

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

**ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1**

**FACULTE DE MEDECINE**

**DEPARTEMENT DE PHARMACIE**



**Prise En Charge De La Sclérose En Plaques En Algérie**  
**Application Au NATALIZUMAB**

**Mémoire de fin d'étude**

**Pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie**

**Session : MARS 2021**

**Réalisé par :**

- **M<sup>me</sup> DJAFRI Nabila**
- **M<sup>me</sup> ABID Meriem**

**Encadré par :**

- **Dr. BENHAMIDA Soumeya - Maître Assistante en Pharmacologie**

# TABLE DES MATIERES

	Page
PREFACE.....	4
REMERCIEMENTS.....	5
INTRODUCTION.....	6
PARTIE THEORIQUE.....	7
❖ <b>La sclérose en plaques</b>	
I.    Épidémiologie .....	8
II.   Étiologies .....	9
1. Facteurs génétiques.....	9
2. Facteurs de risques infectieux.....	11
3. Facteurs environnementaux.....	12
4. Vitamine D.....	12
5. Stress.....	12
6. Rupture de la barrière hémato-encéphalique.....	12
7. Vaccins.....	13
III.  Anatomopathologie.....	13
IV.  Physiopathologie .....	14
V.   Les phases de la maladie.....	16
1. Début de la maladie.....	16
2. Phase d'état.....	17
VI.  Formes évolutives.....	18
VII.  Eléments du diagnostic.....	22
1. Imagerie.....	22
2. Etude du liquide céphalo-rachidien.....	23
3. Les potentiels évoqués visuels.....	23
VIII. Traitements.....	23
1. Traitement des poussées.....	24
a. Par glucocorticoïdes.....	24
b. Par plasmaphérèse.....	24
c. Par Immunoglobulines G humaine.....	25
2. Traitement de fond.....	25
a. Les immunomodulateurs.....	25

b. Les immunosuppresseurs.....	28
3. Traitement future.....	29
a. Greffe de cellules souches mésenchymateuses autologues.....	29
b. Autogreffe de cellule souches hématopoïétiques.....	29
4. Rééducation et kinésithérapie.....	29
<b>IX. Prise en charge de la sclérose en plaques en Algérie.....</b>	<b>30</b>
1. Facteurs influençant le choix du médicament.....	31
2. Les objectifs thérapeutiques.....	32
3. Concepts liés au traitement.....	33
4. Sclérose en plaques et grossesse.....	34
5. Choix du traitement en fonction du phénotype de la SEP.....	35
<b>X. Le Natalizumab.....</b>	<b>37</b>
1. Formes pharmaceutiques et dosage.....	37
2. Classe thérapeutique.....	37
3. Mécanisme d'action.....	37
4. Pharmacodynamie.....	38
5. Pharmacocinétique.....	39
6. Conditions préalables à l'instauration du traitement.....	41
7. L'efficacité du Natalizumab.....	42
8. Risques liés à l'administration et effets indésirables.....	43
9. Administration et surveillance du traitement.....	46
10. Arrêt du traitement.....	47
11. Enregistrement et coût du traitement en Algérie.....	48
<b>PARTIE PRATIQUE.....</b>	<b>49</b>

## ❖ Prise en charge de la sclérose en plaques au niveau du service de neurologie du CHU de Blida

<b>I. Témoignage d'une patiente atteinte de sclérose en plaques.....</b>	<b>50</b>
1. Profil de la patiente.....	50
2. Histoire de la maladie.....	50
<b>II. Interview.....</b>	<b>52</b>
<b>III. Discussion de l'interview.....</b>	<b>55</b>

<b>CONCLUSION.....</b>	<b>56</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>57</b>
<b>GLOSSAIRE.....</b>	<b>59</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>61</b>
<b>LISTES DES FIGURES.....</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>62</b>
<b>Annexe 1: Comptes rendus des IRM.....</b>	<b>62</b>
<b>Annexe 2 : Images d'IRM 2014 et 2015.....</b>	<b>68</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>70</b>

## **Préface**

*Ce mémoire de fin d'études a été rédigé afin de remplir les exigences d'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie.*

*Nous, les auteurs de ce travail, sommes collègues exerçant en qualité de pharmaciennes de santé publique, au niveau du même établissement qui est l'EHS mère et enfant TIDJANI HADDAM de Tipaza et dans le même service. Une relation professionnelle nous a unis depuis plus de huit ans.*

*L'idée du choix du thème de notre mémoire « prise en charge de la sclérose en plaques en Algérie : Application au NATALIZUMAB » nous a été inspirée de la pathologie de Mme ABID Meriem. Notre vécu quotidien au travail pendant ces années, depuis qu'elle était en bonne santé, exerçant sa profession avec amour, patience, et perfection, d'ailleurs, elle l'est à ce jour tout en affrontant sa pathologie.*

*Nous avons vécu ensemble toutes les étapes de sa maladie, depuis l'apparition des symptômes jusqu'à l'instauration du traitement passant par le diagnostic et la souffrance pendant plusieurs mois, ainsi que l'acceptation de sa maladie, son vécu avec les effets indésirables du traitement, aussi, l'amélioration de son état après avoir été mise sous Natalizumab.*

## ***Remerciements***

*On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la volonté et le courage d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Nous tenons à remercier toute l'équipe pédagogique du département de pharmacie de l'université Saâd DAHLES de Blida et les intervenants professionnels responsables de cette formation.*

*Nous remercions également, notre encadreur, Dr. BENHAMIDA Soumeya, maître assistante en pharmacologie, pour l'aide et les conseils qu'elle nous a donné.*

## Introduction

La Sclérose En Plaques (SEP) est l'affection neurologique chronique du SNC la plus fréquente de l'adulte jeune. Le nombre de patients atteints de SEP dans le monde est estimé à 2,5 millions. (1)

La SEP est caractérisé par une atteinte inflammatoire du système nerveux central dont la conséquence est la destruction des gaines myéliniques des axones accompagnée d'une cicatrice gliale, l'ensemble formant des plaques de sclérose disséminées dans le cerveau et la moelle épinière. La notion de dissémination lésionnelle dans le temps et dans l'espace est fondamentale et de telles lésions ont pour conséquence de profondes altérations de la conduction des messages nerveux. Les symptômes varient en fonction de la localisation des lésions et l'évolution est variable mais le plus souvent imprévisible. La cause (ou les causes) de la maladie reste(nt) actuellement inconnue(s) mais il apparaît que la SEP est une affection multifactorielle. Plusieurs arguments suggèrent une nature auto-immune de la maladie, illustrée par la présence d'un processus inflammatoire qui situe cette affection dans le cadre des leuco-encéphalopathies.

Il n'y a pas de traitement curatif disponible pour la SEP, et la stratégie thérapeutique actuelle vise à réduire le risque de rechutes et potentiellement la progression du handicap.

Au cours de ces dernières années, le nombre de médicaments modifiant la maladie (MMM) approuvés pour le traitement de la SEP est passé de six à douze produits avec des mécanismes d'action différents, des voies d'administration différentes (S/C, IM, IV, orale). En outre, certains médicaments sont souvent utilisés de manière non conforme et plusieurs produits expérimentaux en sont aux derniers stades de développement et pourraient bientôt être approuvés. (2)

L'objectif de notre mémoire est de parler de la prise en charge de la SEP en Algérie, des médicaments disponibles et des stratégies thérapeutiques appliquées dans notre pays.

Notre étude consiste, également, à l'interprétation d'un cas de SEP, pris en charge et suivie au niveau du service de neurologie du CHU de Blida. Une patiente qui est pharmacienne de santé publique, atteinte de SEP depuis un âge jeune, et qui a été mise sous Natalizumab comme traitement de fond, grâce à ce traitement elle a pu récupérer sa vie. Suite à cela, on a choisi le rôle du Natalizumab dans la prise en charge de la SEP au niveau du CHU de Blida.

# PARTIE THEORIQUE



## ❖ Sclérose en plaques

### I. Épidémiologie :

La sclérose en plaques est approximativement deux fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

L'âge de début se situe généralement entre 20 et 40 ans (légèrement plus tardif chez les hommes que chez les femmes) mais des cas se sont déclarés à tous les âges de la vie. Environ 10 % des cas se déclarent avant 18 ans. Rarement, une SEP peut commencer aussi précocement qu'à l'âge d'un ou deux ans, parfois aussi tardivement que dans la huitième décennie. (3)

La SEP est une maladie commune en Europe du Nord, en Amérique du Nord, en Australie alors qu'elle est rare en Orient, dans les pays arabes, en Afrique, en Amérique du Sud ou aux Indes. Les formes familiales représentent 10 à 15 % des cas. La prévalence de la maladie chez un apparenté d'un patient atteint de SEP est plus élevée entre frères et sœurs (4 %), comparé aux parents (2,75 %) ou aux autres apparentés (2 %). Le degré de concordance est de 25 % chez les jumeaux monozygotes. Cette prédisposition n'est pas liée à une transmission génétique de la maladie, mais elle traduit une prédisposition génétique particulière à développer une réaction immunitaire à l'agent pathogène. Cette prédisposition s'exprime dans les populations caucasoïdes d'Europe par une association significative avec un haplotype HLA DR2- HLA DQW1. (4)

L'**Algérie** est considérée comme une zone à faible risque. La première étude en Algérie était faite en 1983, elle portait sur 218 cas (130 hommes /88 femmes), la prévalence de la maladie était de 8,9/100 000 habitants. Une deuxième étude était publiée par l'équipe du Pr Arezki à Blida en 2005, puis en 2012, où la prévalence de la maladie a nettement augmenté (20,1/100 000 h). (5)

La prévalence la plus élevée se trouve dans les îles Orcades, au nord de l'Ecosse, avec 250 cas pour 100 000 habitants. Des prévalences comparables sont également observées à travers l'Europe du nord, le nord des Etats-Unis et le Canada. A contrario, au Japon la prévalence est de l'ordre de 6 cas pour 100 000 habitants, avec des taux comparables dans d'autres régions de l'Asie, en Afrique équatoriale et au Moyen-Orient. On peut dire de façon plus générale que la prévalence tend à augmenter avec la latitude. Cet effet est supposé relié à une action protectrice du rayonnement solaire, via des effets immuno-régulateurs de la vitamine D. Les observations que la migration d'une zone de faible prévalence vers une zone de plus forte prévalence – ou inversement – modifie la probabilité de contracter une SEP

dans le sens de la région vers laquelle on migre plaident également pour une hypothèse environnementale. (3)

La prévalence de la maladie en **Algérie** est estimée à 20/100 000 habitants par l’OMS mais en réalité, elle doit être plus élevée de l’ordre de 30 à 40/ 100 000 du fait des moyens diagnostiques modernes disponibles en Algérie depuis plus d’une décennie.

## **II. Étiologie:**

L’étiologie reste encore inconnue, mais il existe des hypothèses sur les facteurs génétique (système HLA) et environnementaux. (6)

### **1. Facteurs génétiques :**

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%). 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)

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

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

Ces données montrent que 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 aussi 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)

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). (10)

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 %.

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 être impliqués dans la susceptibilité de la SEP. C'est le cas des gènes HLA classe I, notamment le gène HLA-A\*0301 qui prédispose à la pathologie.

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. (11)

Une étude a été faite en 2010 et publiée à l'occasion du congrès mondial de Neurologie à Marrakech 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 DRβ1\*15. (12)

**Tableau n°2: Gènes associés au risque du développement de la SEP**

Associated gene*	Proposed function	Chromosome location	SNP or allele	Position	Risk (odds ratio) <sup>†</sup>	Replicated in independent study
<b>Immunological genes</b>						
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
<b>Neurological genes</b>						
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
<b>Genes of other or unknown function</b>						
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	rs10735761	Intron 11	1.11	No
			rs6680576	Intron 2	1.11	No

## **2. Facteurs de risques 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. 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)

### **3. Facteurs environnementaux :**

Le caractère environnemental est démontré par les études de migration : les personnes émigrant avant l'âge de 15 ans acquièrent le risque du pays où elles émigrent, alors que les personnes émigrant après l'âge de 15 ans conservent le risque de leur pays d'origine. La recherche se pose aussi sur des facteurs étiopathogéniques : altération du système immunitaire due à une infection de l'enfance. Durant l'enfance, certains clones lymphocytaires semblent pouvoir se « pré-armer » pour attaquer plus tard la myéline du SNC en rencontrant un ou des agents infectieux (virus...) partageant des antigènes avec la myéline.

### **4. Vitamine D :**

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. 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. (13)

### **5. Stress :**

Le stress, les émotions étaient pressenties comme étant responsables du déclenchement de la SEP. Le stress agirait sur la SEP par le biais du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux autonome. Une des hypothèses serait qu'un stress modéré entraînerait la production de cytokines pro-inflammatoires délétères. Alors qu'un stress majeur entraînerait la libération de glucocorticoïdes dont le rôle est immunosuppresseur. (14)

### **6. Rupture de la barrière hémato-encéphalique :**

On sait que les vaisseaux sanguins présents dans le cerveau sont très peu perméables aux cellules. On parle de « barrière hémato-encéphalique », celle-ci n'est normalement pas franchie par les lymphocytes.

Le cerveau est un lieu privilégié puisqu'il est isolé et protégé de tout ce qui circule dans le sang. Dans des conditions normales, les constituants du tissu cérébral n'entrent donc pas en contact avec le système immunitaire. Mais Suite à une rupture de cette barrière, des molécules appartenant au tissu nerveux peuvent être libérées dans le sang et entrent en contact avec les lymphocytes. Certains d'entre eux sont sensibilisés à ces molécules mais ils ne

provoquent pas de réaction immunitaire au niveau du système nerveux central puisqu'ils sont incapables d'y pénétrer. Dans la SEP, ils peuvent être « activés », pénétrer dans le tissu cérébral et devenir pathogènes. (15)

### **7. Vaccins :**

Beaucoup d'études récentes sont également rassurantes concernant la vaccination contre l'hépatite B, une vaccination pour laquelle une polémique a été déclenchée il y a quelques années suite à la description d'un cas découvert lors d'une campagne vaccinale en France. 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. (16)

## **III. Anatomopathologie :**

Les plaques, qui ont donné leur nom à la maladie, sont des lésions focales de démyélinisation du SNC, souvent associées à une réaction gliale intense. Il coexiste ainsi des lésions d'âge et d'évolution différents dans le SNC. Les plaques de démyélinisation sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC expliquant la diversité des signes cliniques. Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec une remyélinisation.

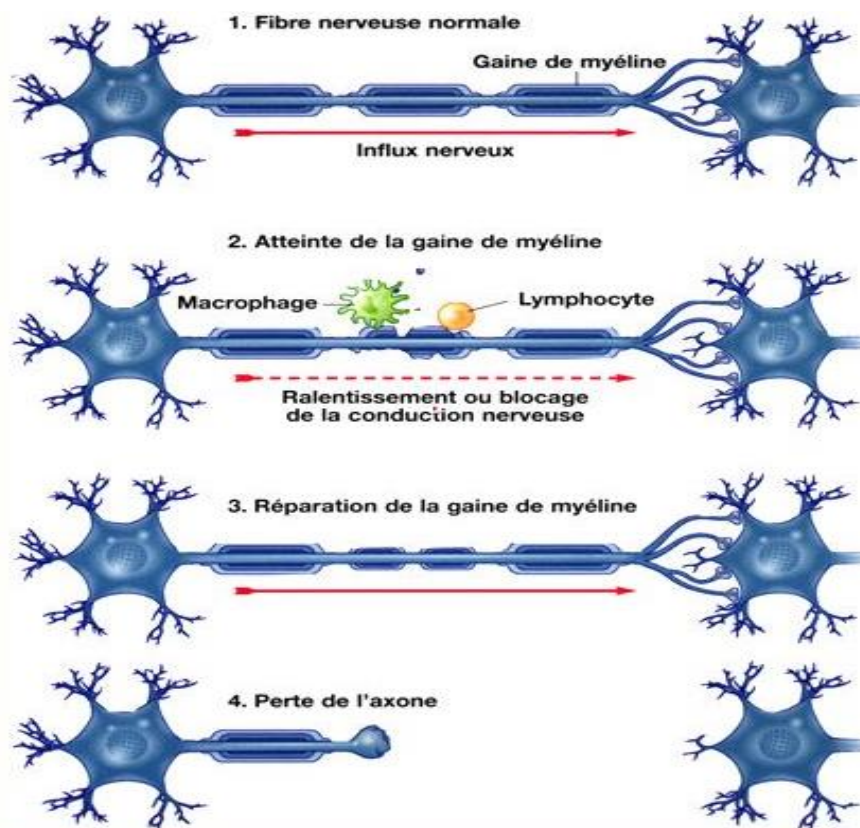
L'examen macroscopique du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs optiques met en évidence des plaques de forme, de couleur et de taille qui peuvent être très différentes, bien limitées du reste du parenchyme et dont la localisation n'est pas systématisée. Ces plaques bien délimitées correspondent à des zones grisâtres ou translucides de quelques millimètres à plusieurs centimètres dans leur grand axe. Toutes les zones cérébrales peuvent être affectées mais certains territoires de prédilection doivent être connus : les aires périventriculaires, les nerfs optiques et le chiasma, la substance blanche hémisphérique, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière.

