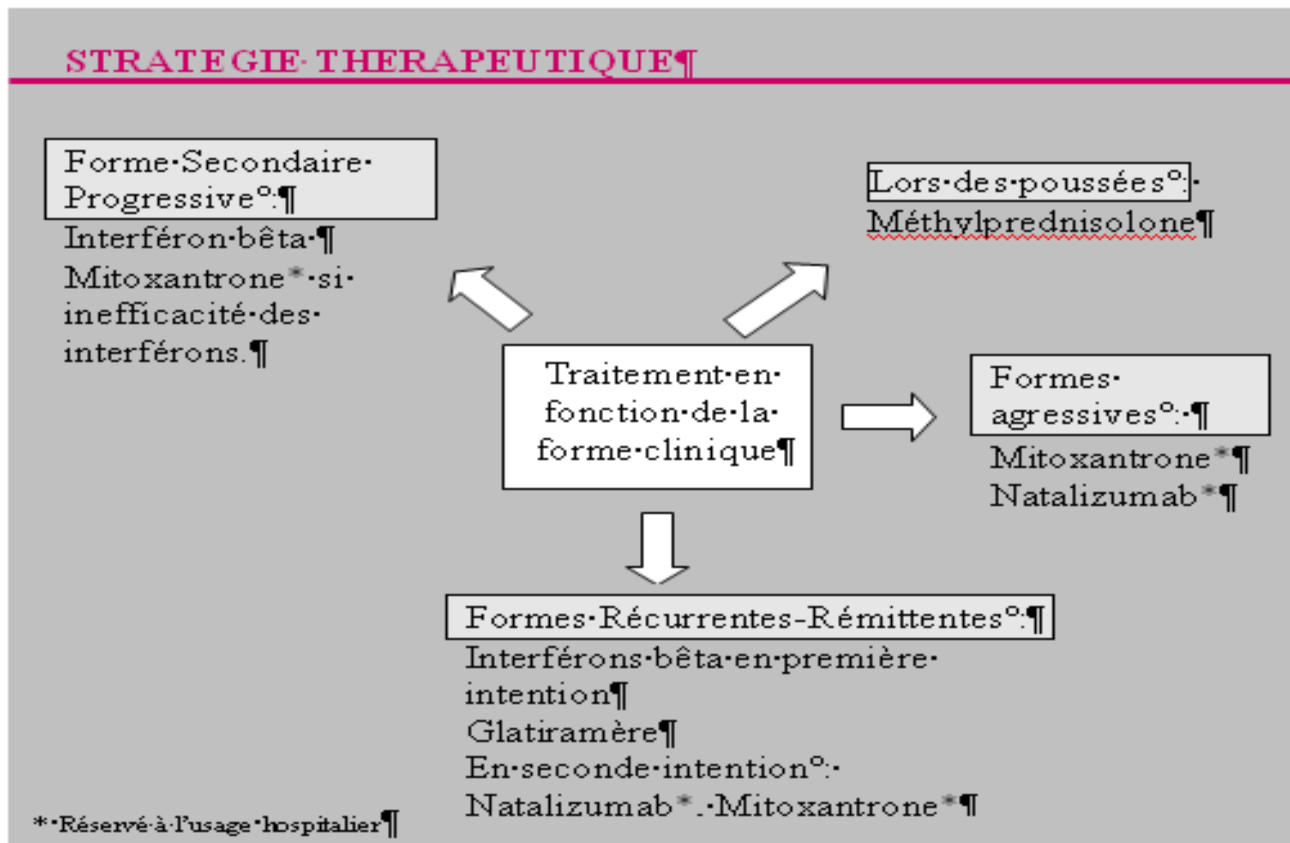


Figure 30 : Stratégie thérapeutique de la SEP.

a. Traitement de poussées.

Les traitements de poussées ont pour but de diminuer l'intensité et la durée des poussées provoquées par une inflammation aiguë d'une région du système nerveux central.

Les poussées peuvent se résorber naturellement sans prise de médicaments mais le risque de séquelles évolue en conséquent. Les accès de fatigue et les poussées sensibles légères s'améliorent spontanément, tandis que les poussées qui interfèrent avec la mobilité, la sécurité ou l'autonomie (baisse de l'acuité visuelle, déficit moteur ou instabilité à la marche, par exemple) nécessitent un traitement rapide avec recherche et prise en charge des facteurs déclenchant éventuels tels une infection urinaire, une fièvre, ou un désordre métabolique.

-Les fortes doses de corticoïdes par voie intraveineuse à base de Méthyprednisolone sont le traitement de choix des poussées de SEP, le dosage recommandé est de 500 mg à 1g par jour pendant 3 à 5 jours, jusqu'à amélioration clinique [97]. Il peut être suivi ou non d'une corticothérapie orale à faible dose à base de prednisone.

-De fortes doses de corticothérapie orale peuvent être également utilisées, elles ont une efficacité équivalente [98].

Les fortes doses de corticoïdes réduisent l'inflammation associée au processus démyélinisant accélérant ainsi la rémission d'une poussée. Toutefois, ils n'ont pas d'effet bénéfique à long terme et n'agissent pas sur la progression de la maladie [99].

-L'ACTH (H.P. Acthar Gel®) est une alternative à la corticothérapie intraveineuse mais son coût est plus élevé. L'effet anti-inflammatoire direct et l'activité immunomodulatrice de l'ACTH ont été récemment prouvés [97,100].

–Pour les patients qui présentent des poussées sévères ne répondant ni à la corticothérapie ni à l'ACTH, différentes alternatives ont été étudiées, incluant la plasmaphérèse, le cyclophosphamide, les immunoglobulines intraveineuses, et le natalizumab [101]. Seule la plasmaphérèse a fait preuve de son efficacité, et figure dans les recommandations de 2011 de l'Académie Américaine de Neurologie [102] dans le traitement des poussées très sévères, en deuxième intention lorsque la corticothérapie est inefficace ou contre-indiquée, et ceci pendant une courte durée.

Tous nos patients ont reçu des perfusions de fortes doses de méthylprednisolone lors des poussées, à raison de 500 mg à 1 g par jour pendant 3 à 5 jours, en fonction de la sévérité de la poussée.

b. Traitement de fond (Annexe 4 et 5)

1. Les immunomodulateurs [103], [104], [105]

Les immunomodulateurs sont les traitements de fond apparus en premier sur le marché. Ils cherchent à agir de façon sélective sur certaines phases de la réponse immunitaire. Tout patient chez lequel le diagnostic de SEP, dans sa forme Récurrente-Rémittente, est posé peut bénéficier de l'un de ces traitements.

Trois interférons beta sont disponibles :

- IFN beta-1b (Bêtaféron®) a été le premier à avoir l'autorisation de mise sur le marché. La dose recommandée de 8 MUI (millions d'unités internationales) s'administrant par voie sous-cutanée un jour sur deux.
- IFN beta-1a (Avonex®), s'administre lui par voie intramusculaire a la dose de 30 fg, de façon hebdomadaire.
- IFN beta-1a (Rebif®), s'injecte à la dose de 22 ou 44 fg, trois fois par semaine par voie sous-cutanée.

✓ Acétate de glatiramère

L'acétate de glatiramère (Copaxone®) est un polypeptide composé de quatre acides aminés, proche de la protéine de la myéline. Il paraît aussi efficace que les interférons bêta avec des effets indésirables différents mais très fréquents, il s'administre à raison de 20 mg une fois par jour. Ceci se fait en sous-cutané et nécessite une alternance des sites d'injection (7 sites) afin de réduire les réactions locales.

Et apparus en dernier les nouvelles formes orales depuis 2010, d'autres formes de molécules sont apparues ayant pour caractéristique des modes d'action pharmacologiques innovants et un nouveau type de galénique (*tableaux 1, 2 et 3*).

