



ROYAUME DU MAROC
*Université Mohammed V - Rabat Faculté
de Médecine et de Pharmacie*
RABAT



Année 2021

N°:MS1622021

***Mémoire de fin d'études
Pour l'obtention du diplôme national de spécialité
médicale***

En : « Neurologie »

Intitulé

**Sclérose en plaques et troubles du
sommeil : étude à propos de 50 patients**

Présenté par :

Docteur Ajamat Mohammed

Sous la direction du

Professeur Ahmed Bourazza

A nos chers Maîtres,

*Vous nous avez accompagnés avec
dévouement Et patience pendant la
durée de notre formation.*

*Vous nous avez appris le sens de rigueur et le
savoir Faire.*

*Vous nous avez fidèlement transmis les
meilleures bases de notre
métier.*

*Entièrement fiers d'avoir travaillé à vos
côtés Et d'appartenir à cette famille, nous*

*vous serons
Éternellement*

*Reconnaisants pour tout ce que Vous nous
aviez offert*

*Qu'il nous soit permis ce jour, chers maîtres, de
vous rendre un Grand hommage et de vous
reformuler notre perpétuelle et immense estime.*

LISTE DES ABREVIATIONS

EDM	: Episode dépressif majeur
EDSS	: Expanded disability status scale
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
ISI	: Index de sévérité de l'insomnie
IMC	: Indice de masse corporel
ICSD-2	: International classification of sleep disorders
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
SEP PR	: Primaire progressive
SEP RR	: Récurrente-rémittente
SEP	: Sclérose en plaques
SEP SP	: Secondairement progressive
SJSR	: Syndrome des jambes sans repos
SNC	: Système nerveux central
TAP	: Taux annuel des poussées

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
GENERALITES	2
MATÉRIEL ET MÉTHODES	23
I-type de l'étude	24
II-Population étudiée.....	25
1-Les critères d'inclusion	25
2-Les critères d'exclusion.....	26
III-Recueil des données.....	27
1-Réalisation d'une fiche d'exploitation	27
2-Démarche de l'enquête.....	27
IV-Analyse statistique.....	27
RESULTATS	34
I- DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ETANAMNESTIQUES	35
1-Le sexe.....	35
2-L'âge.....	36
3-IMC	36
4-Antécédents pathologiques.....	37
II-EVALUATION DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	38
1-La durée d'évolution de la SEP	38
2-Forme clinique de la maladie	39
3-Sévérité de la SEP	39
4-Traitement de fond	40
III-EVALUATION DES TROUBLES DU SOMMEILRAPPORTES.....	41
1-Fréquence	41
2-Type de trouble du sommeil.....	41

a- L'insomnie	42
b- Les signes du Syndrome de jambe sans repos (SJSR).....	43
c- Somnolence Diurne	43
IV-EVALUATION DELA FATIGUE ET DE LA DEPRESSION	44
1-La fatigue.....	45
2-La dépression.....	45
DISCUSSION.....	47
I- DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ETANAMNESTIQUES	48
II-Troubles du sommeil dans la sclérose en plaques	48
1-L'insomnie	48
2-Le syndrome des jambes sans repos	49
3-La somnolence diurne excessive.....	49
4-La fatigue.....	49
III-FACTEURS POUVANT INFLUENCER LE SOMMEIL DANS LA SEP	
.....	50
1-La dépression.....	51
2-Évolution de la maladie.....	51
3-Score EDSS	51
4-Traitement suivi.....	52
IV- Limites de l'étude	53
CONCLUSION.....	54
RESUMES.....	56
BIBLIOGRAPHIE	60

INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire dégénérative chronique du système nerveux central. Elle existe sous différentes formes cliniques, mais elle évolue généralement par épisodes de poussées-rémissions conduisant à un handicap, devenant progressivement permanent avec perte de l'autonomie.

Bien que les mécanismes du déclenchement de la pathologie ne soient pas bien élucidés, la recherche permet de comprendre de mieux en mieux les secrets de cette maladie ainsi que développer de nouveaux traitements.

L'arsenal thérapeutique actuellement à disposition des professionnels de santé est varié et en constante évolution avec l'arrivée récente de nouvelles molécules administrées par voie orale et les formes pégylées des interférons.

Le but de ce travail est d'illustrer la prise en charge variée de patient atteint de la SEP en stade évolué et montrer le rôle du pharmacien au sein de l'équipe médicale concernée.

Après une présentation générale de la pathologie (physiopathologie, clinique, diagnostic), nous passons en revue les stratégies thérapeutiques en exposant les différents traitements de fond et les nouvelles molécules apparues sur le marché du médicament.

Enfin, nous exposons le cas d'un patient atteint de SEP avec la prise en charge de son état avancé ainsi que le rôle du pharmacien auprès de ce patient.

GENERALITES

I. GENERALITES SUR LA SCLEROSE EN PLAQUES

I.1. DEFINITION

La sclérose en plaques (SEP) est définie comme une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Maladie auto-immune associée à un phénomène neurodégénératif. (1)

Elle est caractérisée par la formation de « plaques » de sclérose sur la myéline, d'où son appellation.

La SEP est à l'origine de déficit moteurs et sensitifs, visuels ou cognitifs, de troubles de l'équilibre, de douleurs...et résultent de la variation de la localisation des plaques.

Elle évolue par épisodes aigus imprévisibles, appelés poussées, puis, d'une manière générale évolue vers un mode progressif.

La prise en charge de la SEP s'attache à traiter les poussées lorsqu'elles surviennent, à en prévenir leurs survenues, à ralentir la progression du handicap, et à soulager les différents troubles associés.

I.2. HISTOIRE DE LA MALADIE

L'histoire de la sclérose en plaques débute au XIXème siècle. Certains disaient qu'il s'agit d'une nouvelle entité apparue avec la révolution industrielle sur le mode de vie et les guerres européennes de ce siècle. Pour d'autres, elle existait déjà et, au cœur de l'approche anatomoclinique, en serait l'une de ses premières descriptions.

La première synthèse anatomoclinique de la SEP est le fruit du travail de Charcot et Vulpian observant depuis 1862 certains trembleurs. Et le terme « sclérose en plaques » fut utilisé pour la première fois en 1866 par ces deux médecins français. Charcot fut le premier à réaliser une synthèse exceptionnelle clinique et neuropathologique d'une maladie devenue en

quelques décennies le premier motif d'admission en neurologie. (2) (3)

Charcot était le chef de file de l'école française. Ses étudiants ont apporté leurs propres contributions par rapport à cette pathologie, ainsi, en 1884, Pierre Marie pense que la SEP pourrait avoir une origine infectieuse à l'origine d'une réaction non spécifique aux infections à tropisme vasculaire.

Le XX siècle est marqué par le cheminement intellectuel de l'école anglo-saxonne qui met l'accent sur l'inflammation depuis le concept vasculaire puis allergique enfin auto-immun.

La piste infectieuse notamment bactérienne fut l'objet de nombreux essais thérapeutiques avec antibiotiques, antifongiques, puis antiviraux dans les années 1940 augurant des essais à la minocycline depuis 2004.

En 1934, le modèle de la maladie auto-immune émerge à l'institut de Rockefeller de New York lorsque Rivers et Schwinger démontrent que l'injection de myéline peut provoquer une réaction immunitaire dans laquelle les cellules de l'immunité peuvent attaquer le cerveau de macaque Rhésus.

En 1943, la composition de la myéline est enfin connue.

La première monographie sur « the multiple sclerosis » est écrite par Mac Alpine,

Compston et Lumsden en 1955. Ce dernier abandonnera totalement la théorie vasculaire adoptée en 1955 pour parler en 1965 de maladie auto-immune.

Durant les années 70-80 et après la découverte du groupe sanguin O, de la prédisposition du gène HL-A3, du gène A3B7, HLA-DR2, HLA II Dw2 et DRB1 1501, est née la théorie virale de Kurtzke et Hyllested (en 1979), puis la théorie auto-immune post-virale de Hafler et Weiner en 1989 expliquant l'avènement des thérapeutiques comme les immunosuppresseurs et les immuno-modulateurs.

La fin du XXème siècle est caractérisée par l'enrichissement de l'arsenal thérapeutique, la primauté de l'Evidence Base Médecine (EBM) et l'explosion des connaissances en immunologie. Ainsi sont apparus le scanner, l'imagerie de résonance magnétique (IRM) et l'usage des injections de gadolinium. Les notions de la dualité inflammation et atteinte dégénérative, le rôle protecteur ou délétère de l'inflammation, les plaques corticales sont apparues dans les années 90.

Le perfectionnement des essais thérapeutiques a permis une autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'acétate de glatiramère en 2002, une AMM européenne de l'interféron bêta-1b (BETAFERON®) et l'interféron bêta-1a (AVONEX®) pour les formes rémittentes. L'interféron bêta-1a (REBIF®) sera mis sur le marché en décembre 1998 pour la dose de 22µg, en d'août 2000 pour la dose de 44 µg.

Durant cette période, nous assistons aussi à l'affinement de la méthodologie d'évaluation thérapeutique sur plusieurs critères:

Cliniques: définition précise de la poussée, notion du taux annuel des poussées,...
Statistiques: méta-analyses,...

IRM: diffusion, (3) (2)

I.3. EPIDEMIOLOGIE

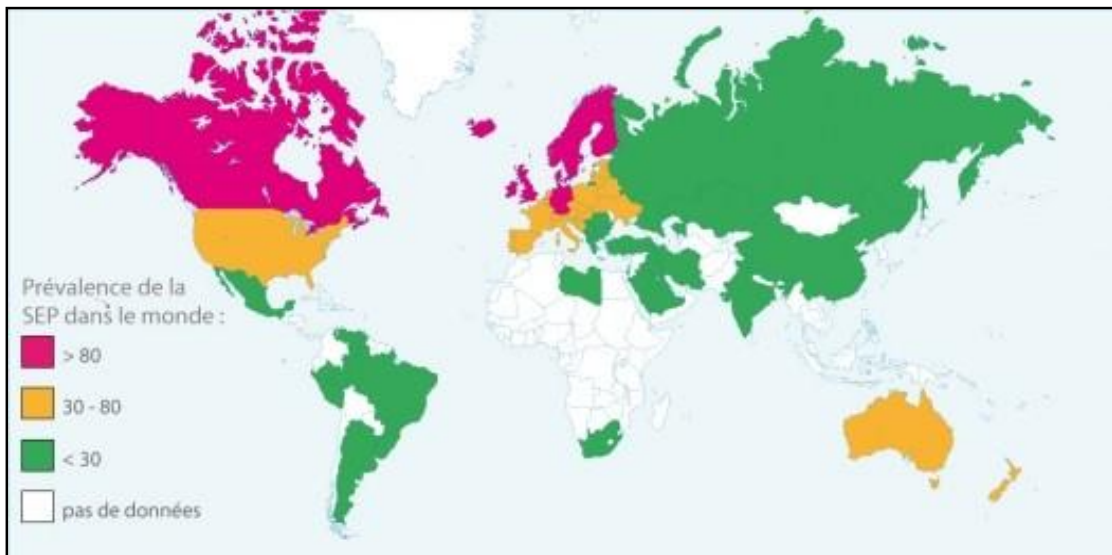


Figure n°1: Prévalence de la SEP dans le monde en 2012 (4)

Les différentes études réalisées sur l'épidémiologie de la SEP se heurtent à plusieurs difficultés: les critères diagnostiques différents d'une étude à l'autre, les procédures de recherche des cas sont variables; ainsi, ce recueil dépend du nombre de neurologues, l'accès aux soins, de l'accessibilité des nouvelles procédures diagnostiques et du degré de connaissance de la pathologie. (5)

La sclérose en plaques est une maladie fréquente dans les pays industrialisés, et a une prévalence hétérogène dans le monde : élevée en Amérique du nord (140/100000 habitants) et en Europe (108/ 100000 habitants), très faible en Asie de l'Est (2,2/ 100000 habitants) et au Sahara Africain (2,1/ 100000 habitants).

La prévalence médiane globale de la SEP a augmenté de 30/100000 habitants en 2008 à 33/100000 habitants en 2013, selon un rapport de la fédération internationale de la SEP.

En Europe en particulier, un gradient de prévalence nord-sud a été décrit pour la distribution de la maladie: élevé dans le nord, bas dans le sud.