L'examen microscopique retrouve un aspect histologique différent en fonction de l'âge des lésions mais il existe toujours une atteinte sélective de la myéline associée à des degrés divers d'atteinte axonale. On distingue :

- Des plaques récentes ou actives, où le processus de démyélinisation est en cours. Elles sont caractérisées par **des infiltrats péri-veinulaires** de lymphocytes T (CD8>CD4) activés, de macrophages, phagocytant les débris

myéliniques et de plasmocytes, et par **une gliose réactionnelle**, (réaction des astrocytes) et **un œdème** témoignant de la rupture de la barrière hémato-encéphalique. Les axones sont relativement préservés (dissociation myélin-axonale). Cependant, (comme le témoigne les examens d'imagerie), les lésions axonales sont décrites dès le début de la maladie ;

- Des plaques chroniques ou non actives, où le processus de démyélinisation est terminé caractérisé par la perte des Oligo-dendrocytes myéliniformateurs, une gliose cicatricielle, fibrillaire et une perte axonale. (4)



*Figure n°1: Physiopathologie de la SEP*

#### IV. Physiopathologie :

Aujourd'hui, il ne fait aucun doute pour la communauté scientifique que les lésions de la SEP sont la conséquence de réactions auto-immune contre la gaine de myéline. Les mécanismes précis des lésions de la SEP restent mal connus.

Le processus inflammatoire met en jeu des lymphocytes ciblant des antigènes de la myéline. L'apparition et l'amplification de ces lymphocytes pourraient être liées à un

déséquilibre de la balance TH1/TH2 en faveur de la réponse de type TH1. Une partie des lymphocytes activés des lésions inflammatoires reconnaissent des antigènes de la myéline comme la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), ou la MBP (Myelin Basic Protein).

Des clones lymphocytaires auto-réactifs, activés dans le sang circulant leur permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique pour rentrer dans le SNC, puis d'induire le processus inflammatoire, décrit dans les plaques récentes avec altération de la barrière hémato-encéphalique et recrutement inflammatoire d'autres cellules.

Des cascades de cytokines (membres de la famille du TNF, chémokines), de médiateurs de l'inflammation, de protéases sont libérées par les cellules infiltrantes et les cellules du système nerveux participant à l'amplification du recrutement inflammatoire, à la genèse des lésions, au blocage de la conduction nerveuse (responsable des signes cliniques) ainsi qu'au processus de réparation (phase de récupération clinique).

Les lésions peuvent donc se résorber, mais souvent, il reste des lésions définitives qui s'accumulent au fil du temps. La destruction de la myéline peut faire appel à plusieurs mécanismes :

- le premier met en jeu des lymphocytes cytotoxiques majoritairement CD8 qui attaque les oligodendrocytes qui deviennent Ag du CMH de classe I positifs au cours des processus pathologiques ;
- le second met en jeu la libération de facteurs cytotoxiques, et notamment de cytokines, au cours du processus inflammatoire. Un rôle particulier est donné au TNF qui, in vitro, est cytotoxique pour les oligodendrocytes. Par contre, le fait que le TNF exerce également des effets neuroprotecteurs rend difficile une approche thérapeutique par blocage de la molécule ;
- la présence de plasmocytes, d'immunoglobulines et de fractions du complément évoquent la destruction de la myéline et des oligodendrocytes par l'intermédiaire d'auto anticorps et d'activation de la cascade du complément. La réponse anticorps est indirectement illustrée par la présence d'une synthèse intrathécale d'anticorps qui est le témoin de l'infiltration lympho-plasmocytaire. (4)



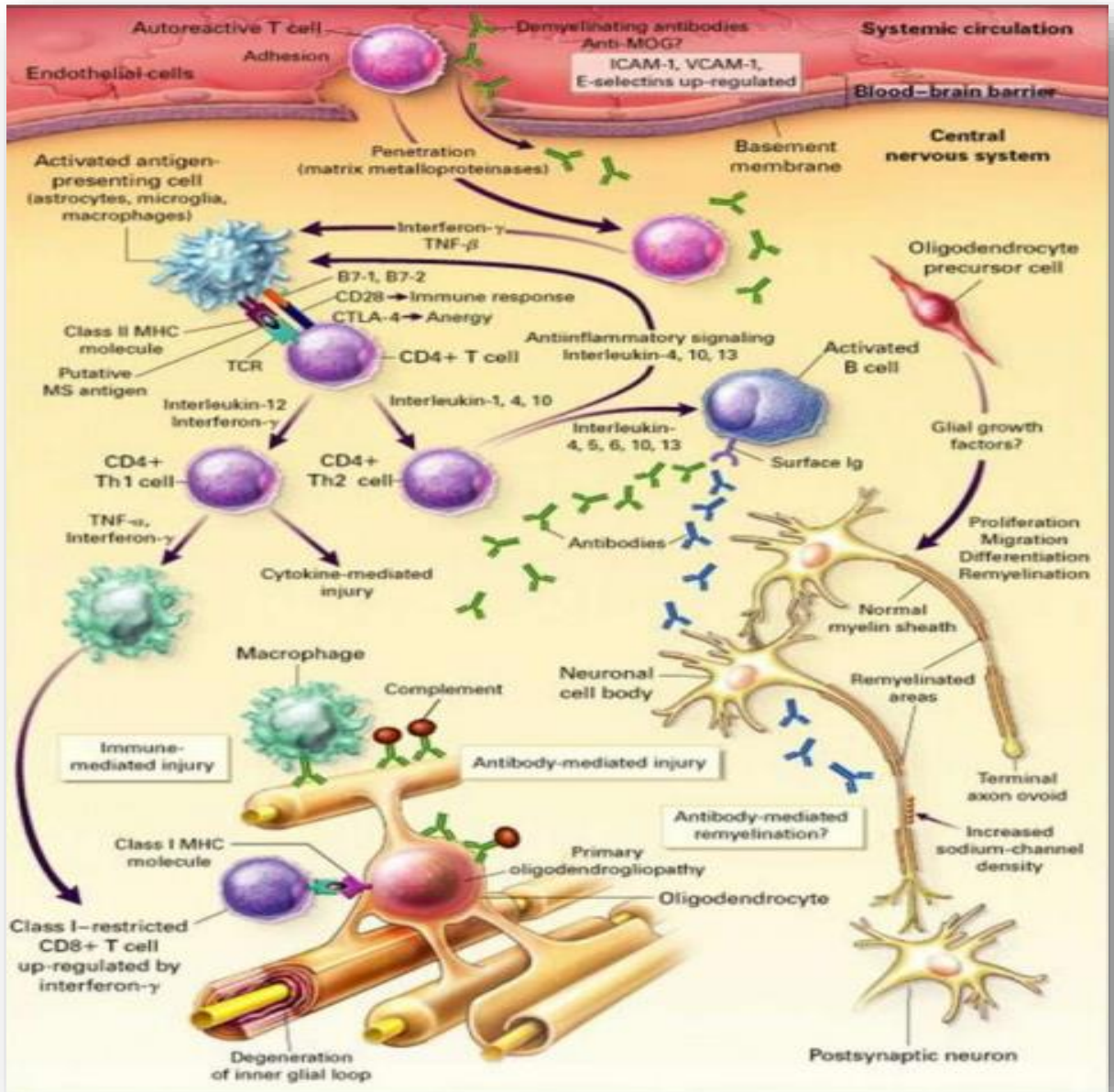


Figure n°2 : Schéma récapitulatif des mécanismes immunopathologiques de la SEP

## V. Les phases de la maladie :

### 1. Début de la maladie :

Les symptômes de la sclérose en plaques dépendent de la localisation des plaques de démyélinisation et de l'inflammation, se déclenchant n'importe où sur le trajet des fibres nerveuses du système nerveux central.

Les manifestations cliniques initiales sont variées, habituellement monosymptomatiques (2/3 des cas), plus rarement polysymptomatique (1/3 des cas). Les signes moteurs sont révélateurs de la maladie dans 40 % des cas. Il s'agit soit d'une

monoparésie, d'une paraparésie ou plus rarement d'une hémiparésie. Cette souffrance s'exprime soit comme une gêne à type de lourdeur et d'une fatigabilité à l'effort, soit comme une paralysie plus complète. Il peut s'agir d'une atteinte sévère sous la forme d'une paraplégie flasque en rapport avec une atteinte médullaire de type myélite aiguë transverse. (4)

L'atteinte des voies motrices des membres provoque de la fatigue, un déclin de la dextérité et une baisse de la force pouvant aller jusqu'à la paralysie. Des crampes et des spasmes sont déclenchés par l'interruption de voies contrôlant la réactivité des muscles à l'étirement. Ces spasmes douloureux interfèrent avec l'autonomie et le travail des patients.

L'atteinte du nerf optique induit une baisse de l'acuité visuelle le plus souvent monoculaire. Une diplopie peut résulter de l'interruption des fibres contrôlant soit les muscles de l'œil, soit la coordination des mouvements des deux yeux. (3)

Le fond d'œil est normal au début, mais dans 10 % des cas il est le siège d'un œdème papillaire. Une décoloration de la papille est observée dans les semaines qui suivent l'épisode aigu.

La récupération de la fonction visuelle est complète dans 80 % des cas en 6 mois. Après récupération, il peut survenir à l'effort ou lors de l'augmentation de la température corporelle, une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle (phénomène d'Uhthoff). (4)

**Tableau n° 3:** Fréquence d'apparition des signes cliniques de la SEP (17)

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

## **2. Phase d'état :**

Après quelques années d'évolution, les atteintes motrices, sensibles, cérébelleuses, des nerfs crâniens, sphinctériennes coexistent aboutissant parfois à des handicaps importants dans la vie quotidienne.

À l'examen, la marche devient cérébello-spasmodique avec rapidement réduction du périmètre de marche pouvant même aboutir à l'utilisation d'un fauteuil roulant. Le syndrome cérébelleux cinétique peut entraîner des dyskinésies volitionnelles rendant tout geste fin impossible. Des troubles de déglutition, de phonation, un syndrome pseudo-bulbaire peuvent être retrouvés lors de l'examen de l'extrémité céphalique. Un nystagmus est présent dans plus d'un tiers des cas après 5 ans d'évolution.

Plus de la moitié des malades après 5 ans d'évolution, présente des troubles sphinctériens urinaires, correspondant soit à des urgences mictionnelles, de la pollakiurie, de l'incontinence, soit au contraire à de la dysurie. Les troubles sexuels à type d'impuissance ou d'insensibilité vaginale sont fréquents. La constipation est courante mais l'atteinte sphinctérienne anale est plus rare. Les troubles cognitifs comme des difficultés de concentration, un apragmatisme, des troubles de mémoire sur les faits récents se retrouvent dans plus de 50 % des cas après 5ans. Dans les formes très évoluées de SEP, il peut exister une démence (5 %). Le caractère et le comportement peuvent être atteints avec tantôt une euphorie tantôt un syndrome dépressif. La fatigue est un symptôme classique de la SEP, fréquemment présent dès le début de la maladie et évoluant même en l'absence de poussées évolutives, responsable d'un retentissement parfois important, tant physique que psychique, et altérant grandement la qualité de vie des patients.

Les douleurs sont fréquemment rencontrées. Elles sont chroniques à type de broiement prédominant dans les membres et signant le déséquilibre musculosquelettique (dû au déficit moteur et à la spasticité) ou par atteinte des voies cordinales postérieures. Elles peuvent être plus aiguës de types radiculaires ou paroxystiques à type de décharges. Des manifestations paroxystiques de quelques secondes sont parfois rencontrées. La névralgie faciale, la dysarthrie-ataxie paroxystique, le signe de Lhermitte, les spasmes des membres en sont les plus classiques. L'épilepsie n'est retrouvée que dans 5 % des cas. Certains signes cliniques ne sont pas rencontrés dans la SEP comme l'hémianopsie latérale homonyme, l'aphasie ou le syndrome extrapyramidal. La surdité ou la cécité complète sont exceptionnelles. (4)

## **VI. Formes Evolutives :**

La poussée se définit comme l'apparition ou l'aggravation d'un nouveau symptôme de focalisation, d'une durée supérieure à 24 heures, en absence de fièvre ou de problèmes infectieux associés. Les signes s'installent en quelques heures à quelques jours et disparaissent en quelques jours à quelques semaines. La disparition des signes cliniques peut

être totale ou partielle accompagnée de séquelles sans retour à l'état neurologique normal. (18)

- **La forme récurrente-rémittente (SEP-RR)**

La SEP-RR est la forme la plus fréquente. Elle se caractérise par une évolution par poussée suivie d'une rémission plus ou moins complète. Les séquelles sont dites liées à une poussée si elles persistent au delà de 6 mois après la survenue de cette poussée. (19)

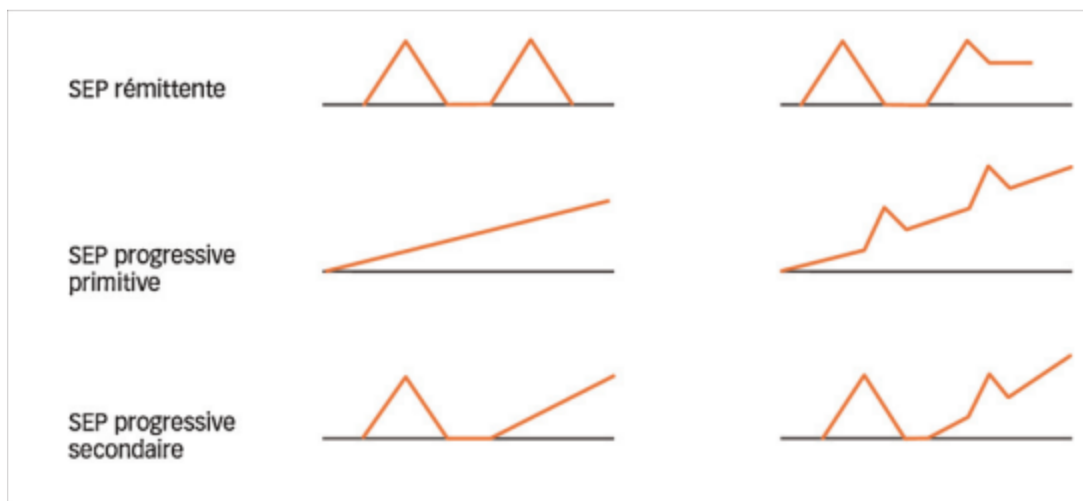
Cette forme concerne environ 80 à 85% des patients.

- **La forme secondairement progressive (SEP-SP)**

Une grande majorité des patients atteints de la sclérose en plaques évoluent vers une forme secondairement progressive après 5 à 15 ans d'évolution de la pathologie et pour 90 % des cas après 25 ans d'évolution. (20). La progression est définie par une accumulation régulière du handicap sur plus de six mois, dont la cause n'est pas liée aux séquelles des poussées. (19)

- **La forme progressive primaire (SEP-PP)**

La maladie évolue d'emblée de manière progressive, avec parfois des phases de stabilisation. A l'imagerie, une importante atrophie corticale est observée. (6)



**Figure n°3:** Les différents modes évolutifs de la SEP (17)

Les formes dites « bénignes », définies par l'absence d'invalidité après 15 ans d'évolution concernent 25 % des malades. Malheureusement, ces formes initialement favorables peuvent s'aggraver tardivement rattrapant le retard évolutif. À l'opposé de ces

formes bénignes, les formes de SEP très sévères aboutissant à un handicap rapide représentent 10 % des cas. Peu de facteurs cliniques prédictifs d'évolution ont pu être mis en évidence. L'âge de début jeune, le mode rémittent, un long délai entre les deux premières poussées, une névrite optique inaugurale semblent plutôt de meilleur pronostic. À l'opposé, un début après 40 ans, sous la forme progressive primaire, une atteinte motrice et/ou cérébelleuse initiale sont de mauvais pronostic.

Les examens paracliniques (IRM, analyse du LCR, potentiels évoqués) ont une mauvaise valeur prédictive pronostique et leur répétition après le diagnostic n'est pas utile en pratique courante. (4)

➤ **Evaluation du suivi et de l'évolution de la SEP :**

L'évolution de la pathologie peut être évaluée par l'échelle **EDSS** (Expanded Disability Status Scale) de Kurtze. Bien que cette échelle soit critiquée, elle reste utilisée par la plupart des neurologues pour juger l'évolution des patients.