- Le fingolimod (Gilenya®) est le premier médicament disponible en France, dans cette indication, sous forme orale. Il est prescrit en seconde intention. En modulant le récepteur sphingosine-1-phosphate (S1P), il maintient les lymphocytes T et B dans les tissus lymphoïdes secondaires, empêchant leur migration dans le système nerveux central, et induit une lymphopénie réversible deux mois après l'arrêt du traitement.
- Le tériflunomide (Aubagio®) est un immunomodulateur doté de propriétés anti-inflammatoires qui inhibent de façon sélective et réversible la dihydroorotate déshydrogénase, une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de pyrimidine. Il diminue la prolifération des cellules qui ont besoin de la synthèse de novo de pyrimidine pour se multiplier (lymphocytes activés).
- Le diméthylfumarate (Tecfidera®), dérivé de l'acide fumarique, est déjà utilisé pour lutter contre le psoriasis. Les études précliniques montrent un effet

antioxydant par l'activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 et une augmentation de l'expression des gènes antioxydants NRF2-dépendants.

- Le laquinimod est une molécule actuellement à l'étude qui a des propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices. Les premiers résultats d'une étude de phase III montrent que ce médicament ralentirait la progression du handicap neurologique et l'atrophie cérébrale, mais ne diminuerait que faiblement le risque de poussées annuelles [106].

- **2. Les immunosuppresseurs**

Ce sont des traitements plus agressifs qui sont réservés aux formes les plus graves de la SEP. En dehors du natalizumab (Tysabri®) utilisé en milieu hospitalier, tous les autres produits sont utilisés hors AMM.

2.1. Natalizumab

Le Tysabri® est un anticorps monoclonal et un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion (ISMA). Il est le seul agent immunosuppresseur sélectif indiqué dans la Sclérose En Plaques

2.2. Azathioprine

L'azathioprine (Imurel®) est un immunosuppresseur cytotoxique agissant principalement sur les lymphocytes T et sur les cellules hématopoïétiques. En effet, il va stopper la multiplication cellulaire et cela d'autant plus efficacement que la population visée se renouvelle rapidement. Son utilisation hors AMM dans les formes Récurrentes-Rémittentes montre une efficacité sur le nombre de poussées, sans effet sur l'évolution du handicap. Il est recommandé de ne pas l'interrompre chez les patients traités depuis plusieurs années. La dose utilisée est de 2.5 mg/kg/j par os. Les comprimés se prennent généralement au cours des repas afin d'augmenter

l'acceptabilité digestive. À cette dose la tolérance est relativement bonne mais une surveillance régulière de l'hémogramme est nécessaire.

2.3. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (Endoxan[®]) est un agent alkylant et cytostatique. En l'état actuel des connaissances, il pourrait être indiqué en traitement d'attaque dans des formes rebelles et menaçantes, rapidement évolutives, chez les sujets jeunes (avant 28 ans). Cependant ce médicament n'a pas encore d'AMM dans cette indication.

2.4 Mitoxantrone

La mitoxantrone (Elsep[®]) est apparentée aux anthracyclines. Il s'agit d'un antinéoplasique. Son mode d'action semble être son activité intercalant, agissant essentiellement au niveau de l'ADN. Il sera réservé aux formes agressives de sclérose en plaque de type Récurrente- Rémittente ou secondairement progressive. (Traitement de deuxième intention).

La posologie de ce médicament sera donc de 12 mg/m² en intra Veineuse (IV) une fois par mois pendant 6 mois (soit six perfusions au total), avec une dose maximale à ne pas dépasser pour chaque injection qui est de 20 mg.

Du fait de l'effet mutagène du mitoxantrone, les femmes enceintes et allaitant sont une contre indication. Ainsi une contraception efficace est obligatoire (à instaurer 1 mois avant le début du traitement et à maintenir jusqu'à 3 mois après la fin de celui-ci) chez les femmes en âge de procréer. Elles devront aussi effectuer un test de grossesse mensuellement pendant le traitement puis 3 mois après l'arrêt du traitement.

La mitoxantrone est réservée à l'usage hospitalier. C'est un médicament à prescription restreinte réservé aux neurologues, que ce soit pour la prescription initiale ou pour un renouvellement.

3. Les traitements en cours d'études :

3.1. Daclizumab Tecfidera® (15mg/ mois en SC) : nouvelles données de nouvelles données ont été présentées à l'ECTRIMS sur Tecfidera® (diméthyl fumarate, laboratoire Biogen), provenant d'études cliniques et de l'utilisation en conditions réelles de ce traitement. Elles démontrent son efficacité à long terme chez des patients venant d'être diagnostiqués et chez ceux déjà traités pour une SEP de forme rémittente récurrente, mais également son profil de sécurité chez des patients prenant ce médicament depuis 9 ans. Le taux annualisé des poussées et les effets de l'arrêt du traitement ont pu être comparés chez des patients traités par Tecfidera® et des patients ayant bénéficié d'autres traitements de fond (fingolimod, tériflunomide, interféron bêta ou acétate de glatiramère), grâce aux données du registre international de MSBase (enrichi par les données de plus de 40 000 patients atteints de SEP, provenant de 72 pays. « Les résultats montrent que Tecfidera® permet de réduire de façon importante le risque de survenue de la première poussée versus d'autres traitements de fonds incluant le tériflunomide, avec une efficacité comparable au fingolimod », indique le Pr Helmut Butzkueven, codirecteur du Multiple sclerosis service, Royal Melbourne hôpital et professeur associé de la faculté de médecine, Université de Melbourne (107).

3.2. Lemtrada® : effets maintenus plus de 6 ans dans les essais cliniques Les données de l'étude d'extension de Lemtrada® (alemtuzumab, laboratoire Sanofi Genzyme) ont été présentées à l'ECTRIMS. Chez les patients atteints de SEP rémittente récurrente traités par Lemtrada® dans les études pivots de phase III CARE-MS (durée de

2 ans, traitement reçu à 0 et à 12 mois), les effets ont été maintenus 4 ans de plus, dans l'étude d'extension. Les patients inclus dans l'étude d'extension ont reçu un traitement additionnel de Lemtrada® lorsqu'ils ont eu au moins une poussée ou au moins deux lésions cérébrales ou médullaires (nouvelle ou croissante). 64 % des patients de CARE MS I et 55 % de ceux de CARE MS II n'ont pas reçu de Lemtrada® additionnel au cours des 5 années qui ont suivi la prise de Lemtrada®, avec des effets maintenus :

- Le taux annualisé de poussée restait stable.
- 34 % des patients CARE MS I et 43 % des CARE MS II ont eu une amélioration du score EDSS.
- Un ralentissement de l'atrophie cérébrale a été observé (atrophie mesurée par la fraction du parenchyme cérébrale à l'IRM). Au bout de 3 ans, la plupart des patients ne présentait pas de signe d'activité de la maladie à l'IRM. L'incidence annuelle de la plupart des événements indésirables était comparable ou réduite par rapport aux essais pivots (108).

3.3. Ocrelizumab : AC Mc anti CD 20 humanisé, a réduit significativement le nombre de poussées et la progression du handicap comparé à l'interféron bêta-1a (Rebif®) au cours de deux études de phase III menées chez des personnes atteintes de sclérose en plaques.

3.4. Cladrine.

3.5. Transplantation de cellules souches: Étude phase III, Atkins 2016, Hasold 2016, Nash 2015, Bumon 2014 (109).

3.6. Biotine : MedDay annonce que son étude pivot de phase III sur le MD1003 chez des patients dijonnais atteints de sclérose en plaques progressive a donné des

résultats positifs. Pour la première fois, un médicament permet d'obtenir à la fois une amélioration significative d'une proportion de patients atteints de SEP progressive et une diminution du taux de progression de la maladie, mais sur un groupe assez petit de patients (50 patients). Néanmoins, le mode d'action de cette molécule dans la sclérose en plaques reste incertain. Le bénéfice de la biotine serait en rapport avec une amélioration du fonctionnement de l'Axone sur le plan énergie.

Dans notre série, 98% était sous un traitement de fond.

