

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :

**Coût et efficacité des interférons utilisés dans le traitement de la sclérose
en plaques et qualité de vie des patients atteints de la maladie dans la
région de Tlemcen.**

Présenté par :

HADDOUCHE Manel & FEROUANI Wafaa

Soutenu le

21 Juin 2022

Jury

Président :

Pr BARKA BEDRANE Zahira Professeur en neurologie

Membres :

Dr GUENDOUCZ Souhila Maitre - assistante en pharmacie galénique

Dr BAOUCH Ahmed Maitre - assistant en biochimie clinique

Encadrant :

Dr BERRICHI Moustafa Maitre- assistant en pharmacie clinique

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

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

Tout d'abord, ce travail n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Dr BERRICHI, on le remercie pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de mémoire. Puisse ce travail répondre à vos attentes.

A madame, le professeur BARKA BEDRANE Zahira

Vous nous faites l'honneur de présider le Jury de notre mémoire. Vos connaissances et votre expertise nous sont essentiels. Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A Dr GUENDOOUZ ET Dr BAOUCH

Votre présence parmi les juges est un honneur. Nous vous sommes très reconnaissantes On vous remercie de bien vouloir examiner et étudier notre travail avec attention.

Nous tenons à exprimer notre gratitude envers le personnel du service de neurologie et de la polyclinique de Boudghène pour leur sympathique accueil.

Nos sincères reconnaissances à tous les patients qui ont accepté de faire partis de notre recherche.

Nos remerciements s'adressent également à nos enseignants qui nous ont transmis un véritable arsenal de savoir et connaissance.

Dédicaces

Je dédie ce travail

Particulièrement, à mon grand-père qui m'a transmis ses grandes valeurs et principes et m'a doté d'une éducation digne.

A ma mère, la prunelle de mes yeux qui a cru en moi quand même moi je n'y croyais pas. Ma réussite d'aujourd'hui est le fruit de tes longs sacrifices. Ton amour a fait de moi ce que je suis maintenant.

A mon petit frère qui a toujours su trouver les mots pour me remonter le moral, que dieu te protège.

A ma binôme et meilleure amie, Avec qui j'ai partagé mon cursus d'étude. Ensemble nous avons pu traverser beaucoup d'épreuves grâce à notre sincère amitié et ce travail en est témoin.

A une très chère personne qui m'a soutenue, encouragée depuis mes premières années de cursus et continu toujours de croire en moi... Merci d'exister

A mes amies et mes sœurs de cœur Djazia, Achraf et Titi à qui je souhaite tout le succès et le bonheur du monde.

Et à toute personne qui a contribué à ce que je sois là de près ou de loin.

M. HADDOUCHE

Je dédie ce travail

A mes très chers parents

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point de vous remercier comme il se doit. Votre affection me couvre, votre bienveillance me guide et votre présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A ma sœur Linda Amel et mon frère Yassine

Qui m'ont tant soutenu et encouragé durant ces années d'études. Qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail et ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours. Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et gratitude.

A ma binôme et meilleure amie Manel

Nous avons fait face aux difficultés ensemble et on a toujours su les traverser par notre amitié soudée. Que dieu nous garde unis à jamais

A mes amies Bouchra et Nadjet

Qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite le plus de bonheur et de succès.

A la mémoire de mon grand-père, oncle et tante

Que dieu les garde dans son vaste paradis

W.FEROUANI

Table des matières:

Introduction	1
Revue de la littérature	
I. La sclérose en plaque	4
I.1. Définition	4
I.2 Aspect historique : Evolution des outils de diagnostic et révolution médicamenteuse	4
I.3. Physiopathologie	5
I.4. Etiologies	6
I.5. Manifestations cliniques	7
I.5.1. Symptômes	7
I.5.1.1. Troubles visuels	7
I.5.1.2. Troubles moteurs	7
I.5.1.3. Troubles sensitifs	8
I.5.1.4. Troubles vésicosphinctériens et sexuels	8
I.5.1.5. Fatigue	8
I.5.1.6. Troubles neuropsychologiques et psychiatriques	9
I.5.1.7. Troubles de la déglutition	9
I.5.1.8. Troubles de la communication	9
I.5.2. Formes cliniques évolutives	9
I.5.3. Mesure de l'évolution de la maladie : Expanded Disability Status Scale (EDSS)	12
I.6. Diagnostic	13
I.6.1. Diagnostic positif	13
I.6.1.1. L'imagerie par résonance magnétique :	13
I.6.1.2. L'électrophysiologie	13
I.6.1.3. Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR)	14
I.6.2. Diagnostic différentiel	14
I.7. Traitement	15
I.7.1. Traitement de poussées	15
I.7.2. Traitement de fond	16
I.7.2.1. Traitement de première ligne	16
I.7.2.1.1. Les interférons : β -interférons	16
I.7.2.1.1.1. Mécanisme d'action	17
I.7.2.1.1.2. Pharmacocinétique	18
I.7.2.1.1.3. Indication	18
I.7.2.1.1.4. Posologie et modes d'administration	19
I.7.2.1.1.5. Efficacité	19
I.7.2.1.1.6. Effets secondaires	19
I.7.2.1.1.7. Contre-indications	20
I.7.2.1.1.8. Interactions médicamenteuses	20
I.7.2.1.1.9. Surveillance	21
I.8.2.1.2. Acétate de glatiramère	22

I.7.2.1.2.1. Mécanisme d'action	22
I.7.2.1.2.2. Indication thérapeutique	22
I.7.2.1.2.3. Posologie et mode d'administration	22
I.7.2.1.2.4. Efficacité	23
I.7.2.1.2.5. Effets secondaires	23
I.7.2.1.3. Diméthylfumarate (Tecfidera®)	23
I.7.2.1.4. Teriflunomide (Aubagio®)	24
I.7.2.1.5. Ocrelizumab (Ocrevus®)	25
I.7.2.2. Traitement de 2 ^{ème} ligne	25
I.7.2.2.1. Natalizumab (Tysabri®)	25
I.7.2.2.2. Fingolimod (GILENYA®)	26
I.7.2.2.3. Cladribine (mavenclad®)	27
I.7.2.2.4. Rituximab (mabThera®)	27
I.7.3. Traitement symptomatique	28
II. Les études pharmaco-économiques	29
II.1. Les différents types d'études pharmaco-économiques	29
II.1.1. L'analyse de minimisation de coût (AMC)	30
II.1.2. Analyse coût-bénéfice (ACB)	30
II.1.3. L'analyse coût-efficacité (ACE)	30
II.1.4. L'analyse coût-utilité (ACU)	31
II.1.4.1. L'euroQol-5D	31
Partie pratique	
I. Matériel et méthodes	34
I.1. Type de l'étude	34
I.2. Population de l'étude	34
I.2.1. Critères d'inclusion	34
I.2.2. Critères de non inclusion	34
I.2.3. Recrutement	35
I.3. Modalités de recueil des données	35
I.4. Exploitation des données	37
I.5. Biais	37
I.5.1 Biais de sélection	37
I.5.2. Biais de mesure	37
I.6. Limites d'étude	38
I.7. Ethique	38
II. Résultats	39
II.1. Description de la population	39
II.1.1. Répartition des patients selon le sexe	39
II.1.2. Répartition des patients selon l'âge d'apparition de la maladie	39
II.1.3. Répartition des patients selon la moyenne d'âge du début de la maladie et le sexe	40
II.1.4. Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle IMC et le sexe	41
II.1.5. Répartition des patients selon les signes d'entrées	42
II.1.6. Répartition des patients selon la présence ou	43

l'absence de comorbidités	
II.2. Evaluation de la clinique	44
II.2.1. évaluation de l'évolution de l'EDSS après instauration du traitement	44
II.2.2. Evaluation de l'évolution de l'EDSS En fonction de l'interféron	44
II.2.3. Fréquence des poussées selon le type du traitement	45
II.3. Evaluation de la qualité de vie	46
II.3.1. Evaluation de la qualité de vie des patients selon le traitement	46
II.3.2. Evaluation de la préférence de vie chez la population étudiée	47
II.3.3. Contribution personnelle des patients pour l'amélioration de la qualité de vie	48
II.4. Coût de la sclérose en plaques	50
III. Discussion	52
III.1 Analyse démographique	52
III.2. Analyse Clinique	58
III.2.1. Nombre de poussées par an	58
III.2.2. Le score EDSS (Expanded Disability Status Scale):	59
III.3. Analyse de la qualité de vie	62
III.4. Analyse des coûts relatifs aux trois interférons	62
III.5 Corrélation entre le coût de la maladie, la qualité de vie ainsi que l'échelle EDSS	65
IV. Conclusion et recommandations	67
Références bibliographiques	69
Annexes	77
Résumé	93

Liste des abréviations :

ACB : Analyse coût-bénéfice

ACE : Analyse coût-efficacité

ACTH : L'hormone adrénocorticotrophique

AG : Acétate de glatiramère

ALD : affection longue durée

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CD20 : Cluster of differentiation 20

CIS : Le syndrome cliniquement isolé

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

DMF : Diméthylfumarate

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EQ-5D : EuroQol-5D

EQ-VAS : Echelle visuelle analogique

HTLV1 : Virus T-lymphotropique humain 1

HYE : Healthy year equivalent

IFN : Interféron

IL: Interleukine

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

L'IFN- γ : Interféron gamma

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive

LORSEP : Réseau lorrain pour les patients atteints de sclérose en plaques

MBP : Protéine basique de la myéline

MS : Multiple sclerosis

MTR : Remote therapeutic monitoring
NFS : Numération formule sanguine
NORB : Névrite optique rétrobulbaire
NRF2 : Erythroid-derived 2-like
ONTT : Optic Neuritis Treatment Trial
PE : Potentiel évoqué
RHIS : Health Insurance Study
RIS : Syndrome radiologiquement isolé
S1P : Sphingosine 1-phosphate
SEP : Sclérose en plaque
SEP-PP : Sclérose en plaque progressive primaire
SEP-RR : Sclérose en plaque récurrente rémittente
SEP-SP : Sclérose en plaque secondairement progressive
SF36: 36-item Short-FormHealth Survey
SNC: Système nerveux central
T1, T2 : Constante de temps propre à chaque tissu
TGF: Transforming growth factor
Th1 : T helper type 1
Th2 : T helper type 2
TNF α : Facteur de Nécrose Tumorale alpha
TTO : Time trade-off
VCAM-1 : Vascular cell adhesion molecule - 1