L'examen neurologique est divisé en huit systèmes ou paramètres fonctionnels (SF) :

▪ Quatre fonctions majeures : (21)

- Fonction pyramidale
- Fonction cérébelleuse
- Atteinte sensitive
- Atteinte du tronc cérébral

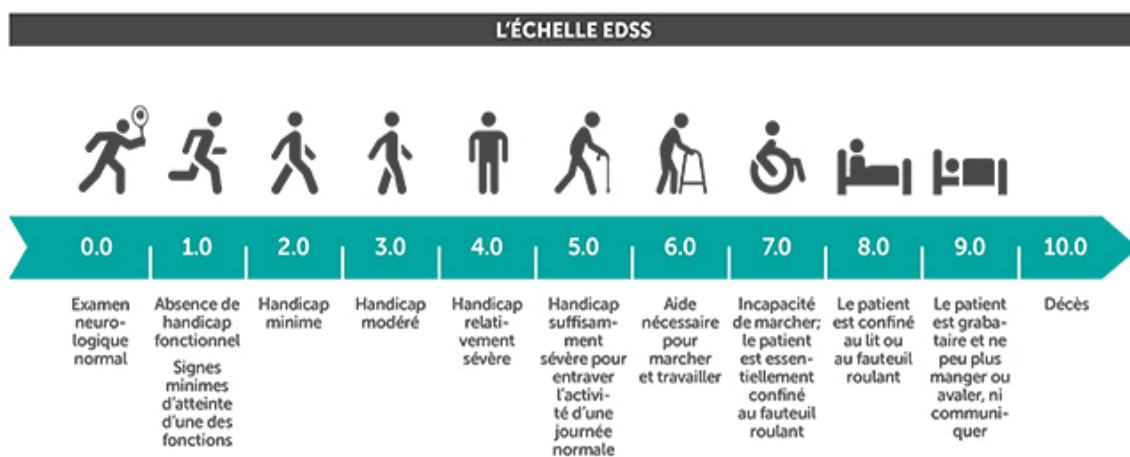
▪ Et quatre mineures : (18)

- Atteinte urinaire et digestive
- Atteinte mentale
- Atteinte visuelle
- Autres atteintes

Lors de chaque visite, selon les résultats de l'examen neurologique et de l'interrogatoire, un score allant de 0 à 6 ou 7 sera donné à chaque SF. Le score EDSS global tient compte à la fois du nombre des fonctions atteintes et du degré de sévérité du handicap. Il se mesure sur une échelle de 0 à 10 et progresse d'un demi-point. Ce score est calculé pour savoir le type de SEP qui affecte le patient et permet la reconnaissance du handicap. Pour un score allant de 0 à 3, le patient est ambulateur, le score EDSS est défini par l'examen

neurologique. Pour un score allant de 4 à 7, le patient présente un déficit à la marche, celui-ci affecte le calcul du score EDSS.

Enfin, pour les scores allant de 7,5 à 10, la marche devient impossible. En plus de la marche, le déficit des membres supérieurs est pris en compte dans le calcul du score EDSS. Concernant le handicap, en moyenne après 10 ans d'évolution de la maladie, les patients vont présenter des troubles à la marche. Une aide unilatérale sera nécessaire après 15 à 20 ans d'évolution. (21)



**Figure n° 4:** Echelle EDSS : échelle de cotation du handicap (*EDSS : Expanded Disability Status Scale*)

D'autres échelles peuvent être utilisées afin d'évaluer les différents troubles liés à la SEP. Concernant la fatigue, le **MFIS** « Modified Fatigue Impact Scale », auto questionnaire évaluant le retentissement de la fatigue, sur le plan physique, cognitif et psychologique peut être utilisé. Les troubles cognitifs peuvent être évalués par **MACFIMS** « Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis ». Il s'agit d'une batterie de tests évaluant le langage, les capacités d'apprentissage, la mémoire de travail... Les troubles émotionnels peuvent être évalués par différents outils dont le **DMS IV** « Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorder ». La marche peut également être évaluée grâce à **T25FW** « Timed 25-Foot Walk ». L'analyse tridimensionnelle de la marche permet une évaluation quantitative des mouvements, force, et contractions des muscles impliqués dans la marche. (18)

## VII. Éléments du diagnostic

Le diagnostic de la SEP est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques et para-cliniques, de dissémination temporelle et spatiale. Il doit être établi selon les critères de McDonalds, révisés en 2017. (2)

La symptomatologie révélatrice de la SEP est très variée. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont sensitifs (45 %), moteurs (20 %), une atteinte du nerf optique (17 %)... (22)

Il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique de la maladie. Le diagnostic de la SEP répond à un faisceau d'arguments. Il est basé sur quatre critères essentiels :

- la dissémination des lésions dans le temps,
- la dissémination des lésions dans l'espace concernant différentes topographie du système nerveux central,
- la présence d'un processus inflammatoire localisé dans le système nerveux central,
- l'absence d'autres maladies évolutives. (4)

### 1. Imagerie :

L'IRM prend une place croissante dans le diagnostic comme dans les prises de décision thérapeutique. L'IRM n'est pas un examen spécifique de la SEP. Cependant, elle est nécessaire à son diagnostic.

Il s'agit d'une technique d'imagerie médicale avec une résolution en contraste élevée permettant une étude précise des organes. Cet examen va mettre en évidence la dissémination spatiale des lésions par leur détection, symptomatique ou non, dans des zones caractéristiques de la pathologie ainsi qu'une dissémination temporelle en différenciant les anciennes lésions des jeunes actives grâce à un produit de contraste : le gadolinium.

Si le résultat de l'IRM encéphalique est équivoque par rapport au diagnostic de la SEP, une IRM médullaire peut être pratiquée.

Le gadolinium est un produit de contraste qui ne passe pas la BHE. Il permet la visualisation de plaques actives, datant de moins de trois mois, alors que les anciennes lésions ne prennent pas de contraste. (6)

Toutes les lésions visualisées à l'IRM n'ont pas forcément une expression clinique ce qui peut permettre dans le cas de signe neurologique isolé d'obtenir le critère « dissémination spatiale ». La dissémination temporelle des lésions est recherchée en T1 après injection

intraveineuse de gadolinium. L'existence d'un rehaussement du signal après injection de gadolinium traduit l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique et donc la constitution de lésions inflammatoires récentes. Celles-ci peuvent coexister avec des lésions anciennes confirmant un processus étalé dans le temps. Les anomalies de signal sont présentes à l'IRM encéphalique et/ou médullaires peuvent aussi se rencontrer lors de pathologies infectieuses et systémiques. (4)

## **2. Etude du liquide céphalo-rachidien :**

Cette étude permet de mettre en évidence l'inflammation au niveau du système nerveux central par ponction lombaire par la présence de bandes oligoclonales en immunofixation ou en iso-électrofocalisation. Cet examen n'est également pas spécifique de la SEP, mais fait partie du faisceau d'arguments pour son diagnostic.

En l'absence de pathologies susceptible d'altérer le flux du LCR, la concentration des protéines du LCR est approximativement 200 fois plus faible que celle du plasma, et dans les cas pathologique, le LCR riche en protéines d'origine plasmatique à la valeur normale. Dans le cadre de la SEP et des maladies inflammatoires, l'exploration biochimique repose sur deux analyses :

- Une analyse biologique **quantitative** repose essentiellement sur l'analyse des immunoglobulines et d'albumine présentes dans le LCR comparativement au sérum.

Ce dosage a pour objectif d'évaluer l'état de perméabilité de la BHE. (23)

- Une analyse **qualitative** à la recherche de bandes oligoclonales d'immunoglobulines IgG par focalisation isoélectrique, technique de référence.

## **3. Les potentiels évoqués visuels**

Les potentiels évoqués visuels correspondent à une modification de l'activité électrique du système nerveux, en réponse d'une stimulation visuelle. Son but est de confirmer le diagnostic de NORB. Ils n'apparaissent plus aux critères nécessaires au diagnostic. Ils ne sont réalisés que lorsque le diagnostic par IRM et LCR ne sont pas concluants ou lors de la présence d'un doute sur l'organicité des troubles. (24)

## **VIII. Traitement :**

La SEP est une maladie dégénérative du système nerveux central. Elle est caractérisée par la destruction de la gaine de myéline protégeant les nerfs. Depuis l'apparition des



premiers immunomodulateurs injectables, l'arsenal thérapeutique dans la SEP ne cesse de s'enrichir, notamment par l'apparition de nouvelles molécules administrées par voie orale.

### **1. Traitement des poussés :**

Ces traitements ont pour but de diminuer l'intensité et la durée des poussées provoquées par une inflammation aiguë d'une région du système nerveux central, un traitement par corticoïde est possible si la poussée est longue, invalidante. Celui-ci permet d'écourter la durée de la poussée et par conséquent une récupération plus rapide et une diminution de la durée du handicap lié à la poussée.

#### **a. Par glucocorticoïdes :**

Partout dans le monde, le traitement des poussées est le même : aujourd'hui, il n'existe qu'un seul traitement réellement efficace pour diminuer l'inflammation liée à la poussée et permettre une récupération optimale, la plus rapide possible. Il s'agit d'administrer par voie intra-veineuse une forte dose de corticoïdes (cortisone, méthylprednisolone Solumédrol®). Ils permettent l'accélération de la récupération de la poussée, ils n'ont pas un effet sur la prévention de nouvelle poussée. Mais tous d'abord, on fait un bilan pré thérapeutique : ionogramme, FNS, CRP..., pour évaluer des changements au niveau des différentes constantes biologique. (25)

La méthylprednisolone est administrée par voie intraveineuse, à raison de 1g/jour, perfusée pendant au moins 30 minutes, pendant trois à cinq jours consécutifs. Si la méthylprednisolone par voie intraveineuse ne permet pas une récupération satisfaisante, un traitement supplémentaire peut être administré, avec la même dose ou une dose supérieure (1 à 2 g/ jour), toujours pendant trois à cinq jours. (2)

#### **b. Par plasmaphérèse :**

Le seul traitement des poussées admis à ce jour repose sur les corticoïdes. Cependant, certaines poussées sévères résistent à ce traitement. Dans ce cas, il est possible de procéder à des plasmaphérèses.

Il s'agit d'une méthode de purification sanguine extracorporelle qui permet de soustraire des macromolécules nocives. Le plasma retiré est ensuite remplacé par de l'albumine ou du plasma frais. Les plasmaphérèses sont réalisées un jour sur deux car le traitement est très fatiguant pour le patient. (26)

### c. Par Immunoglobulines G humaine :

En cas d'échec ou de contre-indications aux corticostéroïdes, les IgG sont à envisager. Administrés par voie intraveineuse (habituellement 1g/kg/jour pendant deux jours ou 0,4 g/kg/jour pendant cinq jours). (2)

## 2. Traitement de fond :

A ce jour, aucun traitement curatif n'existe. Le but des traitements de fond est de supprimer l'inflammation et ainsi de prévenir la survenue des lésions myéliniques et axonales pour ralentir l'évolution du handicap.

Les traitements de fond spécifiquement prescrits aux patients ayant une sclérose en plaques (SEP) en première intention, sont pour la plupart de la famille des immunomodulateurs (Interféron  $\beta$  et acétate de glatiramère) et plus rarement, des immunosuppresseurs (mitoxantrone, natalizumab et fingolimod). (27)

Autres molécules : Alemtuzumab, azathioprine, cyclophosphamide, cladribine, diméthylfumarate, ocrelizumab, rituximab, teriflunomide. (2)

### a. Les immunomodulateurs:

#### ➤ Interférons-bêta :

Administration en sous-cutané ou intramusculaire, il bloquerait par un mécanisme inconnu l'activation des monocytes et la production des cytokines de la voie Th1. Il y a toutefois de nombreux effets secondaires imitant un syndrome grippal et pouvant même aggraver le handicap.

**Tableau 4:** Les types des interférons-bêta. (25)

	Avonex <sup>®</sup> $\beta$ -1a 97	Rebif <sup>®</sup> $\beta$ -1a 98	Betaferon <sup>®</sup> $\beta$ -1b 93
<i>posologie</i>	30 $\mu$ g	22 et 44 $\mu$ g	250 $\mu$ g
<i>Voie</i>	intramusculaire	Sous cutané	Sous cutané
<i>fréquence</i>	1fois/semaine	3fois/semaine	1jour/2

#### ○ Mécanisme d'action des interférons :

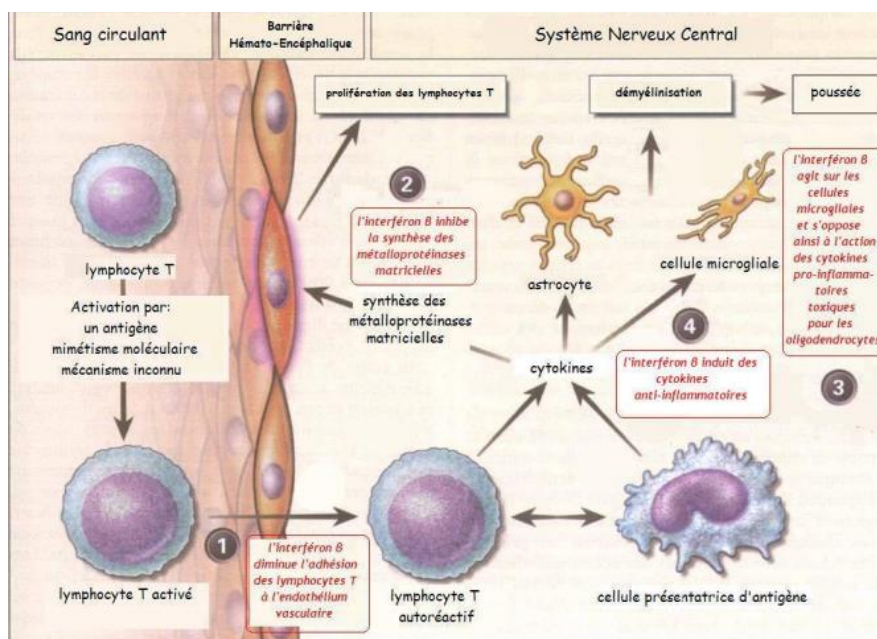
Les IFN  $\beta$ -1a et 1b ont le même mécanisme d'action. Le rôle exact des IFN  $\beta$  dans la SEP n'est pas encore totalement élucidé mais on sait que leur liaison aux récepteurs spécifiques entraînerait plusieurs effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs :

- Modulation de la différenciation Th1/Th2 vers la voie Th2 anti-inflammatoire.
- Inhibition de la production de cytokines Th1 pro-inflammatoires, et stimulation de la sécrétion de cytokines des lymphocytes Th2 anti-inflammatoires.
- Diminution du passage des lymphocytes auto-réactifs à travers la BHE.
- Stimulation des cellules T suppressives.
  - **L'efficacité des Interférons-bêta :**
- Diminuent la **fréquence des poussées** d'environ 30 %.
- Diminuent l'**apparition de nouvelles lésions en IRM** d'environ 70%.
- Diminuent la **progression du handicap** (quelques mois).
  - **Contre-indications :**
- Allaitement, grossesse (*relative*).
- Insuffisance hépatique.
  - **Effets indésirables :**
- Thrombopénie et leucopénie (*Asymptomatiques*).
- Thyroïdite auto-immune.
  - **Facteurs cliniques à apprécier avant le traitement :**

Les maladies hépatiques et de la thyroïde.