La France est située dans le milieu de l'Europe occidentale entre des zones de haute prévalence (pays de la Scandinavie, Royaume Unis) et des zones de faible prevalence (Italie, Espagne, Grèce). Par sa situation géographique, elle reflète l'épidémiologie européenne de la pathologie. Etant donné cette situation, l'évolution de la mortalité, l'incidence et la prévalence de la SEP en France sont importantes car elles fournissent une vue pertinente en épidémiologie. (5)

Mortalité dans la SEP (6) (5)

Environ 40 études épidémiologiques ont été menées chez des patients atteints de la SEP. Selon les publications, 70-88 % des patients restent vivants 25 ans après le début clinique de la maladie, et le temps médian de la mort survenue varie de 24 ans à plus de 45 ans. Ces différences peuvent être liées aux écarts dans les périodes d'études, aux localisations géographiques et la méthodologie.

Toutes les études, quel que soit la période étudiée, la localisation géographique ou la méthodologie utilisée montrent un excès de mortalité chez les patients atteints de la SEP par rapport à la population générale.

L'étude française « SURVIMUS », a montré que, durant les 20 premières années de la pathologie, la survie était très proche de celle de la population générale. L'excès de mortalité a été observé après cette période et a conduit à une réduction de l'espérance de vie de 6 à 7 ans environ. Cette mortalité peut être due à la maladie (handicap, infections,...), aux maladies cardiovasculaires, aux cancers, ou encore au suicide.

Dans la littérature, les facteurs associés à un meilleur pronostic vital incluent un phénotype de rechute-rémission, un début clinique de la SEP

avant 25 ou 30 ans, des symptômes initiaux tels que des problèmes

optiques et sensoriels, un faible niveau de l'incapacité pendant les premières années de la maladie, et un long décalage temporel entre le premier et le deuxième épisode neurologique.

Prévalence et incidence (5) (6).

La distribution et la fréquence de la SEP sont évaluées par des estimations de prévalence et d'incidence. La prévalence est la proportion d'une population qui a la maladie au cours d'une période déterminée, tandis que l'incidence se réfère à la proportion de nouveaux cas survenant au cours d'une période donnée.

Prévalence

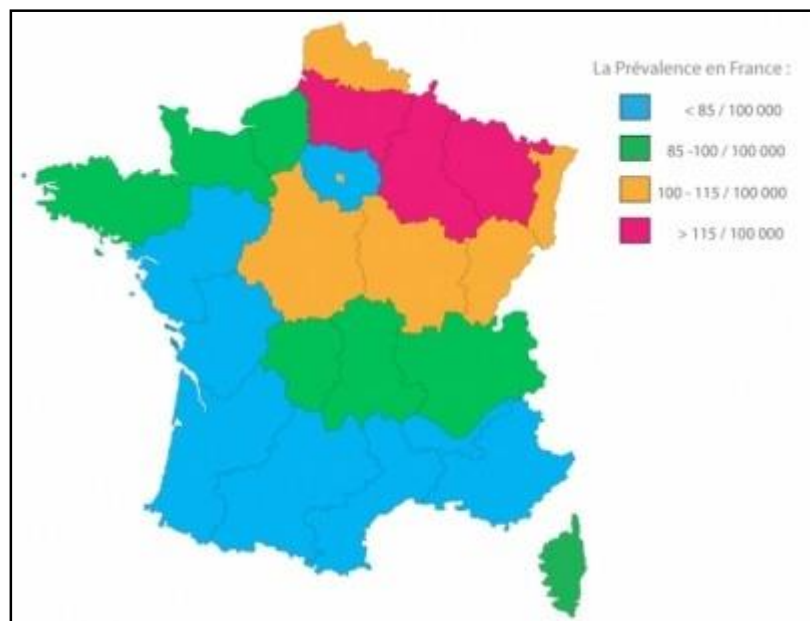


Figure n°2: Prévalence de la SEP en France en 2012 (4)

Plusieurs études ont fourni des estimations standardisées ; ainsi, la prévalence de la SEP en Europe est de 170,5 pour 10ⁱ habitants dans les pays Suédois, 154,5 pour 10ⁱ habitants au Danemark, à 70,6 pour 10ⁱ habitants à Las Palmas aux îles Canaries. Ces résultats suggèrent un gradient nord-sud dans l'hémisphère nord du globe terrestre.

En France, plusieurs études à l'échelle nationale ont été menées et ont conduit à des estimations de prévalence. L'une reposait sur les données du deuxième plus grand système d'assurance maladie « la mutualité sociale agricole » qui représente 7% de la population française. La prévalence nationale de la SEP est estimée à 65 pour 10ⁱ habitants en 2007 : 96,3 pour 10ⁱ habitants chez les femmes et 41,9 pour 10ⁱ habitants chez les hommes. Une autre étude basée sur les données de l'assurance maladie (représente 87% de la population française) a estimé une prévalence de 94,7 pour 10ⁱ habitants en 2004, la prévalence chez les femmes est de 134,90 pour 10ⁱ habitants et de 54,12 chez les hommes. Cette prévalence est élevée dans le nord et faible dans le sud de la France. (5)
(6)

Incidence

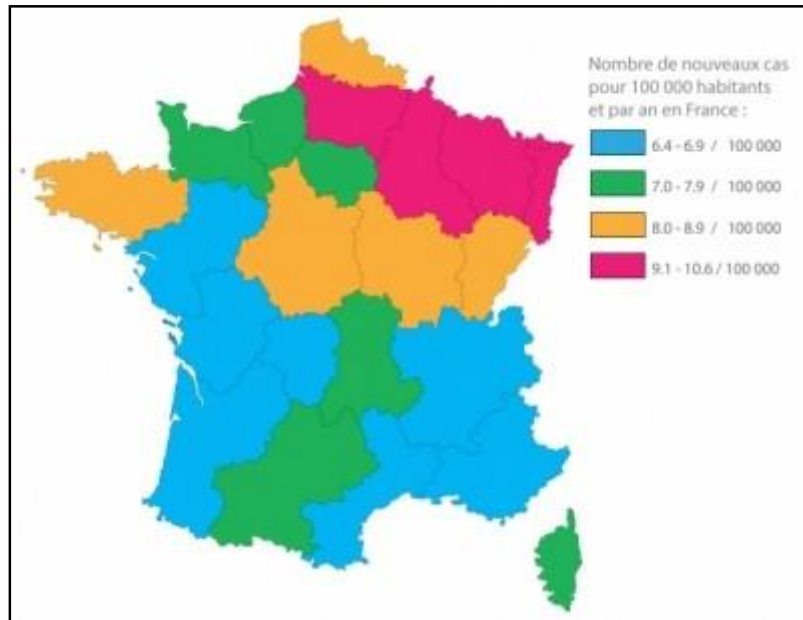


Figure n°3: Incidence de la SEP en France en 2012 (4)

Les premières études sur l'incidence ont été réalisées à l'échelle nationale. Elle est estimée à 4,22 par 10⁵ habitants par an de 2003 à 2005 en Auvergne, 5,5 par 10⁵ habitants de 1990 à 2002 en Lorraine, et de 4,41 par 10⁵ habitants de 2000 à 2001 en Bretagne après la normalisation de l'âge de la population européenne.

Une autre étude a estimé l'incidence de la SEP au niveau national grâce aux données de CNAM et standardisation de l'âge de la population. Ainsi, elle est estimée à 6,8 par 10⁵ habitants entre 2001 et 2007.

Cette variable semble être plus élevée dans le nord de la France, et plus faible le long de la côte atlantique et dans les Alpes. (5) (6)

I.4. ETIOLOGIES

La SEP est une maladie multifactorielle, dont l'origine précise n'est pas encore élucidée. Elle semble associée à des facteurs géographiques, génétiques et environnementaux. L'association de plusieurs facteurs est susceptible de déclencher la maladie.

I.4.1. SUSCEPTIBILITE GENETIQUE

La SEP est une maladie chronique non héréditaire de l'adulte jeune, mais il existe une certaine susceptibilité génétique. Il existe notamment des formes familiales qui restent cependant rares (environ 10%).

Tableau n°1: Prévalence de la maladie en fonction du lien avec un parent atteint de SEP. (7)

Lien de parenté avec le sujet atteint	Prévalence
Pas de lien : population générale	1/1000
Fratric en cas d'adoption	1/1000
Épouse ou époux	1/1000
Fratric en cas de famille recomposée	1/1000
Cousin germain	7/1000
Demi-frère ou sœur	18/1000
Fratric	35/1000
Jumeaux hétérozygotes	65/1000
Jumeaux monozygotes	270/1000

Ces données montrent bien qu'il existe une augmentation du risque dans les familles où un des membres est atteint, mais cette augmentation du risque est relative et une fois de plus doit être confrontée aux facteurs d'environnement. (7)

Le risque de développer une SEP est deux fois plus important chez les femmes que chez les hommes. Cependant le pronostic est meilleur chez

les femmes. Les études ont montré qu'aucun gène significatif n'a été décrit sur le chromosome X. (8)

Chez les jumeaux homozygotes, le taux de concordance maximale est de 25%,

La prévalence est de 2,75% si l'un des parents est atteint, 4% si la fratrie est touchée(cette incidence est de 0,1% en population générale). (9)

Association gènes/ SEP

Une association entre la SEP et la région HLA localisée sur le chromosome 6 est connue depuis plus de 30 ans.

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) ou en anglais Human Leucocyte antigen (HLA) est constitué de glycoprotéines permettant au système immunitaire de reconnaître le soi et non-soi.

Le CMH est codé par des gènes organisé en trois régions définissant les trois classes de molécules.

Plusieurs allèles existent pour chaque gène ce qui génère un grand polymorphisme.

- HLA classe I: comprend 3 gènes: HLA-A, HLA-B, HLA-C.
- HLA classe II: comprend 3 gènes: HLA-DP (gènes DPA et DPB), HLA-DQ(DQA et DQB) et HLA-DR (DRA et DRB1).
- HLA classe III: ne renferme pas de gènes intervenant dans la présentation antigénique.

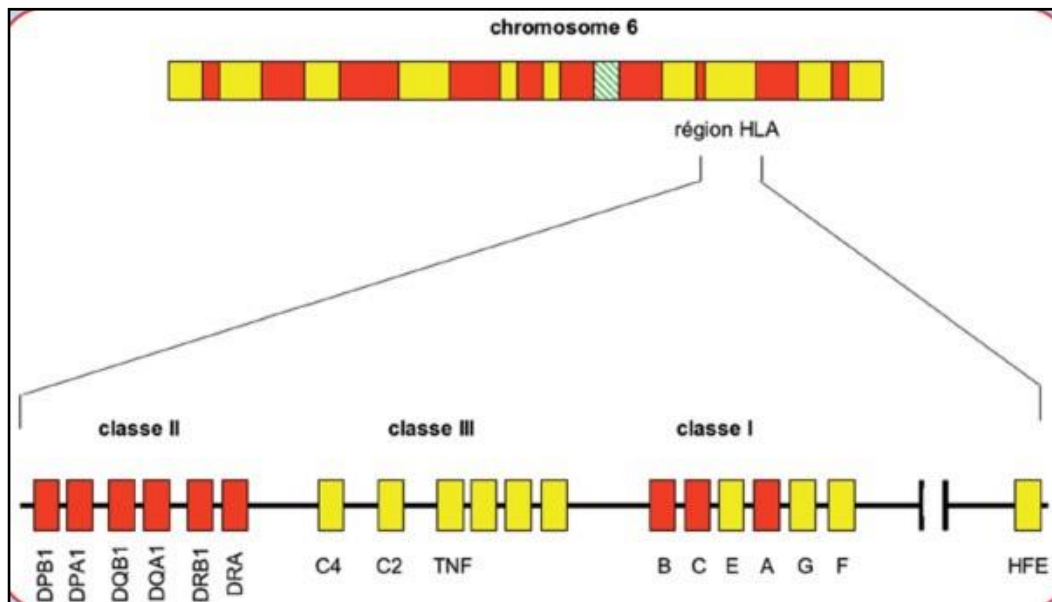


Figure n°4: Cartographie génétique du système HLA (10)

L'association entre la SEP et le système HLA classe II et notamment l'association avec HLA DR 15 a été établie surtout dans la population caucasienne. La présence de ce gène est fortement associée au sexe féminin (66,6%), l'âge au début de la maladie (46,64% des patients entre 20 et 40 ans), à la forme clinique évolutive (88,8% sont de forme évolutive rémittente) et à l'activité inflammatoire dans le LCR (94,44% présentent des bandes oligoclonales dans le LCR). (11)

L'allèle HLA DRB1 est associé à la SEP en Europe du nord. L'allèle HLA DRB1*15 est associé à une progression de la maladie et un niveau d'handicap élevé. Alors que l'allèle HLA DRB1*08 était plus fréquent chez les patients de SEP rémittente et un faible niveau d'invalidité. En Sardaigne, c'est l'allèle HLA DRB1*04 qui est incriminé. La contribution d'HLA DR à la transmission des cas familiaux n'est cependant que de 10 à 20 %. (12) (13)

L'expression et le polymorphisme de l'antigène HLA-G (ainsi que son taux plasmatique) ont été récemment suggérés comme ayant un rôle dans la susceptibilité de la SEP. Une corrélation significative a été observée et pourrait être considéré comme un facteur de risque de susceptibilité de la SEP.