Liste des tableaux

Tableau I: Répartition des patients selon la moyenne d'âge du début de la maladie et le sexe.	40
Tableau II: Répartition des patients selon les signes d'entrées	42
Tableau III: L'évaluation de l'évolution de l'EDSS En fonction de l'interféron	44
Tableau IV: Tableau récapitulatif des coûts relatifs aux trois interférons en DA par an.	50
Tableau V: Comparaison du sex-ratio avec les données de la littérature.	53
Tableau VI: Comparaison de l'âge de début du la maladie avec les données de la littérature	55
Tableau VII: Comparaison du nombre de poussées avec les données de la littérature.	59
Tableau VIII : Comparaison du score moyen de l'EDSS avec les données de la littérature	60
Tableau IX: Comparaison de la diminution du score de l'EDSS avec les données de la littérature.	61
Tableau X: Comparaison de la qualité de vie des patients traités par les trois interférons-b avec les données de la littérature.	62
Tableau XI: Comparaison des coûts de la maladie en fonction de l'interféron par an avec les données de la littérature.	64
Tableau XII: Comparaison du coût de la maladie par an, l'EDSS moyen et l'utilité des patients recrutés dans notre étude avec les données de la littérature.	66

Liste des figures

Figure 1: Physiopathologie de la sclérose en plaques	5
Figure 2: Mécanisme de l'attaque immunitaire de la myéline	6
Figure 3: Évolution du handicap pour les trois formes de sclérose en plaques au cours du temps	11
Figure 4: Prise en charge de la poussée, arbre décisionnel thérapeutique.	15
Figure 5 : Arrivée des traitements de fond	16
Figure 6: Posologie et mode d'administration des interférons-b et l'acétate de glatiramère	19
Figure 7: Différents types d'évaluation économique en santé.	29
Figure 8: Répartition des patients selon le sexe.	39
Figure 9: Répartition des patients selon les tranches d'âge d'apparition de la maladie	39
Figure10: Répartition des patients selon l'IMC et le sexe	41
Figure 11: Répartition des patients selon la présence ou l'absence de pathologies associées	43
Figure 12: Evolution de l'EDSS après introduction du traitement	44
Figure 13: Répartition des patients en fonction des interférons du nombre de poussées par an	45
Figure 14: Présentation de la moyenne de l'utilité selon l'interféron	46
Figure 15: Evaluation de la préférence de vie appréciée par les patients	47
Figure 16: Répartition des patients qui préféreraient leur vie après instauration du traitement selon l'interféron	47
Figure 17: Répartition des patients en fonction de leur contribution personnelle pour améliorer leur qualité de vie	48

Figure 18: Répartition des patients contribuant à améliorer leur qualité de vie en fonction du traitement 49

Figure 19: Coût de la maladie en fonction de l'interféron. 51

Introduction générale et problématique

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique et auto-immune du système nerveux central. C'est la première cause de handicap non traumatique chez le sujet jeune.

Elle affecte environ 2.8 millions de personnes dans le monde. Selon les dernières analyses de la MS International Federation en 2020, la maladie est d'apparition élevée en Amérique du Nord et en Europe (>100/100 000 habitants) et faible en Asie de l'est et en Afrique Sub-saharienne (0-25/100 000 habitants) (1). Egalement, la race caucasienne paraît la plus exposée à la maladie (2). La SEP est une pathologie assez fréquente dans la région de Tlemcen. D'après la dernière étude d'épidémiologie en 2019 la prévalence de la maladie dans la ville de Tlemcen a presque doublé en six ans, classant notre ville dans une zone à haut risque (3).

Les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes. Cette augmentation de l'incidence chez les femmes semble être due à des différences physiologiques, notamment hormonales (4). La maladie apparaît chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans dans 70% des cas. Elle commence rarement avant 20 ans (10%) ou après 40 ans (20%). Avec une espérance de vie réduite de 6 à 14 ans. (5)

Depuis le début des années 90, le développement de l'arsenal thérapeutique est marqué par l'apparition des interférons qui sont actuellement considérés comme traitement de fond de référence dans la SEP. Cependant, ces derniers ne sont pas curatifs. Leur objectif est de réduire la fréquence des poussées et bloquer l'apparition d'un handicap et d'une phase secondairement progressive. (6)

En tant que maladie neurologique chronique, la SEP provoque un retentissement social et professionnel souvent abordés à partir de la notion de qualité de vie (7). Ainsi, les conséquences économiques sont considérables à la fois pour les patients, la Sécurité sociale et la société.

Ceci nous a mené à réaliser cette étude étant une première en Algérie intitulée : Coût, efficacité des interférons utilisés dans le traitement de la sclérose en plaque et qualité de vie des patients atteints de la maladie.

Cette étude a pour objectif :

- Evaluer l'efficacité des interférons utilisés dans le traitement de la SEP : Avonex, Betaféron et Rebif sur l'évolution et le handicap au cours de la maladie ;
- Apprécier la qualité de vie des patients atteints de la SEP ;
- Estimer le coût de la maladie par patient par an en Algérie.

Alors, quel interféron est le plus efficace, Qui est le moins onéreux, et qui attribue une meilleure qualité de vie au patient ?

Et combien coûte la SEP en Algérie ?

REVUE DE LA LITTERATURE

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

I.1 Définition

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire auto-immune chronique, qui attaque le système nerveux central, en particulier le cerveau, les nerfs et la moelle épinière. Provoquant une destruction de la myéline (démýélinisation) au niveau de la substance blanche du SNC associé à une atteinte de la substance grise qui conduit à une dégénérescence des fibres nerveuses. (8,9)

On parle de "sclérose" parce qu'elle entraîne un durcissement des tissus nerveux et de "plaques" parce qu'elle laisse des véritables plaques après altération des différents endroits du SNC. (10)

I.2 Aspect historique : Evolution des outils de diagnostic et révolution médicamenteuse

Vers la fin du 20ème siècle, on assiste à un affinement de la méthodologie d'évaluation des thérapeutiques sur des critères :

- Cliniques : Définition précise de la poussée et son impact sur le handicap, notion de nombre, de Taux Annuel de Poussées, de ratio... Définition et évaluation des trois dimensions du handicap : déficience et EDSS, incapacité et index ambulateur ou score composite, Handicap et échelles de qualité de vie.
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) : atrophie, MTR, IRMf...
- Biologiques : l'examen du liquide céphalo-rachidien par la recherche qualitative de bandes oligoclonales et quantitatives d'immunoglobine G (IgG) (11).

Durant cette période, les molécules les plus utilisés aujourd'hui pour traiter la maladie ont vu le jour. En 1993, Betaferon a été autorisé pour la première fois dans le traitement de la forme rémittente de la maladie en diminuant la fréquence des poussées et la progression du handicap pour avoir l'autorisation de la mise sur le marché (AMM) 2 ans après. En 1996, l'acétate de glatiramère est accepté comme traitement immunomodulateur dans la SEP, avec une AMM en 2002. (12) L'Avonex est commercialisé dès le 13 mars 1997. (13) Le Rebif sera mis sur le marché 4 mai 1998 avec le dosage de 22µg et 44 µg (14,15).

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

A ce jour, même si la pathogénie reste encore mal connue, la prise en charge se fonde sur une approche pluridisciplinaire.

I.3 Physiopathologie

La SEP est une maladie inflammatoire et démyélinisante du SNC, caractérisée par des plaques de démyélinisation (destruction de la myéline) au niveau de la substance blanche du système nerveux qui sont responsables d'une altération de la conduction nerveuse entraînant une déformation puis une perte de l'information transmise. Dans un second temps, la conduction nerveuse peut être restaurée grâce un mécanisme de remyélinisation ou à l'apparition de canaux sodiques le long de l'axone démyélinisé. Cette restauration fonctionnelle permet d'expliquer les phases de rémission suivant les poussées. Au plus long terme, une perte des oligodendrocytes, qui fabriquent la myéline du SNC, et une dégénérescence des axones entraînent un handicap neurologique irréversible. (16)

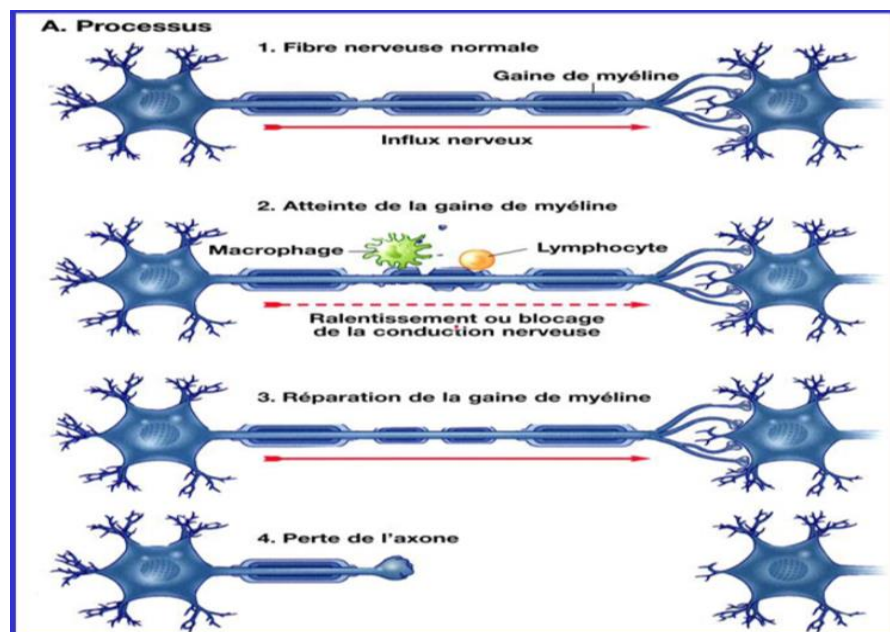


Figure 1: Physiopathologie de la sclérose en plaques. (17)