- **Surveillance biologique :**

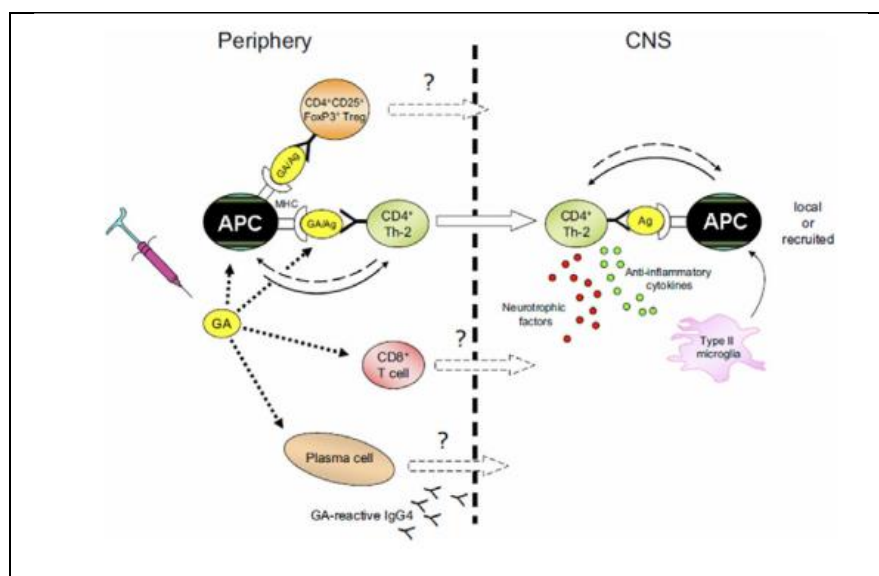
Bilan hématologique, bilan thyroïdien. (25)



**Figure n°5:** Mécanismes d'action de l'interféron bêta

➤ **Acétate de Glatiramère (COPAXONE®) :**

Mélange de 4 acides aminés (L-Alanine, L-Acide Glutamique, L-Lysine et L-Tyrosine), l'acétate de glatiramère effectue une liaison de forte affinité pour les complexes majeurs d'histocompatibilité de classe II sur les cellules présentatrices de l'antigène (APC). Cette liaison entraîne l'induction des lymphocytes T suppressifs antigène spécifiques qui présentent une réaction croisée avec la Protéine Basique de la Myéline (PBM). Dès la barrière hémato-encéphalique (BHE) franchie, les lymphocytes T sont réactivés par la PBM afin de sécréter des cytokines anti-inflammatoires ayant des effets thérapeutiques au niveau du système nerveux central.



**Figure n°6:** Mécanisme d'action de l'acétate de Glatiramère

○ **Mécanismes d'action :**

Le mécanisme d'action est complexe, allant du changement de profil des cytokines secrétées à une synthèse accrue de facteurs neurotrophiques par des cellules immunocompétentes. Il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique et agit donc en périphérie.

En périphérie, il entre en liaison avec le complexe majeur d'histocompatibilité classe II des monocytes ou cellules dendritiques. Une fois la liaison effectuée, le complexe reconnu par les lymphocytes T assure la prolifération de clones de lymphocytes T spécifiques de l'acétate de glatiramère, de profil Th2. Ces lymphocytes T exercent un rétrocontrôle positif sur les cellules présentatrices d'antigènes CPA qui secrètent des cytokines anti-inflammatoires (IL10).

○ *Effets indésirables :*

Apparition de zones inflammatoires, d'induration ou également des lésions allergiques un peu plus diffuses. Certains patients notent un effet post-injection avec impression d'oppression thoracique, d'angoisse et de striction pharyngée ne dépassant pas quelques minutes. (28)

**b. Immunosuppresseurs :**

➤ **Azathioprine (IMUREL®) :**

Métabolisé en 6-mercaptopurine, lui-même métabolisé en acide-6-thioinosinique, il bloque la synthèse d'ADN par incorporation d'analogues puriniques. Les cellules à croissance rapide comme les lymphocytes T et B sont particulièrement touchées. L'azathioprine étant une drogue ubiquitaire, de nombreux effets secondaires graves sont à déplorer comme l'augmentation du risque de certains cancers (lymphôme, hépatocarcinôme).

➤ **Mitoxantrone (ELSEP®, NOVANTRONE®) :**

La mitoxantrone est un antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse. Le mitoxantrone est un inhibiteur de la topoisomérase de type II. Il interrompt la synthèse et la réparation de l'ADN aussi bien chez les cellules saines que chez les cellules cancéreuses. De plus, il stimule les lymphocytes T suppresseurs et inhibe les lymphocytes T helper. Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées, des infections urinaires, des troubles du cycle menstruel, des légères pertes de cheveux et un risque accru de développer une infection. Son utilisation est strictement réservée aux services hospitaliers de neurologie et nécessite une surveillance hématologique, écho-cardiologique, endocrinologique et neurologique adéquate.

➤ **Natalizumab (TYSABRI®):**

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal de type IgG dirigé contre la chaîne  $\alpha 4$  de l'intégrine des lymphocytes T. Il bloque l'adhésion cellulaire et la migration à travers la BHE vers le site d'inflammation. Les effets secondaires notables sont des réactions allergiques et une augmentation du risque de développer une leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP). (29) (détaillé dans le titre X)

### **3. Traitement future :**

#### **a. Greffe de cellules souches mésenchymateuses autologues :**

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules souches adultes multipotentes. Elles sont notamment présentes dans la moelle osseuse, le tissu osseux, le tissu musculaire et le tissu adipeux. Des recherches ont suggéraient qu'elles pouvaient également se différencier en cellule nerveuse. Les CSM sont actuellement testées dans la SEP. On pense qu'elles seraient capables d'induire une immunomodulation et de Stimuler les mécanismes endogènes de réparation (remyélinisation).

En effet, des chercheurs suggèrent que les CSM pourraient «réduquer» les cellules immunitaires pour qu'elles n'attaquent pas les cellules nerveuses ou qu'elles pourraient stimuler la réparation de la myéline. (25)

#### **b. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :**

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont des cellules souches adultes, présentes dans la moelle osseuse et le sang. Elles sont capables de produire toutes les cellules présentes dans le sang et le système immunitaire. Elles peuvent être obtenues à partir de la moelle osseuse ou après mobilisation du sang périphérique par facteurs de croissance hématopoïétiques. Les CSH ainsi obtenues sont congelées et conservées. Le patient peut ensuite subir une thérapie myéloablative et une immunosuppression intensive semblables à celles du conditionnement utilisé pour les leucémies.

Les CSH sont ensuite réinjectées au patient dans le but de restaurer les systèmes hématopoïétiques et immuns. L'injection de ce type de cellules consiste en quelque sorte à faire un « reset » du système immunitaire. Le but de la procédure est donc de procurer au patient un système immunitaire entièrement renouvelé et sain qui ne prendra plus la myéline pour cible. (30)

### **4. Rééducation et kinésithérapie :**

L'objectif du traitement vise l'autonomie fonctionnelle du patient en restaurant sa motricité ou au moins en l'entretenant aussi longtemps que possible. La kinésithérapie est surtout utilisée lors des périodes de rémission et réduite lors des poussées. Les exercices sont adaptés en fonction des symptômes, de l'évolution et du type de SEP. Elle entretient les amplitudes articulaires, réduit la spasticité, améliore la coordination et l'équilibre...

## **IX. Prise en charge de la sclérose en plaque en Algérie : (2)**

### **« Lignes directrices pour le traitement de la SEP en Algérie : recommandations 2018 »**

Le service de neurologie du CHU de Blida a organisé en date du 24 Novembre 2018 une journée scientifique dédiée à la SEP. Cette rencontre qui a regroupé les spécialistes de cette pathologie, entre chefs de service, maître assistants et auteurs de thèse de doctorat sur ce sujet, a permis, pour la première fois d'établir la prévalence réelle de cette maladie et de proposer des recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour une meilleure prise en charge. Ces recommandations s'inspirent de la science universelle mais adaptées à notre pays.

Les neurologues venant de l'est, de l'ouest et du centre du pays ont présenté, lors de cette journée, les différents travaux réalisés dans leurs services respectifs sur le profil et l'évolution de la maladie en Algérie sur les 10 à 15 dernières années.

Des études épidémiologiques effectuées en Algérie ont montré une nette augmentation du taux de prévalence et une incidence moyenne annuelle brute élevée. Ainsi, il y aurait dans notre pays 15000 à 17000 cas de personnes souffrant de SEP, et chaque année environ 1200 nouveaux cas par an.

En outre, le phénotype de la SEP chez les patients algériens est particulièrement sévère avec un pourcentage élevé de formes agressives par rapport à la population de l'Europe et de l'Amérique du nord. Comparativement aux études occidentales, le passage à la forme secondairement progressive se fait assez rapidement, en moins de 10 ans d'évolution de la maladie, chez 50% des cas de SEP.

Le traitement de la SEP en Algérie est en grande partie limité par le ministère de la santé, puisque tous les patients reçoivent leurs traitements de fond du système de la santé publique. Les directives thérapeutiques actuelles définissent une stratégie unique, avec une flexibilité minimale pour adapter le traitement aux besoins et aux préférences de chaque patient.

De plus ; cela retarde l'accès au MMM d'efficacité supérieure et n'inclut pas certains produits de première ligne comme l'acétate de glatiramère. Parmi les 12 produits approuvés par la communauté internationale (FDA, EME,...) on ne compte que 06 produits sur le marché algérien (03 interférons, un immunosuppresseur classique, et un seul immunosuppresseur sélectif).

Les molécules disponibles en Algérie à ce jour sont :

- Interféron  $\beta$ 1a 30  $\mu$ g/0,5ml sol inj IM (AVONEX®)
- Interféron  $\beta$ 1a 44  $\mu$ g/0,5ml sol inj SC (REBIF®)
- Interféron  $\beta$ 1b 250  $\mu$ g/ml sol inj SC (BETAFERON®)

- Azathioprine 50 mg comprimé (IMUREL®, AZATHIOPRINE MYLAN®)
- Mitoxantrone 2 mg/ml sol à diluer pour perfusion (NOVANTRONE®) : fait partie de la liste des produits pharmaceutiques qui n'ont pas fait l'objet de renouvellement au 16 juillet 2020.
- Cyclophosphamide 200mg/Fl de 20ml pdre/sol inj IV (ENDOXAN®)
- Natalizumab 20 mg/ml sol à diluer pour perfusion (TYSABRI®)
- Diméthylfumarate 120 et 240 mg gél (SCLERA® générique de TECFIDERA®) : **récemment enregistré (date d'enregistrement final le 31/12/2019) mais il n'est pas encore disponible sur le marché.**

Dans ce contexte, des experts algériens des différents centres hospitaliers universitaires du pays ont convenu d'établir un consensus pour le traitement de la sclérose en plaques, et donner la possibilité aux neurologues de pouvoir prescrire un **traitement de fond** en fonction de ce qui convient le mieux à chaque patient et sur la base de preuves et de pratiques actualisées.

### **1. Facteurs influençant le choix du médicament :**

Le choix du médicament dépend de plusieurs facteurs, notamment **le phénotype de la SEP, les facteurs pronostiques, l'activité de la maladie, l'état de progression, la gravité, les comorbidités, le profil de sécurité, la tolérance, les préférences du patient, la commodité, le coût et la disponibilité.**

#### ➤ **Les phénotypes de la SEP:**

La classification de Lublin, modifiée en 2013, définit 04 phénotypes :

- SCI (syndrome cliniquement isolé) : classé en fonction du risque d'évolution vers la SEP et l'activité de la maladie, lorsqu'elle est présente, doit être classée en fonction de son niveau en SCI à faible risque de conversion et SCI à haut risque de conversion.
- SEP Rémittente-récurrente (SEP-RR)
- SEP Secondairement progressive (SEP-SP)
- SEP Progressive primaire (SEP-PP)

#### ➤ **L'activité de la maladie :**

Les décisions thérapeutiques dans la SEP sont souvent basées sur le degré d'activité de la maladie, qui peut être qualifié de **faible, modéré** (ou moyen) ou **élevé** :



- La définition de la SEP hautement active reste discutable, mais nous pouvons adopter la définition suivante :
  - Deux ou plusieurs poussées invalident avec rémission incomplète et au moins une lésion rehaussée par le gadolinium ou une augmentation significative de volume des lésions T2 au cours de l'année précédente chez les patients naïf de tout traitement ;
  - Maladie active au cours de l'année précédente, avec un traitement adéquat d'au moins un MMM (en l'absence d'intolérance ou de non-adhérence), présentant au moins une poussée au cours de l'année précédente pendant le traitement et au moins deux lésions hyper intenses en T2 ou au moins une lésion rehaussée par le gadolinium.
- La SEP est considérée comme une maladie à activité faible ou modérée, lorsqu'elle est active mais ne remplit pas les critères d'activité élevée, ci-dessus.
- La SEP agressive peut être définie comme une SEP-RR avec une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :
  - 1) EDSS à 4 en moins de cinq ans d'évolution de la SEP, ou acquisition précoce et inattendue de l'invalidité suivie de poussées fréquentes ;
  - 2) Deux rechutes ou plus avec une résolution incomplète au cours de la dernière année ;
  - 3) Deux ou plusieurs IRM montrant des nouvelles lésions T2, ou des lésions rehaussées par le gadolinium, malgré le traitement ;
  - 4) Absence de réponse au traitement avec un ou plusieurs MMM pendant au moins un an.

## **2. Les objectifs thérapeutiques :**

L'objectif principal du traitement est de **ralentir la progression** de la maladie et d'**empêcher la survenue** ou l'**accumulation de l'invalidité**. Cependant, l'effet thérapeutique immédiat des médicaments actuels est en fait centré sur la **diminution du nombre de poussées cliniques** et sur la **réduction de l'activité radiologique à l'IRM**, ces dernières sont liées à une inflammation focale. L'accumulation du handicap suit un processus en deux étapes :

- **La première phase** est très dépendante de l'inflammation focale en raison de la déficience de l'immunité périphérique adaptative, prédominante dans la phase

initiale de la maladie, et conduit à la phase récurrente-rémittente au cours de laquelle une propagation épi topique précoce se produit et sous-tend les premiers évènements pathogènes. Cette tendance se décline avec le temps en raison d'autres mécanismes pathogènes, principalement liés à l'immunité innée, et conduit à la deuxième phase. Ce stade est caractérisé par la survenue de poussées cliniques et de lésions nouvelles rehaussées par le gadolinium en IRM, due à des lésions inflammatoires démyélinisantes focales au stade précoce de la maladie.

- **La deuxième phase** de la maladie ne dépend pas de l'inflammation focale, mais plutôt de l'inflammation compartimentée à l'intérieur du SNC avec des follicules lymphoïdes dans les méninges. Ce stade est caractérisé par une aggravation progressive et durable de la maladie. La capacité fonctionnelle par les mécanismes de dégénérescence axonale et d'atrophie cérébrale, bien que probablement présente depuis le début, est plus évidente dans les derniers stades de la maladie ou dans la phase dite progressive secondaire.

### **3. Concepts liés au traitement :**

Des algorithmes de traitement, dans beaucoup de pays, notamment l'Algérie, ont été guidés par un certain nombre de concepts :

- a. Un traitement précoce et efficace ;**
- b. L'existence d'une fenêtre d'opportunité thérapeutique ;**

#### **Fenêtre thérapeutique :**

C'est une période dans les premiers stades de la phase inflammatoires de la SEP au cours de laquelle une intervention thérapeutique peut influencer de manière significative l'évolution de la maladie. C'est donc une période variable et parfois brève dans laquelle le traitement doit être optimisé.

- c. Optimisation précoce du traitement pendant la fenêtre thérapeutique ;** associant la nécessité d'un traitement précoce et celle d'un traitement efficace.
- d. L'existence de différents phénotypes cliniques et radiologiques ;**

La définition précoce du phénotype clinique revêt une extrême importance.

La suggestion d'un impact différentiel des phénotypes sur l'invalidité de longue durée peut justifier, dans la mesure du possible, une gestion thérapeutique individualisée de phénotypes différents et spécifiques.

- e. **Des décisions de traitement basées sur différents niveaux d'activité inflammatoire et / ou des phénotypes cliniques spécifiques, dans la mesure du possible, en privilégiant toujours le meilleur rapport efficacité / risque.**

Compte tenu des profils d'efficacité et de risque différents pour les médicaments actuellement disponibles, le choix du traitement doit être soigneusement évalué et fondé sur une évaluation individuelle bénéfice/risque pour le patient, l'efficacité du médicament devant être adaptée à la gravité du phénotype et ainsi justifier ou compenser les risques.

**Stratégies d'escalade et d'induction :**

La justification d'une approche thérapeutique progressive consiste à initier le traitement **le plus tôt possible** en utilisant le MMM **le plus sûr** mais aussi **le plus efficace**, choisi en fonction du **degré d'activité inflammatoire**. Cette stratégie est plus souvent **appliquée aux phénotypes cliniques légers ou modérés**, et une surveillance étroite de l'activité clinique de l'IRM est recommandée.

En pratique, lorsqu'un médicament **contrôle efficacement** l'activité de la maladie, mais **n'est pas toléré**, on peut le changer par un produit dans la même ligne d'efficacité.

Lorsque le médicament est inefficace ou partiellement efficace, on peut envisager la stratégie de **l'escalade thérapeutique**, on passera alors, à un médicament de deuxième ligne, ce qui augmente l'efficacité du traitement (mais augmente également le profil de risque en conséquence).

A l'inverse dans le cas d'une SEP très agressive, une stratégie inverse est considérée, dite de **l'induction** suivie par une thérapie d'entretien. Des médicaments très puissants sont utilisés plus tôt dans ce type d'approche, posant des problèmes de sécurité plus importants en ce qui concerne l'auto-immunité et les complications infectieuses que les autres médicaments.