D'autres gènes semblent impliqués dans la susceptibilité de la SEP. C'est le cas des gènes HLA classe 1, notamment le gène HLA-A*0301 qui prédispose la pathologie. (14)

D'autres gènes sont impliqués comme par exemples les gènes codant pour le récepteur de l'interleukine 7 (IL7-R ou CD 127) car ils favorisent la maturation et la prolifération lymphocytaires. La chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2 (IL2-R ou CD 25) semble également impliquée dans la susceptibilité de la SEP. Il y aurait une diminution du taux d'IL2-R qui a pour rôle de renforcer la prolifération des lymphocytes T. (15) (16)

L'interleukine-10 (IL-10) est une cytokine anti-inflammatoire qui contrôle l'inflammation en inhibant la synthèse de plusieurs cytokines produites par les macrophages. Des études ont été effectuées pour évaluer la relation entre le polymorphisme des gènes IL-10 rs1800896, rs1800871 et rs1800872 et le risque de développer une SEP. Les résultats montrent l'absence de l'association de prédisposition génétique et susceptibilité de développer la SEP dans les populations caucasienne et asiatique. (17)

D'autres gènes codant pour des protéines ayant un rôle dans la réponse immunitaire T, pour des récepteurs aux interleukines...peuvent être impliqués.

Différentes études de criblage du génome dont l'étude de l'International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) ont été publiées, mettant en évidence de multiples régions chromosomiques pouvant contenir des gènes contribuant à la susceptibilité à la SEP, sans atteindre la significativité statistique. Les facteurs contribuant à cette susceptibilité génétique sont donc probablement multiples et ne confèrent individuellement qu'un faible risque. (18)

Tableau n°2: Gènes associés au risque du développement de la SEP (16)

Associated gene*	Proposed function	Chromosome location	SNP or allele	Position	Risk (odds ratio) [†]	Replicated in independent study
<i>Immunological genes</i>						
HLA-DR	Antigen presentation	6p21.3	DRB1*1501	Entire allele	5.0	Yes
HLA-A	Antigen presentation	6p21.3	A*0301	Entire allele	1.9	No
			A*0201	Entire allele	0.6	No
HLA-C	Antigen presentation	6p21.3	C*05	Entire allele	ND	No
IL2RA (also known as CD25)	Cytokine receptor; apoptosis	10p15	rs2104286	Intron 1	0.8	Yes
IL7R (also known as CD127)	Cytokine receptor; cell survival	5p13	rs6897932	Exon 6	1.2	Yes
CD58 (also known as LFA3)	Cell-cell adhesion	1p13	rs2300747	Intron 1	0.8	Yes
TYK2	Cell signalling	19p13.2	rs34536443	Exon 23	1.3	Yes
CD226	Co-stimulation	18q22	rs763361	Exon 7	1.1	No
PDE4B	Signal transduction in inflammatory cells	1p31	rs1321172	5' region	1.1	No
<i>Neurological genes</i>						
ACCN1	Neuronal pH-sensitive ion channel	17q11.2	rs28936	3' UTR	2.0	No
KIF1B	Axonal transport	1p36.22	rs12044852	Intron 1	1.4	No
ALK	Protein tyrosine kinase receptor; brain development	2p23	rs7577363	Intron 3	1.4	No
ANKRD15	Specific function unknown; neuronal development	9p24	rs10975200	Intron 1	1.1	No
<i>Genes of other or unknown function</i>						
RPL5	Ribosomal protein; chaperone for the 5S rRNA	1p22	rs6604026	Intron 6	1.1	No
CLEC16A	Sugar-binding C-type lectin	16p13	rs6498169	Intron 22	1.2	Yes
			rs12708716	Intron 19	1.2	Yes
DBC1	Cell cycle arrest; apoptosis	9q33	rs10984447	Intron 5	1.17	No
FAM69A	Protein binding	1p22	rs11164838	Intron 1	1.11	No
			rs7536563	Intron 1	1.12	No
EVI5	Cell cycle control	1p22	rs10735781	Intron 11	1.11	No
			rs6680578	Intron 2	1.11	No

I.4.2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

I.4.2.1. FACTEURS INFECTIEUX

A ce jour, le virus pour lequel les arguments les plus solides ont été démontrés est le virus de la mononucléose infectieuse: « Epstein-Barr Virus » (EBV).

L'infection primaire par EBV est souvent asymptomatique à l'âge précoce et se manifeste par une mononucléose infectieuse pendant l'adolescence ou l'âge adulte et s'accompagne d'un risque élevé de développer la SEP.

Des études ont montré que plus le taux des anticorps anti-EBV est élevé plus le risque de développer la SEP est élevé. Le risque de développer la SEP est environ 15 fois plus élevé chez les sujets infectés dans l'enfance et environ 30 fois plus élevé chez les personnes infectées à l'adolescence ou plus tard dans la vie. (5)

Bien que les mécanismes sous-jacents à cette association restent incertains, les données fournissent une forte preuve d'une relation causale entre l'infection au virus EBV et le risque de développer la SEP.

Le virus EBV présente des similitudes avec la protéine basique de la myéline. Cela semble induire une confusion du système immunitaire, qui s'est développé pour neutraliser le virus Epstein-Barr, mais qui par similitude attaquerait la myéline. (7)

I.4.2.2. ROLE DE LA VITAMINE D

La vitamine D est bien connue pour son rôle dans le métabolisme osseux mais elle possède aussi d'importantes propriétés de modulation de la réponse immunitaire. Elle résulte de la conversion de la vitamine D3 au niveau cutané après exposition au soleil (rayons ultraviolets) ou à l'ingestion de la vitamine D2 ou D3.

La vitamine D est une molécule pléiotrope qui agit par des mécanismes

génétiques et épigénétique, et est capable de réguler l'expression de près d'un millier de gènes. L'effet de la vitamine D dans la SEP semble passer par une immuno-modulation proche de celle induite par les interférons. (19) (8)

La prévalence de la SEP est plus élevée dans les régions de pauvre ensoleillement. Cette théorie liant le défaut d'exposition solaire et la SEP est vraie pour d'autres maladies auto-immunes notamment le lupus.

Le taux plasmatique de la vitamine D est effondré chez les patients atteints de SEP et est corrélé au handicap de façon significative. (20) (21)

Actuellement, la conduite à tenir vis-à-vis de cette vitamine reste à définir, les données ne sont pas suffisantes pour permettre de conseiller aux patients de prendre de la vitamine D. (22) (23) (7)

I.4.2.3. LE TABAC

Quatorze articles ont étudié le risque de survenue de SEP suite à la cigarette et ont montré qu'il existe une augmentation significative du risque de survenue de cette pathologie chez les fumeurs, avec un odds-ratio de 1,22 à 1,55. Ce risque est plus important chez les gros fumeurs que chez les fumeurs classiques. (8) (7)

Le tabagisme passif peut favoriser le déclenchement d'une SEP surtout chez les jeunes enfants subissant le tabagisme des parents.

Des travaux supplémentaires sont nécessaires afin de comprendre le mécanisme d'action du tabagisme sur la survenue de cette pathologie. (5)

I.4.2.4. LE STRESS

Le stress est un facteur incriminé aussi bien dans le déclenchement ainsi que dans les poussées de la SEP.

L'évaluation du stress vécu par les patients atteints de SEP a été rapportée

par plusieurs auteurs et son implication comme facteur aggravant l'évolution est controversée. Les résultats d'une étude tunisienne portée sur un groupe de 59 patients a mis en évidence une corrélation positive entre le nombre d'évènements stressants et le nombre de poussées. (24)

I.4.2.5. SURPOIDS ET OBÉSITÉ

L'obésité crée l'environnement optimal pour les maladies auto-immunes. L'inflammation interne développée chez les personnes obèses est susceptible d'aggraver la progression de la pathologie. Des expériences menées sur des souris atteintes de SEP ont montré que leur paralysie s'est améliorée après un régime méditerranéen. (25)

I.4.2.6. VACCINATION

Aucune vaccination n'est contre indiquée. Les vaccinations contre la grippe et le tétanos-polio ont été étudiés. Les grandes études récentes sont également rassurantes concernant la vaccination contre l'hépatite B, une vaccination pour laquelle une polémique a été déclenché il ya quelques années suite à la description d'un cas découvert lors d'une campagne vaccinale en France. (26)

Les résultats de l'étude Delphi montre qu'il est possible de vacciner les patients atteints de SEP avec un vaccin inerte quel qu'il soit, et la plupart des experts pensent qu'un vaccin vivant atténué peut être administré à un patient atteint de SEP ne recevant pas de traitement immunosuppresseur ou n'en recevant plus depuis au moins 3 mois. (27)

II. Généralités sur les troubles du sommeil

La classification internationale des troubles du sommeil (International Classification of SleepDisease) établie par l'Académie américaine de la médecine du sommeil (American Academy Of Sleep Medicine), distingue plusieurs catégories :[27]

- Les dyssomnies (l'insomnie, hypersomnie, troubles du sommeil en relation avec la respiration, troubles du rythme circadien).
- Les parasomnies.
- Troubles de sommeil liés à des mouvements anormaux.
- Troubles du sommeil associés à des pathologies.

I. Les dyssomnies :

- L'insomnie :

Selon l'ICSD-2, l'insomnie est définie comme « un trouble concernant l'initiation du sommeil, sa durée, son maintien ou sa qualité, survenant en dépit d'occasions et de circonstances adéquates au sommeil et ayant pour conséquence une altération du fonctionnement diurne de l'individu ». .

La classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-2) différencie six types d'insomnie : d'ajustement, psychophysiologique, idiopathique, secondaire a une maladie mentale, par mauvaise hygiène de sommeil, secondaire à une substance et secondaire a une cause médicale.

- Les hypersomnies :

Il s'agit d'une augmentation du temps de sommeil, On distingue :

- ✓ Hypersomnies pathologiques primaires. Le syndrome de Gélineau ou narcolepsie-cataplexie
- ✓ hypersomnie secondaire.

- **Troubles du sommeil en relation avec la respiration :**

Le Syndrome d'apnée du sommeil (SAS) : Il s'agit du trouble le plus fréquent, les symptômes dominants des apnées du sommeil : Il faut en distinguer le syndrome obstructif, le plus fréquent, et le syndrome central.

- **Troubles du rythme circadien :**

Ce sont des troubles du sommeil et de l'éveil, liés à une désynchronisation entre les horaires de sommeil obtenus et ceux qui sont souhaités.

Il en existe deux types [28] :

Les premiers, très fréquents, sont induits par des horaires veille/sommeil volontairement décalés par rapport aux synchroniseurs locaux (trouble de la veille/sommeil du travail posté) ou du lieu de destination (syndrome de franchissement rapide des fuseaux horaires ou « Jet lag »)

Les seconds sont plus rares. Ils correspondent à un échappement pathologique du rythme veille /sommeil à l'influence des synchroniseurs (syndrome de retard de phase, syndrome d'avance de phase, syndrome hyper nyctéméral)

II. **Les parasomnies :**

Se définissent comme des événements physiques ou des expériences indésirables qui se produisent à l'endormissement, pendant le sommeil ou lors d'éveil partiel.

On distingue:

- les parasomnies du sommeil lent profond (trouble de l'éveil): terreurs nocturnes, éveil confusionnel, somnambulisme.
- les parasomnies du sommeil paradoxal : cauchemars, paralysies du sommeil récurrente isolée, troubles du comportement en sommeil paradoxal).
- Autres parasomnies: énurésie nocturne, catathrénie, hallucination du sommeil, trouble alimentaire lié au sommeil.