- *27% sous Interféron beta (16% sous Rebif® et 11% sous Avonex®).*
- *2% sous Fingolimod (Gilenya®).*
- *7% sous Natalizumab (Tysabri®).*
- *12% sous Cyclophosphamide (Endoxan®).*
- *1% sous Bêtaféron.*
- *47% sous Azathioprine dont 39% sous Ramed.*
- *1% sous Bolus SMD.*
- *2% sans traitement de fond.*

L'efficacité, bénéfices, risque et tolérance sont confrontés au cours des réunions hebdomadaires de concertation SEP concernant chaque patient. Chez certains cas, les décisions thérapeutiques sont discutées entre nos professionnels et les experts de la SEP.

47% de nos patients étaient sous Imurel®, ce fait s'explique par l'absence d'une couverture sociale qui rembourse les autres lignées thérapeutiques. Au niveau de l'hôpital du jour, les patients ayant Ramed ont la gratuité des consultations et des bilans et un pourcentage aux traitements, contrairement aux patients sous AMO qui

sont remboursés pour toutes les lignées (Intéféron, Tysabri, Imurel, Endoxan) à l'exception de Fingolimod qui n'est pas encore remboursé . Le nombre de patients sous Fingolimod (Gilenya®) était de 2% dans notre étude.

Dans notre étude, le manque des moyens est considéré parmi les facteurs importants de non accès au traitement, notamment pour les patients sous RAMED.

Le traitement adéquat est pour le bon patient, bonne dose, bon moment et au bon prix.

En France, la SEP est une des 30 maladies chroniques reconnues en ALD ce qui procure une prise en charge à 100% des soins en lien avec cette pathologie. Une fois le diagnostic établi par un neurologue celui ci adresse un formulaire détaillé au système d'assurance maladie pour la demande de reconnaissance de l'ALD. L'ALD est accordée, si une fois le diagnostic confirmé par le service médical de l'assurance maladie, le patient répond aux critères de l'ALD pour SEP qui est l'ALD 25. L'intitulé de l'ALD 25 énonce ce qui suit : « relève de l'exonération du ticket modérateur la SEP dès qu'un traitement immunomodulateur de fond est prescrit à l'issue du bilan diagnostique, même en l'absence de handicap permanent ; dès qu'il existe un handicap permanent (parfois seulement constitué d'une asthénie ou de troubles cognitifs) nécessitant un traitement symptomatique et justifiant une prise en charge au long cours». Le médecin référent doit refaire la demande dans les 6 mois. L'exonération est alors accordée pour une durée de cinq ans renouvelable.

C. Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique est primordial pour améliorer la qualité de vie des patients. En effet, dès le début, les symptômes sont multiples en raison de l'atteinte diffuse du système nerveux central. Les médicaments symptomatiques étant pour la

plupart prescrits hors AMM, il faut évaluer leur intérêt au cas par cas. Ils vont généralement être administrés par voie orale. Le traitement symptomatique va essentiellement être basé sur:

- **La fatigue:** outre le repos, le traitement de première intention de ce symptôme très fréquent est l'amantadine (prescrit hors AMM). L'association à un soutien psychologique peut s'avérer être très utile. *Dans notre série, la fatigue chez nos patients était globalement sous estimée.*

- **La dépression et l'anxiété:** en cas de dépression associée à la fatigue, on peut utiliser des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. *Dans notre série, les anti-psychotropes étaient prescrits chez 36% de nos patients*

- **La douleur:** les antalgiques de palier I ne suffisent pas pour traiter ce genre de douleurs. Dans notre série, *ils étaient prescrits chez 4% de nos patients.* En revanche ceux de palier II peuvent faciliter, aux posologies usuelles, la prise en charge de cette douleur. On peut aussi avoir recours à la carbamazépine (Tegretol®). Il s'agit d'un antiépileptique qui va en principe être prescrit en première intention. En cas d'inefficacité, les antiépileptiques comme la gabapentine (Neurontin®), le clonazepam (rivotril®) ou les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline=Laroxyl®) utilisés hors AMM peuvent être associés. Dans les névralgies faciales résistantes aux médicaments, une thermo coagulation percutanée du trijumeau est indiquée.

- **Les spasmes musculaires :** ils comptent parmi les symptômes les plus pénibles. Leur traitement fait appel à la physiothérapie et à des médicaments, mais il n'est pas systématiquement efficace. Des témoignages de plus en plus fréquents de patients signalent que le cannabis (THC: Tetrahydrocannabinol) peut atténuer ces problèmes. Des chercheurs ont donc effectué des études cliniques contrôlées versus placebo

(substance dépourvue de principe actif), afin d'évaluer l'effet du THC sur un nombre relativement important de patients. Outre ses effets sur le cortex et le tronc cérébral, sur l'hypothalamus (prise de poids par stimulation de l'appétit) et l'hippocampe (détérioration de la mémoire), le THC a des propriétés analgésiques par son action sur la moelle épinière et la réduction des contractions musculaires liées à la spasticité.

- **Les troubles sphinctériens:** Il s'agit des anti-cholinergiques (oxybutynine=Ditropan®, trospium Ceris®) ou des alphas bloquants en cas de résidu mictionnel (Alfuzosine=Xatral®). Il faut cependant tenir compte des effets atropiniques qui peuvent survenir tels que la sensation de bouche sèche, risque de glaucome, mydriase, troubles de l'accommodation, constipation...*Dans notre série, on a eu recours à ces traitements chez 16% de nos patients. On peut aussi y ajouter les préventions des infections urinaires traitées par antibiotiques.*

- **La spasticité ou raideur des membres:** lorsque celle-ci est invalidante on va utiliser des myorelaxants tels que le baclofene (Lioresal®) par voie orale, le dantrolene (Dantrium®) par voie injectable ou encore le tetrazepam (Myolastan®). La kinésithérapie motrice est un bon moyen pour lutter contre la spasticité en faisant des assouplissements ainsi qu'une correction des attitudes vicieuses par exemple. Si une spasticité focale existe, des injections de toxine botulique seront possibles [14]. *Dans notre série, 16% de nos patients souffraient de spasticité chez qui on avait prescrit liorésal ®. La rééducation tient une place importante dans la maladie. Elle va, en effet, concerner presque tous les domaines de la rééducation neurologique. 11% de nos patients avaient eu recours à la kinésithérapie et la rééducation.*

- **Les troubles intestinaux:** Une lutte contre la constipation peut se faire par l'intermédiaire d'un régime à base de fibres essentiellement, des laxatifs ou encore des

lavements. On peut les associer ou non à des antispasmodiques. *11% avaient reçu des traitements symptomatiques pour les troubles de transit.*

- **Les troubles sexuels** : Les troubles sexuels en particulier l'érection, peuvent être améliorés par une prise en charge médicamenteuse (sildénafil: Viagra®) et par un suivi sexologique. *La sous estimation des troubles sexuels chez nos patients s'expliquerait par notre contexte culturel et social. La facilité du recours au sildénafil par les pharmaciens sans ordonnance médical. .*

-**Les troubles de marche** : La Fampridine (Fampyra) est un traitement symptomatique, qui permet d'améliorer la capacité de marche des patients SEP présentant une fatigabilité à l'effort. La prescription initiale est rédigée par un neurologue pour quatorze jours, après un test de marche chronométré. Le traitement sera reconduit par un neurologue après quatorze jours s'il permet une amélioration du temps de marche et que la tolérance est correcte. *Fampyra ® à été administré chez 6% de nos patients.*

-**Le vertige** : *2% ont également reçu des anti-vertigineux.*

L'évolution par poussées de la pathologie en fait une affection chronique nécessitant des interventions et adaptations fréquentes tenant compte de la fatigabilité des patients.

CONCLUSION

Les progrès thérapeutiques ne doivent pas être uniquement lus au nombre de médicaments. La situation correspond, comme dans les autres maladies neurodégénératives, à des restrictions, des incapacités et un handicap plus ou moins progressif. L'accompagnement psychologique et médicosocial, le soin symptomatique sont alors des moments clé au cours desquels l'ensemble du réseau des professionnels concernés doit être à la fois compétent et coordonné.