**4. SEP et grossesse :**

Les neurologues doivent informer les femmes en âge de procréer que les médicaments de la SEP sont contre-indiqués pendant la grossesse, arrêter un traitement en cas d'exposition involontaire pendant une grossesse ou ne pas initier de nouveaux traitements, sauf si les risques liés à la reprise de l'activité de la maladie pendant la grossesse sont supérieurs à ceux liés au traitement lui-même. Lorsque l'utilisation d'un médicament est jugée nécessaire, l'acétate de

glatiramère doit être préféré aux produits de première ligne. En cas de SEP rémittente-récurrente très active, le Natalizumab reste à envisager.

#### **5. Choix du traitement en fonction du phénotype de la SEP :**

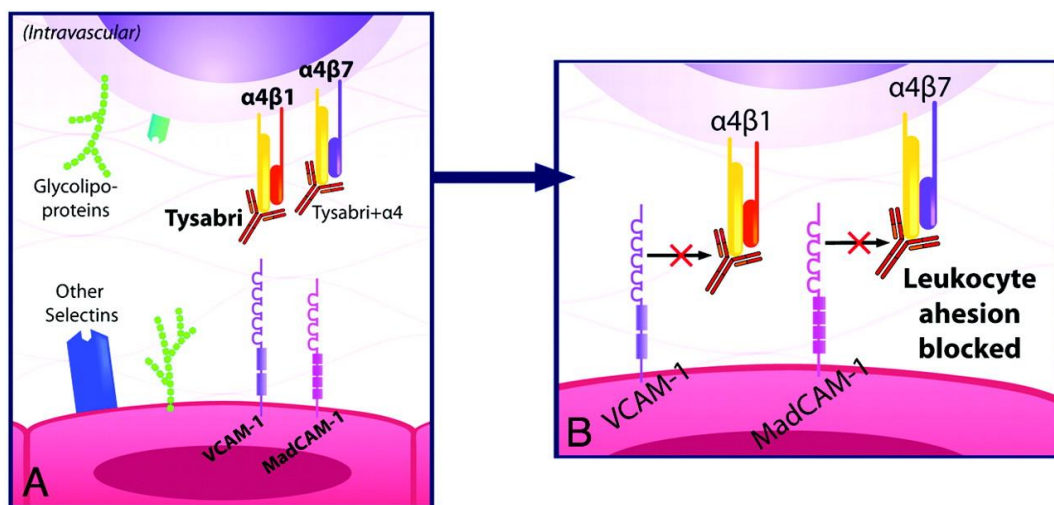
A l'issu de cette journée scientifique, les neurologues nous proposent le schéma thérapeutique suivant (fig7), qui représente les choix initiaux les plus appropriés en fonction des différents phénotypes de SEP. En cas d'intolérance, de mauvaise observance et/ou d'effets indésirables graves, les médicaments pourraient être changés au sein des mêmes groupes. En cas d'échec thérapeutique, une réévaluation s'impose en fonction du phénotype et du degré d'activité de la maladie, et un passage à des médicaments plus efficaces est à envisager (escalade thérapeutique). Par contre, en cas d'utilisation en première intention d'un médicament hautement actif (induction) ayant permis une bonne réponse et une stabilisation satisfaisante pendant plusieurs années, il serait acceptable de discuter le passage à un médicament moins efficace mais mieux toléré et avec moins d'effets indésirables. (2)





le système nerveux central. Leur effet diminue la fréquence annuelle des poussées d'environ 60 % et réduit le nombre de nouvelles lésions actives détectées à l'IRM.

L'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  est exprimé à la surface des lymphocytes et des monocytes. Elle se lie à son ligand VCAM-1 exprimé à la surface des cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique pour assurer la migration des cellules dans le parenchyme cérébral. Le blocage de l'interaction intégrine  $\alpha 4\beta 1$ / VCAM-1 entraîne une inhibition de la migration des lymphocytes au sein du système nerveux central et par conséquent une élévation du taux de leucocytes dans le sang périphérique et une réduction dans le liquide céphalo-rachidien. (31)



**Figure n°9:** Mécanisme d'action du Natalizumab

#### 4. Pharmacodynamie :

Le traitement par TYSABRI® (Natalizumab) a entraîné une augmentation des leucocytes circulants et des lymphocytes totaux qui s'est maintenue pendant tout le traitement. En effet, le Natalizumab peut inhiber l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales et réduire la migration de ces cellules du compartiment vasculaire vers les tissus enflammés. Ces augmentations n'étaient pas cliniquement significatives, et, une fois le traitement interrompu, la numération leucocytaire et lymphocytaire est revenue aux valeurs de départ. Etant donné le mode d'action du natalizumab et l'absence d' $\alpha 4$  à la surface de ces cellules, il n'y a pas eu de changement dans le nombre des neutrophiles circulants. (25)

Le Natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il se fixe sur la sous-unité  $\alpha 4$  des intégrines humaines, fortement exprimée à la surface de tous les leucocytes, à l'exception des neutrophiles.

Plus spécifiquement, le Natalizumab se lie à l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  en bloquant l'interaction de cette molécule avec son récepteur, la molécule VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) et les ligands ostéopontine, ainsi qu'un variant d'épissage de la fibronectine, le CS-1 (connecting segment-1). Le natalizumab bloque l'interaction de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  avec la molécule MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la transmigration des leucocytes mononucléés à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires.

Un autre mécanisme d'action du Natalizumab pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques en inhibant les interactions des leucocytes exprimant la sous-unité  $\alpha 4$  avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses.

Par conséquent, le Natalizumab pourrait agir en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires.

Il semble que, dans la SEP, les lésions apparaissent lorsque les lymphocytes T activés traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette migration leucocytaire implique l'interaction entre les molécules d'adhésion présentes sur les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales de la paroi vasculaire. L'interaction entre l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  et ses cibles est une composante importante de l'inflammation pathologique cérébrale, qui diminue avec l'inhibition de ces interactions. Dans les conditions normales, la VCAM-1 n'est pas exprimée dans le parenchyme cérébral mais, en présence de cytokines pro-inflammatoires, cette expression est stimulée sur les cellules endothéliales et probablement les cellules gliales proches des sites inflammatoires.

Dans le contexte de l'inflammation du système nerveux central (SNC) associée à la SEP, c'est l'interaction de l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  avec les VCAM-1, CS-1 et ostéopontine qui sert de médiateur à l'adhésion ferme et la transmigration des leucocytes dans le parenchyme cérébral, pouvant perpétuer la cascade inflammatoire dans le tissu du SNC. Le blocage des interactions moléculaires entre l' $\alpha 4\beta 1$  et ses cibles diminue l'activité inflammatoire cérébrale chez le sujet atteint de SEP et inhibe le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires, diminuant la formation ou l'extension des lésions de SEP. (32)

## **5. Pharmacocinétique :**

On a déterminé les propriétés pharmacocinétiques du Natalizumab après l'administration d'une dose unique de 300 mg de TYSABRI à des sujets sains. On trouvera



les valeurs semblables que l'on a observées chez des patients atteints de SEP après une dose unique et après six mois de traitement en monothérapie. On a noté une certaine accumulation au cours d'un traitement de six mois. (25)

Après administration intraveineuse répétée d'une dose de 300 mg de Natalizumab chez des patients souffrant de SEP, les concentrations sériques maximales moyennes ont été de  $110 \pm 52$  µg/ml. Les concentrations minimales moyennes à l'équilibre au cours de la période de traitement étaient comprises entre 23 µg/ml et 29 µg/ml. Le délai prévu pour atteindre l'équilibre était d'environ 36 semaines.

Une analyse de pharmacocinétique de population a été effectuée sur des groupes de plus de 1 100 patients souffrant de SEP recevant des doses comprises entre 3 et 6 mg/kg de Natalizumab. Parmi ces patients, 581 ont reçu une dose fixe de 300 mg en monothérapie. La clairance moyenne  $\pm$  ET à l'équilibre était de  $13,1 \pm 5,0$  ml/h, avec une demi-vie moyenne  $\pm$  ET de  $16 \pm 4$  jours. L'analyse a exploré les effets de covariables sélectionnées sur les paramètres pharmacocinétiques, notamment le poids, l'âge, le sexe, la fonction hépatique et rénale ainsi que la présence d'anticorps anti-Natalizumab. Seuls le **poids** et la présence d'**anticorps anti- Natalizumab** ont modifié l'élimination du Natalizumab :

- L'effet du **poids** n'a pas été totalement proportionnel, puisqu'une variation de 43 % du poids a conduit à une variation de 31 % à 34 % de la clairance. Cette modification de la clairance n'a pas été cliniquement significative.
- La présence d'**anticorps anti-Natalizumab** persistants a approximativement triplé la clairance du Natalizumab, ce qui est cohérent avec la diminution des concentrations sériques de Natalizumab observée chez les patients porteurs de ce type d'anticorps.

Les paramètres pharmacocinétiques du Natalizumab n'ont pas été étudiés chez l'enfant et chez l'insuffisant rénal ou hépatique.

L'effet des échanges plasmatiques sur la clairance et les paramètres pharmacodynamiques du Natalizumab a été évalué lors d'une étude chez 12 patients atteints de SEP. L'élimination du Natalizumab après 3 échanges plasmatiques (sur une période de 5 à 8 jours) est estimée à environ 70-80 %. Ceci est à comparer au taux d'environ 40 % mesuré lors d'études antérieures dans lesquelles les dosages avaient été effectués après arrêt du Natalizumab, sur une période d'observation identique. L'impact des échanges plasmatiques sur la reprise de la migration lymphocytaire et par conséquent leur utilité clinique ne sont pas connus. (32)

## **6. Conditions préalables à l'instauration du traitement:**

### **a. Le Natalizumab est uniquement indiqué chez les patients suivants :**

- **Chez les patients présentant une forme très active de la maladie et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta :**  
Les patients doivent avoir présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous interféron bêta depuis au moins un an à la posologie recommandée dans l'AMM de ces produits et doivent présenter au moins 9 lésions hyper-intenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée après injection de gadolinium.

**Ou**

- **Chez les patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année,** associées à une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure.
- b. Il doit être prescrit en monothérapie,** Il est réservé à l'usage hospitalier et doit être instauré et surveillé par des médecins spécialisés en neurologie, dans des centres bénéficiant d'un **accès rapide à l'IRM** ; et possédant le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité.
- c. Il est contre-indiqué chez :** les enfants et les adolescents, femme enceinte ou allaitante, les cancers en évolution à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires et les patients à risque accru d'infections opportunistes, y compris patients immunodéprimés en cas de suspicion de LEMP.
- d. Avant l'instauration du traitement, le prescripteur doit :**
- **Informer son patient** des risques liés à l'utilisation du médicament;
  - Evaluer individuellement le bénéfice du traitement au regard des risques;
  - Demander de réaliser obligatoirement une IRM préalablement à l'instauration du traitement (sauf si l'IRM a été réalisée dans les 3 mois précédents) afin de pouvoir comparer les clichés en cas de suspicion de LEMP ;
  - Vérifier l'absence d'immunodépression de son patient en prescrivant un bilan biologique systématique et l'absence de tuberculose latente ou évolutive par une IDR à la tuberculine et une radiographie du thorax.

- Demander d'effectuer un bilan biologique pré-thérapeutique :
  - FNS,
  - Numération des lymphocytes T CD4 et CD8,
  - Dosages pondéral des classes d'immunoglobulines,
  - Sérologie VIH,
  - Un bilan hépatique.
- Informer les patients de l'importance de ne pas interrompre le traitement de façon prolongée, particulièrement lors des premiers mois de traitement, en raison du risque de survenue de réactions d'hypersensibilité plus important après réintroduction du Natalizumab chez les patients après une exposition initiale courte (une ou deux perfusions) suivie d'une période prolongée sans traitement (trois mois ou plus).
- En cas d'utilisation antérieure d'un autre traitement immunosuppresseur, le Natalizumab ne pourra être instauré qu'après une fenêtre thérapeutique de 6 mois et après s'être assuré que le bilan biologique est normalisé.

**e. En raison du risque d'infections opportunistes, le Natalizumab est contre-indiqué:**

- En association avec l'interféron bêta et l'acétate de glatiramère;
- Chez les patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs, par exemple mitoxantrone ou cyclophosphamide).

**En revanche, le traitement des poussées par des corticoïdes sur une courte durée n'entraîne pas d'augmentation du taux d'infections et peut donc être associé au Natalizumab. (29)**

**7. L'efficacité du Natalizumab:**

Deux études ont évalué l'efficacité du Natalizumab dans la SEP RR, dont **une en monothérapie :**

- L'étude « AFFIRM » comparative, randomisée versus placebo, menée sur 2 ans **chez l'adulte uniquement** a inclus : 942 patients d'âge médian 36 ans dont 627 patients traités par Natalizumab et 315 par placebo et dont la maladie

évaluait en moyenne depuis 5 ans. 70 % des patients étaient des femmes, environ 60 % d'entre eux avaient eu une poussée dans l'année précédente et 40% deux poussées ou plus.

À l'issue des 2 ans, il a été observé une :

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

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

À l'issue des 2 ans, les résultats ont montré une :

- diminution de 24 % du risque de progression du handicap (EDSS);
- réduction de 55 % du taux annualisé des poussées;
- diminution de 83 % du nombre des lésions T2 hyper intenses;
- réduction de 89 % du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium. (29)

La tolérance générale aux perfusions de Natalizumab est bonne, néanmoins des réactions d'hypersensibilité sont observées chez 4 % des patients suite à la présence des anticorps anti-Natalizumab. Ils sont à l'origine d'une diminution de son efficacité. Leur persistance après 6 semaines conduit à l'arrêt du Natalizumab. Des céphalées, des vertiges et des nausées peuvent survenir également. (33)

## **8. Risques liés à l'administration et effets indésirables :**

L'analyse des données de sécurité au cours des études cliniques a mis en évidence :

### **a. Principalement un risque d'infections opportunistes :**

Ont été observés dans les essais cliniques :

- 3 cas de **leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP)**, dus à la réactivation du virus JC,
  - 2 cas, dont un fatal chez des patients atteints de SEP traités par interféron bêta et Natalizumab pendant plus de 2 ans,

- 1 cas fatal observé chez un patient atteint de maladie de Crohn et lymphopénique, traité antérieurement et de façon prolongée par des immunosuppresseurs.

Bien que ces cas soient survenus chez des patients immunodéprimés ou sous traitement immunomodulateur associé, il est possible que le risque de LEMP soit associé au Natalizumab seul. (29)

➤ **La LEMP :**

La Leucoencéphalite Multifocale Progressive est une encéphalopathie d'évolution subaigüe et évolutive touchant le système nerveux central (SNC) souvent fatale dans les 6 mois suivant le diagnostic. Elle affecte la substance blanche sous-corticale lésée par **une infection opportuniste liée à la réactivation du virus JC.**

On ne connaît pas les facteurs déclenchant la réplication du virus JC, mais celle-ci pourrait être due à la conjonction de différents facteurs : insuffisance du système immunitaire cellulaire secondaire à une infection à VIH, une immunosuppression systémique, l'utilisation d'agents anticancéreux ou dans certains cas de cancers.

La réplication du virus JC dans le cerveau provoque la destruction massive de la myéline. Des lésions microscopiques apparaissent dans la substance blanche sous-corticale, puis s'étendent et peuvent fusionner, pour donner des images caractéristiques à l'IRM.

Les premiers symptômes sont presque toujours des troubles visuels, moteurs et cognitifs, souvent accompagnés d'une cécité rétrochiasmatique, d'une faiblesse marquée comme une hémiparésie et des troubles du comportement. Les autres manifestations incluent des déficits sensoriels, des vertiges et des convulsions. Ces symptômes ainsi que leur évolution, peuvent contribuer à différencier l'apparition d'une LEMP des symptômes typiques d'une poussée de SEP **mais ils ne sont pas toujours distinctifs.** (29)

**En conséquence, les patients doivent être surveillés régulièrement afin de détecter l'apparition ou l'aggravation de symptômes ou de signes neurologiques pouvant évoquer une LEMP.**

- **D'autres infections opportunistes ont été identifiées :**

- chez les patients atteints de SEP : en particulier un cas **d'infection à CMV** avec cytolysé hépatique après 2 mois de traitement par Natalizumab en association à l'interféron bêta, un cas de **diarrhée à *Cryptosporidium*** après 19 mois de traitement; dans les études cliniques, la survenue d'infections herpétiques (virus Varicelle-

Zona, virus Herpès-Simplex) a été un peu plus fréquente chez les patients traités par Natalizumab que chez les patients sous placebo. Après commercialisation, des cas graves d'infection herpétique ont été rapportés, dont **un cas fatal d'encéphalite herpétique** après une dose unique de Natalizumab (chez un patient traité pendant 3 ans par de fortes doses de Mitoxantrone, arrêtée 3 mois avant l'instauration du Natalizumab et ayant reçu plusieurs cures de corticoïdes dont la dernière instaurée environ 10 jours avant la prise de Natalizumab).