La réaction initiale serait liée à un déséquilibre entre les lymphocytes Th1 (pro-inflammatoires) et les lymphocytes Th2 (anti-inflammatoires) en faveur de la réponse type Th1. Après activation, des lymphocytes Th1 auto-réactifs traverseraient la barrière hémato-encéphalique et initieraient un processus

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

inflammatoire au sein du SNC, qui s'auto-entretient ensuite par démasquage de nouveaux auto antigènes. (16)

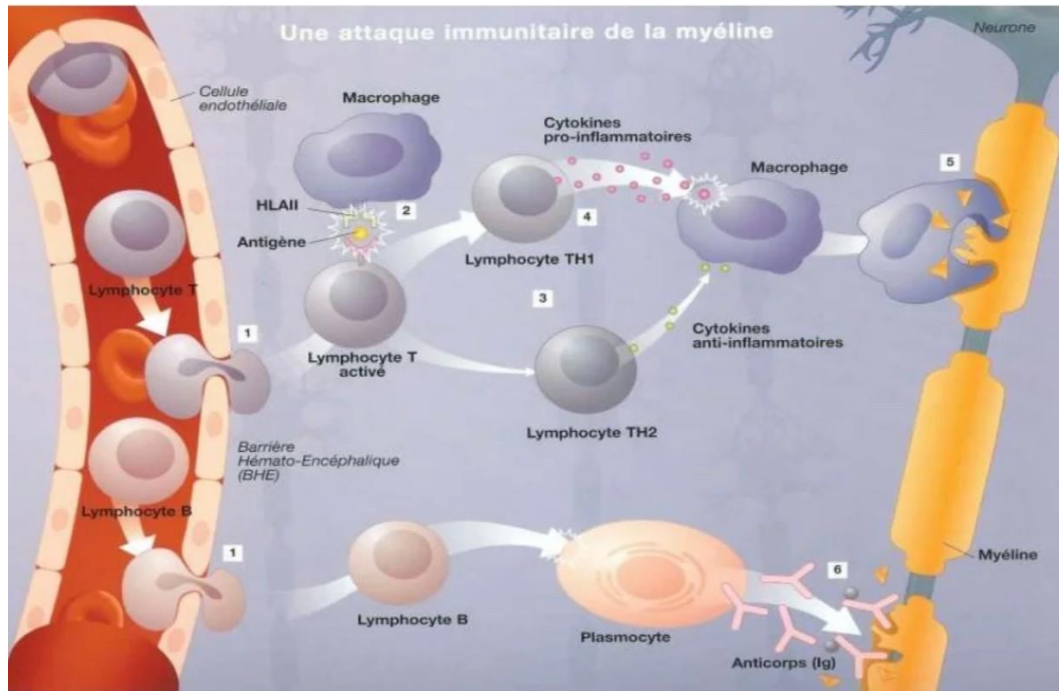


Figure 2: Mécanisme de l'attaque immunitaire de la myéline. (18)

Les lymphocytes B mémoires seraient également en cause dans la physiopathologie et constituent une nouvelle cible pharmacologique. Une étude confirme que la déplétion de ces lymphocytes B spécifiques réduit les réactions pro-inflammatoires des cellules myéloïdes, permettant en fin de compte de réduire la fréquence et la sévérité des poussées de la SEP. (19)

Les mécanismes physiopathologiques sont en fait beaucoup plus complexes et encore incomplètement élucidés.

1.4 Etiologies

L'apparition de la sclérose en plaque est due à des mécanismes difficiles à établir car elle est probablement d'origine plurifactorielle. Cependant, plusieurs chercheurs supposent une intrication complexe de susceptibilité génétique individuelle et de facteurs environnementaux (agents infectieux ; hygiène; vitamine D; obésité et tabac) (20).

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

I.5 Manifestations cliniques

I.5.1 Symptômes

Les caractéristiques cliniques de la SEP sont représentées par une variété topographique de signes et symptômes. Ils sont liés à la propagation spatiale des lésions, du profil évolutif récurrent et cumulatif. Les signes de cette maladie sont principalement dus à une atteinte du SNC et sont donc les critères de diagnostic de la sclérose en plaques(21).

I.5.1.1 Troubles visuels

La Névrite Optique aiguë rétrobulbaire est le premier symptôme retrouvé chez environ 20 % des patients atteints de sclérose en plaques et touche environ la moitié des patients au cours de son évolution. Le plus souvent, elle commence par une douleur lors des mouvements oculaires, particulièrement vers le haut, et une baisse de l'acuité visuelle en quelques heures, parfois allant jusqu'à une amaurose complète(21,22).

Avec la diplopie occasionnée ; la dyschromatopsie et l'oscilloscopie, l'ophtalmoplégie internucléaire est aussi assez fréquente (16).

I.5.1.2 Troubles moteurs

Au stade initial, les déficits moteurs sont très fréquents, surtout dans les formes d'emblée progressives. Au stade de l'état, 80 % à 90 % des patients développent une atteinte pyramidale, entraînant des difficultés à se tenir debout et à marcher.

Les troubles moteurs peuvent être causés par deux types de dysfonctionnement :

- L'atteinte du système pyramidal entraîne un trouble du contrôle moteur qui peut se présenter sous forme de: paraparésie, monoparésie, hémiplégie, paraplégie (SEP très avancée). Une spasticité à des degrés divers était présente chez 84 % des patients, dont 78 % d'entre eux éprouvaient des difficultés dans la vie quotidienne.

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

- L'atteinte du cervelet touche 10% des patients en phase initiale et jusqu'à 70% en phase d'état. Les signes associés sont : des troubles de l'équilibre, des troubles exécutifs moteurs, des syndromes cinétiques et statiques avec dystonie (hypotonie) (23,24).

I.5.1.3 Troubles sensitifs

Les perturbations sensorielles se présentent sous plusieurs formes différentes :

- paresthésie à type de fourmillement, de picotement, etc. ;
- sensations d'étau, de vêtements trop serrés, de fourmillements ou de ruissellements d'eau ;
- Les syndromes douloureux sont fréquents : le signe de Lhermitte est caractéristique à la SEP, mais pas spécifique, il correspond à une sensation d'éclairs de décharges électriques descendantes le long de la colonne vertébrale et des membres, déclenchés par la flexion du cou ou la névralgie du trijumeau, entraînant des douleurs faciales sous forme de décharges(24).

I.5.1.4 Troubles vésicosphinctériens et sexuels

Des troubles urinaires apparaissent chez 78 % des patients au cours de la maladie, d'où la nécessité des bilans urodynamique. Les patients signalent, des pollakiuries, des mictions impérieuses 85%, des incontinenances, des dysuries et des mictions incomplètes. De plus, la constipation et l'incontinence fécale sont fréquentes. Ces troubles mictionnels ont tendance à augmenter les difficultés sexuelles (23).

I.5.1.5 La fatigue

La fatigue représente l'une des symptômes les plus invalidants et touche 75% des patients. Elle est l'une des causes courantes d'activité limitée, de stress psychologique et de mauvaise qualité de vie, en présentant des troubles de l'adaptation à l'effort, une capacité aérobie plus faible, majorés par une altération de la commande des muscles respiratoires(25).

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

I.5.1.6 Troubles neuropsychologiques et psychiatriques

- Troubles cognitifs : Ils touchent 40 à 70 % des patients, eux-mêmes représentent une cause d'incapacité et de handicap ;
- Troubles émotionnels : les personnes atteintes de SEP peuvent être hyperémotives (euphoriques), hypersensibles (rire ou pleurs spasmodiques) et sur-expressives. Ces états fluctuent selon que le patient est en phase de poussée ou de rémission ;
- Troubles de l'humeur : touchent 27% à 54% des patients, et fortement associée à la progression de la maladie. Pour l'anxiété, elle a été observée chez 73% des patients(23).

I.5.1.7 Troubles de la déglutition

Ils sont impliqués chez 51 % des patients au stade avancé, et peuvent également survenir au cours de l'évolution de la maladie. Les signes les plus fréquemment rencontrés sont la difficulté à mâcher, la déglutition répétée et les fausses routes(23).

I.5.1.8 Troubles de la communication

La dysarthrie est le trouble le plus courant (40 à 50 %) chez les personnes atteintes de SEP, cependant, Les capacités de communication varient selon les poussées, la fatigue et l'évolution de la maladie. Elle est augmentée par une faiblesse des muscles faciaux et une altération de la capacité respiratoire. Par ailleurs, elle peut être associée à une anomalie de l'intensité de la voix, une modification de la qualité vocale et une perturbation de l'accentuation (dysprosodie) (24).

I.5.2 Formes cliniques évolutives

La sclérose en plaque évolue selon deux évènements de base : la poussée (phases d'inflammation et de démyélinisation) et la progression du handicap (due à

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

la dégénérescence neuronale). L'association de ces derniers permet donc d'établir les différentes formes cliniques évolutives.

Une poussée est définie comme l'apparition, la réapparition ou l'aggravation de signes ou symptômes neurologiques, avec une installation subaiguë en quelques heures à quelques jours, durant au moins 24 heures, suivi d'une récupération plus ou moins complète. La fatigue seule ou en présence de fièvre n'est pas considérée comme une poussée. Pour confirmer une poussée, une durée de 30 jours minimum est nécessaire par rapport à la précédente. La rémission correspond à la résolution ou à l'amélioration de ces signes ou symptômes.