L'entrée dans le parcours de soins, au moment du diagnostic, ne se situe en général pas au début de la maladie (60 à 70 % des patients ayant déjà plusieurs lésions sur l'IRM). Ce moment-là doit s'attacher à créer au plus vite l'alliance thérapeutique en réunissant les moyens de l'annonce diagnostique, les outils d'éducation thérapeutique qui permettent au patient de s'autonomiser dans la prise en charge puisque les traitements sont compliqués. Il faut donc pouvoir mobiliser les ressources humaines pour l'éducation thérapeutique et l'accompagnement psychologique. Pour les étapes suivantes du parcours, une prise en charge spécialisée doit être prévue pour adapter le traitement en fonction de l'évolution et suivant l'éventualité d'événements neurologiques générant des restrictions ou des incapacités. L'objectif est alors de s'appuyer sur les professionnels à même d'apporter un soin purement symptomatique adapté aux événements considérés. La SEP n'est pas seulement une maladie au seul sens sanitaire du terme, elle retentit aussi sur la personne, sur sa vie professionnelle, familiale, avec des situations de rupture qu'il faut s'efforcer de prévenir par un accompagnement et une aide puisés dans l'environnement du patient.

Ainsi, pour les nombreux patients qui entrent dans la phase progressive avec des restrictions d'autonomie de plus en plus importantes, un accompagnement multidisciplinaire est nécessaire, par des personnes compétentes en réadaptation, en

aides techniques et en accompagnement médico-social. La nécessité d'une coordination de parcours de soins complexes pour éviter les ruptures s'impose, avec pour objectif le maintien des patients dans leur environnement. Cela sous-entend, au-delà du binôme neurologue-médecin généraliste, pivot de l'ensemble, d'organiser le tissu environnemental sanitaire et médico-social pour mobiliser les ressources humaines nécessaires (infirmières, aides à domicile...) et aussi de prévoir des secteurs d'hébergement temporaires de répit et d'accompagnement, ce qui est une déclinaison commune à l'ensemble des maladies neurodégénératives.

Pour optimiser le parcours de soins de la SEP, il faut créer des pôles de ressources régionaux pour apporter la compétence pluri professionnelle dans les territoires. Cette volonté se heurte à beaucoup d'obstacles : divers types d'intervenants, difficultés de communication et de coordination entre les différents intervenants. C'est tout cela qu'il faut développer pour aller vers les conditions d'accompagnement sanitaires et médico-sociales souhaitables.

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ :

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante chronique du système nerveux central (SNC), elle constitue la première cause de l'handicap moteur non traumatique chez le sujet jeune.

Objectif : Identifier le parcours de soins des patients avant d'atteindre notre unité de soins: l'hôpital du jour du service de neurologie du CHU Hassan II de Fès.

Décrire l'organisation des soins offerts au sein de l'hôpital du jour afin d'améliorer la prise en charge qualitative de nos patients.

Patients et méthodes : Nous avons analysé transversalement tous les dossiers classés « SEP » dans les registres de l'hôpital du jour du service de neurologie de CHU HASSAN II de Fès, aidés par un interrogatoire (fiche d'exploitation) colligés depuis 2000 jusqu'au 2015 soit une période de 15 ans.

Résultats : Dans notre série, les femmes étaient plus représentées que les hommes (SR=2,33), la tranche d'âge entre 20 et 50 représentait 78%.

Le délai moyen d'une première consultation était de 14,5 mois.33% étaient diagnostiqués sclérose en plaques avant le contact de l'hôpital du jour (3% par un neurochirurgien, 3% par un ophtalmologue et 27% par un neurologue) tandis que 67% était diagnostiqués SEP au niveau de notre service.

61% ont présenté un début de symptomatologie en été, les troubles moteurs retrouvés chez 45% constituaient les signes les plus fréquents. Au moment de l'étude, la forme clinique rémittente représentait 77%. La durée moyenne du suivi était de 10 ans. Une carence sévère de vitamine D était retrouvée chez 38% de nos patients. 79% ont bénéficié d'une IRM de contrôle.

98% était sous un traitement de fond (47% sous Azathioprine, 27% sous Interféron beta, 2% sous Fingolimod, 7% sous Natalizumab, 12% sous Cyclophosphamide, 1% sous Bêtaféron, 1% sous boulus solumédrol, 2% sans traitement de fond).

Conclusion : Nos résultats étaient globalement concordants avec la littérature à propos des caractéristiques connues de la sclérose en plaques.

On a décrit le parcours de soin des patients avant d'atteindre l'hôpital du jour et l'organisation de soins à ce niveau dans l'attente d'un développement d'un réseau multidisciplinaire afin d'améliorer la PEC globale de la SEP.

Nous n'avons pas trouvé d'étude maghrébine qui s'est intéressée au parcours de soins des patients SEP pour dresser des éléments de comparaison.

Abstract :

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system and is the leading cause of non-traumatic physical disability in the youth population.

Aim: Identify the path of care of the patients before reaching our unit of care: the day hospital of neurology department of CHU Hassan II of Fez.

Describe the organization of the care offered in the day hospital in order to improve the quality of care required for our patients.

Patients and methods: Through a transversal study, we analyzed all the files classified "MS" in the registers of the day hospital of the neurology department of CHU HASSAN II of Fez, recruited between 2000 and 2015 for a period of 15 years, using a statement (exploitation sheet) to collect the necessary information about the patients.

Results: In our sample, women were more represented than men (SR = 2.33), the age range between 20 and 50 represented 78%. The mean time elapsed between the symptoms and the first consultation was 14.5 months. 33% were diagnosed with MS before the day's hospital contact (3% by a neurosurgeon, 3% by an ophthalmologist and 27% by a neurologist), while 67% were diagnosed with MS in our department.

61% had shown symptoms in the summer; motor disorders, found in 45%, represented the most frequent signs. At the time of the study, remittent form accounted for 77%. The average duration of follow-up was 10 years. A severe vitamin D deficiency was found in 38% of our patients. 79% benefited from a MRI of control. 98% were undergoing treatment (47% with Azathioprine, 27% with Interferon beta, 2% with Fingolimod, 7% with Natalizumab, 12% with Cyclophosphamide, 1% with Betaferon, 1% with corticosteroid bolus, and 2% have never undergone any treatment).

Conclusion: Our results were overall consistent with the literature on the known characteristics of MS. We described the care path the patients went through before accessing the day hospital and the organization of care at this level, pending the development of a multidisciplinary network in order to improve the global management of MS. We don't found any studies in the Maghreb to compare the outcomes of the care pathways of our patients with MS.

المخلص

مقدمة: التصلب اللويحي هو التهاب ناتج عن إتلاف طبقة الميالين التي تغلف الألياف العصبية في الجهاز العصبي المركزي، فهو مرض مزمن يصيب الجهاز العصبي المركزي، ويشكل السبب الأول للإعاقة الحركية غير الناتجة عن الحوادث لدى الشباب.

الهدف: تحديد المسار العلاجي للمرضى قبل الوصول إلى وحدة العناية الخاصة بنا بمستشفى النهار بمصلحة طب الأعصاب في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس. وصف العلاجات المقدمة بمستشفى النهار بمصلحة طب الأعصاب في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس من أجل تحسين جودة الرعاية الصحية لمرضانا.

المرضى ووسائل الدراسة: قمنا بدراسة عرضية لجميع الملفات " التصلب اللويحي " المحفوظة في الأرشيف بمصلحة طب الأعصاب في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس وتمت الاستعانة باستمارة معلومات الدراسة استهدفت الحالات التي تمت معاينتها منذ سنة 2000 إلى سنة 2015، أي ما مجموعه 15 سنة.