- chez les patients atteints de Crohn notamment : un cas **d'aspergillose broncho-pulmonaire fatale** lors d'une hospitalisation de longue durée chez un patient ayant reçu 7 doses de Natalizumab associé à des fortes doses de corticoïdes et des AINS, un cas d'infection **colite à CMV** survenue 3 mois après la 2ème dose de Natalizumab en association à la Mesalazine et l'Azathioprine, un cas de **pneumonie à *Pneumocystis Carinii*** après 3 ans de traitement par Natalizumab en monothérapie, un cas de **pneumonie varicelleuse** après 5 mois de traitement et contact avec un enfant infecté par la varicelle, un cas de **pneumonie à *Mycobacterium Avium*** après 5 mois de traitement par Natalizumab associé à une corticothérapie à forte dose pendant 4 mois.

- Enfin dans ce contexte, le risque de réactivation de tuberculose est à craindre.

#### **b. La survenue de réactions allergiques**

Des réactions allergiques (4%) ont été observées le plus souvent dès la 2ème perfusion, en cours de perfusion ou dans l'heure qui suit : éruption et démangeaisons (urticaires), œdème du visage, des lèvres ou de la langue, difficultés respiratoires. Des bronchospasmes, des chocs cardiovasculaires ont aussi été rapportés. Les réactions allergiques nécessitent l'arrêt définitif du traitement. Ce risque doit être envisagé à chaque perfusion.

Les patients ayant reçu le Natalizumab pendant une période initiale courte (1 ou 2 perfusions) suivie d'une période prolongée (3 mois ou plus) sans traitement sont plus à risque de présenter des réactions allergiques dès reprise du traitement, **il conviendra de détecter la présence d'anticorps chez ces patients. (29)**

**c. L'apparition d'anticorps anti-Natalizumab**, persistants (confirmés par 2 dosages positifs à 6 semaines d'intervalle) chez environ 6% des patients, peut expliquer :

- l'augmentation des réactions allergiques graves et des réactions liées à la perfusion (frissons, nausées, bouffées vasomotrices, sensations vertigineuses);

- la diminution de l'efficacité du Natalizumab.

## **9. Administration et surveillance du traitement :**

### **a. Administration :**

Il est administré en perfusion IV lente sur **une heure** à la dose de **300 mg**, une fois toutes les **04 semaines**, dans un établissement possédant le matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions allergiques immédiates.

### **b. Surveillance :**

- La surveillance est indispensable pendant **toute la durée** de la perfusion. De plus, les patients doivent rester en observation **1H après** la fin de cette dernière, afin de surveiller l'apparition de réactions d'hypersensibilités (4 %) ou de réactions anaphylactiques (<1 %).

- **La surveillance au long cours :**

Permet de :

- **Revoir et d'examiner son patient régulièrement tous les mois avant chaque perfusion** afin d'évaluer l'efficacité du traitement, de dépister les éventuels effets indésirables, les signes d'infections et tout signe d'aggravation de la SEP pouvant faire évoquer une LEMP.
- **En cas de suspicion de LEMP :**
  - Suspendre le traitement tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu ;
  - Pratiquer une IRM en cas de suspicion de LEMP (à comparer avec l'IRM réalisée avant traitement);
  - Réaliser une ponction lombaire (PL) en cas de suspicion de LEMP avec analyse du LCR par PCR pour rechercher le virus JC. La recherche d'autres virus responsables d'encéphalites tels Epstein Barr Virus, Cytomégalovirus, Varicelle-Zona Virus est également conseillée;
  - En cas de résultat négatif et persistance de signes cliniques évocateurs, une seconde IRM et une PL pourront être réalisées dans les 2 mois (voire 15 jours à 3 semaines plus tard dans certains cas);
  - Envisager une biopsie cérébrale après 2 PCR sur LCR négatives et persistance des signes cliniques.

- **Doser les anticorps anti-Natalizumab:**
  - La positivité est à confirmer 6 semaines plus tard, en cas de réactions liées à la perfusion et d'inefficacité du traitement au-delà de 6 mois, ou de reprise du Natalizumab après une période prolongée sans traitement.
  - Si le dosage est pratiqué en raison d'une suspicion d'inefficacité du Natalizumab, ce dernier pourra cependant être administré dans l'attente du second test de confirmation à 6 semaines. (29)
- **Réaliser un bilan hépatique :** si besoin, en particulier en cas de survenue de signes évoquant une atteinte hépatique (ictère, douleurs abdominales...) ou chez les patients porteurs d'hépatopathie sous-jacente.

### **10. Arrêt du traitement :**

#### **a. Le traitement doit être arrêté impérativement et définitivement en cas :**

- d'infections opportunistes, notamment de LEMP;
- de réactions allergiques ;
- d'anticorps anti-Natalizumab persistants (résultat positif confirmé par un second test effectué 6 semaines plus tard) ;
- de cancers en évolution à l'exception des cancers baso-cellulaires ;
- d'atteinte hépatique significative : activité sérique des transaminases supérieures à 5 fois la normale (Grade III de la classification OMS-Who Toxicity Criteria) associée ou non à une augmentation de la bilirubinémie et/ou à des signes cliniques évocateurs d'atteinte hépatique.

#### **b. Il est recommandé de suspendre le traitement en cas :**

- de grossesse débutant sous Natalizumab, d'allaitement (le Natalizumab est excrété dans le lait maternel) ;
- de toutes infections tant que le diagnostic d'infection opportuniste n'est pas exclu;
- d'apparition de nouveaux symptômes neurologiques, tant que le diagnostic de LEMP n'a pas été exclu ;
- d'aggravation de symptômes neurologiques pouvant évoquer une LEMP ;
- de suspicion de lymphome.

**En l'absence de bénéfice thérapeutique après 6 mois d'utilisation, la poursuite du traitement doit être réévaluée par le neurologue.**



À ce jour, il n'y a pas de données d'efficacité après ré-administration du produit après suspension prolongée. (29)

### **11. Enregistrement et coût du traitement en Algérie :**

L'enregistrement **initial** du Natalizumab (TYSABRI®) en Algérie date du 06 décembre 2009.

Son enregistrement **final** date du 19 janvier 2016.

Il est enregistré en Algérie sous le n° 375/15G091/09/16.

Le prix unitaire du flacon de Natalizumab (TYSABRI®) solution pour perfusion à 300 mg/15 ml en Algérie est de 243 936,00 D.A, ceci implique un coût annuel par patient (une séance (01fl)/04 semaines/an= 13 flacons/an) de 3 171 168,00 D.A. Ces dépenses sont prises en charge par l'état.

# PARTIE PRATIQUE

## ❖ **Prise en charge de la sclérose en plaques au niveau du service de neurologie du CHU de Blida :**

### **I. Témoignage d'une patiente atteinte de sclérose en plaques :**

Nous vous proposons d'étudier la situation clinique d'une patiente atteinte de sclérose en plaques.

L'objectif de ce travail est de montrer la prise en charge de cette pathologie en Algérie et le rôle du pharmacien auprès d'une personne atteinte de cette maladie dégénérative ainsi que l'effet du Natalizumab.

Cette partie contient le témoignage d'une patiente, son point de vue et un résumé des comptes rendus de son suivi depuis les premiers signes à ce jour, passant par le diagnostic et la prise en charge de son cas. Malgré tout, la patiente ne se plaint pas de douleurs, ni de difficultés physiques quotidiennes et garde le sourire et l'espoir de vivre.

#### **1. Profil de la patiente :**

Madame ABID Meriem est une patiente âgée de 33 ans, atteinte de sclérose en plaques depuis l'âge de 25ans. La patiente est une pharmacienne de santé publique, mariée, maman de deux filles (07 ans et 12 mois) qui vie au domicile conjugale avec la belle famille.

Elle assure toujours tous ses actes de la vie quotidienne. Pour certaines tâches difficiles, au moment des poussés ou de fatigue importante, elle est aidée par le marie ou la belle famille.

Elle continue à exercer sa profession quotidiennement, malgré qu'elle prenne deux bus pour parcourir une distance d'environ 25 Km pour arrivée à son lieu de travail.

#### **2. Histoire de la maladie :**

Il s'agit d'une SEP rémittente récurrente dont les premiers symptômes remontent à 2010, la patiente se plaignait d'une diplopie et vertige à début brutal.

- Janvier 2010, étudiante en 4<sup>ème</sup> année de pharmacie : suite au décès du père, un traumatisme psychique a déclenché le 1<sup>er</sup> épisode, exprimé par diplopie, vertige et fatigue. Rétablissement dans une semaine sans traitement, sans diagnostic de certitude.
- Pendant les 3 ans et demi qui suivent le 1<sup>er</sup> épisode, la patiente souffre de fourmillements et de fatigue de temps en temps.

- Le 2<sup>ème</sup> épisode s'est déclenché, 10 jours après son 1<sup>er</sup> accouchement en date du 23/10/2013. Exprimé par des crises agressives, fourmillements, arrêt de la marche, vertiges et trouble de l'équilibre. Le 1<sup>er</sup> spécialiste consulté était un ORL qui a prescrit un traitement de vertige.
- Persistance des symptômes, elle a été orientée au service de neurologie par un collègue, ou ils ont demandé un SCANNER puis une IRM. Le résultat : **plaques de démyélinisation.... Diagnostic de la SEP.**
- Admission avec garde malade le 30 avril 2014 au service de neurologie du CHU de Blida avec un bilan biologique correcte, mise sous Solumédrol® inj 1g/j pendant 5j avec Ranitidine, Kaligon® sirop, sans rétablissement complet, sortie après 11 jours.
- Une semaine après la sortie, elle a été convoquée par le médecin, une ponction lombaire a été réalisée: présence d'auto anticorps : confirmation que c'est bien **la sclérose en plaque.**
- Présentée au Dr. Draï, après un interrogatoire, il m'a précisé que c'est la forme « rémittente- récurrente » et il m'a conseillée un nouveau traitement le Natalizumab.
- Sérologie VJC --- résultats négatif.
- Juin 2014 : 1<sup>ère</sup> cure en perfusion de Natalizumab au service de neurologie du CHU de Blida qui s'est bien déroulée, sans réactions allergique, ni effets indésirables. Bien entouré de médecins et d'infirmières, qui m'on beaucoup aidé à passer cette lourde journée. Rétablissement rapide après la cure et pas d'effets secondaire.
- Juillet 2014 : reprise du travail avec un bon état général.
- Cure de Natalizumab chaque quatre semaines.
- Après 6 mois (environ en mois de décembre 2014) : contrôle sérologique pris en charge par le laboratoire fabriquant du médicament, résultat : sérologie VJC positif--- arrêt immédiat du traitement.
- Après 3 mois (avril 2015) : ponction lombaire et IRM à la recherche de la LEMP : LCR claire et absence de LEMP à l'IRM.
- Mai 2015 : reprise des cures toutes les 6 semaines par défaut d'autres traitements en Algérie, avec IRM de contrôle au moment de poussée.
- Absence de poussées durant toute la période de traitement au Natalizumab.
- IRM de contrôle pratiquée régulièrement. Résultats : absence de signes de LEMP et parfois diminution des plaques.

- Une grossesse désirée en 2017 : arrêt du traitement dès que le test de grossesse positif. Malheureusement, 03 grossesses successives ont aboutit à des avortements dont le dernier est à cause d'aberrations chromosomique en février 2019.
- Grossesse en avril 2019 : avec une poussée en mois de juillet traité au Solumedrol® 1g/j pendant 3j, rétablissement rapide, accouchement par césarienne en date du 01 janvier 2020.
- Après césarienne et antibiothérapie de 10 jours, reprise du traitement par Natalizumab le 12 janvier 2020 sans problèmes, ni réaction allergique.
- 8 cures à ce jour, pas de poussées, un peu de fatigue de temps en temps.

## **II. Interviews :**

Nous avons eu l'occasion d'avoir un entretien avec une patiente qui est l'une des rédactrices de ce travail, patiente atteinte de SEP forme rémittente-récurrente, patiente à un stade précoce.

L'interview permet de voir son point de vue concernant les multiples facettes de la maladie. Les questions concernent un large éventail de thèmes comme: son ressenti face à l'annonce du diagnostic, sa vision de l'avenir ou encore les difficultés qu'elle a rencontrée depuis l'instant où elle a su qu'elle avait la SEP...

- **Quand est ce que vous avez été diagnostiqué ?**

Un moment après mon 1<sup>er</sup> accouchement par césarienne avec une anesthésie péridurale. Quelques jours après, j'ai remarqué que je n'arrivais pas à reprendre quelques mouvements comme avant, surtout la marche, et puis installation de nouveaux symptômes : nausées, fourmillements, vomissements, vertiges, hypotension. Après avoir été consulté par quelques médecins spécialistes sans amélioration de mon état, un collègue infirmier expérimenté m'avait orienté au service de neurologie du CHU de Blida. Et là, après avoir fait une IRM et un tas d'examens cliniques et biologiques, on m'a diagnostiqué atteinte de SEP.

- **Vous étiez effondré lors du diagnostic ?**

Oui, je n'arrivais pas à accepter cette maladie au début.

- **Comment vous a-t-on appris la nouvelle ?**

C'était le choc de ma vie.

- **Est-ce que vous aviez déjà entendu parler de la SEP à cette époque ?**

Oui, mais une idée générale comme maladie auto-immune, en ignorant beaucoup de détails.

- **Qu'est ce que vous ressentez par rapport à ces symptômes ?**

C'était dur et difficile à vivre à mon jeune âge et surtout juste après mon 1<sup>er</sup> accouchement, chose qui a aggravé la détérioration de mon état psychique car je ne pouvais même pas prendre soin de mon bébé.

- **Est-ce que vous connaissiez des patients atteints ?**

Avant non, je les ai connus au service de neurologie où je me traite.

- **Est-ce que vous avez continué à travailler après l'annonce du diagnostic ?**

Oui, bien sûr.

- **Comment ont-ils accepté la maladie ?**

Au travail, j'ai eu un soutien de la part des collègues. Ils étaient contents de me voir reprendre le travail après le long chemin de diagnostic, traitement et rééducation.

- **Comment se passait vos relations avec votre marie ?**

Très normalement possible parce qu'il est compréhensif et croyant.

- **Est-ce que vous bénéficiiez d'une aide médicalisée à l'époque ?**

Je n'ai bénéficié que de 02 séances de rééducation. Je l'ai moi-même arrêté car je faisais de l'activité physique quotidiennement, surtout la marche.

- **Est ce que le personnel soignant (médical et paramédical) s'est bien occupé de vous ?**

Oui, ils étaient à la hauteur.

- **Est-ce que vous vous êtes tournés vers des traitements homéopathiques ?**

Oui, je suis passée par cette étape.

- **comment vous sentez-vous moralement ?**

Ça va. Tant que je marche, je prends soin de moi même et de ma famille, et je travaille, je remercie mon dieu pour le courage qu'il m'a donné.

- **Quel sont les symptômes qui vous dérangent le plus ?**

Diplopie, difficulté à marcher.

- **On dit souvent que la fatigue est l'un des symptômes les plus dérangeants ?**

Oui, surtout pour une maman qui travaille.

- **Est ce que vous êtes passé par des épisodes de dépression ?**

Oui, heureusement que j'étais bien entourée.

- **Comment envisagez-vous l'avenir ?**

Je vie du jour au lendemain. Parfois, j'envisage des rêves, des projets pour l'avenir comme tout être humain normal et sain.

- **Est-ce qu'on vous a proposé un traitement expérimental ?**

Non.

- **Avez-vous un membre de la famille atteint de SEP ?**

Non.

- **Le diagnostic a-t-il changé quelques choses dans votre vie ?**

Oui et non

Non, je vie ma vie et je travaille.

Oui, parce qu'au fond de moi, je ne m'arrête pas à penser à ma maladie et à mon traitement.

- **Les patients hésitent souvent à annoncer leur maladie à leur employeur par crainte de licenciement, de déclassement...**

Non, je n'ai jamais eu de problèmes au travail.

- **Vous nous en avez déjà un peu parlé avant, avez-vous remarqué des changements dans votre famille ?**

Non.

- **Fréquentez-vous/avez-vous fréquenté les associations de patients atteints de SEP?**

Non.