III. Troubles de sommeil liés à des mouvements anormaux :

Ce sont des mouvements relativement simples et stéréotypés survenant au cours du sommeil, se différenciant nettement des mouvements complexes décrits dans les parasomnies [29] ; ces sensations vont perturber l'endormissement ou le ré endormissement, et vont empêcher la survenue du sommeil lent profond.

Les principaux mouvements anormaux au cours du sommeil sont : le syndrome des jambes sans repos et les mouvements périodiques nocturnes.

MATERIELS ET METHODES

I. Le type d'étude :

L'étude est de type transversal exhaustif à visé analytique et descriptive.

La collecte des données est faite sur les patients suivis au service de neurologie et de neurophysiologie de l'hôpital militaire :

Nous avons inclus dans cette étude 50 patients déjà suivi pour une SEP.

I.1 Les critères d'inclusion :

- Les patients ayant une SEP sous traitement et ayant été diagnostiqués depuis plus de six mois et suivis dans les services de Neurologie et Neurophysiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat.

I.2 Les critères d'exclusion :

- Les patients suivis pour SEP depuis moins de six mois.

Préalablement chaque patient a été informé des détails de l'étude. Tous les patients ont exprimé leur plein accord et consentement pour participer à l'étude.

Nous avons recueilli pour chaque patient des données détaillées : démographiques et cliniques concernant la SEP et les troubles du sommeil.

II. Recueil des données :

- **Réalisation d'une fiche d'exploitation :**

Les données démographiques : l'âge, le sexe, la profession, la situation matrimoniale.

- Les données anamnestiques : les ATCDs personnels et familiaux, les tares associées, le début de la SEP, les traitements pris pour la maladie.
- Les données cliniques : début des troubles du sommeil, le type de trouble (insomnie, somnolence, mouvement anormaux ...), poids, taille, IMC.

- Les scores et échelles : l'échelle d'Epsworth, l'index de sévérité de l'insomnie, l'échelle de Pichot, International Restless Legs Syndrome Scale, Mini International Neuropsychiatric Interview.

- **Démarche de l'enquête :**

Nous avons consulté les dossiers des patients suivis pour SEP aux services de neurologie et neurophysiologie, afin de recueillir les données cliniques, démographique et anamnestique.

Les patients ont ensuite été contacté soit par téléphone soit en consultation et après leur avoir expliqué le but de l'étude et après avoir eu leur consentement pour y participer, nous avons récolté les données nécessaire afin d'évaluer ces troubles du sommeil :

L'insomnie :

On a utilisé une échelle qui évalue la gravité de l'insomnie (voir annexe) : ***l'index de sévérité de l'insomnie (ISI)*** qui contient sept items, et le score total varie entre 0 et 28 :

- 0-7 = Absence d'insomnie
- 8-14** = **Insomnie légère**
- 15-21** = **Insomnie modérée**
- 22-28** = **Insomnie sévère**

Syndrome des jambes sans repos :

On a utilisé une échelle de sévérité du syndrome de jambes sans repos pour chaque patient : IRLS – International Restless Legs Syndrome Scale (voir annexe).

Elle est composée de 10 questions, chacune étant cotée de 0 (inexistant) à 4 (très

important). Plus le score est élevé, plus le syndrome est sévère.

Le syndrome est considéré comme :

- **Léger** : si le score total est compris entre **0 et 10**
- **Modéré** : si le score total est compris entre **11 et 20**
- **Sévère** : si le score total est compris entre **21 et 30**
- **Très sévère** : si le score total est compris entre **31 et 40**

La somnolence diurne excessive

Elle est évaluée par l'échelle d'Epworth (voir annexe), celle-ci est fondée sur une auto appréciation de la probabilité de s'endormir dans un échantillon de situations fréquemment rencontrées dans la vie courante.

Le sujet doit indiquer la probabilité (0 : ne somnolerait jamais ; 1 : faible chance de s'endormir ; 2 : chance moyenne de s'endormir ; 3 : forte chance de s'endormir) qu'il aurait de s'endormir dans 8 situations de la vie quotidienne :

- assis en train de lire ;
- en train de regarder la télévision ;
- assis inactif dans un endroit public (au théâtre, en réunion) ;
- passager dans une voiture roulant sans arrêt pendant une heure ;
- allongé l'après-midi pour se reposer quand les circonstances le permettent ;
- -assis en train de parler à quelqu'un
- -assis calmement après un repas sans alcool ;
- Dans une auto immobilisée quelques minutes dans un encombrement.

Un score supérieur à 11 traduit une somnolence diurne subjective excessive, on totalise le score :

+Total < 11 : vigilance normale

+Total entre 11 et 16 : somnolence anormale

+Total > 16 : somnolence sévère (imposant l'arrêt de la conduite)

La fatigue :

Nous avons utilisé l'échelle de fatigue de Pichot (voir annexe). Le sujet doit indiquer l'importance (de 0 à 4) de son ressenti par rapport au manque d'énergie, la lourdeur des membres, et les problèmes de concentration. Un score supérieur à 22 est en faveur d'une fatigue excessive qui peut traduire un sommeil inefficace.

La dépression :

Nous avons utilisé le Mini International Neuropsychiatric Interview (voir annexe) qui permet de conclure si le patient présente ou pas un épisode dépressif majeur actuel ou passé.

III. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS 20.0. L'analyse descriptive a fait appel au calcul des pourcentages pour les variables qualitatives et au calcul des moyennes pour les variables quantitatives.

La comparaison de la prévalence, et des facteurs pouvant influencer le sommeil, a été faite entre les différents groupes en utilisant les tests statistiques classiques.

Les tableaux et les graphiques ont été réalisés par le logiciel SPSS.

IV. Fiche d'exploitation et différents tests utilisés dans l'étude :

Fiche d'exploitation

IDENTITE :

Nom et Prénom :

N°de dossier :

Adresse :

État civil :

Couverture médicale :

Tel :

Profession :

CARACTERISTIQUE DU PATIENT :

Sexe :

Age :

Poids :

Taille :

IMC :

Atcd :

Début de la SEP :

Traitement :

Souffrez-vous de troubles du sommeil :

Début des troubles du sommeil :

Type de trouble :

SCORES ET ECHELLES :


Échelle d'EPWORTH (hypersomnie) :

Index de sévérité de l'insomnie :

Échelle de sévérité du syndrome des jambes sans repos :

Mini International Neuropsychiatric Interview :

Échelle de fatigue de PICHOT :

 chelle d'Epworth (évaluation de la somnolence diurne):[18]

notez 0 : si *c'est exclu*. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: **aucune** chance,
 notez 1 : si *ce n'est pas impossible*. «Il y a un petit risque»: **faible** chance,
 notez 2 : si *c'est probable*. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance **moyenne**,
 notez 3 : si *c'est systématique*. «Je somnolerais à chaque fois» :**forte** chance.


- Pendant que vous êtes occuper à lire un document	0	1	2	3
- Devant la télévision ou au cinéma	0	1	2	3
- Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ...)	0	1	2	3
- Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...)	0	1	2	3
- Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent	0	1	2	3
- En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche.....	0	1	2	3
- Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool	0	1	2	3
- Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage	0	1	2	3

Total (de 0 à 24) :

-Total moins de 9 : vigilance normale

-Total entre 10 et 14 : présence de somnolence diurne

-Total plus de 15 : somnolence diurne sévère (imposant l'arrêt de la conduite)

 Index de sévérité de l'insomnie : « ISI »[19]

1. Veuillez estimer la **SÉVÉRITÉ** actuelle (dernier mois) de vos difficultés de sommeil.

a. Difficultés à s'endormir:

Aucune	Légère	Moyenne	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

b. Difficultés à rester endormi(e):

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

b. Problèmes de réveils trop tôt le matin:

0	1	2	3	4
---	---	---	---	---

2. Jusqu'à quel point êtes-vous **SATISFAIT(E)/INSATISFAIT(E)** de votre sommeil actuel?

Très Satisfait	Satisfait	Plutôt Neutre	Insatisfait	Très Insatisfait
0	1	2	3	4

3. Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **PERTURBENT** votre fonctionnement quotidien (p. ex., fatigue, concentration, mémoire, humeur)?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

4. À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

5. Jusqu'à quel point êtes-vous **INQUIET(ÊTE)/préoccupé(e)** à propos de vos difficultés de sommeil?

Aucunement	Légèrement	Moyennement	Très	Extrêmement
0	1	2	3	4

Échelle de correction/interprétation:

Additionner le score des sept items (1a+1b+1c+2+3+4+5) = _____

Le score total varie entre 0 et 28

0-7 = Absence d'insomnie

8-14 = Insomnie sub-clinique (légère)

15-21 = Insomnie clinique (modérée)

22-28 = Insomnie clinique (sévère)



Échelle de sévérité du syndrome des jambes sans repos :[20]

Elle est composée de 10 questions, chacune étant cotée de 0 (inexistant) à 4 (très important). Plus le score est élevé, plus le syndrome est sévère.

Cotation :

0 = Inexistante	1 = Légère	2 = Modérée	3 = Modérée	4 = Importante	5 = Très importante
-----------------	------------	-------------	-------------	----------------	---------------------

Au cours des 7 derniers jours, et d'une manière générale :

ITEM	SCORE
1. Comment évaluez-vous l'intensité des désagréments de votre syndrome des jambes sans repos ?	<input type="checkbox"/>
2. Comment évaluez-vous votre besoin de bouger à cause de votre syndrome des jambes sans repos ?	<input type="checkbox"/>
3. Le désagrément dans vos jambes ou dans vos bras s'améliore-t-il lorsque vous bougez ?	<input type="checkbox"/>
4. Votre sommeil est-il perturbé par votre syndrome des jambes sans repos ?	<input type="checkbox"/>
5. Votre syndrome des jambes sans repos est-il responsable de fatigue ou de somnolence pendant la journée ?	<input type="checkbox"/>
6. A quel niveau de sévérité estimez-vous votre syndrome des jambes sans repos ?	<input type="checkbox"/>
7. A quelle fréquence souffrez-vous de votre syndrome des jambes sans repos ? (1 = 1 j/semaine ; 2 = 2 ou 3 j/semaine ; 3 = 4 ou 5 j/semaine ; 4 = 6 ou 7 j/semaine)	<input type="checkbox"/>
8. Combien de temps dure une crise de syndrome des jambes sans repos ? (1 = < d'1 hre ; 2 = de 1 à 3 hres ; 3 = de 3 à 8 hres ; 4 = >8 hres)	<input type="checkbox"/>
9. Quel est l'impact de votre syndrome des jambes sans repos sur votre vie sociale, familiale, professionnelle ?	<input type="checkbox"/>
10. Quel est le retentissement de votre syndrome des jambes sans repos sur votre humeur ?	<input type="checkbox"/>
TOTAL	/40
Le syndrome est considéré comme : Léger si le score total est compris entre 0 et 10 Modéré si le score total est compris entre 11 et 20 Sévère si le score total est compris entre 21 et 30 Très sévère si le score total est compris entre 31 et 40	