النتائج: في دراستنا، الإناث أكثر تمثيلا من الذكور في هذه السلسلة (نسب الجنس 3،2) وكانت الفئة العمرية ما بين 20 و 50 سنة تمثل 78% متوسط الوقت قبل الفحص الطبي الأول كان بمعدل 14,5 شهرا. من المرضى 33% كان قد تم تشخيصهم بمرض التصلب اللويحي قبل الوصول لمستشفى النهار (3% من طرف طبيب جراح في الدماغ و الأعصاب، 3% من طرف طبيب العيون، 27% من طرف طبيب الأعصاب) بينما 67% تم تشخيصهم بمصلحتنا. 61% من المرضى من المرضى ظهرت لديهم أعراض المرض لأول مرة في فصل الصيف وكانت الاضطرابات الحركية التي وجدت عند 45% من المرضى من الأعراض الأكثر انتشارا. في وقت الدراسة، يظهر أن الشكل التطوري المهيمن هو التصلب اللويحي المتعدد المتردد بنسب 77%، متوسط وقت متابعة المرضى كان 10 سنوات. وتم إيجاد نقص حاد في الفيتامين د عند 38% من المرضى. 79% من مرضانا استفادوا من فحص بالرنين المغناطيسي للمراقبة.

98% منهم كانوا يأخذون علاجا أساسيا (47% يأخذون الأزاثيوبرين، 27% الأنترفرون بيتا، 2% الفنجاليمود، 7% النتاليزوماب، 12% يأخذون السيكلوفوسفاميد، 1% البيبافيرون، 1% جرعات من السلومدرول و 2% دون علاج أساسي).

خلاصة: لقد كانت النتائج المحصل عليها مطابقا عموما للدراسات التي اهتمت بهذا المرض و لمميزاته المعروف (السن المبكر لظهوره، الهيمنة الأنثوية للمرضى، هيمنة الأعراض الحركية و الأشكال التطوري المتعددة المترددة) و قد مكنت نسبة التغطية الصحية الواسعة لذي المرضى من رفع مستوى التكفل العلاجي قمنا بوصف المسار العلاجي قبل الوصول لمستشفى النهار، و تنظيم العلاجات في انتظار تطوير شبكة متعددة الاختصاصات لتحسين الرعاية الصحية المقدمة لمرضى التصلب اللويحي.

لم نجد أي دراسة مغاربية في هذا الإطار من أجل مقارنة نتائج المسار العلاجي لمرضانا المصابين بالتصلب اللويحي.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation de la SEP

Nom et Prénom : Dossier N° ip : Age : Sexe: M F

Origine : Ville de résidence : num de tél :

État matrimonial : 0 : inconnu 1: marié 2: divorcé (avant la maladie après l'évolution de la maladie) 3: veuf (ve) 4: célibataire

Couverture sociale 0 : inconnu 1 : absente 2 : AMO (CNOPS, CNCs) 3 : RAMED 4 : INAYA 5 : autre

Éducation : 0: inconnu 1 : analphabète 2 : école primaire 3 : secondaire 4 : études supérieurs

Activité : 1 Actif temps plein (dont étudiants) 2 : Actif temps partiel 3 : Inactif du fait de sa maladie

4 : Mère au foyer

5 : Autres (enfant, retraité, recherche d'emploi)

Conditions de vie 0: inconnu 1: seul 2: parents 3: avec époux (se) et enfants 4: maison d'accueil 5 : autre

Antécédents personnels: Toxique : Non/ oui si oui.....

Épisodes infectieux Non/ oui si oui

Autres Maladie associées : Diabète HTA Maladie auto-immune Cancers Autres

Antécédents gynéco-obstétricaux : Cycle Contraception Gestation parité Grossesse

Antécédents médicaux dans la famille de la SEP : Non oui si oui Lien de parenté : 1- 2- 3-

Autres : Non Oui, si Oui

Lien de parenté- 2- 3-

✓ **Phase rémittente: A** poussée

Saison : A Automne B Hiver C Printemps D ÉTÉ

✓ **Phase progressive: B** sans poussée inaugurale C avec poussée inaugurale D Poussée surajoutée

Date de début de l'épisode	Mois	Saison	..	.				
	Année						
Type de l'épisode (A/B/C/D)			—					
Sémiologie des signes révélateurs								
0-ne sait pas								
1-troubles moteurs								
2-troubles sensitifs								
3- Troubles de l'équilibre								
4 -Atteinte motrice du visage								
5-Atteinte sensitif du visage								
6-troubles oculomoteurs								
7-Baisse d'Acuité visuelle (NORB)								
8-Troubles de paroles ou de la déglutition								

9-Troubles de l'humeur									
10 -Troubles génitaux sphinctériens									
11-Symptômes paroxystiques									
12-fatigue									
13 -Autres									
Caractères des signes révélateurs									
Consultation chez un praticien <i>Non/Oui</i>									
Traitement <i>Non/Oui</i>									
Corticoïde <i>Si oui, I.V /oral</i>									

Nombre de poussées depuis le premier symptôme, avant la 1ère consultation d'un praticien :

Date du 1^{er} symptôme : / /

Le 1^{er} contact avec un marabout Non Oui, si oui le Nombre de visites avant le diagnostic

Le 1^{er} contact avec un praticien (généraliste, ophtalmologue, radiologue) non Oui, si oui le N de visites avant le dg

Le 1^{er} contact avec un neurologue Non Oui

Le 1^{er} contact avec un NeuroFès (HDJ) / /

Délai de consultation :

Délai de consultation NeuroFès

Nombre de praticiens consulté avant NeuroFès :

Phase Diagnostic positif

Date et délai Diagnostic : / / Avant contact NeuroFès Après contact NeuroFès :

Date IRM Diagnostic : / /

Annonce diagnostic Fait Non fait

Si fait avant Neuro Fès après Neurofès par qui : Ou : présence d'un tiers :

Examen à l'admission

EDSS à l'admission

IRM	Céphalique médullaire		/	/
Liquide céphalorachidien		Index IgG élevé et/ou bandes oligoclonales	/	/
Potentiels évoqués		visuels	/	/

Dosage de la vitamine D : Non Oui **si oui, 1 :** Normal **2 :** taux diminué **3 :** carence modéré **4 :** carence sévère **Date d'hospitalisation service interné :** Non Oui, si oui la date : / / **Raison :** 1- Dg 2-Poussée sévère 3-autres.....

Traitement de poussée	mois	année						
Bolus de solumédrol								
J2								
J3								
J4								
J5								

Non du médicament	Date du début	En cours	Date d'arrêt	Raison d'arrêt
De fond				A /B/C/D/E/F/G
	/ /	/ /	/ /	

*Raison d'arrêt : A Arrêt programmé, B intolérance locale/générale C : Intolérance Biologique D : Absence d'efficacité

E : Convenance personnelle F : effet indésirable grave G : Autres

Traitement Symptomatique : Non Oui si oui,.....

Contact Neurofès (HDJ)

Info sep : Non oui si oui, Nombre de fois. Jugement sur la qualité d'appel Satisfait : moyen: Insatisfait

La Réunion Sep : jamais entendu déjà entendu déjà assisté si oui De fois.

Évaluation

Date	Score Edss

Évolution : 1 : CIS 2 : Rémittente (RR) nombre de poussées/an (.....)

3 : Secondairement progressive (SP) : progression EDSS /an (.....)

4 : Progressive primaire (PP) : progression EDSS /an (.....)

5 : Progressive avec poussées (PR) : nombre de poussées/an (.....) Progression EDSS / an (.....)