- **Comment se déroule votre séance de cure de Natalizumab?**

Toutes les 6 semaines, je fais une formule numération sanguine (FNS) au niveau de l'établissement où je travaille. Si c'est correct, je me déplace au service de neurologie du CHU de Blida. Je passe en premier lieu par une consultation chez le maître assistant en neurologie présent, après tout un interrogatoire et si tout va bien, il me fait l'admission à l'hôpital du jour pour que je reçoive ma cure de Natalizumab en perfusion IV, qui dure environ une heure de temps.

Ça se passe bien, les médecins et les infirmières sont accueillants et très compréhensifs, sauf que comme je suis difficile à piquer, elles souffrent pour me trouver une bonne veine, cela me fait mal un peu.

- **Quels sont les effets indésirables ressentit durant la perfusion et après ?**

La séance de perfusion se déroule bien. Mais après, je sens une fatigue terrible. D'ailleurs, c'est mon souci principal le jour de la cure.

- **Quel est le retentissement de la prise du Natalizumab sur l'amélioration de votre état ?**

Depuis le jour où j'ai commencé à prendre ce médicament, mon état de santé s'est nettement amélioré. Grâce à cette molécule, j'ai retrouvé mon autonomie, ma vie ordinaire : travaillé, élevé mes enfants....

De ce fait, mon grande inquiétude, si le médicament tombe en rupture, quel est l'alternative ?

- **De quoi avez-vous peur pour l'avenir ?**

J'ai toujours été autonome, et je n'aime pas être dépendante des autres.

- **Comment vous voyez l'avenir ?**

Lorsque je vois mes deux filles, j'essaie de vivre le plus normalement possible pour elles.

- **Est-ce que vous avez quelque chose à rajouter ?**

Tant qu'on est en vie, il y a toujours l'espoir. On ne fait que suivre un chemin déjà tracé, appelé destin...

### **III. Discussion des Interviews :**

L'annonce du diagnostic fut une expérience traumatisante pour la patiente interviewée. Au delà de la terreur instantanée provoquée par les mots «sclérose en plaques», c'est la ligne temporelle depuis cet instant qui semble s'effacer. Dès cet instant la patiente perd sa capacité de projection dans l'avenir. Comment envisager le futur quand on sait l'instabilité de son état, et qu'on prend tout à coup conscience de sa propre fragilité? La patiente exprime à un moment ou à un autre son désarmement face à l'incertitude d'un avenir si obscur qu'elle ne veut même pas l'envisager. Cette patiente est donc passée du psychisme tridimensionnel partagé par la plupart des gens : « passé - présent - avenir », à quelque chose de beaucoup plus difficile à gérer où l'avenir est remplacé par un étirement perpétuel du présent.

D'un autre côté -beaucoup plus pratique- la patiente avoue aussi un bouleversement de sa vie «de tous les jours». Notre patiente se sentait faible et différente des autres femmes lorsqu'elle voulait avoir un autre bébé parce qu'elle doit arrêter son traitement, qui dit arrêt de traitement dit possibilité de poussées et de sentir de nouveau les fourmillements, la perte d'équilibre et la diplopie. Malgré le risque, la fatigue, la responsabilité de la famille et du travail, elle a tenté de faire 3 grossesses finies par des fausses couches et la 4<sup>ème</sup> a réussie à avoir sa 2<sup>ème</sup> fille et heureusement l'accouchement s'est bien déroulé et elle a repris rapidement son traitement.



## Conclusion

La SEP est une maladie inflammatoire complexe, dont le traitement actuel repose sur la prise en charge des poussées et le ralentissement de l'évolution. Depuis les années 1990 et l'apparition des premiers immunomodulateurs, l'arsenal thérapeutique ne cesse de s'enrichir, notamment avec l'apparition des molécules administrées par voie orale.

En Algérie, les taux de prévalence et d'incidence de la SEP sont en nette augmentation avec un profil évolutif particulièrement sévère et un pourcentage élevé de formes agressives, à l'origine d'une invalidité chez les jeunes patients.

Ces formes agressives de SEP nécessitent un traitement précoce par des médicaments immuno-actifs hautement efficaces. **Très peu** de produits sont **disponibles** dans notre pays.

Cependant, les patients souffrant de SEP progressive ne bénéficient pas de traitements spécifiques. C'est pour cela que la recherche s'évertue à explorer toutes les étapes de l'évolution de la maladie: inflammation, auto-immunité,...

Il est important de traiter les différents symptômes accompagnant la maladie afin d'assurer une qualité de vie la meilleure possible.

Ce travail a été élaboré pour objectif de montrer la bonne prise en charge de la SEP en Algérie notamment au niveau du service de neurologie du CHU de Blida, sachant que ce service s'est doté d'une unité spécialement dédiée à la prise en charge de la SEP. Ce qui a permis de faire un point sur les moyens disponibles de prise en charge de la SEP en Algérie, de présenter les différents axes de traitements, et de montrer l'effet du Natalisumab sur le cas de notre patiente et une partie de sa vie avec cette maladie, sans oublier qu'elle est pharmacienne donc elle connaît les effets indésirables du médicament, ses indications et connaît très bien sa pathologie.

Il aura permis également et à travers son témoignage de montrer le courage qu'il lui a donné notre bon dieu à supporter ses douleurs, ses fourmillements, sa fatigue pour reprendre sa vie en tant que femme et pharmacienne de santé publique et en contre partie d'exprimer son souci principale qui est la disponibilité du médicament et s'il y a une alternative en cas de rupture ou de contre indications.

« Tant qu'on est en vie, il y a toujours de l'espoir »

## Résumé

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie dégénérative du système nerveux central, dont les lésions sont la conséquence de réactions auto-immunes dirigées contre la gaine de myéline.

L'objectif de notre mémoire consiste à mettre la lumière sur la prise en charge thérapeutique de la SEP en Algérie, notamment au service de neurologie du CHU de Blida.

Notre travail a aussi comme objectif de montrer que la stratégie thérapeutique actuelle, malgré son titre palliatif, permet souvent au sujet atteint de SEP, de reprendre ses activités quotidiennes et de mener une vie normale.

A cet effet, et en raison de la crise sanitaire relative au COVID-19, nous avons étudié de près, le profil d'un seul cas disponible de SEP, pris en charge au niveau du service de neurologie du CHU de Blida depuis le 30 avril 2014, c'est une patiente pharmacienne, âgée de 33 ans, atteinte de SEP forme rémittente-récurrente active et agressive depuis l'âge de 25 ans et c'est l'une des rédactrices de ce travail. Mise d'emblé sous Natalizumab sol à diluer pour perfusion IV à 300 mg comme traitement de fond. Après développement de l'effet secondaire : sérologie VJC positif, et à défaut de disponibilité d'autres médicament en Algérie, le même traitement a été maintenu, en espaçant les cures de quatre semaines à six.

Grâce aux grandes avancées de la médecine qui, sans permettre encore une guérison totale, offrent une meilleure qualité de vie et retardent l'apparition des symptômes. Le cas étudié est le meilleur exemple, grâce à l'administration du Natalizumab et la bonne prise en charge au niveau du CHU de Blida, ainsi que le soutien psychique de la part de la famille et des collègues de travail, la patiente a retrouvé la vie.

La SEP est une maladie invalidante, qui nécessite une prise en charge médicamenteuse et exploratoire de long terme, afin de soulager le patient et de lui permettre de mener une vie optimale. En Algérie, la panoplie thérapeutique reste limitée à quelques spécialités médicamenteuses, privant ainsi les patients atteints de SEP de bénéficier des rénovations incessantes que connaît le domaine.

**Mots clés :** Sclérose en plaques, Natalizumab.

## ملخص

التصلب اللويحي هو مرض تنكسي يصيب الجهاز العصبي المركزي ، والآفات الناتجة عن تفاعلات المناعة الذاتية الموجهة ضد غمد المايلين.

الهدف من أطروحتنا هو إلقاء الضوء على الإدارة العلاجية لمرض التصلب اللويحي في الجزائر ، ولا سيما في قسم الأمراض العصبية في المستشفى الجامعي بالبلدية.

يهدف عملنا أيضاً إلى إظهار أن الاستراتيجية العلاجية الحالية ، على الرغم من عنوانها الملطف ، غالباً ما تسمح للمريض المصاب بمرض التصلب اللويحي باستئناف أنشطته اليومية والعيش حياة طبيعية.

تحقيقاً لهذه الغاية، و بسبب الأزمة الصحية المتعلقة بـ COVID-19، قمنا بدراسة ملف تعريف حالة واحدة متاحة من مرض التصلب اللويحي ، متابعة على مستوى مصلحة طب الأعصاب في المستشفى الجامعي بالبلدية منذ 30 أبريل 2014، هي صيدلانية مريضة تبلغ من العمر 33 عامًا ، وتعاني من مرض التصلب اللويحي النشط والعادي المنكس منذ سن 25 وهي واحدة من مؤلفي هذا العمل. أول دواء استعملته المريضة كعلاج وقائي هو ننتليزوماب محلول التسريب الوريدي 300 مغ. بعد تطوير التأثير الجانبي: الأمصال الإيجابية لفيروس C، و نظراً لعدم توفر أدوية أخرى ذات فعالية قصوى في الجزائر ، تم الحفاظ على نفس العلاج، مع تباعد الدورات من أربعة إلى ستة أسابيع.

بفضل التقدم الكبير في الطب الذي ، دون السماح بعلاج كامل ، يوفر نوعية حياة أفضل ويؤخر ظهور الأعراض. الحالة التي تمت دراستها هي أفضل مثال.

بفضل دواء ننتليزوماب والمتابعة الطبية الجيدة على مستوى المستشفى الجامعي بالبلدية ، بالإضافة إلى الدعم النفسي من طرف الأسرة وزملاء العمل، وجدت المريضة الحياة.

يعد مرض التصلب اللويحي مرضاً منهكاً، ويتطلب إدارة دوائية واستكشافية طويلة الأمد، من أجل إراحة المريض والسماح له بأن يعيش حياة مثالية. في الجزائر ، لا تزال المجموعة العلاجية مقصورة على عدد قليل من التخصصات الدوائية ، مما يحرم المرضى الذين يعانون من مرض التصلب اللويحي من الاستفادة من التجديدات المستمرة في هذا المجال.

**الكلمات المفتاحية :** التصلب اللويحي، ننتليزوماب.

## *Glossaire :*

---

**AC** : Anticorps

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**Ag** : Antigène

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**BHE** : Barrière hémato-encéphalique

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CMH** : Complexe majeure d'histocompatibilité

**CMV** : Cytomégalovirus

**CPA** : Cellule présentatrice d'antigène

**CRP** : Protéine C réactive

**CS** : Connecting segment

**CSH** : Cellule souche hématopoïétique

**CSM** : Cellule souche mésenchymateuse

**EBV** : Epstein-Barr virus

**EDSS** : Expanded disability status scale

**FNS** : Formule numération sanguine

**HLA** : Humain Leucocyte Antigen

**IFN** : Interféron

**Ig** : Immunoglobuline

**IL** : Interleukine

**IM** : Intramusculaire

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**IV** : Intraveineux (se)

**LB** : Lymphocyte B

**LCR** : Liquide céphalorachidien

**LEMP** : Leuco-encéphalopathie multifocale progressive

**LT** : Lymphocyte T

**MadCAM** : Mucosal addressin cell adhesion molecule

**MBP** : Myéline basic protéine

**MMM** : Médicaments modifiant (modificateurs de) la maladie

**MOG** : Myéline oligodendrocyte Protein  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**PCR** : Polymerase chain réaction  
**PL** : Ponction lombaire  
**S/C** : Sous cutané  
**SEP** : Sclérose en plaques  
**SF** : Système fonctionnel  
**SI** : Système immunitaire  
**SNC** : Système nerveux centrale  
**SNP** : Système nerveux périphérique  
**TH1** : Lymphocyte T Helper 1  
**TH2** : Lymphocyte T Helper 2  
**TNF** : Tumor necrosis factor  
**T reg** : Lymphocyte T régulateur  
**VCAM** : Vascular cell adhesion molecule.  
**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine  
**VJC** : Virus John Cunningham

## *Liste des tableaux :*

---

**Tableau n°1:** Prévalence de la maladie en fonction du lien avec un parent atteint de SEP

**Tableau n°2:** Gènes associés au risque du développement de la SEP

**Tableau n°3:** Fréquence d'apparition des signes cliniques de la SEP

**Tableau n°4:** Les types des interférons-bêta

## *Liste des figures:*

---

**Figure n°1:** Physiopathologie de la SEP

**Figure n°2:** Schéma récapitulatif des mécanismes immunopathologiques de la SEP

**Figure n°3:** Les différents modes évolutifs de la SEP

**Figure n°4:** Echelle EDSS : échelle de cotation du handicap

**Figure n°5:** Mécanismes d'action de l'interféron bêta


**Figure n°6:** Mécanisme d'action de l'acétate de Glatiramer

**Figure n°7 :** Algorithme du traitement de fond de la SEP

**Figure n°8:** Structure du Natalizumab

**Figure n°9:** Mécanisme d'action du Natalizumab

## Annexe 1: Comptes rendus des IRM

 **CENTRE D'IMAGERIE MEDICALE DR LEKHAL. M**  
SCANNER MULTIRAYETTES - IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM)  
RADIOLOGIE NUMERIQUE - ECHOGRAPHIE 4D - MAMMOGRAPHIE NUMERIQUE -  
RADIOLOGIE DENTAIRE NUMERIQUE 3D - RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

**IDENTIFICATION DU PATIENT:**  
Patient (e): **ABID MEURIM**  
AGE: **27 ANS**  
Adresse(e) par le Dr: **KOU RABTHI**

**mardi 29 avril 2014**

**IRM CEREBRAL**


**Indication:**  
Faiblesse musculaire de l'épaule gauche.

**Technique de l'examen:**  
Réalisation d'une séquence axiale T1, axiale et sagittale T2 FLAIR, axiale de diffusion, axiale T2 SPIN echo, séquence T2 3D avec injection de gadolinium avec acquisition tardive.  
Examen d'un T1-HA01

**Résultats:**  
On retrouve la présence d'hypersignaux de la substance blanche péri et supra-ventriculaire frontale pariétale ainsi qu'au niveau temporal bilatéral et occipital avec également sous-cortical frontale droite et pré-talaire. Hypersignal au niveau du bras postérieur de la capsule interne droite.  
Le corps calleux également présente des hypersignaux notamment au niveau du genou et du corps et en sous-tentorial on retrouve des hypersignaux intéressant le pédoncule et du pont le tout est en rapport avec des plaques de démyélinisation.  
Après injection on retrouve un renforcement des localisations au niveau sous-cortical pariétales droites et sous-ventriculaires gauches en frontal et également frontal gauche en rapport avec des plaques actives ainsi que occipitales gauches un renforcement.  
Les structures médianes sont en place.  
Les cavités ventriculaires sont légèrement augmentées de taille.  
Atrophie corticale modérée.  
Le V4 est médian et de taille normale.

**CONCLUSION:**  
*Plaques de démyélinisation sus et sous-tentorielles avec atteinte du corps calleux avec un renforcement au niveau sus-tentorial de plaques actives entrant dans le cadre d'une maladie inflammatoire d'une vraisemblable sclérose en plaques.  
Une étude de la moelle est indiquée avec une étude biologique du LCR.*

**Cordialement**  
**Docteur TEMMAR**





## CENTRE D'IMAGERIE MEDICALE DR LEKHAL. M

SCANNER MULTIBARETTES - IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM)  
RADIOLOGIE NUMERIQUE - ECHOGRAPHIE 4D - MAMMOGRAPHIE NUMERIQUE -  
RADIOLOGIE DENTAIRE NUMERIQUE 3D - RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

samedi 19 décembre 2015

### IDENTIFICATION DU PATIENT:

Patient(e) : ABID MERIEM 27 ANS  
Adressé(e) par le Dr BOULAHBEL

R.I.M. S.T.S. J.

### IRM CEREBRALE

#### Indication :

Contrôle d'une SEP.

#### Technique de l'examen:

Réalisation d'une séquence axiale T2 FLAIR, axiale diffusion, axiale T1, 3D TOF ANGIO-MR artérielle, sagittale T2 FLAIR, axiale T2 et 3D T1 avec injection de gadolinium en phase tardive.

#### RESULTATS :

##### A l'étage sus-tentorial :

Mise en évidence de multiples zones hyperintenses T2 FLAIR de la substance blanche sous-corticale péri-ventriculaire et du corps calleux, sans aucune prise de contraste évidente à ce jour après injection de gadolinium même en phase tardive.  
Le système ventriculaire est en place, non dilaté.  
Les structures médianes ne sont pas déviées.  
Absence de collection extra parenchymateuse.  
Absence de rehaussement pathologique.