Mini International Neuropsychiatric Interview

→: ALLEZ DIRECTEMENT A LA (AUX) CASE(S) DIAGNOSTIQUE(S), ENTOUREZ NON DANS CHACUNE ET PASSEZ AU MODULE SUIVANT

A. EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

A1	واش شعرت بنفسك حزين أكثر من اللازم , الأسابيع الأخيرة 2 خلال مضيوم أغلب النهار تقريبا كل نهار ؟ , مكتئب	NON	OUI	1	
A2	واش شعرت أن خاطرك ضيق وشعورك باللذة , الأسابيع الأخيرة 2 خلال . نقصوا بالنسبة الأشياء اللي كيحببوك عادة وهذ شي في أغلبية الأوقات	NON	OUI	2	
A1 OU A2 SONT-ELLES COTEES OUI ?		→	NON	OUI	
A3	لأغلب وما عندكش اهتمام /أسابيع اللي كنت تتحس فيها براسك مكتئب أو 2 خلال الأشياء:				
a	واش الشهية ديالك نقصات أو زادت؟ واش الوزن ديالك نقص ولا زاد بلا ما كغ 3.5 في الشهر من الوزن ديالك أو 5%مثلا)حاولت تنقص أو تزيد فيه (كغ65بالنسبة لشخص كيو وزن	NON	OUI	3	
COTER OUI SI OUI A L'UN OU L'AUTRE					
b	كتفريق ,صعوبة في النعاس)واش كانت عندك مشاكل في النعاس تقريبا كل ليلة ؟ (...كتفريق بكرى أو كتنعس بزاف ,وسط الليل	NON	OUI	4	
c	واش كنت تتهدر ولا تتحرك أقل من العادة أو كنت مقلق وممرتاحش وما بقيتيش قادر تبقى كالس في بلاصتك وهاذشي تقريبا كل نهار ؟	NON	OUI	5	
d	واش كنت تتحس براسك عيان أو ما عندكش الجهد تقريبا كل نهار ؟	NON	OUI	6	
e	وهاذشي تقريبا .واش كنت تتحس براسك ما عندكش قيمة أو تتبقى تلوم نفسك كل نهار ؟	NON	OUI	7	
f	واش عندك صعوبة في التركيز أو في اتخاذ قرارات وهاذشي تقريبا كل نهار ؟	NON	OUI	8	
g	واش جاوك بزاف المرات أفكار كحلة بحال تفكر أن من الأحسن تموت أو تأدي راسك	NON	OUI	9	
A4	Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN A3 ? (ou 4 si A1 OU A2 EST COTEE NON)	NON OUI EPISODE DEPRESSIF MAJEUR ACTUEL			
SI LE PATIENT PRESENTE UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR ACTUEL :					
A5a	أسابيع أو أكثر اللي فيها 2خلال حياتك واش وقعوا ليك فترات أخرى ديال كنت مكتئب أو بدون اهتمام لأغلب الأشياء واللي خلالها كانوا عندك المشاكل اللي تكلمنا عليها دابا	→	NON	OUI	10
b	قبل ما تحس مكتئب حزين أو فقدتي الاهتمام بالأشياء واش كنت خاطر ديالك مزيان على الأقل شهرين	NON	OUI	11	
A5b EST-ELLE COTEE OUI ?		NON OUI EPISODE DEPRESSIF MAJEUR PASSE			

M.I.N.I. 5.0.0 Moroccan Arab version / DSM-IV / current

Y. Lecrubier, E. Wehler, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine (INSERM-PARIS, FRANCE) / D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan (University of South Florida-TAMPA, USA) translated into Moroccan Arab by N. Kadri, M. Agoub, S. El Gnaoui

Echelle de fatigue de Pichot (pour l'évaluation de la Fatigue)

Parmi les huit propositions suivantes, déterminez celles qui correspondent le mieux à votre état en affectant chaque item d'une note entre 0 et 4:

(0 = pas du tout; 1= un peu, 2 = moyennement, 3= beaucoup, 4 = extrêmement)

- Je manque d'énergie.....	0	1	2	3	4
- Tout demande un effort.....	0	1	2	3	4
- Je me sens faible à certains endroits du corps.....	0	1	2	3	4
- J'ai les bras ou les jambes lourdes	0	1	2	3	4
- Je me sens fatigué sans raison.....	0	1	2	3	4
- J'ai envie de m'allonger pour me reposer.....	0	1	2	3	4
- J'ai du mal à me concentrer	0	1	2	3	4
- Je me sens fatigué, lourd et raide	0	1	2	3	4
Total (sur 32) :.....					

Un total supérieur à 22 est en faveur d'une fatigue excessive, vous souffrez peut être d'un sommeil inefficace.

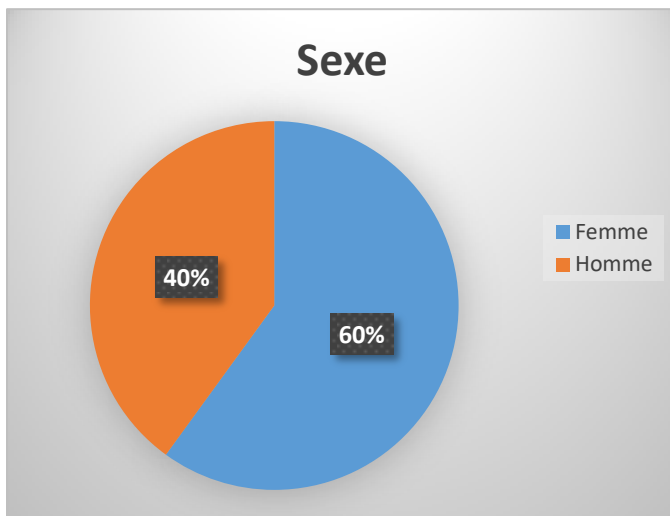
NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de Fatigue et n'établit pas de diagnostic. Apportez le à votre médecin pour discuter des causes et des conséquences de cette fatigue dans votre vie.

RESULTATS

I. LES DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET ANAMNESTIQUES:

1. Le sexe :

Dans notre étude les hommes représentent 40% (20) et les femmes 60% (30) avec un sexe ratio H/F de 0,75.



2. L'âge :

L'âge moyen des patients est de 35 ans avec des extrêmes allant de 20 à 60 ans.

Tableau 5. Répartition des patients enquêtés selon l'âge

Age	Effectifs	%
20-29	11	22
30-39	26	52
40-49	11	22
50-60	2	4

3. IMC :

Tableau 6. Répartition des sujets enquêtés selon IMC

IMC (Kg/m ²)	Effectifs	%
16-20	12	24
21-25	27	54
26-30	9	18
>30	2	4
TOTAL	50	100

4. Antécédents pathologiques:

L'analyse des antécédents notait la présence d'un tabagisme actif chez 3 patients, 2 patients hypertendus et la présence d'une ostéoporose chez une seule patiente.

II.EVALUATION DE LA SCLEROSE EN PLAQUE :

1. La durée d'évolution de la SEP

Variait d'un an à 21 ans avec une médiane de 8 ans. 15 patients avaient une évolution de plus de 10 ans.

2. La durée d'évolution des troubles du sommeil

Tous les patients qui ont rapporté des troubles du sommeil estiment que les troubles sont apparus avec la maladie.

3. La sévérité de la SEP:

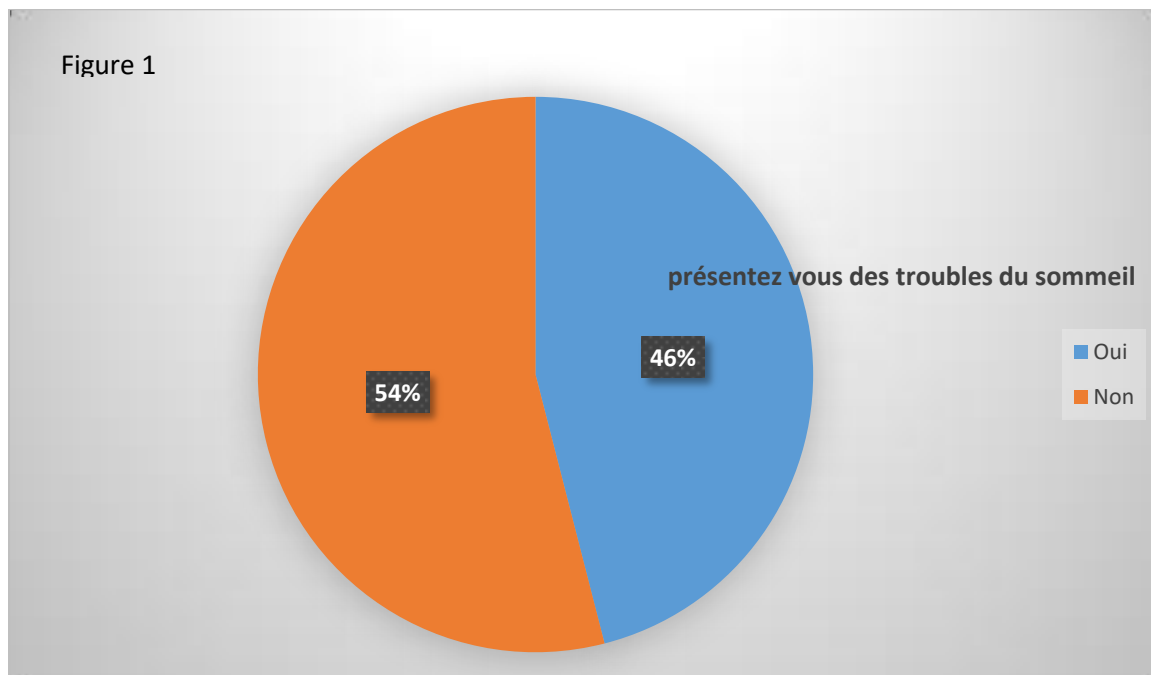
Etait de légère à sévère selon le score EDSS, qui était entre 0 et 7.

5. Différents traitements suivis par les patients : (tableau ci-dessous)

Patient	Durée SEP	EDSS	Traitement
1	2	2.0	Rebif®
2	9	2.0	Gilenya®
3	17	4.0	Ocrevus®
4	1	4.0	Ocrevus®
5	9	3.5	Rebif®
6	17	1.5	Gilenya®
7	9	2.0	Gilenya®
8	11	3.5	Gilenya®
9	6	3.0	Rebif®
10	16	6.0	Ocrevus®
11	11	1.0	Rebif®
12	2	0.0	Rebif®
13	10	0.0	Rebif®
14	14	1.0	Avonex®
15	4	1.5	Avonex®
16	2	1.5	Rebif®
17	2	1.0	Rebif®
18	10	6.0	Ocrevus®
19	11	3.0	Rebif®
20	4	3.0	Rebif®
21	8	3.0	Aubagio®
22	4	1.0	Avonex®
23	5	1.0	Rebif®
24	21	2.5	Avonex®
25	6	3.0	Gilenya®
26	20	3.0	Avonex®
27	6	0.0	Gilenya®
28	9	4.0	Gilenya®
29	2	3.5	Gilenya®
30	2	3.5	Rebif®
31	3	4.0	Avonex®
32	11	2.5	Avonex®
33	5	1.5	Rebif®
34	4	2.0	Rebif®
35	5	2.0	Rebif®
36	6	3.0	Gilenya®
37	1	1.0	Avonex®
38	2	1.0	Avonex®
39	3	1.0	Avonex®
40	5	1.5	Betaferon®
41	4	1.5	Betaferon®
42	3	2.5	Gilenya®
43	5	3	Tysabri®
44	2	1.5	Rebif®
45	7	6	Gilenya®
46	6	7.5	-
47	5	5	Tysabri®
48	4	3.5	Tysabri®
49	2	2.0	Tysabri®
50	2	1.0	Avonex

III.EVALUATION DES TROUBLES DU SOMMEIL:

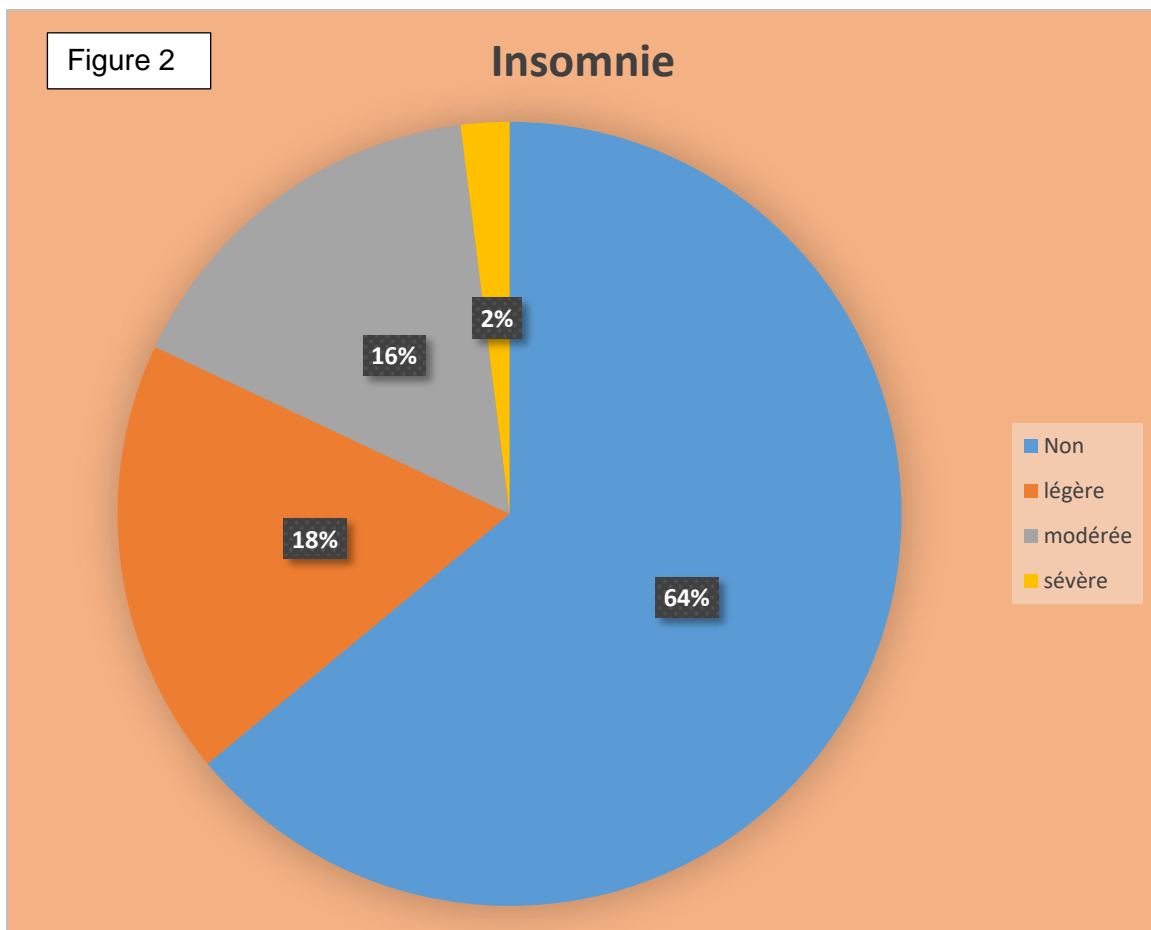
Parmi les 50 patients interrogés, une fois la question « présentez-vous des troubles du sommeil » a été posée de façon directe, 23 patients (46%) ont répondu par oui alors que 27 (54%) par un non. (Figure1)