IRM de contrôle : Non Oui - date : / / ; évolution des HS : de l'atrophie

Forme clinique: 1 2 3 4 5 .aprèsannées d'évolution .Délai pour atteindre la progressivité

Retentissement de l'annonce

Consultation praticien après Neurofès Non Oui

Consultation marabout Non Oui

Qualité de l'aidant

L'accompagnement d'un proche présent +/- Absent

ANNEXE 2: Critères diagnostiques MC Donald 2010:

<u>Clinical Presentation</u>	<u>Additional Data Needed</u>
<ul style="list-style-type: none"> * 2 or more attacks (relapses) * 2 or more objective clinical lesions 	<p>None; clinical evidence will suffice (additional evidence desirable but must be consistent with MS)</p>
<ul style="list-style-type: none"> * 2 or more attacks * 1 objective clinical lesion 	<p>Dissemination in space, demonstrated by:</p> <ul style="list-style-type: none"> * MRI * or a positive (cerebrospinal fluid) CSF and 2 or more MRI lesions consistent with MS * or further clinical attack involving different site
<ul style="list-style-type: none"> * 1 attack * 2 or more objective clinical lesions 	<p>Dissemination in time, demonstrated by:</p> <ul style="list-style-type: none"> * MRI * or second clinical attack
<ul style="list-style-type: none"> * 1 attack * 1 objective clinical lesion (monosymptomatic presentation) 	<p>Dissemination in space demonstrated by:</p> <ul style="list-style-type: none"> * MRI * or positive CSF and 2 or more MRI lesions consistent with MS <p>and</p> <p>Dissemination in time demonstrated by:</p> <ul style="list-style-type: none"> * MRI * or second clinical attack
<p>Insidious neurological progression suggestive of MS (primary progressive MS)</p>	<p>One year of disease progression (retrospectively or prospectively determined) and</p> <p>Two of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Positive brain MRI (nine T2 lesions or four or more T2 lesions with positive VEP) b. Positive spinal cord MRI (two focal T2 lesions) c. Positive CSF

2. Dissemination in space

Dissemination in space requires ≥ 1 T2 bright lesions in two or more of the following locations:

- periventricular
- juxtacortical
- infratentorial
- spinal cord

if a patient has a brainstem / spinal cord syndrome, the symptomatic lesion(s) are excluded from the criteria, not contributing to the lesion count

Dissemination in time

Dissemination in time can be established in one of two ways:

- a new lesion when compared to a previous scan (irrespective of timing)
 - T2 bright lesion and/or gadolinium-enhancing
- presence of asymptomatic enhancing lesion and a non-enhancing T2 bright lesion on any one scan

Magnims 2016 (Lancet Neurol. 2016 Mar; 15(3):292-303.)

The magnetic resonance imaging in multiple sclerosis (MAGNIMS), which is a European collaborative research network, published in 2016 new recommendations to upgrade the imaging diagnosis criteria for multiple sclerosis (MS). These came as a consensus, based on evidence-based and expert opinions, aiming to improve the last update of McDonald diagnostic criteria in 2010 :

Dissemination in space

The new 2016 MAGNIMS MRI criteria establish disease dissemination in space, by detecting involvement of at least two of the five following areas of the CNS:

- periventricular: ≥ 3 lesions
- cortical-juxtacortical: ≥ 1 lesions
- infratentorial: ≥ 1 lesions
- spinal cord: ≥ 1 lesions
- optic nerve: ≥ 1 lesions

Dissemination in time

Dissemination in time can be established in one of two ways:

- a new lesion when compared to a previous scan (irrespective of timing)
 - T2 bright lesion and/or gadolinium-enhancing
- presence of enhancing lesion and a non-enhancing T2 bright lesion on any one scan

Annexe 3 : Score EDSS

Expanded Disability Status Scale (EDSS)	
SCORE	DESCRIPTION
1.0	No disability, minimal signs in one Function System
1.5	No disability, minimal signs in more than one Function System
2.0	Minimal disability in one Function System
2.5	Mild disability in one Function System or minimal disability in two Function Systems
3.0	Moderate disability in one Function System, or mild disability in three or four Function Systems. No impairment to walking
3.5	Moderate disability in one Function System and more than minimal disability in several others. No impairment to walking
4.0	Significant disability but self-sufficient and up and about some 12 hours a day. Able to walk without aid or rest for 500m
4.5	Significant disability but up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance. Able to walk without aid or rest for 300m
5.0	Disability severe enough to impair full daily activities and ability to work a full day without special provisions. Able to walk without aid or rest for 200m
5.5	Disability severe enough to preclude full daily activities. Able to walk without aid or rest for 100m

Expanded Disability Status Scale (EDSS)	
SCORE	DESCRIPTION
6.0	Requires a walking aid – cane, crutch, etc – to walk about 100m with or without resting
6.5	Requires two walking aids – pair of canes, crutches, etc – to walk about 20m without resting
7.0	Unable to walk beyond approximately 5m even with aid. Essentially restricted to wheelchair; though wheels self in standard wheelchair and transfers alone. Up and about in wheelchair some 12 hours a day
7.5	Unable to take more than a few steps. Restricted to wheelchair and may need aid in transferring. Can wheel self but can not carry on in standard wheelchair for a full day and may require a motorized wheelchair
8.0	Essentially restricted to bed or chair or pushed in wheelchair. May be out of bed itself much of the day. Retains many self-care functions. Generally has effective use of arms
8.5	Essentially restricted to bed much of day. Has some effective use of arms retains some self care functions
9.0	Confined to bed. Can still communicate and eat
9.5	Confined to bed and totally dependent. Unable to communicate effectively or eat/swallow
10.0	Death due to MS

Annexe 4. Traitements de « première ligne »

Traitement	Mécanisme d'action	Indication	Efficacité en phase III	Principales contre-indications	Risques sérieux à considérer
Interférons bêta (Rebif, Extavia, Betaferon [SC], Avonex [IM]) Inf-B1a (IM et SC) Inf-B1b (SC)	Immuno-modulation : réduction de l'activation lymphocytaire Th1 et du passage de la barrière hémato-encéphalique	SEP d'évolution rémittente ; Dès la première poussée ; Formes secondairement progressives	Réduction d'environ 30 % de la fréquence des poussées	Dépression sévère au moment de l'initiation Hypersensibilité	Exceptionnelles microangiopathies thrombotiques
Acétate de glatiramère (Copaxone [SC])	Immuno-modulation : switch lymphocytaire Th1-Th2	SEP d'évolution rémittente, Dès la première poussée	Réduction d'environ 30 % de la fréquence des poussées	Hypersensibilité	
Térfunomide (Aubagio, 14 mg) [voie orale]	Immuno-modulation : Réduit la prolifération des lymphocytes activés	SEP rémittente Dès le diagnostic	Réduction d'environ 30 % de la fréquence des poussées	Grossesse, allaitement, immunodépression	Cytolyse hépatique Effet tératogène chez l'animal
Diméthylfumarate, BG-12 (Tecfidera) [voie orale]	Active la voie du stress oxydatif effet immunomodulateur en voie de démantèlement	SEP rémittente Dès le diagnostic	Réduction d'environ 40-50 % de la fréquence des poussées	Hypersensibilité	LEMP (exceptionnel) si lymphopénie chronique sévère

Annexe 5. Traitements de « seconde ligne »

Traitement	Mécanisme d'action	Indication	Efficacité en phase III	Principales contre-indications	Risques sérieux à considérer
Natalizumab (Tysabri)	Anticorps monoclonal anti $\alpha 4$ -intégrine; Bloque le passage de la barrière hémato-encéphalique Immuno-suppresseur ciblé	SEP rémittente active malgré un traitement immunomodulateur bien conduit En première ligne de SEP rémittente sévère	> 60 % de réduction de la fréquence des poussées	Immuno-dépression hypersensibilité	LEMP : stratification du risque nécessaire Hypersensibilité
Fingolimod (Gilenya)	Agoniste inverse des récepteurs S1P ; Séquestre les lymphocytes (sauf T effecteur mémoire dans les organes lymphoïdes secondaires Immunosuppresseur ciblé	SEP rémittente active malgré un traitement immunomodulateur bien conduit En première ligne de SEP rémittente sévère	Environ 50 % de réduction de la fréquence des poussées	Immuno-dépression Hypersensibilité Hépatopathie sévère	Bradycardie avec BAV à l'introduction Œdème maculaire Cytolyse
Mitoxantrone (Elsep)	Immuno-suppresseur dérivé des anthracyclines	SEP agressive avec séquelles, rémittente ou secondairement progressive	Jusqu'à 80 % de réduction de la fréquence des poussées	Cardiopathies immuno-dépression hémopathies	Atteinte myocardique, Infections, Leucémie différée
Alemtuzumab (Lemtrada)	Anticorps monoclonal anti-CD52 immuno-suppresseur	SEP rémittente active	> 50 % de réduction de la fréquence des poussées	Immuno-dépression	Thyroïdites (> 20 %) Purpura thrombopénique Néphropathies auto-immune