La progression a été définie comme une aggravation et une persistance des symptômes neurologiques sur une période d'au moins 6 mois, donc sans rémission.

Trois principales formes cliniques sont décrites:

- SEP récurrente-rémittente (**SEP-RR**) : elle représente 85 % des formes précoces de la maladie ; caractérisée par des poussées consécutives avec une rémission complète ou incomplète ;
- la SEP secondairement progressive (**SEP-SP**) : Cette forme est une évolution naturelle tardive de la forme précédente et est une phase de progression succédant à la phase récurrente. En théorie, elle peut affecter tous les patients initialement rémittents. Le temps moyen de transition vers la phase SP se produit environ 15 ans d'évolution rémittente ;
- la SEP progressive primaire (**SEP-PP**) : touchant 15% des patients, dans cette forme on observe une dégénérescence progressive dès le début de la maladie.

(16)

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

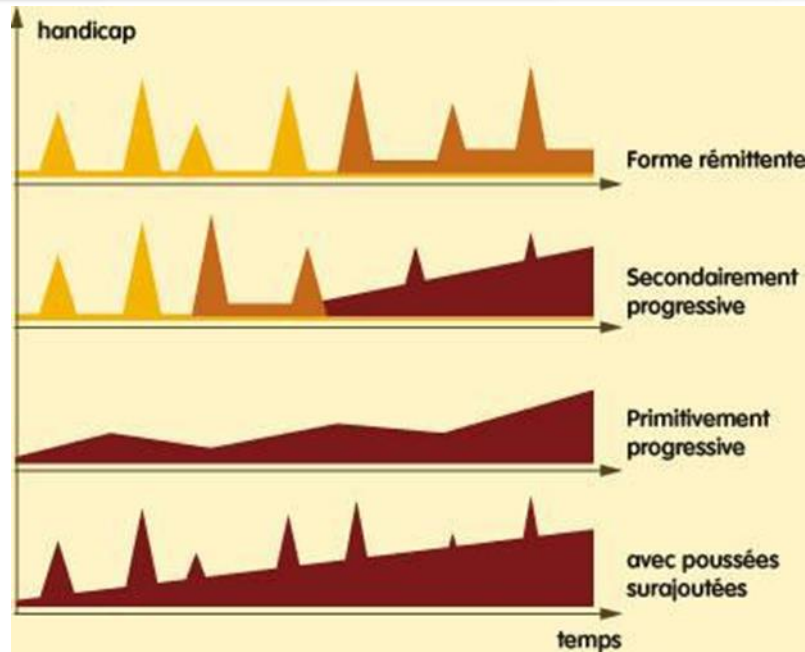


Figure 3: Évolution du handicap pour les trois formes de sclérose en plaques au cours du temps (26)

En plus de ces principaux types précités, deux formes progressives supplémentaires de la maladie ont été décrites. Le syndrome cliniquement isolé (CIS) qui correspond aux premiers stades de la démyélinisation inflammatoire qui survient chez les patients qui porteront un diagnostic final de SEP-RR par la suite. Toutefois, les patients ayant ce syndrome ne sont pas susceptibles d'être diagnostiqués avec la SEP, en raison des règles de diagnostic actuelles qui exigent l'identification de deux poussées séparées dans le temps et affectant différentes parties du système nerveux central(26).

Deuxièmement, on a le "syndrome radiologiquement isolé" (RIS, aussi récemment appelé SCI de type 5), dans lequel ce syndrome est attribué aux individus qui ont des IRM réalisés pour des raisons autres que des maladies inflammatoires et chez qui l'on trouve des changements qui évoquent une SEP asymptomatique(24).

- Formes « bénignes » → Elle présentent 30% des cas. Il s'agit d'un sous-type de formes RR dans lesquelles le handicap reste minime après évolution à long terme : EDSS ≤ 3 après quinze ans d'évolution. Elles peuvent correspondre à une rémission très longue après un petit nombre de poussées qui ne laissent qu'une

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

atteinte permanente minime : la maladie semble avoir disparu, mais des réveils très tardifs, éventuellement sévères, sont encore possibles. En revanche, certaines SEP provoquent des épisodes multiples, leur sémiologie est bénigne et nettement résolutive.

- Formes « agressives » → Elles sont caractérisées par un handicap sévère d'installation rapide en quelques mois dû à la progression rapide de la maladie.
- Sclérose en plaques aigue (type Marburg) → c'est une évolution rapide de la maladie, monophasique, avec l'apparition de lésions étendues de la substance blanche des hémisphères cérébraux, donnant l'impression parfois d'un tableau pseudo-tumoral.
- la sclérose concentrique de Balo : détectable parfois en IRM, on observe des lésions de la substance blanche, souvent volumineuses, sont faites d'anneaux concentriques alternant démyélinisation et conservation de la myéline(10).

I.5.3 Mesure de l'évolution de la maladie : Expanded Disability Status Scale (EDSS)

L'échelle EDSS est le principal outil permettant d'évaluer l'état d'un patient atteint de sclérose en plaques, le degré de handicap qui en résulte, ainsi que l'évolution de la maladie dans le temps. Bien que critiquée, reste aujourd'hui l'échelle de référence de cotation clinique de base à tous les neurologues. L'examen neurologique standardisé évalue huit paramètres fonctionnels à savoir la fonction pyramidale, cérébelleuse, sensitive, urinaire et du transit intestinal, visuelle, mentale et celle du tronc cérébral(27).

Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 0 à 10, attribué par le neurologue(Annexe I et II).

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

I.6 Diagnostic

Le diagnostic de la SEP repose sur les symptômes évocateurs de la maladie, la mise en évidence de la dissémination temporo-spatiale révélée par l'examen clinique, des examens paracliniques. Ces dernières permettent de montrer le caractère inflammatoire démyélinisant de la maladie et surtout d'écarter les diagnostics différentiels.

I.6.1 Diagnostic positif

Il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique de la maladie. Les données cliniques et paracliniques seront interprétées selon les critères de McDonald révisés en 2010 (Annexe III). Donc le diagnostic est basé sur un faisceau d'arguments :

- La dissémination des lésions dans le temps, avec évolution par poussées ;
- La dissémination des lésions dans l'espace concernant différentes topographie du système nerveux central ;
- La présence d'un processus inflammatoire localisé dans le SNC ;
- L'absence d'autres maladies évolutives(28).

I.6.1.1 L'imagerie par résonance magnétique

L'IRM encéphalique et médullaire est l'examen de choix pour le diagnostic de la SEP permettant de mettre en évidence les plaques de démyélinisation au niveau la substance blanche du SNC.

I.6.1.2 Électrophysiologie

Elle est de moins en moins utilisée et n'apparaît plus dans les critères de McDonald 2010. Appelée autrement les potentiels évoqués, ils mettent en évidence d'éventuels ralentissements de la vitesse de transmission des informations suite aux atteintes de la myéline causées par la sclérose en plaques : conduction au niveau des voies visuelles, motrices, sensitives et auditives.

Ils démontrent parfois la présence de lésions (plaques) peu ou pas visibles à l'imagerie par IRM, par exemple au niveau des nerfs optiques ou dans la moelle

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

épineière. Les PE peuvent être perturbés alors que le patient est asymptomatique (29).

I.6.1.3 Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'analyse du LCR, met en évidence l'inflammation du SNC en cas d'apparition des bandes oligoclonales en immunofixation ou isoélectrofocalisation. Elle permet aussi l'évaluation de l'état de perméabilité de la BHE par analyse quantitative des immunoglobulines et d'albumine du LCR comparativement au sérum, On remarque une élévation des gammaglobulines dans le LCR dans 70 % des cas, alors qu'elles sont normales dans le sang. Dans certains cas Le LCR peut rester normal. (29,30).

I.6.2 Diagnostic différentiel

Comme la clinique, aucun examen paraclinique n'est spécifique de la SEP. Cette absence de critère pathognomonique de la SEP explique qu'un patient sur vingt suspecté de SEP est en fait atteint d'une autre maladie, et qu'un retard diagnostique est fréquent (31).

En fonction des outils diagnostiques utilisés, les diagnostics différentiels peuvent se classer en trois groupes. (Annexe IV)

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

I.7 Traitement

I.7.1 Traitement de poussées

Le traitement de la poussée repose sur les corticoïdes instaurés par voie IV en bolus.

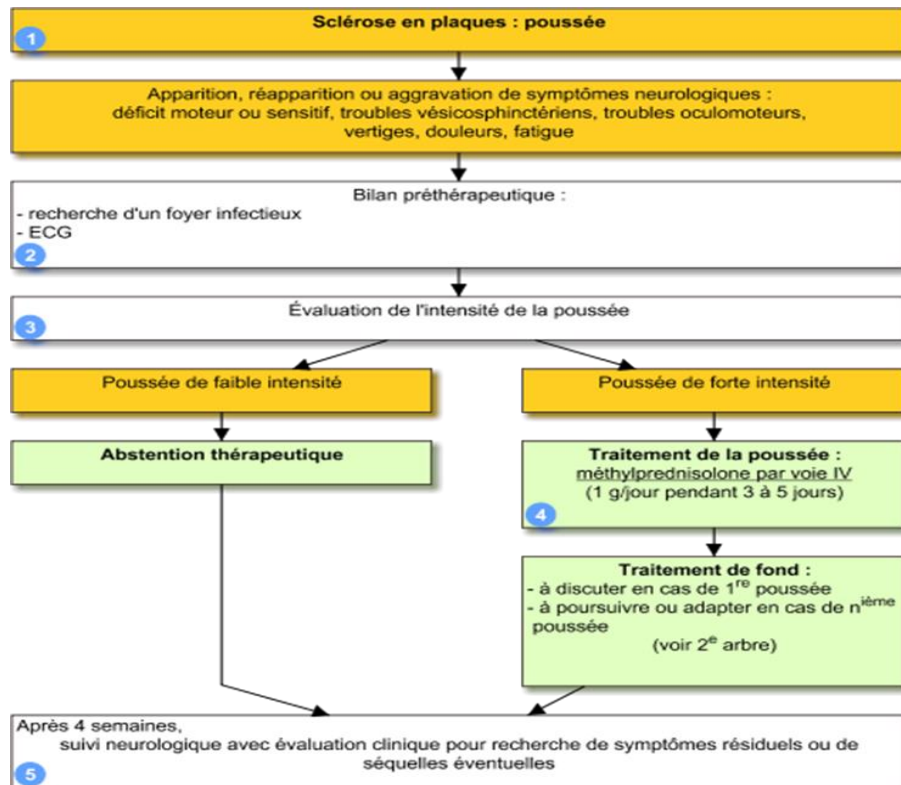


Figure 4 : Prise en charge de la poussée, arbre décisionnel thérapeutique(32).