1. L'insomnie :

Tous les patients, rapportant des troubles du sommeil, se plaignaient d'une fragmentation du sommeil et d'un sommeil de mauvaise qualité. L'insomnie concernait soit le début, soit le milieu ou la fin de la nuit.

L'insomnie a été objectivement retrouvée selon l'index de sévérité de l'insomnie (ISI) dans 36% des cas, et elle était de type léger (score entre 8-14) dans 9 cas (18%) , de type modéré (score entre 15-21) dans 8 cas (16%) , de type sévère (score entre 22-28) dans un seul cas (2%) et absente (score entre 0-7) dans 32 cas (64%). (Figure 2)

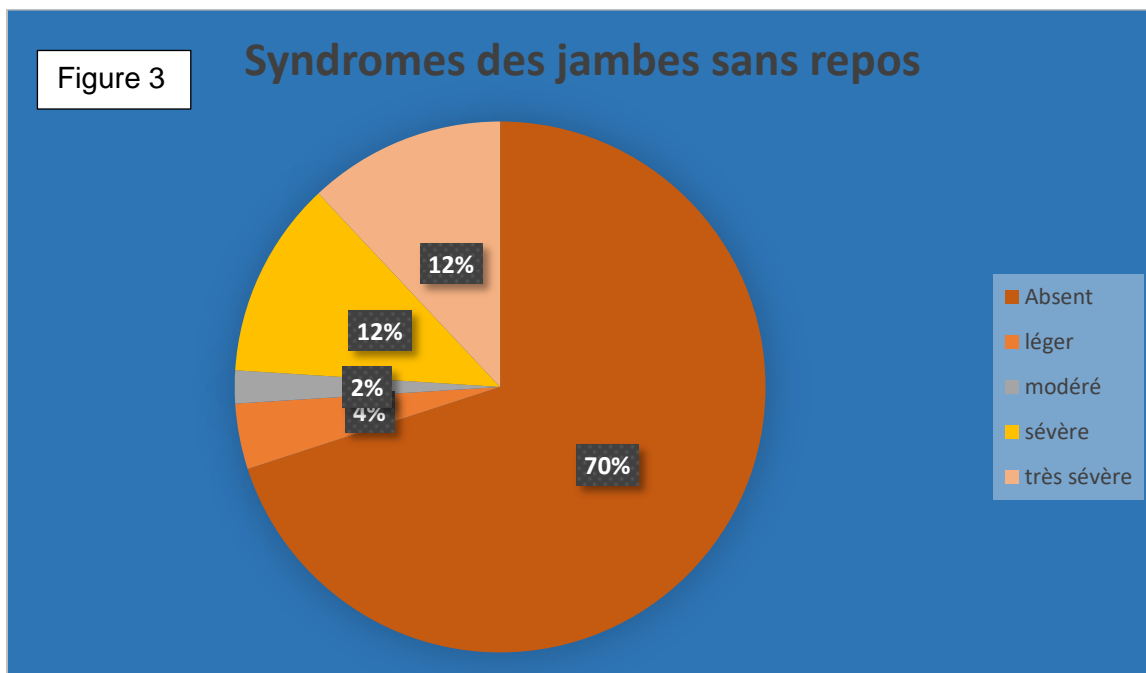


2. Les signes du Syndrome de jambe sans repos (SJSR):

Parmi les patients rapportant des troubles du sommeil, la majorité se plaint de sensation désagréable au niveau des jambes et d'un besoin de les bouger qui s'accroît la nuit et au repos. Le SJSR a été objectivement retrouvé et classé selon l'échelle de sévérité du syndrome des jambes sans repos. Le SJSR a été objectivé chez 15 patient (30%), parmi eux 2 (4%) présentaient une forme légère (score 0-10), 1 seul (2%) une forme modérée (score 11-20), 6 (12%) une forme sévère (score 21-30), et 6 une forme très sévère (score 31-40).(Figure 3)

1. L'état de vigilance diurne :

A été évalué par l'échelle **d'Epworth**. Deux patients présentaient une somnolence diurne anormale (score > 10), tous les autres patients avaient un niveau de vigilance diurne normal (score <10).



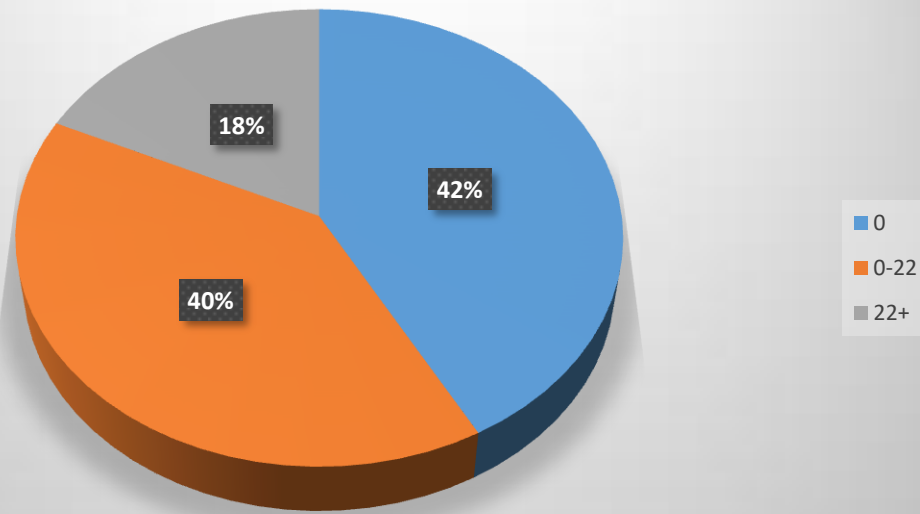
IV.EVALUATION DE LA FATIGUE ET DE LA DEPRESSION :

1. La fatigue :

A été évalué par l'échelle de fatigue de Pichot, sur les 50 patients interrogés, 9 (18%) présentés une fatigue excessive et 20 (40%) autres se plaignaient de fatigue lors de la journée mais sans atteindre le score de 22 pour être perçue comme fatigue excessive, les 21 (42%) autres n'ont pas rapportés de sensation de fatigue. (Figure 4)

Figure 4

Fatigue



2. La dépression : a été évaluée par le Mini International Neuropsychiatric Interview.

13 patients (26%) présentait un épisode dépressif.

DISCUSSION

I. LES DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET ANAMNESTIQUES

La sclérose en plaque est plus fréquente chez l'adulte jeune. Dans notre série on remarque une prédominance féminine, 60% des patients de notre échantillon étaient des femmes. La moyenne d'âge est de 35 ans avec 52% des patients appartenant à la tranche d'âge 30-40 ans et 4% entre 50-60 ans. 54% des patients étaient de corpulence normale avec un IMC entre 21-25 et seulement 4% présentaient une obésité avec un IMC>30.

On retrouve dans la littérature des résultats similaires à ceux de notre étude. Des études menées en Slovaquie et en Chine retrouvent une prédominance féminine et une moyenne d'âge de 31 ans pour la première et de 40 ans pour celle menées en Chine[30]–[32] . L'IMC n'a pas été rapporté dans les séries étudiées.

II. Troubles du sommeil dans la sclérose en plaques

1. Troubles du sommeil dans la SEP :

Un mauvais sommeil est fréquemment observé chez les patients atteints de SEP, et des études antérieures ont montré une prévalence allant de 25 à 69 % [33], [34]. Nos données ont montré que la prévalence du mauvais sommeil chez les patients atteints de SEP était de 45,5% et elle est conforme aux données publiées.

Mosarrezaii A, et al. ont mené une étude sur la qualité de sommeil chez les patients atteints de la SEP, ils ont trouvé une prévalence des troubles du sommeil de 69%.[35]

Anna Pokryszko-Dragan et Małgorzata Bilinska ont mené une étude sur les troubles du sommeil chez les des patients polonais atteint de SEP et ont trouvé une prévalence d'environ 50%.[36]. Une étude menée en Norvege par Hanne Marie Boe Lunde et

Tommy F. Al ont retrouvé une prévalence des troubles du sommeil, chez les patients atteints de SEP, de 67%[37].

Zuzana Čarnická et Branislav Kollár rapportent une prévalence de 38% des troubles du sommeil chez des patients atteints de Sep en Slovaquie.[21]

En Chine, Jian-Hua Chen et Xiu-Qin Liu ont trouvé une prévalence de 61,9% des troubles du sommeil chez des patients suivis pour SEP [31].

Tableau 1. Prévalence des troubles du sommeil selon les études

Population étudiée	Prévalence des troubles (%)
Notre étude	46
Slovaquie	38
Chine	61,9
Iran	69
Pologne	50
Norvège	67

2. L'Insomnie :

Dans notre étude, l'insomnie a été objectivement étiquetée (par l'index de sévérité de l'insomnie : ISI) dans 36% des cas, avec une prédominance de l'insomnie légère, ce qui est environ deux fois plus fréquent que dans la littérature.

Christian Veauthier et Gunnar Gaede ont mené une étude en Allemagne sur la qualité de sommeil chez les patients atteints de la SEP, ils ont trouvé une prévalence de l'insomnie de 25%.[38]

Steven D.Brass et Ching-Shang Li ont mené une étude sur les troubles du sommeil chez les des patients americains atteint de SEP et ont trouvé une prévalence d'environ 31,6%.[39]

En Chine, Jian-Hua Chen et Xiu-Qin Liu ont trouvé une prévalence de 21,6% chez des patients suivis pour SEP .[31]

Tableau.2 Prévalence de l'insomnie selon les études

Population étudiée	Prévalence de l'insomnie (%)
Notre étude	36
Chine	21,6
Allemagne	25
USA	31,6

Une myriade de causes d'insomnie dans la SEP ont été signalées, y compris des troubles de l'humeur (dépression et anxiété), le syndrome des jambes sans repos, la douleur et la nycturie [31], [32]. Cependant, il n'existe pas de directive spécifique pour le traitement de l'insomnie chez les patients atteints de SEP. La pharmacothérapie constitue par ailleurs le traitement de l'insomnie le plus largement utilisé dans la pratique clinique. Une étude thérapeutique a révélé une amélioration de l'insomnie suite au traitement de la dépression dans la SEP [42], mais de nombreux médicaments impliqués ont des effets de tolérance et de dépendance, ce qui peut limiter leur utilisation à long terme.