BIBLIOGRAPHIE

1. Compston and Coles 2002, Compston2005.
2. Compston 2005, Milo and Kahana 2010.
3. (Sobocki, Pugliatti et al.2007).
4. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geo epidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010 mars;(9(5):A): p. 387–94.
5. Boukhlife, chaouch.M. Profil épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques dans la wilaya d’Alger. Thèse de médecine.
6. Draï R, Amrar Z, Baadoud N et al. Estimation de la prevalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida–Algérie. *Rev neurol.* 2005;(161(4) : F9)
7. Draï.R,Arezki.M. Prevalence de la sclerose en plaques dans la ville de Blida. *Rev neurol.* 2012 décembre;: p. 54–57.
8. Attal.N,Attal.E,Amroni.H ,Draï.R,ould Chaabane et al. association of HLADRB1 with suceptibility and the pattern of progression of multiple sclerosis in algerian patients. *WCN.* 2011;(101).
9. Ouadghiri S, El Alaoui K, Brick C, Ait Benhadou E, Benseffaj N, Atouf O, Benomar A, Yahyaoui M, Essakalli M. Sclérose en plaques et profil HLA au Maroc. *WCN.* 2011;(136).
10. Al Zemmouri K, Yahiaoui M, elalaoui M, Chkili T, Medjel A. la sclérose en plaques au Maroc. *Mar med.* (11(4)): p. 419–416.
11. Ben Hamida M. La sclérose en plaques en Tunisie : Étude clinique de 100observations. *Rev Neurol.* (133(2)): p. 109–117.
12. Ait benhaddou.E,Alhyan.M ,Belahcene.MF,Benomar ,Bourazza.A ,Chtaou.N et al. demographic and clinical manifestation and course of multiple sclerosis a retrospective study. *WCN.* 2011: p. 963.

13. Aniba K, Louhab N, Hamdi J, Kissani N. Profile of multiple sclerosis in South Morocco. *Eur Neurol*. 2004;(11(Suppl.2)): p. 183–331.
14. Bedrane Barka Zahira. Prévalence, formes cliniques, évolution, et traitement de la sclérose en plaques dans la région de Tlemcen. Thèse de doctorat en sciences médicales; 2013.
15. Lau KK, Wong WW, Sheng B, Yu IT, Fung BH, Li HL, Ma KF, Wong LK, Li PC. The clinical course of multiple sclerosis patients in Hong Kong. *J Neurol Sci*. 2008 mai;(15;268(1-2)): p. 78–82.
16. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006 juillet;(13(7)): p. 700–22.
17. Cordova J, Vargas S, Sotelo J. Western and Asian features of multiple sclerosis in Mexican Mestizos. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007 février; 109(2): p. 146–51.
18. Bernet-Bernady P, Preux PM, Preux C, Dumas M, Vallat JM, Couratier P. Etude descriptive de 199 patients atteints de sclérose en plaques à partir du programme EDMUS. *Rev Neurol (Paris)*. 2000 janvier;(156 (1)): p. 41–46.
19. Benamer HT, Ahmed ES, Al-Din AS, Grosset DG. Frequency and clinical patterns of multiple sclerosis in Arab countries: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2009 mars; 278(1-2): p. 1–4.
20. Yamout.B, Barada.W, Tohme.RA, Mehio-Sibai.A, Khalifeh.R, El Hajj.T. Clinical characteristics of multiple sclerosis in Lebanon. *Journal of the Neurological Sciences*. 2008 ;(270): p. 88–93.

21. Benamer HT, Ahmed ES, Al-Din AS, Grosset DG. Frequency and clinical patterns of multiple sclerosis in Arab countries: a systematic review. *J Neurol Sci.* 2009 mars; 278(1-2): p. 1-4.
22. Jeannin.S, Berthier.F, Lebrun.C. Caractéristiques phénotypiques et évolutives la SEP chez des patients originaires du Maghreb et suivis au CHRU de Nice. *Rev Neurol (Paris).* 2007; 163(4): p. 440-447.
23. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, et al. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler.* 2007; 13(8): p. 962-7.
24. GRONNING.
25. KORNBLITH.
26. ROZIN et al. 1982 ROZIN et al.
27. Le courrier de la SEP n° 105, octobre 2005.
28. Atlas of MS, p.42
29. Gilden DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurology.* 2005;(4): p. 195-202.
30. Nete M. Nielsen, M, Tine Westergaard, Morten Frisch, and al. Type 1 Diabetes and Multiple Sclerosis, A Danish Population-Based Cohort Study. *Arch Neurol.* 2006;(63): p. 1001-1004.
31. Ascherio A. and Munger K.L. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Annals of Neurology.* 2007 ;(61): p.288-299.
32. Ghadirian P, Dadgostar B, Azani R, Maisonneuve P. A case-control study of the association between socio-demographic, lifestyle and medical history factors and multiple sclerosis. *Can Public Health* Jul-Aug. 2001; 92(4): p.281-5.

33. Hernan MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2001 juillet; 154(1): p. 69–74.
34. Zivadinov R, Weinstock–Guttman B, Hashmi K, Abdelrahman N, Stosic M, Dwyer M, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 août 18; 73(7): p. 504– 10.
35. Rejdak K, Eikelenboom MJ, Petzold A, Thompson EJ, Stelmasiak Z, Lazeron RH, et al. CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 octobre 26; 63(8): p.1439–45.
36. Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability. *Curr Opin Neurol*. juin; 12(3): p. 295–302.
37. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Hillert J, Sundquist K. Risk for multiple sclerosis in relatives and spouses of patients diagnosed with autoimmune and related conditions. *Neurogenetics*. 2009 février; 10(1): p. 5–11.
38. Sadovnik AD, Baird PA. The familial nature of multiple sclerosis: Agecorrected empiric recurrence risks for children and siblings of patients. *Neurology*. (38): p. 990– 991.
39. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton N and al. Age–adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain*.(119): p.449–455.
40. Hemminki et al. 2009.
41. D’Netto et al. 2009
42. Weill et al. 2003)
43. Magy 2009, Depaz et al. 2013).
44. Dutta et al. 2006)

- 45 : Lublin FD, Reingold SC, Cohen JS, et al . Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;83:278–286.
46. O'Connor 2003
47. Confavreux C, Aimard G, Devic M. (1980b). Evolution et pronostic de la sclérose en plaques. *Rev Prat*, 30 : 2089–96.
48. Coustans M, Le Duff F, Brunet P, Le page E, Chaperon J, Edan G. Facteurs pronostiques de la sclérose en plaques : résultats d'une étude de 1243 patients de la clinique de la sclérose en plaques à Rennes. *Rev Neurol*. 2000 ; 156 (suppl : 1) : S50.
49. De Sèze J, Mackowiak A, Stojkovic T, Ferriby D, Hauteceur P, Vermersch P. Formes progressives primaires de sclérose en plaques : application de nouveaux critères diagnostiques. *Rev Neurol (Paris)*. 2002 Mar ; 158 (3) : 341345.
50. Poser S, Raun NE, Poser W. (1982a). Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis
51. Al Zemmouri K, Yahiaoui M, el alaoui M, Chkili T, Medjel A. La sclérose en plaques au Maroc. *Mar med*, 11(4) : 419–426.
52. Draï R, Amrar Z, Baadoud N et al. (2005). Estimation de la prévalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida–Algérie. *Rev neurol*, 161(4): F9.
53. Scherer et al. 2009
54. Eriksson M, Ben–Menachem E, Andersen O. Epileptic seizures, cranial neuralgias and paroxysmal symptoms in remitting and progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2002 Dec; 8 (6): 495–9