- Objectif: Les corticoïdes agissent uniquement sur la poussée en diminuant l'inflammation et ainsi la durée et l'intensité des symptômes mais sans influence sur le degré de récupération ;
- Molécule: Méthylprednisolone ;
- Dosage: 1g/j en perfusion d'une heure pendant 3 à 5 jours ;
- Relais per os CORTANCYL® 20 mg, SOLUPRED® 20 mg, MEDROL® 16 mg :
 - 3 comprimés le matin pendant 3 jours ;
 - 2 comprimés le matin pendant 3 jours ;

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

- 1 comprimé le matin pendant 3 jours.

NB :

Selon des études récentes, Le traitement des poussées de SEP peut désormais reposer sur l'administration d'un gramme de méthylprednisolone par jour pendant 3 jours par voie orale, mais doit être encadré par les neurologues et coordonné avec les médecins généralistes(32).

I.7.2 Traitement de fond

Le traitement de fond de la sclérose en plaque utilise des immunomodulateurs et des immunosuppresseurs, dans le but de diminuer la fréquence des poussées et/ou de réduire l'aggravation de la maladie, autrement dit, de prévenir la progression du handicap, et l'arrêter ou la freiner quand elle est enclenchée.

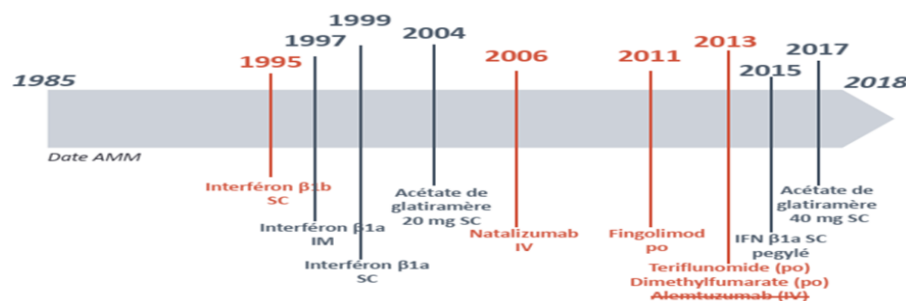


Figure 5: Arrivée des traitements de fond.

I.8.2.1 Traitement de 1ère ligne

I.8.2.1.1 Les interférons : β -interférons

Les interférons recombinants commercialisés sont l'interféron-bêta-1a (Avonex® et Rebif®) et bêta-1b (Betaferon®, Extavia®). L'interféron bêta-1b diffère biochimiquement de l'interféron bêta-1a par l'existence d'acides aminés substitués et par l'absence de glycosylation. La structure de Beta-1b (Bataferon®) sera donc plus stable et fixera sa structure tridimensionnelle. Par contre, le bêta-1a

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

a une activité spécifique plus importante que bêta-1b. La tolérance sera par la suite meilleure et il y aura moins d'agrégats et de protéines à administrer.

Ces interférons partagent un mécanisme d'action commun, mais leur dose et leur fréquence d'administration varient selon le médicament(33).

I.8.2.1.1 Mécanisme d'action

Les interférons bêta diminuent le risque d'activation de la cascade neurotoxique à l'origine de la SEP. Ce sont des cytokines médiatrices d'activités antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice, sécrétés naturellement par l'organisme (16).

Les mécanismes d'action des IFN β ne sont pas encore définitivement élucidés, mais on s'accorde à dire que les principaux effets sont :

- Ils inhibent la synthèse des métalloprotéinases, réduisent l'adhésion à l'endothélium vasculaire et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, donc limitent le passage des lymphocytes T activés dans le SNC.
- Ils diminuent la capacité de présentation de la CPA, par une diminution de l'expression des produits du CMH classe II, avec réduction de l'activation T ;
- En s'opposant à l'action de l'interféron- γ endogène, ils agissent également sur les cellules microgliales. Comme conséquence, on observe une diminution de la production de TNF- α , d'IL1 et d'oxyde nitrique. Ce processus est responsable à son tour d'une inhibition de la production d'IL12, ce qui réduit ainsi l'atteinte des oligodendrocytes.
- Ils vont moduler la différenciation Th1/Th2 vers la voie Th2 anti-inflammatoire, en induisant des cytokines anti-inflammatoires, IL-4, -5, -6, -10 et TGF β (34).

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

I.8.2.1.1.2 Pharmacocinétique

L'activité protéolytique du tube digestif empêche l'absorption des IFN par voie orale. La relation dose-réponse pharmacologique est variable, certains marqueurs ont été utilisés pour mieux comprendre cette relation (oligoadénylate synthase, néoprine, β 2-microglobuline).

Chez l'insuffisant rénal et après administrations répétées, il y a tendance à l'accumulation et l'allongement de la demi-vie. Le produit diffuse essentiellement au niveau du cœur, des poumons, du foie et des reins, mais ne diffuse pas au niveau du cerveau et ne s'accumule pas au niveau des organes particuliers. (35)

- Demi-vie : 5h (Bétaféron®), 10h (Avonex®), 50 à 60h (Rebif®) ;
- Cmax : après : 5 et 15h (Avonex®), 8h variable (Rebif®), 1 à 8h pour une dose de 500 microgrammes (Bétaféron®) ;
- Clairance : 30ml/min/kg (Bétaféron®) ;
- Biodisponibilité absolue : 40 % (Avonex®) et 50% (Bétaféron®) (36,13, 14).

I.8.2.1.1.3 Indications

- SEP-RR : Les quatre IFN- β sont indiqués dans le traitement des patients atteints de SEP-RR présentant au moins deux poussées au cours des deux dernières années.
- SEP-SP : Seuls le Bétaféron® et l'Extavia® (IFN- β 1b) sont indiqués chez les patients atteints de SEP-SP évoluant par poussées.
- SCI : Bétaféron®, Extavia® et Avonex® sont également indiqués dans le traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant si ces patients sont considérés à risque de développer une SEP.

NB :

Ce sont des médicaments spéciaux. La première prescription et le renouvellement de ces médicaments ne peuvent être effectués que par un neurologue. Pendant le traitement, Une surveillance particulière est nécessaire (37-40).

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

I.8.2.1.1.4 Posologie et modes d'administration

	Bétaféron [®] , Extavia [®] Interféron bêta-1b	Avonex [®] Interféron-bêta-1a	Rebif [®] Interféron-bêta-1a	Copaxone [®] Acétate de glatiramère
Séquence d'acides aminés	Interféron-bêta avec substitution d'une sérine par une cystéine	Interféron naturel	Interféron naturel	
Posologie	250 µg 8 MUI	30 µg 6 MUI	22 et 44 µg 6 et 12 MUI	20 mg
Voie d'administration	Sous-cutanée	Intramusculaire	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Fréquence	Tous les 2 jours	1 fois/semaine	3 fois/semaine	1 fois/jour

Figure 6: Posologie et mode d'administration des interférons-b et l'acétate de glatiramère (32)

Il est généralement recommandé de commencer le traitement progressivement, afin d'améliorer la tolérance au traitement. La durée du traitement n'est pas encore connue. Cependant, si une réduction significative des poussées est observée, la poursuite sans arrêt du traitement peut être envisagée. (36,16)

I.8.2.1.1.5 Efficacité

Chacun des immunomodulateurs (INF-1a, INF-1b et AG) a montré une efficacité sur la fréquence des poussées de la maladie, le risque de progression de le handicap et sur les lésions observées en IRM, démontrée lors des études de phase III, randomisées, en double insu contre placebo. Dans ces études, une réduction d'environ 60 à 70 % des lésions actives en IRM cérébrale a également été démontrée(41).