##### A l'étage sous-tentorial :

Présence de petits foyers hyperintenses du tronc cérébral, d'aspect punctiforme, sans expression en diffusion et sans rehaussement après injection de gadolinium même en phase tardive également.  
Le V4 est en place, non dilaté.  
Les amygdales cérébelleuses sont en place, au dessus du foramen occipital.  
Absence d'anomalie du vermis médian et des hémisphères cérébelleux.  
Les angles ponto-cérébelleux sont libres.  
Absence de rehaussement pathologique.

Absence d'anomalie du réseau veineux encéphalique.

#### CONCLUSION:

Aspect IRM en faveur d'une rémission d'une SEP avec de multiples lésions démyélinisantes sus et sous-tentorielles non actives à ce jour.

Cordialement  
Docteur LEKHAL





# CENTRE D'IMAGERIE MEDICALE DR LEKHAL M

SCANNER MULTIBARETTES - IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM)  
RADIOLOGIE NUMERIQUE - ECHOGRAPHIE 4D - MAMMOGRAPHIE NUMERIQUE -  
RADIOLOGIE DENTAIRE NUMERIQUE 3D - RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

## IDENTIFICATION DU PATIENT:

samedi 14 mai 2016

Patient(e) : ABID MERIEM 28 ANS  
Adressé(e) par le DR DRAI

R.K.K. / S.K.H. / T...

## COMPTE-RENDU D'EXAMEN RADIOLOGIQUE : IRM CEREBRALE

### Indication:

Antécédents de SEP ; recherche d'une LEMP.

### Technique de l'examen:

Réalisation de séquences : axiale diffusion, axiale T1, axiale et sagittale T2 FLAIR, axiale T2\*, coronale T2, 3D T1 avec injection de gadolinium.

### RESULTATS :

#### A l'étage sus-tentorial :

Multiples foyers lésionnels intra-parenchymateux confluents, siégeant au niveau de la substance blanche péri-ventriculaire et profonde, présentant une distribution radiaire, en signal intermédiaire T1, en hypersignal T2 FLAIR, sans expression sur la séquence de diffusion et sans prise de contraste.

Foyers lésionnels de même nature au niveau du corps calleux et de la substance blanche sous corticale.

Le système ventriculaire est en place et non dilaté.

Les structures médianes ne sont pas déviées.

Absence de collection extra parenchymateuse.

Absence de rehaussement pathologique.

#### A l'étage sous-tentorial :

Le V4 est médian et de taille normale.

Absence d'anomalie de signal des hémisphères cérébelleux et du tronc cérébral.

Les amygdales cérébelleuses sont en position normale.

Absence d'anomalie au niveau des citernes de la base.

Absence de rehaussement pathologique.

Bonne opacification des sinus veineux intra crâniens.

### CONCLUSION:

Examen IRM en faveur d'une leuco-encéphalopathie sus-tentoriale, d'allure inflammatoire, à type de SEP, sans signes d'activité, d'aspect stable par rapport à l'examen de décembre 2015.

Absence de signes évidents d'une LEMP.

Cordialement  
Docteur LEKHAL M



# CENTRE D'IMAGERIE MEDICALE DR LEKHAL. M

SCANNER MULTIBARETTES - IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM)  
RADIOLOGIE NUMERIQUE - ECHOGRAPHIE 4D - MAMMOGRAPHIE NUMERIQUE -  
RADIOLOGIE DENTAIRE NUMERIQUE 3D - RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

samedi 19 novembre 2016

## IDENTIFICATION DU PATIENT:

Patient(e) : ABID MERIEM 28 ANS  
Adressé(e) par le Dr TEKLAL

R.L.M. S.S.W. T--

## IRM CEREBRALE

### Indication :

Recherche d'une LEMP.

### Technique de l'examen:

Réalisation d'une séquence axiale T2 FLAIR, axiale diffusion, axiale T1, axiale T2\*, 3D TOF  
ANGIO-MR artérielle, coronale T2 et 3D T1 avec injection de gadolinium.

### RESULTATS :

#### A l'étage sus-tentorial :

Important hypersignal T2 FLAIR de la substance blanche péri-ventriculaire et  
sous-corticale, sans rehaussement après injection de gadolinium et sans expression  
en diffusion.

Absence d'anomalie du cortex parenchymateux cérébral.

Absence de collection extra parenchymateuse.

Les structures médianes ne sont pas déviées.

Absence de rehaussement pathologique.

#### A l'étage sous-tentorial :

Le V4 est en place, non dilaté.

Absence d'anomalie de signal des hémisphères cérébelleux et du tronc cérébral.

Les amygdales cérébelleuses sont en position normale.

Absence d'anomalie au niveau des citernes de la base.

Absence de rehaussement pathologique.

Perméabilité normale du réseau artériel du polygone de Willis.

Absence d'anomalie du système veineux cérébral.

### CONCLUSION :

**Multiplés lésions démyélinisantes de la substance blanche  
sous-corticale et péri-ventriculaire, sans signes d'activité et sans  
signes en faveur d'une LEMP à ce jour.**

Cordialement  
Dr LEKHAL.



## CENTRE D'IMAGERIE MEDICALE DR LEKHAL. M

SCANNER MULTIBARETTES - IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM)  
RADIOLOGIE NUMERIQUE - ECHOGRAPHIE 4D - MAMMOGRAPHIE NUMERIQUE -  
RADIOLOGIE DENTAIRE NUMERIQUE 3D - RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

mardi 11 avril 2017

### IDENTIFICATION DU PATIENT:

Patient(e) : ABID MERIEM 28 ANS  
Adressé(e) par le Dr ZERROUKI

RLM / SDR / TL

### IRM CEREBRALE

#### Indication :

Recherche de LMPE sur antécédent de SEP.

#### Technique de l'examen:

Réalisation d'une séquence axiale T2 FLAIR, axiale diffusion, sagittale T2 FLAIR, 3D T1 GADO en phase tardive, axiale T1, axiale T2\*, 3D TOF ANGIO-MR artérielle, coronale T2 et 3D T1 avec injection de gadolinium.

#### RESULTATS :

##### A l'étage sus-tentorial :

Mise en évidence de vastes lésions démyélinisantes de la substance blanche sous-corticale, péri-ventriculaire et du corps calleux, dont certaines sont actives présentant un rehaussement annulaire notamment en péri-ventriculaire, fronto-pariétal, occipital et au niveau du centre semi-ovale à droite, dont la plus volumineuse mesure 18mm de grand axe.

Absence d'effet de masse.

Le système ventriculaire est en place, non dilaté.

Absence de collection extra parenchymateuse.

Absence d'anomalie du cortex parenchymateux cérébral.

##### A l'étage sous-tentorial :

Le V4 est en place, non dilaté.

Absence d'anomalie de signal des hémisphères cérébelleux et du tronc cérébral.

Les amygdales cérébelleuses sont en position normale.

Absence d'anomalie au niveau des citernes de la base.

Absence de rehaussement pathologique.

Perméabilité normale du réseau veineux cérébral.

Absence d'anomalie du système artériel du polygone de Willis.

#### CONCLUSION :

Aspect en faveur d'une SEP ou like SEP avec de multiples lésions actives à ce jour.

Cordialement  
Dr LEKHAL



# CENTRE D'IMAGERIE MEDICALE DR LEKHAL. M

SCANNER MULTIBARETTES - IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE (IRM)  
RADIOLOGIE NUMERIQUE - ECHOGRAPHIE 4D - MAMMOGRAPHIE NUMERIQUE -  
RADIOLOGIE DENTAIRE NUMERIQUE 3D - RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE

## IDENTIFICATION DU PATIENT:

samedi 20 avril 2019

Patient(e) : ABID MERIEM 31 ANS  
Adressé(e) par le Dr DRAI

RMS / SMS / T

## COMPTE-RENDU RADIOLOGIQUE : IRM CEREBRALE

### Indication :

Recherche de LEMP.

### Technique de l'examen :

Séquence axiale T2 FLAIR, axiale diffusion, axiale T1, axiale T2\*, 3D TOF ANGIO-MR artérielle, coronale T2 et 3D T1 avec injection de gadolinium.

### RESULTATS :

#### A l'étage sus-tentorial :

Anomalies de signal de la substance blanche juxtaventriculaire latérale, profonde naissance semi-ovales, et de façon moins marquée des fibres en U, prédominant au niveau des régions calloso-marginales avec aspect en crête de coq, se présentant en plages confluentes iso à hypointense en T1, hyperintense en T2 et T2 flair, sans traduction en diffusion et sans rehaussement après contraste.

Le système ventriculaire est en place, non dilaté.

Les structures médianes ne sont pas déviées.

Absence de collection extra parenchymateuse.

#### A l'étage sous-tentorial :

Le V4 est en place, non dilaté.

Absence d'anomalie de signal des hémisphères cérébelleux et du tronc cérébral.

Les amygdales cérébelleuses sont en position normale.

Absence d'anomalie au niveau des citernes de la base.

Absence de rehaussement pathologique.

Perméabilité normale du réseau veineux cérébral.

Absence d'anomalie du système artériel du polygone de Willis.

### CONCLUSION :

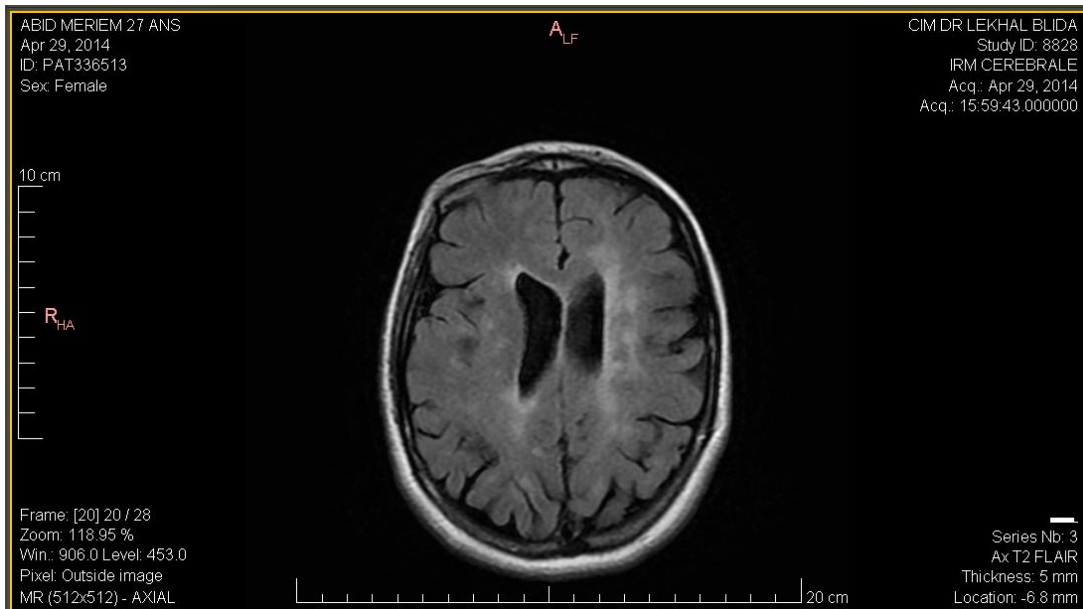
**IRM cérébrale en faveur de lésions démyélinisantes sustentorielles d'allure inflammatoire, sans signe d'activité.**

**Pas de stigmates de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).**

Cordialement  
CENTRE D'IMAGERIE MEDICALE  
Dr. M. LEKHAL  
4 Ferhat Ex. Krouchet Djir  
58.00 / 02 21.56.17  
21.56.17

## Annexe 2: Images d'IRM 2014 et 2015

### ❖ Les plaques de démyélinisation en 2014



## ❖ Les plaques de démyélinisation en 2015



## Références bibliographiques :

---

- 1- Compston, A. and Coles, A. 2002. Multiple sclerosis. 6; 359(9313):1221-31.
- 2- Arezki. M et all, sclérose en plaque pour une meilleur prise en charge, recommandations 2018.
- 3- D. L., Braunwald E., Hauser S., Longo D., Jameson J. L. et Fauci A. S., Harrison Principes de médecine interne 16ème édition. Flammarion médecine, 2006, 2880 p.
- 4- Support de Cours (Version PDF) Université Médicale Virtuelle Francophone Item 125 : Sclérose en plaques 2010-2011.
- 5- Draï. R, Arezki. M. 2012 .Prévalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida. Revneurolog, p 54-57.
- 6- Quallet JC, Brochet B. 2004. Aspects clinique, physiopathologique et thérapeutique de la sclérose en plaque .Encycl Med Chir (Elsevier Masson SAS, paris), Neurologie, 17-066-A-60.
- 7- Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. Mal Démyélinisantes Système Nerv. 2010;39(3):3418.
- 8- Vukusic S. Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste ? RevNeurolog (Paris). 2012;168(11):83645.
- 9- Fromont. A. SEP: signes de début. RevDeu Prat. 2014;28(922):4056.
- 10- Nessah L, Daoudi S. HLA et SEP : corrélation clinique et paraclinique. JournNeurolog Lang Fr 2016. 2016;172:A878.
- 11- Meriem Azouni Rajhi. La sclérose en plaques: physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures. 2015.
- 12- Attal .N, Attal.E, Amroni.H, Draï.R, oudChaabane.2011 .association of HLA-DRB1.with suceptibility and the pattern of progression of multiple sclerosis in Algerian patients: WCN p101.
- 13- 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. JournNeurolog Lang Fr 2017. 2017;173:S126.
- 14- Agnès Fromont. 2012 .Epidémiologie de la Sclérose en Plaques en France. Thèse doctorat en Médecine humaine et pathologie. Université de bourgogne p250.
- 15- Hautecoeur P .2001. Immunomodulateurs dans la sclérose en plaques. La Lettre du Pharmacologue; 15 (10): 179-185.
- 16- Goujon C, Consigny P, Mrejen S, Bouchaud O, Rosenheim M. Vaccination et sclérose en plaques : les résultats d’une enquête Delphi. 18es JournNatl D’Infectiologie - Mercredi 21 Au Vendredi 23 Juin 2017. 1 juin 2017;47(4):S1312.
- 17- Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Le point sur la sclérose en plaques. Kinésithérapie Rev. 2012;12(125):17-22.
- 18- Labauge P. Critères diagnostiques de la sclérose en plaques. JNLF 2017. 2017;8(2):11821.
- 19- de Broucker T, Papeix C. Sclérose en plaques rémittente devenant secondairement progressive. HorsSér 1 Sclérose En Plaques Arbres Décisionnels À Partir Situat Part. 2010;1(1):F158.
- 20- Bruno Brochet, Christine Lebrun-Frény, Jérôme de Sèze, Hélène Zéphir.2017. La sclérose en plaques –clinique et thérapeutique. Elsevier Masson SAS.pp242.
- 21- Rouillet E. évaluation clinique du suivi et de l’évolution. RevNeurolog (Paris). 2001;157(89):1121-3.

- 22- Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., and Ebers, G.C. 1989. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the earlyclinical course. *Brain* 112, 1419-1428.
- 23- Delaroche O, Evreux B, Bigot-Corbel E ; 2003. Étude biochimique du liquide céphalorachidien dans le cadre de la sclérose en plaques. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée (IBS)* ,18:86–91.
- 24- Sclérose en plaques. diagnostic [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/sclerose-plaques>
- 25- Idri.a et Tria.i, Etude épidémiologique, clinique et biologique de la Sclérose en plaques, Université des Frères Mentouri Constantine, mémoire de master, 2018.
- 26- Menno T Pruijim, Anne Cherpillaud, Bruno Vogt. La plasmaphérèse: technique, complications et indications. *Rev Médicale Suisse*. 2008;4:5818.
- 27- C. Lebrun. Les traitements de première ligne dans la sclérose en plaques. 2012. Elsevier Masson SAS. *Pratique Neurologique – FMC*;3:73–89.
- 28- 77. Vermersch P. Traitements de fond de la sclérose en plaques. *Rev Prat*. 2008;22(798):2857.
- 29- Pr Vittecoq et all, Utilisation de la spécialité TYSABRI® 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques, Juillet 2008.
- 30- Le créange a, farge-bancel d. 2008. Intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement de la sclérose en plaques. *Revneurol*;164:207-215.s cellules souches hématopoïétiques.
- 31- Michel L. Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la sclérose en plaques. *JNLF* 2016. 2016;7(2):15965.
- 32- Tysabri®-ML-LONGUES-août 2013
- 33- Gueguen A, Gout O. Nouveaux médicaments, incidence sur la stratégie de prise en charge de la sclérose en plaques. *Rev Prat*. 2016;66(1):4450.