55. Fuglsang-Frederksen V, Thygesen P. Seizures and psychopathology in multiple sclerosis: an encephalographic study. Discussion and pathogenesis. *ActaNeurol Scand*; 27: 17-41.
56. Trinka E, Unterberger I, Spiegel M, Niedermuller U, Benke T, Bauer G. De novo aphasie status epilepticus as presenting symptom of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2002 Jun; 249 (6): 782-3.
57. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, Vacca G, Striano S. Epileptic seizures in multiple sclerosis : clinical and EEG correlations. *Neurol Sci*. 2003 Dec; 24 (5) : 322-8.
58. Hinson JL and Boone TB: Urodynamics and multiple sclerosis. *Ur01 Clin NorthAm* 1996.23: 475-81
59. Miller H, Simpson CA and Yeates WK: Bladder Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Br Med J* 1965. 5445: 1265-9.
60. Pemgot M, Richard F, Veaux-Renault V, Chatelain C and Kuss R: [Bladdersphincter disorders in multiple sclerosis: symptomatology and evolution. 100cases]. *Sem Hop* 1982. 58: 2543-6.
61. Andersen JT and Bradley WE: Abnormalities of detrusor and sphincter function in multiple sclerosis. *Br J Ur01* 1976. 48: 193-8.
62. Amarenco G: [Vesico-sphincter disorders of nervous origin]. *Rev Prat* 1995.45: 331-5.
63. Awad SA, Gajewski JB, Sogbein SK, Murray TJ and Field CA: Relationship between neurological and urological status in patients with multiple sclerosis. *JUr01* 1984. 132: 499-502.

64. Betts CD, D'Mellow MT and Fowler CJ: Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 56: 245–50.
65. Bradley WE: Urinary bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology*. 28: 52–8.
66. Eardley I, Nagendran K, Lecky B, Chapple CR, Kirby RS and Fowler CJ: Neurophysiology of the striated urethral sphincter in multiple sclerosis. *Br J Urol* 1991; 68: 81–8.
67. Gonor SE, Carroll DJ and Metcalfe JB: Vesical dysfunction in multiple sclerosis. *Urology* 1985. 25: 429–31.
68. Philp T, Read DJ and Higson RH: The urodynamic characteristics of multiple sclerosis. *Br J Urol*. 53: 672–5.
69. Summers JE: Neurogenic bladder in the woman with multiple sclerosis. *J Urol* 1978. 120: 555–6.
70. Vermersch P. Sclérose en plaques : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution. *La revue du praticien* 2000 ; 50 : 189–97
71. Solaro C, Lunardi GL, Mancardi GL. Pain and multiple sclerosis. *Int MS J*. 2003 Apr; 10 (1): 14–9.
72. Fryze W, Zaborsky J, Czlonkowska A. Pain in the course of multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2002 Mar–Apr; 36 (2):275–84.
73. Coustant M. Sclérose en plaques : aspects cliniques et diagnostiques. *Neuro-Psy* 2000; 15: 178–82
74. de Seze J. Multiple sclerosis: clinical aspects, acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica and other inflammatory variants. *Rev Neurol* 2007; 163: 647–50.

75. Gallien P, Robineau S. Sensory–motor and genito–sphincter dysfunctions in multiple sclerosis. *Biomed Pharmacol*;53:380–5.
76. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:469–75.
77. Beal CC, Stuijbergen AK, Brown A. Depression in multiple sclerosis: a longitudinal analysis. *Arch Psychiatr Nurs* 2007;21:181–91
78. Arnett PA, Rao SM, Hussain M, Swanson SJ, Hammeke TA. Conduction aphasia in multiple sclerosis: a case report with MRI findings. *Neurology* 2010;47:576–8.
79. Demaree HA, Deluca J, Gaudino EA, Diamond BJ. Speed of information processing as a key deficit in multiple sclerosis: implication for rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:661–3
80. Irnboim S, Miller A. Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2004;10:67–73.
81. Matthews WB, Compston A, Allen IV, Martyn CN. McAlpine's multiple sclerosis. Second edition. London: Churchill Livingstone: 401 p.
82. Vermersch P. Sclérose en plaques : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution. *La revue du praticien* 2000 ; 50 : 189–97
83. Bethoux F. Fatigue et sclérose en plaques. *Ann Readapt Med Phys* 2006;49:265–71.
84. Krupp L. Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease. *Mult Scler* 2006;12:367–8.
85. Debouverie M, Pittion–Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:1026–32.

86. P, Nicolas B, Robineau S, Pétrilli S, Houedakor J, Durufle A. Physical training and multiple sclerosis. *Ann ReadaptMed Phys* 2007;50:373–6.
87. Kent–Braun JA, Castro M, Weiner MW, Gelinas D, Dudley GA, Miller RG. Strength, skeletal muscle composition and enzyme activity in multiple sclerosis. *J Appl Physiol* 1997;83:1998–2004.
88. Avis SP, Pryse–Phillips WE. Sudden death in multiple sclerosis associated with sun exposure: a report of two cases. *Can J Neurol Sci* 1995;22:305–307
89. Etude multicentrique CHU du Maroc.(Imane Lahloua, Adil Araqi Houssainia, Fouzi Belahsen b, Najib Kissanic, Bouchra Elmoutawakil a,).
90. Conférence de consensus – les 7 et 8 juin 2001 – Hôpital de la Salpêtrière – Paris
91. Dr Élisabeth Maillart hospitalier La Pitié–Salpêtrière, médecin coordinateur du parcours de soins dans la SEP, IHU–A–ICM, Paris concours médical n3 mars 2015.
92. G. Couvreur*, B. Lucas*, A. Fromont*, T. Moreau*(lettre du neurologue 2009)
93. 4. Aydin T, Sariyidiz A, Guler M, et al. Evaluation of the effectiveness of home based or hospital based calisthenic exercises in patients with multiple sclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18(8):1189–98.
94. Kurtzke 2015
95. Tedholm 2015
96. Goldman Motl and Rudick 2010
97. Citterio, A, La Mantia, L, Ciucci, G et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 4 (CD001331.)
98. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA et al. Oral versus intravenous high–dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis

- (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jun 26. PMID: 26135706.
99. Sloka, J.S., Stefanelli, M. The mechanism of action of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2005;11:425-432.
100. Berkovich R, Agius MA. Mechanisms of action of ACTH in the management of relapsing forms of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014 Mar;7(2):83-96.
101. Bevan C, Gelfand JM. Therapeutic management of severe relapses in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Apr;17(4):345.
102. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Jan 18. 76(3):294-300
103. Dictionnaire des médicaments Dorosz 2009
104. Dictionnaire des médicaments Vidal 2008
105. RATSIMBAZAFY V. « Les traitements de la Sclérose En Plaques en 2009 » Actualités pharmaceutiques hospitalières n°19 d'Aout 2009, p 13-25
106. Comi G, Jeffery D, Kappos L et al. Placebocontrolled trial of orallaquinimod for multiplesclerosis. *N Engl J Med*.2012;366:1000-9.
- 107 . Catalifaud d'après la conférence de presse Biogen du 15.09.2016
108. Catalifaud d'après le communiqué de presse Sanofi Genzyme du 16.09.2016
109. MANCARDI G et al. Bonne marrow transcarting is justifiable trt for active relapsing ms for abstract 149).

110. Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362:402–15.
111. Thöne J, Ellrichmann G. Oral available agents in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: an overview of merits and culprits. *Drug Healthc Patient Saf.* 2013;5:37–47.
112. Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Mar;13(3):247–56.
113. Kawalec P, Mikrut A, Wiśniewska N et al. The effectiveness of dimethyl fumarate monotherapy in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Neuropharmacol.* 2014 May;12(3):256–68.
114. Comi G, Jeffery D, Kappos L et al. Placebo controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012; 366:1000–9.
115. Kobelt G, Berg J, Lindgren P et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2006;77(8):918–26.
116. *Lancet Neurol.* 2016 Mar; 15(3):292-303.