I.8.2.1.1.6 Effets secondaires

Les effets indésirables des interférons sont principalement répartis en quatre grands types : généraux, neuropsychiatriques, hématologiques et hépatiques. Ils sont aussi classés en administration aiguë et administration chronique. Les symptômes associés sont généralement dose-dépendants, cumulatifs et s'aggravent avec le temps, mais ils restent temporaire et réversible, spontanément ou après une réduction/espacement de dose. Par ailleurs, ces effets sont reliés au rythme de

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

l'administration du médicament : réduits par un rythme régulier et augmentés en cas d'administration irrégulière. (35)

L'interféron bêta provoque le plus souvent un syndrome pseudo-grippal (frissons, courbatures, maux de tête, fièvre) dans les heures qui suivent l'injection. Les patients ont souvent décrit cet effet général dans les trois mois suivant le début du traitement, mais ces effets ont généralement diminué avec le temps. Plus rarement, les épisodes dépressifs augmentent avec le traitement. Enfin, la possibilité d'hépatolyse ou de leucopénie justifie une surveillance mensuelle de la numération globulaire et des transaminases au premier trimestre puis tous les trois à six mois. (54)

Le site d'injection a été bien toléré localement, mais des symptômes locaux ont été rapportés avec des doses élevées (85 % des patients traités avec 8 millions d'UI, dont 5 % ont développé une nécrose au site d'injection). Pour limiter cet effet secondaire, il est recommandé de changer à chaque fois le site d'injection et de savoir la bonne technique d'injection. (35) (Annexes V, VI, VII)

I.8.2.1.1.7 Contre-indications

- Insuffisance hépatique ;
- Antécédents dépressifs graves ou dépression en cours d'évolution ;
- Epilepsie non stabilisée par un traitement ;
- Hypersensibilité à l'interféron β naturel ou recombinant, à l'albumine humaine, ou à l'un des excipients. (36, 13,14)

I.7.2.1.1.8 Interactions médicamenteuses

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1. Cependant, Il a été démontré chez l'homme et l'animal, que les interférons diminuent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450. La prudence ici s'impose en cas de Co-administration avec des médicaments possédant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend fortement du système

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

hépatique du cytochrome P450, comme les anticonvulsivants et certaines catégories d'antidépresseurs par exemple(40). L'association du NATALIZUMAB avec les interférons est contre indiqué car elle augmente le risque d'infections notamment opportunistes. (16)

L'interaction de ces immunomodulateurs avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques montrent qu'une Co-administration de Rebif ,Avonex avec des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées est possible, mais cette association est déconseillée avec Betaferon (36,13,14)

I.7.2.1.1.9 Surveillance

En plus des tests biologiques habituellement effectués pour le suivi des patients, les patients recevant de l'interféron bêta développent parfois des anomalies thyroïdiennes ou aggravent une maladie thyroïdienne préexistante. Un bilan thyroïdien est recommandé avant de commencer le traitement. En cas d'anomalie, ils se répéteront tous les 6 à 12 mois. Des tests de routine ne sont pas nécessaires s'ils sont normaux avant de commencer le traitement, mais doivent être effectués lorsque des symptômes de dysfonctionnement thyroïdien se développent. Chez l'insuffisant rénal, hépatique ainsi que le patient immunodéprimé, l'interféron bêta doit être utilisé avec prudence et sous surveillance étroite.

Des anticorps sériques neutralisants peuvent être générés contre l'interféron bêta. L'incidence exacte de ces anticorps est actuellement incertaine. Les données cliniques montrent qu'après 24 à 48 mois de traitement par l'interféron bêta, les patients développent ces anticorps persistants, qui vont réduire la réponse pharmacodynamique au traitement. Malgré l'absence de connaissances cliniques sur leur l'induction, le développement d'anticorps neutralisants serait responsable a une diminution de l'efficacité des paramètres cliniques et de l'IRM. Si un patient ne répond pas bien son traitement et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant doit réévaluer le rapport bénéfice/risque de la continuité du traitement. (10)

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

I.8.2.1.2 L'acétate de glatiramère (Copaxone®)

I.8.2.1.2.1 Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action n'est pas complètement connu à ce jour, mais quelques mécanismes sont décrits. (42)

C'est un immunomodulateur qui présente une réaction croisée avec la MBP, un antigène potentiel impliqué dans la physiopathologie de la SEP. L'acétate de glatiramère agit sur les lymphocytes T mémoire dans le but de stimuler des réponses immunitaires spécifiques marquée par la prolifération clonale de LT de type Th2. Après avoir pénétré dans le SNC, ces cellules Th2 produisent des cytokines anti-inflammatoires qui régulent négativement les cellules Th1 pro-inflammatoires aux sites d'inflammation. (43)

I.8.2.1.2.2 Indications thérapeutiques

Il est indiqué pour la réduction de la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires avec une SEP RR. Cependant, l'AG n'a pas présenté un effet bénéfique sur la progression du handicap, d'où sa non-indication dans le traitement des premières ou deuxièmes formes progressives de la sclérose en plaques.

L'acétate de glatiramère est indiqué pour les patients qui ont subi un seul événement démyélinisant et dont le risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie est élevé. (44)

I.7.2.1.2.3 Posologie et mode d'administration

La posologie de ce médicament est de 20 mg d'acétate de glatiramère (une seringue pré remplie de 1 ml) par voie sous-cutanée une fois/jour. Il peut être administré dans différentes parties du corps (bras, cuisses, abdomen). Sa conservation doit être au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. (43).

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

I.7.2.1.2.4 Efficacité

L'acétate de glatiramère abaisse la fréquence des poussées de 30 à 40 % en moyenne, mais son efficacité reste limitée sur la progression du handicap. Cet immunomodulateur peut être prescrit après 2 poussées dans l'année précédente, voire dès la première poussée, à condition que l'IRM cérébrale montre une diffusion spatio-temporelle. C'est un traitement de première ligne qui s'est avéré sûr à long terme et non tératogène. (42)

L'étude qui a conduit au lancement de Copaxone® est l'étude PreCISE, dans laquelle on a comparé 20 mg d'acétate de glatiramère SC par jour contre un placebo. Récemment, deux études ont été menées pour comparer l'efficacité de l'acétate de glatiramère et de Rebif®. Ils ont montré que l'acétate de glatiramère avait une activité thérapeutique similaire à celle de l'IFN en termes de risque de nouvelle rechute et de délai d'apparition, mesuré par la fréquence des rechutes. (45, 46,47)

I.8.2.1.2.5 Effets secondaires

L'acétate de glatiramère ne nécessite pas une surveillance biologique comme les INF ; une légère oppression thoracique peut être induite chez moins de 3 % des patients. Par contre, Le site d'injection n'est pas toujours bien toléré et une induration peut survenir (rougeurs, prurit, induration, ecchymoses, douleurs et parfois nécrose). Ces réactions locales sont fréquentes. (32)

I.8.2.1.3. Diméthylfumarate (Tecfidera®)

Son mécanisme d'action n'est pas entièrement connu. Il active la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 (erythroid-derived 2-like 2). Il a démontré des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices en réduisant sensiblement le nombre de lymphocytes avec effet cytoprotecteur et antioxydant en augmentant l'expression des gènes NRF 2- dépendants. (16)

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

Le DMF administré par voie orale sous forme de gélule est une alternative aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR. La dose initiale est de 120 mg deux fois par jour avec une augmentation progressive de la posologie après 7 jours. (47,48)

DEFINE et CONFIRM, les deux études de référence du DMF ont montré un effet bénéfique par rapport au groupe placebo, représenté par une réduction de 50 % du taux de poussées et 85% du nombre de nouvelles lésions T2 sur l'IRM.

Les évènements adwerses les plus fréquents sont les bouffées congestives de survenue rapide limitées par une prise d'aspirine concomitante au début du traitement. Des troubles gastro-intestinaux variés ce qui implique une prise au milieu du repas de préférence riche en lipides. Une diminution de 30% du taux de lymphocytes, dans 5 % des cas une lymphopénie plus sévère (Arrêt immédiat du traitement si inférieur à 500 lymphocytes/mm³ > 6 mois) associée a une élévation modérée des enzymes hépatiques (transaminases) et une présence de protéines et de cétones dans les urines, justifient une surveillance biologique de la NFS, la fonction hépatique et rénale. (49,50)

Le DMF est contre indiqué en cas de grossesse ou allaitement donc une contraception efficace est nécessaire pendant le traitement. (49)

I.7.2.1.4. Teriflunomide (Aubagio ®)

Étant le métabolite actif prédominant de léflunomide, le tériflunomide est un Inhibiteur sélectif et réversible de la dihydrorotatedéhydrogénase (enzyme impliquée dans la synthèse des pyrimidines.) Ce blocage de la pyrimidine induit une réduction de la prolifération des lymphocytes B et T activés uniquement. (51,52)

Les deux études de phase III, versus placebo (TEMPO et TOWER) qui ont permis l'obtention de l'AMM dans la SEP-RR n'ont pas démontré d'avantage clinique par rapport aux traitements de référence (interférons, acétate de

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

glatiramère). Néanmoins, son mode d'utilisation (comprimé de 14mg, à prendre une fois par jour pendant ou en dehors des repas) peut présenter un intérêt. (53,54)

Par contre, il présente une tératogénicité potentielle jusqu'à 2 ans après l'arrêt du traitement (procédure d'élimination accélérée possible, d'où une Contraception efficace est obligatoire). (55)

I.7.2.1.5. Ocrelizumab (Ocrevus®)

Selon La Haute autorité de santé, l'ocrelizumab est un traitement de première et/ou deuxième ligne dans toutes les formes actives de sclérose en plaques récurrentes. (56)

Homologué aux Etats-Unis depuis 2017, l'ocrelizumab est un anticorps monoclonal anti CD20 exprimé par les lymphocytes B administré en IV tous les 6 mois. La première dose est fractionnée en deux perfusions de 300 mg administrées à deux semaines d'intervalle, par contre les doses suivantes sont administrées en perfusions uniques de 600 mg d'intervalle minimal de 5 mois entre chaque dose. Il présente des risques importants de réactions à la perfusion : celle-ci doit être administrée en milieu hospitalier sous surveillance médicale, mais expose également à un risque d'infections potentiellement graves en raison de son effet immunosuppresseur. (56, 57,58)

I.7.2.2 Traitement de 2ère ligne

I.7.2.2.1 Natalizumab (Tysabri ®)

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé se liant de façon sélective à la sous-unité 4 des lymphocytes T. Cette liaison bloque les interactions avec le ligand VCAM-1, exprimé sur les cellules endothéliales. Donc, l'adhésion des lymphocytes T aux cellules endothéliales est bloquée, inhibant alors le passage de ces lymphocytes à travers la BHE. (59)

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

Ce médicament est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes agressives de sclérose en plaques répondant aux critères suivants :

- Une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta.
- Une forme de la maladie rémittente-récurrente grave d'évolution rapide, se caractérisant par au moins 2 poussées au cours d'une année, avec des lésions sur l'IRM. (60)