3. Le syndrome des jambes sans repos :

La prévalence du SJSR chez les patients atteints de SEP a été évaluée dans diverses études, et notre étude a montré une prévalence de 30%, valeur similaire à d'autres études faites dans ce sens. Selon l'échelle de sévérité du SJSR (IRLS : International Restless Legs Syndrome Scale), il existe une prédominance des formes sévère et très sévère. Étant donné que le SJSR a un impact significatif sur la qualité du sommeil et une prévalence élevée dans la SEP [43], il doit toujours être considéré chez les patients atteints de SEP qui se plaignent de troubles du sommeil. Il a également été constaté que les symptômes du SJSR étaient plus graves lorsqu'ils étaient associés à la SEP que lorsqu'ils n'étaient pas associés à la SEP [40]. Ainsi, un traitement approprié du SJSR aidera à améliorer la qualité du sommeil chez les patients atteints de SEP.

Christian Veauthier et Gunnar Gade ont mené une étude sur les troubles du sommeil chez les patients allemands atteints de SEP et ont trouvé une prévalence du SJSR d'environ 36,8%. [38]

Zuzana Čarnická et Branislav Kollár rapportent une prévalence de 28% du SJSR chez des patients atteints de SEP en Slovaquie [30].

En Chine, Jian-Hua Chen et Xiu-Qin Liu ont trouvé une prévalence de 21,8% du SJSR chez des patients suivis pour SEP [31].

Tableau.3 Prévalence du SJSR selon les études

Population étudiée	Prévalence du SJSR (%)
Notre étude	30
Chine	21,8
Slovaquie	28
Allemagne	36,8

Sur le plan thérapeutique, Ropinirole et pramipexole ont été approuvés pour une utilisation aux États-Unis pour le SJSR. Les autres traitements ayant reçu un certain appui incluent les benzodiazépines et les opiacés [44].

4. La somnolence diurne excessive (SDE):

La présente étude a montré que le pourcentage de somnolence diurne excessive était de 4% chez les patients atteints de SEP. Des études précédentes n'ont trouvé aucune preuve de somnolence diurne excessive chez les personnes atteintes de SEP [37], [45], ce qui représente des résultats similaires à notre étude. Par contre dans la littérature d'autres études ont montré le contraire, comme ce que l'étude de cas sur la qualité de sommeil chez les patients atteints de la SEP menée par Christian Veauthier et Gunnar Gaede, ils ont trouvé une prévalence du SDE de 30%. [38].

Anna Pokryszko-Dragan et Małgorzata Bilinska ont mené une étude sur les troubles du sommeil chez les patients polonais atteints de SEP et ont trouvé une prévalence de 15%. [36]

Une étude menée en Norvège par Hanne Marie Bøe Lunde et Tommy F. Aae retrouve une prévalence du SDE, chez les patients atteints de SEP, de 33,8%[37].

Zuzana Čarnická et Branislav Kollár rapportent une prévalence de 18% du SDE chez des patients atteints de Sep en Slovaquie.[30]

En Chine, Jian-Hua Chen et Xiu-Qin Liu ont trouvé une prévalence de 24% du SDE chez des patients suivis pour SEP .[31]

Tableau 4. Prévalence de la SDE selon les études

Population étudiée	Prévalence de la SDE (%)
Notre étude	4
Slovaquie	18
Chine	24
Allemagne	30
Pologne	15
Norvège	33,8

5. La fatigue :

La fatigue est l'un des symptômes les plus fréquents de la sclérose en plaques [46], [47]. Néanmoins une fatigue excessive pourrait traduire un sommeil inefficace. Dans notre étude, tous les patients souffrant de fatigue ont été classés comme de mauvais dormeurs, cependant 9 patients d'entre eux présentaient une fatigue excessive, selon l'échelle de Pichot, traduisant un sommeil non réparateur. La relation entre les troubles du sommeil et la fatigue reste un sujet de débat. Certains chercheurs ont rapporté qu'aucune différence n'a été trouvée dans le niveau de somnolence entre les patients fatigués et non fatigués atteints de SEP [36], [46], tandis que d'autres auteurs ont trouvé des relations plus significatives entre la somnolence et la fatigue [47], [48].

III. FACTEURS POUVANT INFLUENCER LE SOMMEIL DANS LA SEP

1. La dépression :

La dépression est fréquente chez les patients atteints de SEP. Notre étude a montré que la prévalence des patients atteints de SEP et de dépression était plus élevée chez les mauvais dormeurs que chez les bons dormeurs. Ce résultat est similaire à celui d'études précédentes[37], [49], ce qui suggère que les troubles du sommeil et la dépression sont étroitement liés. Un mauvais sommeil peut être un prédicteur de dépression, et une humeur dépressive peut être un prédicteur d'un sommeil perturbé [50]. Ceci est renforcé par l'analyse bi-varié qui montre qu'il y a une association très significative entre la dépression et les troubles du sommeil chez les patients atteints de SEP ($p = 0.013$).

2. Évolution de la maladie :

Notre étude n'a montré aucune corrélation entre l'évolution de la maladie et l'apparition ou l'aggravation des troubles du sommeil, l'ensemble des patients rapportant des troubles affirment que leur début était concomitant avec celui de la maladie, cependant même un traitement de SEP bien suivi n'a pas beaucoup amélioré leur qualité du sommeil. Ce résultat est similaire à celui retrouvé dans la littérature, Mosarrezai A, et al. qui ont mené une étude en Iran n'ont pas trouvé de relation significative entre l'évolution de la SEP et les troubles du sommeil .[35]

3. Score EDSS :

L'ensemble des sujets de notre étude avait un score EDSS entre 0 et 7.5, 27 patients (54%) présentaient une SEP de sévérité légère ($EDSS \leq 2$), parmi eux 8 rapportaient des troubles du sommeil . 23 (46%) sont suivis pour SEP de sévérité modérée, mais seulement 7 se plaignaient de trouble du sommeil. Nous pouvons donc conclure

l'absence de rapport significatif entre la sévérité de la SEP et les troubles du sommeil. Ce qui est confirmé par l'analyse bi-varié qui ne montre pas d'association statistiquement significative entre le score EDSS et les troubles du sommeil chez les patients suivi pour SEP ($p = 0.07$).

4. Impact du traitement suivi sur les troubles du sommeil :

Tous le sujets de notre études étaient suivis et sous traitement sauf un seul patient, dont 29 cas traités par des molécules de première ligne (rebif®, avonex®, Betaferon®, Aubagio®), 11 étaient sous gilenya®, 4 patients sous Tysabri® et 4 sous Ocrevus®. Parmi les 37 patients sous traitement injectable 12 (32%) ont rapporté des troubles du sommeil après avoir utilisé les tests de l'étude et 25 (68%) étaient satisfais de leur sommeil. 6 patient (50%) parmi 12 sous traitement oral rapportaient des troubles du sommeil. l'analyse bi-varié de ces résultats n'a trouvé aucune relation significative entre les troubles du sommeil et le traitement suivi chez les patients atteints de SEP ($p=0.98$). Ce qui diffère des résultats trouvé dans la littérature, Mosarrezaii A, et al. a conclu que le type de médicament utilisé a eu une incidence significative sur la qualité du sommeil déclarée par la population étudiée avec de meilleurs rapports pour Rebif® par rapport aux autres traitements .[35]

IV. Limites de l'étude :

Notre étude présente certaines limites :

Tout d'abord, en raison de la conception transversale de la présente étude, nous n'avons pas pu obtenir d'informations sur les changements à long terme afin d'étudier les voies causales qui peuvent être associées aux troubles du sommeil chez les patients atteints de SEP.

Deuxièmement, une partie de nos données a été obtenue par communication téléphonique et la polysomnographie n'a pas été incluse dans l'étude pour objectiver la présence de troubles du sommeil.

Troisièmement certains paramètres liés au sommeil et à la SEP n'ont pas été inclus dans cette étude, notamment les symptômes liés à la miction.

Quatrièmement, certains patients ont rapporté l'apparition des troubles du sommeil pendant la période de confinement à cause de la pandémie covid-19, mais nous avons été obligé de ne pas les intégrer afin de ne pas biaiser l'étude.

Enfin, même si le nombre de participants inclus était limité, nous avons pu apprécier la qualité du sommeil chez les patients atteints de SEP, et en raison de la prévalence accrue des troubles du sommeil chez ces patients, les résultats de la présente étude fournissent des preuves à l'appui d'un dépistage et d'une surveillance réguliers des troubles du sommeil chez cette population de patients. En outre, le traitement des troubles du sommeil peut avoir des effets bénéfiques allant au-delà de l'amélioration du sommeil, comme la réduction de la douleur, la dépression et la fatigue physique qui, à leurs tours, et ainsi aider ces patients à vivre avec cette pathologie neurologique chronique dans les meilleures conditions possibles.

CONCLUSION

La présente étude s'inscrit dans la perspective du dépistage des troubles du sommeil chez les patients atteints de SEP. Elle fait suite à une série d'études réalisées au sein des services de neurologie et de neurophysiologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V sur le sujet de la SEP.

Il s'agit d'une étude exhaustive transversale à visée descriptive et analytique, réalisée sur une durée de 5 mois à propos de 50 personnes suivis pour SEP, dont l'objectif est d'évaluer la prévalence des troubles du sommeil.

L'enquête menée à cet égard a conclu à une prévalence des troubles du sommeil à 46%, l'insomnie a été objectivée dans 36% des cas, 30% pour le syndrome de jambes sans repos, et 4% pour la somnolence diurne excessive chez des patients suivi pour SEP.

Ces résultats montrent l'importance de ces symptômes, nous recommandons ainsi de prendre ces symptômes en considération par les personnels de santé dans le suivi des patients, et de mener d'autres études plus spécifiques sur le sujet afin d'améliorer la vie de nos patients.

RESUME

Résumé :

Titre: Sclérose en plaques et troubles du sommeil : étude à propos de 50 patients

Auteur : Dr Ajamat Mohammed

Rapporteur : Pr. Bourazza Ahmed

Mots clés : sclérose en plaques , troubles du sommeil, dépression, syndrome des jambes sans repos.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique inflammatoire et démyélinisante du système nerveux central avec une prédominance chez les adultes jeunes. Cette maladie est caractérisée par des symptômes neurologiques divers dont l'évolution se fait vers une incapacité et une dépendance du patient de son entourage dans la plupart des cas. Vu la variété des symptômes qui peuvent se voir au cours de l'évolution de cette pathologie, les médecins traitant passent souvent à côté des problèmes de sommeil qui sont souvent plus fréquents dans la population atteinte de SEP que dans la population générale.

Le but de cette étude était d'étudier la prévalence des différents troubles du sommeil chez un échantillon de patient suivis pour SEP au sein du service de neurologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V, pour cela nous avons effectué une étude transversale exhaustive à visée descriptive et analytique. Dans notre étude notre échantillon avait 35 ans comme âge moyen, avec 60% de femmes ; 46% des sujets ont rapporté des troubles du sommeil, avec une prévalence de 30% pour l'insomnie, 30% pour le syndrome des jambes sans repos, 4% pour la somnolence diurne excessive et 18% présentaient une fatigue excessive témoignant d'un sommeil non réparateur.

Une association très significative entre les troubles du sommeil et la dépression dans la SEP a été objectivée suite à des tests de corrélation qu'on a réalisés afin d'évaluer l'influence de certains facteurs sur le sommeil dans la SEP, par contre nous n'avons pas objectivé de différence significative ($p=0.05$) entre les troubles du sommeil avec l'évolution de la maladie, le score EDSS ou le traitement suivi.

Nos résultats étaient globalement concordants avec les données de littérature qui restent comme même peu nombreux dans ce sujet. Pour cette raison ces symptômes doivent être inclus dans le plan de suivi des patients.

Summary

Title: Multiple sclerosis and sleep disorders: a study of 50 patients

Author: Dr Ajamat Mohammed

Supervisor : Pr. Bourazza Ahmed

Keywords: multiple sclerosis, sleep disorders, depression, restless legs syndrome.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system with a predominance in young adults. This disease is characterized by a variety of neurological symptoms that lead to disability and dependence of the patient on others in most cases. Given the variety of symptoms that can be seen during the course of this pathology, treating physicians often miss the sleep problems that are often more frequent in the MS population than in the general population.

The aim of this study was to study the prevalence of different sleep disorders in a sample of patients followed for MS in the neurology department of the Mohamed V military training hospital.

In our study, the average age of our sample was 35 years, with 60% women; 46% of the subjects reported sleep disorders, with a prevalence of 30% for insomnia, 30% for restless legs syndrome, 4% for excessive daytime sleepiness and 18% presented excessive fatigue testifying to a non-restorative sleep.