Le natalizumab est administré en perfusion IV une fois tous les mois à une dose de 300 mg. Le patient doit rester en surveillance 1 heure après la fin de la perfusion, afin de prévenir l'apparition éventuelle de signes d'hypersensibilité. Il présente une bonne tolérance exceptée pour son risque accru de LEMP. Ce médicament est évidemment contre indiqué chez les personnes de moins de 18 ans, les patients immunodéprimés ou sous un autre immunosuppresseur, ainsi que chez la femme enceinte et allaitante en raison du risque tératogène. (61,62)

I.7.2.2 Fingolimod (GILENYA®)

Fingolimod est un antagoniste fonctionnel des récepteurs à la S1P sur les lymphocytes, le phosphate de fingolimod (son métabolite actif) provoque leur séquestration dans les ganglions lymphatiques, ce qui entraîne une redistribution des lymphocytes, plutôt qu'une déplétion. Par la suite inhibe la sortie des lymphocytes en dehors des ganglions lymphatiques. (63)

Ce médicament est utilisé dans le traitement des formes agressives de sclérose en plaques, répondant aux mêmes critères cités ci-dessus pour le natalizumab. (63)

Le traitement est à prendre 1 fois/j (une gélule de 0,5 mg) avec un demi-verre d'eau, au cours ou en dehors des repas. Des bradyarythmies ayant été rapportées lors de l'instauration du traitement par fingolimod, la 1ère prise doit être administrée en milieu hospitalier et une surveillance doit être effectuée pendant

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

au moins 24 heures, dont un monitoring continu de 6 heures, pour s'assurer de la bonne tolérance (20)

I.7.2.2.3 Cladribine (mavenclad®)

Auparavant utilisé comme chimiothérapie des lymphomes, la cladribine est un puissant immunosuppresseur, inhibant la synthèse de l'ADN spécifiquement dans les lymphocytes. Ses effets thérapeutiques dans la SEP ne sont pas entièrement élucidés mais il semblerait que son effet prépondérant sur les lymphocytes B et T vienne interrompre la cascade d'événements immunitaires jouant un rôle central dans la SEP. (16)

Le traitement par la cladribine consiste en 2 cycles se déroulant sur 2 ans. Une dose de 10 mg ou de 20 mg est à prendre par voie per os une fois par jour pendant 4 ou 5 jours durant le premier et le deuxième mois de la première année. Ceci sera à répéter au début du premier mois et du deuxième mois de la deuxième année. Lors d'un traitement de la SEP, la dose de cladribine dépendra de la masse pondérale. La dose totale devra être calculée avant chaque cycle de traitement en raison de leur risque de développer une lymphopénie dose dépendante. (65)

I.7.2.2.4 Rituximab (MabThera®)

Rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 des lymphocytes B dont l'indication initiale était le lymphome. Grâce à son efficacité, sa tolérance et sa simplicité d'utilisation, il représente une alternative thérapeutique séduisante de la SEP. Il est prescrit en monothérapie hors AMM.

Le médicament est présenté sous forme d'un flacon de 500 MG / 50 ML administré en 3 doses (Jour1, jour15 et la dernière injections 6 mois après). (66)

I. LA SCLÉROSE EN PLAQUES

I.7.3 Traitement symptomatique

Parallèlement aux traitements de fonds, les traitements symptomatiques, non spécifiques à la sclérose en plaques, permettent de traiter les symptômes ressentis par les patients, après une poussée ou encore suite aux effets secondaires du traitement de fond attribué, et se retiennent par conséquent sur leur qualité de vie au quotidien : traitements de la fatigue, la douleur, l'anxiété, la raideur musculaire ou encore de l'incontinence. Ils reposent sur la prescription de médicaments adaptés par le médecin traitant. (16) (Annexe VIII)

II. LES ETUDES PHARMACO-ECONOMIQUES

Les études économiques appliquées au domaine de la santé ont pour objectif de comparer différentes interventions en reliant leur coût à leur résultat médical. Ainsi, la pharmaco-économie confronte les ressources consommées par un traitement (préventif, diagnostique ou thérapeutique) à ses conséquences médicales. Ce qui lui permet d’être une méthode d’analyse décisionnelle pouvant aider le clinicien dans sa prise de décision concernant le schéma thérapeutique et les administrateurs dans le choix des politiques rationnelles de santé. (67)

La pharmaco-économie ou médico-économie permet de mieux comprendre les besoins de la population, d’expliquer les choix de consommation des biens de santé et de proposer une réponse adaptée économiquement rationnelle, mais aussi aider à une meilleure organisation de la filière des soins. Pour cela, l’évaluation doit suivre et analyser le parcours de soin du patient en s’intéressant l’intégralité des prises en charge possibles pour une pathologie donnée, évaluer les alternatives thérapeutiques et justifier l’utilité dans la pertinence des choix.

II.1 Les différents types d’études pharmaco-économiques

		<i>Examen simultané des coûts (inputs) et des conséquences (outputs) des options envisagées ?</i>		
		non		oui
<i>Y a-t-il comparaison de deux options ou plus ?</i>	Non	<i>Examen des conséquences seules</i> Description des résultats	<i>Examen des coûts seuls</i> Description des coûts	Description coût-résultat
	Oui	Évaluation de l’efficacité pratique ou théorique	Analyse des coûts	Analyse de Minimisation des coûts Analyse coût-efficacité Analyse coût-utilité Analyse coût-bénéfice

D’après Drummond M et al.(1)

Figure 7: Différents types d’évaluation économique en santé. (68)

II. LES ETUDES PHARMACO-ECONOMIQUES

L'évaluation médico-économique permet de comparer la différence des coûts et des conséquences de deux stratégies thérapeutiques ou diagnostiques au minimum. Si l'un des critères n'est pas présent, elle est dite "évaluation économique partielle", et lorsque tous les critères sont remplis, elle s'appelle une "évaluation économique complète". (68)

II.1.1 Analyse de minimisation de coût (AMC)

Elle consiste à comparer les coûts des différentes stratégies, pour lesquelles les résultats en termes de santé sont identiques pour répondre simplement à la question "quelle stratégie est la moins chère ?"(69)

II.1.2 Analyse coût-bénéfice (ACB)

Dans ce type de recherche, les coûts et les résultats sont exprimés dans la même unité, en valeurs monétaires (90). Cependant, la valorisation monétaire des résultats de santé pose un problème éthique puisque, en fin de compte, cette méthode revient à donner une valeur monétaire à la vie. Ainsi dans l'ACB, on détermine le temps nécessaire pour que les bénéfices compensent les dépenses. (68)

II.1.3 Analyse coût-efficacité (ACE)

L'analyse coût efficacité est adaptée pour comparer des stratégies présentant a priori des niveaux d'efficacité différents et dont les conséquences sont de même nature (exprimées en une seule même unité physique). Dans le but de trouver la stratégie la plus efficace pour un coût précis ou la moins coûteuse pour une efficacité au moins égale à un niveau donné (70). L'ACE ne s'applique que si les traitements comparés concernent des patients identiques ou entraînent les mêmes résultats cliniques. Dans d'autres situations, on aura recours à l'analyse coût-utilité.

II. LES ETUDES PHARMACO-ECONOMIQUES

II.1.4 L'analyse coût-utilité (ACU)

On peut la considérer comme une forme particulière d'analyse coûts-efficacité. La différence porte sur le paramètre d'efficacité qui est ici remplacé par l'utilité. L'utilité traduit une perception subjective de l'efficacité par le patient en termes de qualité de vie perçue. La valeur de l'utilité associée au niveau d'état de santé ressenti par le patient est comprise en 0 (la mort) et 1 (la bonne santé). Une analyse coût-utilité est une comparaison uniforme entre les différentes stratégies de santé entre elles même, même si les résultats diffèrent, car il ne s'agit plus de résultats cliniques mais plutôt leur impact sur la durée et la qualité de vie(71).

Il existe plusieurs méthodes de mesure de l'utilité en pharmaco-économie, les unes sont dites expérimentales, vu qu'elles mettent l'individu en situation de jeu, on peut citer par exemple : Qaly (quality adjusted life-year), le stand-gamble, TTO (time trade-off), le HYE (healthy year equivalent) et les échelles visuelles antalgiques. Il y a d'autres méthodes dites d'observation basées sur des questionnaires comme : le Nottingham Health Profil, le Rand Health Insurance Study (RHIS) et le SF36 (36-item Short-Form Health Survey). Cependant, on trouve des Méthodes indirectes qui sont des instruments spécifiques basés sur une méthode de scoring en utilisant des échelles d'évaluation liées aux différents états de santé. Parmi ces échelles, on peut citer par exemple l'euroQol-5D (EQ-5D) et le Health utilities index mark 3 (HUI3) (72).

II.1.4.1 L'euroQol-5D

C'est un questionnaire auto administré divisé en deux parties :

- Une partie descriptive (EQ-5D) comportant 5 dimensions (mobilité / autonomie de la personne, activités courantes/ douleurs /gêne/ anxiété, dépression). Pour chacune des dimensions, le patient doit indiquer l'état dans lequel il se voit avec une cotation de 1 à 5. (Annexe IX)

II. LES ETUDES PHARMACO-ECONOMIQUES

- Une échelle visuelle analogique (EQ-VAS) décrit la façon dont le patient évalue son état de santé sur une échelle verticale (les bornes étant « meilleur état de santé imaginable » et « pire état de santé imaginable »).

L'EuroQol permet ainsi de décrire jusqu'à 243 états de santé (73).

PARTIE PRATIQUE

I. MATERIEL ET METHODE

I.1 Type d'étude

Etude transversale descriptive comprenant le coût de la sclérose en plaques et la qualité de vie des patients atteints de la SEP-RR (étant la forme la plus répondue) traités par les trois interférons (Avonex, Rebif et Betaferon) en évaluant leur efficacité. Elle est réalisée entre février et avril 2022 au niveau du service de neurologie CHU Tlemcen et à la polyclinique de Boudghène.