A very significant association between sleep disorders and depression in MS was found following correlation tests that were performed to evaluate the influence of certain factors on sleep in MS, but we did not find any significant difference ($p=0.05$) between sleep disorders and the course of the disease, the EDSS score or the treatment followed.

Our results were globally concordant with the data of the literature, which remain as few in this subject.

For this reason, these symptoms should be included in the follow-up plan of MS patients

الملخص:

العنوان: التصلب اللويحي واضطرابات النوم: دراسة حول 50 مريضاً

تأليف: د. أجمط محمد

المقرر: أ. بورزة أحمد

الكلمات المفتاحية: التصلب المتعدد ، اضطرابات النوم ، الاكتئاب ، متلازمة تملل الساقين

التصلب اللويحي هو مرض التهابي مزمن ومزبل للميالين يصيب الجهاز العصبي المركزي ويغلب على الشباب. يتميز هذا المرض بأعراض عصبية مختلفة يتطور تطورها نحو عجز المريض واعتماده على حاشيته في معظم الحالات. نظراً لتنوع الأعراض التي يمكن رؤيتها أثناء تطور هذه الحالة المرضية، غالباً ما يتجاهل الأطباء المعالجون مشاكل النوم التي غالباً ما تكون أكثر شيوعاً في السكان المصابين بالتصلب المتعدد مقارنةً بعامة السكان.

كان الهدف من هذه الدراسة هو دراسة مدى انتشار اضطرابات النوم المختلفة في عينة من المرضى الذين تم متابعتهم لمرض التصلب العصبي اللويحي في قسم الأعصاب في مستشفى التوجيه العسكري محمد الخامس ، لذلك قمنا بإجراء دراسة مقطعية شاملة ، وصفية وتحليلية.

في دراستنا، كان متوسط عمر العينة 35 عاماً، 60% منهم نساء. أبلغ 46% من الأشخاص عن اضطرابات في النوم ، مع انتشار 30% للأرق ، و 30% لمتلازمة تملل الساقين ، و 4% للنعاس المفرط أثناء النهار و 18% يعانون من التعب المفرط مما يشير إلى نوم غير مجدد.

تم تحديد ارتباط مهم للغاية بين اضطرابات النوم والاكتئاب في مرض التصلب العصبي اللويحي بعد اختبارات الارتباط التي أجريت لتقييم تأثير بعض العوامل على النوم في مرض التصلب العصبي المتعدد ، ومع ذلك لم نلاحظ أي فرق كبير (ع = 0.05) بين اضطرابات النوم مع تطور المرض أو العلاج المتبع.

كانت نتائجنا متوافقة على مستوى العالم مع بيانات الأدبيات التي لا تزال نادرة في هذا الموضوع.

لهذا السبب يجب تضمين هذه الأعراض في خطة المتابعة لمرضى التصلب اللويحي

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Françoise Couic-Marinier, François Pillon. Prise en charge d'une sclérose en plaques. *Actual Pharm.* 2016;4884(554):1.
- [2]Hautecoeur P. Histoire-de-la-sep-2012. 2012.
- [3] min L 10/12/2015 à 15 h 21, dit M a. Origine de la maladie | La sclérose en plaques expliquée [Internet]. [cité 28 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.la-sep-expliquee.com/origine-de-la-maladie/>
- [4] Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. [cité 28 mai 2017]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html%20c>
- [5]Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3-13.
- [6] Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(8–9):671-5.
- [7] Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. *Mal Démyélinisantes Système Nerv.* 2010;39(3):341-8.
- [8] Vukusic S. Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste ? *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(11):836-45.
- [9] Fromont. A. SEP: signes de début. *Rev Deu Prat.* 2014;28(922):405-6.
- [10]JIM.fr - Journal International de Médecine [Internet]. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: <http://www.jim.fr/>
- [11] Nessah L, Daoudi S. HLA et SEP : corrélation clinique et paraclinique. *Journ Neurol Lang Fr* 2016. 2016;172:A87-8.
- [13] Ouallet J-C, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol.* 2004;1(4):415-57.

[14] Balnytė R, Rastenytė D, Vaitkus A, Skrodenienė E, Vitkauskienė A, Uloziene I. Associations of HLA DRB1 alleles with IgG oligoclonal bands and their influence on multiple sclerosis course and disability status. *Medicina (Mex)*. 2016;52(4):217-22.

[15] Mohammadi N, Adib M, Alsahebfosoul F, Kazemi M, Etemadifar M. An investigation into the association between HLA-G 14bp insertion/deletion polymorphism and multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol*. 2016;290:115-8.

[16] Fontaine B. Les gènes impliqués dans la sclérose en plaques seront-ils un jour des biomarqueurs du diagnostic de la maladie ? *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(11):833-5.

[17] Fugger L, Friese MA, Bell JI. From genes to function: the next challenge to understanding multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(6):408-17.

[18] Ramakrishnan V, Akram Husain R, Ahmed SS. Genetic predisposition of IL-10 promoter polymorphisms with risk of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2017;306:11-8.

[19] Meriem Azouni Rajhi. La sclérose en plaques: physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures. 2015.

[20] Landel V, Millet P, Feron F. Vitamine D et maladies neurologiques. *Journ Neurol Lang Fr* 2015. 2015;171:A178.

[21] Thouvenot E, Orsini M, Daurès J-P, Camu W. Corrélation entre taux de vitamine D et handicap dans la sclérose en plaques. *Journ Neurol Lang Fr* 2014. 2014;170:A117.

[22] Tonnel A-B. Lumière, vitamine D et allergie. 11ème Congrès Francoph Allergol - 19-22 Avril 2016
- Paris Palais Congrès. 2016;56(3):196-8.

[23] Giraud P, Diot E. La vitamine D et la sclérose en plaques : étude en neurologie hospitalière non universitaire (VITASEP). *Journ Neurol Lang Fr* 2013. 2013;169:A106.

[24] Allal S, Bedrane ZB, Benabadji S, Merad A, Reguig A, Saadi K, et al. Sclérose en plaques et Vitamine D—Étude prospective d’une cohorte de patients au CHU de Tlemcen. *Journ Neurol Lang Fr* 2017. 2017;173:S126.

[25] Saied Z, Chatti I, Nasr A, Hassine A, Ben Amor S, Salah Harzallah M, et al. Sclérose en plaques et stress. *Journ Neurol Lang Fr* 2014. 2014;170:A113.

[26] Mahmoud I, Aissi M, Younes S, Frih Ayed M. Surpoids et obésité : facteurs de risque de la sclérose en plaques. 32e Congrès Société Fr Endocrinol. 2015;76(4):398.

[27] « 2004 - THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDER.pdf ». Consulté le: juin 11, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://vct.iuums.ac.ir/uploads/icsd.pdf>.

[28] « \$Troubles du rythme circadien veille sommeil EMC.pdf ». Consulté le: juin 11, 2020. [En ligne]. Disponible sur: [http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/EMC%20neurologie/4%20Semiologie%20generale/\\$Troubles%20du%20rythme%20circadien%20veille%20sommeil%20EMC.pdf](http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/EMC%20neurologie/4%20Semiologie%20generale/$Troubles%20du%20rythme%20circadien%20veille%20sommeil%20EMC.pdf).

[29] V. Viot-Blanc, « Troubles du sommeil de l’adulte : hypersomnies, parasomnies et troubles circadiens », *Datatraitesps37-56091*, sept. 2011, Consulté le: juin 11, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/300435>.

[30] Z. Čarnická, B. Kollár, P. Šiarnik, L. Krížová, K. Klobučníková, et P. Turčáni, « Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis », *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, vol. 11, n° 5, p. 553-557, mai 2015, doi: 10.5664/jcsm.4702.

[31] J.-H. Chen, X.-Q. Liu, H.-Y. Sun, et Y. Huang, « Sleep Disorders in Multiple

Sclerosis in China: Clinical, Polysomnography Study, and Review of the Literature », *J. Clin. Neurophysiol.*, vol. 31, n° 4, p. 375–381, août 2014, doi: 10.1097/WNP.000000000000067.

- [32] S. Ma, X. Rui, P. Qi, G. Liu, et J. Yang, « Sleep disorders in patients with multiple sclerosis in China », *Sleep Breath.*, vol. 21, n° 1, p. 149-154, mars 2017, doi: 10.1007/s11325-016-1416-y.
- [33] N. Tachibana, R. S. Howard, N. P. Hirsch, D. H. Miller, I. F. Moseley, et D. Fish, « Sleep problems in multiple sclerosis », *Eur. Neurol.*, vol. 34, n° 6, p. 320-323, 1994, doi: 10.1159/000117070.
- [34] P. Svanborg et M. Asberg, « A comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) », *J. Affect. Disord.*, vol. 64, n° 2-3, p. 203-216, mai 2001, doi: 10.1016/s0165-0327(00)00242-1.
- [35] « Sleep Quality in Patients with Multiple Sclerosis | Journal of Sleep Sciences ». <https://jss.tums.ac.ir/index.php/jss/article/view/100> (consulté le juill. 31, 2020).
- [36] A. Pokryszko-Dragan et M. Bilinska, « sleep disturbances in patients with multiple sclerosis ».
- [37] H. M. B. Lunde *et al.*, « Poor Sleep in Patients with Multiple Sclerosis », *PLOS ONE*, vol. 7, n° 11, p. e49996, nov. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0049996.
- [38] C. Veauthier, G. Gaede, H. Radbruch, K.-D. Wernecke, et F. Paul, « Poor Sleep in Multiple Sclerosis Correlates with Beck Depression Inventory Values, but Not with Polysomnographic Data », *Sleep Disord.*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/8378423.
- [39] S. D. Brass, C.-S. Li, et S. Auerbach, « The Underdiagnosis of Sleep Disorders in Patients with Multiple Sclerosis », *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, vol. 10, n° 9, p. 1025-1031, sept. 2014, doi: 10.5664/jcsm.4044.
- [40] M. Manconi *et al.*, « Multicenter Case-Control Study on Restless Legs Syndrome in Multiple Sclerosis: the REMS Study », *Sleep*, vol. 31, n° 7, p. 944-952, juill. 2008.

- [41] H. Crayton, R. A. Heyman, et H. S. Rossman, « A multimodal approach to managing the symptoms of multiple sclerosis », *Neurology*, vol. 63, no 11 Suppl 5, p. S12-18, déc. 2004, doi: 10.1212/wnl.63.11_suppl_5.s12
- [42] « Secondary insomnia in the primary care setting: review of diagnosis, treatment, and management: Current Medical Research and Opinion: Vol 22, No 7 ». <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/030079906X112589> (consulté le juill. 31, 2020).
- [43] Y. Li, K. L. Munger, S. Batool-Anwar, K. De Vito, A. Ascherio, et X. Gao, « Association of multiple sclerosis with restless legs syndrome and other sleep disorders in women », *Neurology*, vol. 78, n° 19, p. 1500-1506, mai 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182553c5b.
- [44] M. J. Buchfuhrer, « Strategies for the Treatment of Restless Legs Syndrome », *Neurotherapeutics*, vol. 9, n° 4, p. 776-790, oct. 2012, doi: 10.1007/s13311-012-0139-4.
- [45] S. Schutte-Rodin, L. Broch, D. Buysse, C. Dorsey, et M. Sateia, « Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults », *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, vol. 4, n° 5, p. 487-504, oct. 2008.
- [46] H. Kaynak *et al.*, « Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis », *Eur. J. Neurol.*, vol. 13, n° 12, p. 1333-1339, déc. 2006, doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01499.x.
- [47] « What have fatigue and sleepiness in common? - Merkelbach - 2006 - Journal of Sleep Research - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2869.2006.00508.x> (consulté le juill. 31, 2020).
- [48] H. P. Attarian, K. M. Brown, S. P. Duntley, J. D. Carter, et A. H. Cross, « The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis », *Arch. Neurol.*, vol. 61, n° 4, p. 525-528, avr. 2004, doi: 10.1001/archneur.61.4.525.

- [49] G. Merlino *et al.*, « Prevalence of “poor sleep” among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status », *Sleep Med.*, vol. 10, n° 1, p. 26-34, janv. 2009, doi: 10.1016/j.sleep.2007.11.004.
- [50] T. Paparrigopoulos, P. Ferentinos, A. Kouzoupis, G. Koutsis, et G. N. Papadimitriou, « The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour », *Int. Rev. Psychiatry Abingdon Engl.*, vol. 22, n° 1, p. 14-21, 2010, doi: 10.3109/09540261003589323.