Notre objectif à la fin de cette étude est de connaître l'interféron le plus efficace sur le plan clinique, celui qui coûte le moins cher et avec lequel nos patients sont susceptibles d'avoir une meilleure qualité de vie, tout en attribuant un coût à la maladie.

I.2 Population d'étude

Les patients ont été sélectionnés pour leur éligibilité et invités consécutivement à participer, lors de leurs visites de routine sur les sites de l'étude ci-dessus.

I.2.1 Critères d'inclusion

Afin d'être inclus dans l'étude, les sujets atteints de SEP suivis au service de neurologie du CHU Tlemcen ont répondu aux critères suivants:

- Patient atteint de SEP récurrente rémittente ;
- Traité par l'un des 3 interférons :
 - Interféron beta 1a S/C (Rebif);
 - Interféron beta 1a IM (Avonex);
 - Interféron beta 1b S/C (Betaféron).

I.2.2 Critères de non inclusion :

- Tout patient présentant une autre forme que la SEP-RR ;
- L'abandon du traitement et suivi : tout patient ayant arrêté le traitement ou qui ne suivi pas régulièrement.

I. MATERIEL ET METHODE

I.2.3 Recrutement

Toutes les informations ont été rassemblées par un interrogatoire effectué à la polyclinique de Boudghène et encadré par le médecin traitant lors d'une consultation de contrôle.

I.3 Modalités de recueil des données

L'étude a porté sur l'ensemble des patients consultant à la polyclinique de Boudghène et portant le diagnostic de SEP.

Sont prises en considération :

- Les paramètres démographiques :
 - Le sexe ;
 - L'âge ;
 - Les antécédents personnels et familiaux de SEP ;
 - Le poids et la taille.
- Les paramètres cliniques :
 - La date du début de la maladie et la circonstance de découverte.
 - Les signes cliniques initiaux et actuels ont été regroupés en quatre catégories :
 - Atteinte des fibres longues : troubles à expression motrice des membres, troubles sensitifs, sphinctériens et sexuels ;
 - Atteinte du tronc cérébral : atteinte faciale motrice ou sensitive, troubles oculomoteurs, atteinte vestibulaire ou bulbaire, atteinte cérébelleuse ;
 - Névrite optique rétrobulbaire(NORB) ;
 - Atteinte poly symptomatique.

Les formes évolutives initiales et actuelles citées ci-dessus ont été définies conformément aux recommandations internationales.

I. MATERIEL ET METHODE

- Les paramètres permettant l'évaluation thérapeutique :
 - La date du début et le type de traitement de fond utilisé.
- Les paramètres permettant l'évaluation de l'évolution :
 - EDSS au début de la maladie ;
 - EDSS à la dernière consultation ;
 - Nombre de poussées par an.
- Les paramètres permettant d'évaluer les frais de la maladie :
 - Nombre de consultations par an ;
 - Suivi radiologique;
 - Suivi biologique;
 - Médicaments symptomatiques prescrits par le médecin traitant;
 - Durée d'hospitalisation suite à la survenue de la poussée ;
 - Moyens utilisés par le patient pour alléger ses symptômes et améliorer sa qualité de vie ;
 - Moyen de transport.

La collecte de ces données a été faite par un questionnaire. (Annexe X)

Ainsi pour :

- les paramètres permettant d'évaluer la qualité de vie :
 - Mobilité ;
 - Autonomie de la personne ;
 - Activités courantes ;
 - Douleurs / Gêne ;
 - Anxiété / Dépression.

Selon le questionnaire euroQol-5D (Annexe IX), pour être convertis en valeurs d'utilités comprises entre 0 et 1. (Annexe XI)

I. MATERIEL ET METHODE

Les prix public Algériens (PPA) des interférons, médicaments symptomatiques et corticoïdes pour bolus ont été attribué par l'unité chargée des commandes au niveau de la pharmacie centrale du CHU Tlemcen (Annexe XII), les bilans biologiques par les laboratoires d'analyses médicales de Tlemcen et les autres frais y compris le transport par le patient lui-même.

I.4 Exploitation des données

La gestion des données est entièrement informatisée. Les réponses au questionnaire ont été rapportées sous forme de tableau dans le logiciel Microsoft Excel 2007. Pour l'analyse des données et les tests statistiques, on a employé le logiciel IBM SPSS 22 (Statistical Package for the sciences sociales).

I.5 Biais**I.5.1 Biais de sélection**

Les interférons sont prescrits uniquement par un neurologue hospitalier, car une ordonnance prescrite par un neurologue libéral n'est pas remboursable. Donc tout patient atteint de SEP, passe impérativement par le service de neurologie. Le biais de sélection ici est alors exclu.

I.5.2 Biais de mesure

Les informations initiales sont souvent rétrospectives et peuvent introduire des biais de mesure pour les variables liées au mode de survenue, notamment les symptômes et le nombre de rechutes.

Le dysfonctionnement est très variable d'un jour à l'autre, voire d'une heure à l'autre, surtout lors de poussée. Cependant, une critique que l'on peut faire à l'échelle de mesure EDSS dans cette étude est qu'elle ne mesure que des niveaux de mobilité plus élevés alors les patients peuvent être gênés/handicapés par des problèmes de vision ou un déclin mental.

I. MATERIEL ET METHODE

En matière de psychologie, la qualité de vie est définie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie. Ainsi, la mesure subjective de la qualité de vie du patient considéré, peut changer avec ces humeurs et ses appréciations.

Les tarifs des différents paramètres comme le suivi biologique, radiologiques sont fluctuants d'un endroit à un autre.

I.6 Limites de l'étude

Elles se résument en :

- Taille de l'échantillon : vu la taille réduite de notre échantillon (45 patients), nos résultats peuvent ne pas être cohérents avec ce qui a été démontré dans d'autres études.
- Biais de mémoire : les patients ont pu délivrer des informations approximatives voire erronées concernant l'état initial, le nombre de poussées.

1.7 Ethique

Tous les patients recrutés ont été informés et ont toléré de participer à cette étude.

II. RESULTATS

II.1 Description de la population

II.1.1 Répartition des patients selon le sexe

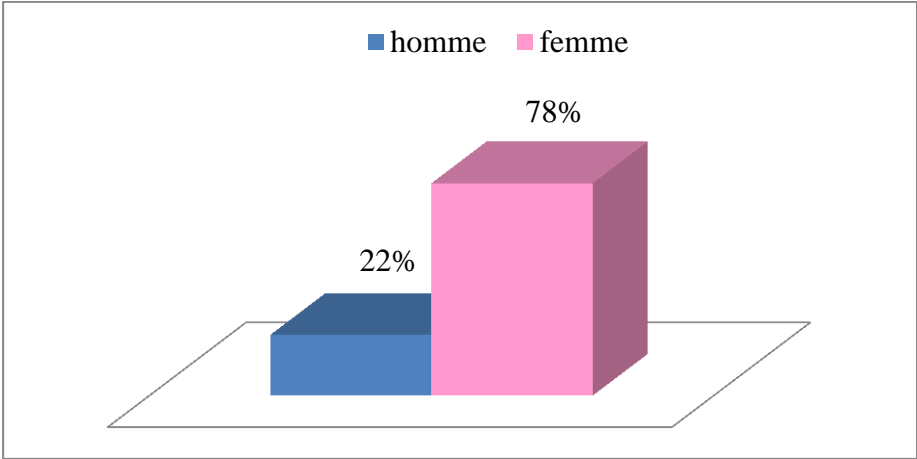


Figure 8: Répartition des patients selon le sexe.

La population étudiée comportait 35 femmes (78%) et 10 hommes (22%) avec un sex-ratio de 3,5.

II.1.2 Répartition des patients selon l'âge d'apparition de la maladie

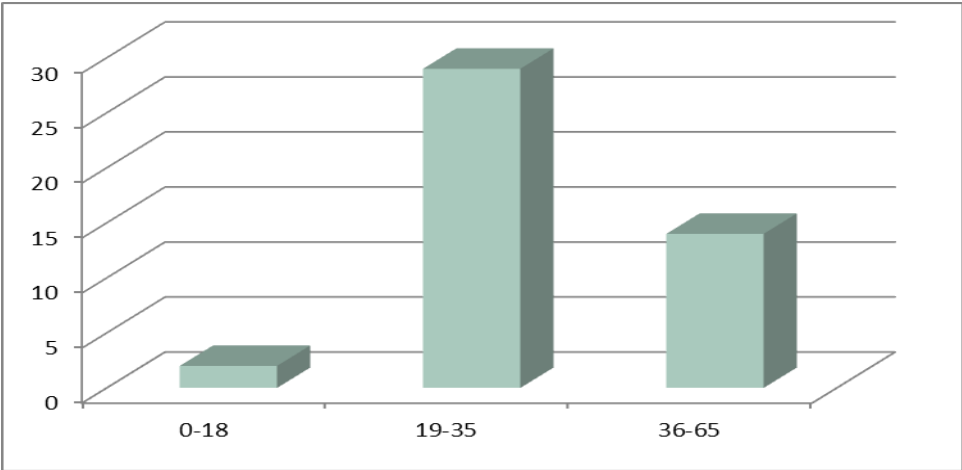


Figure 9: Répartition des patients selon les tranches d'âge d'apparition de la maladie.

II. RESULTATS

- La moyenne d'âge des patients au début de la maladie était chiffrée à 32 ± 11 ans avec des extrêmes d'âge de 15 et 63ans.
- La tranche d'âge majoritaire était située entre 19 et 35 ans avec un nombre de 29 patients et la tranche minoritaire était située entre 0 et 18 ans comprenant 2 patients.

II.1.3 Répartition des patients selon la moyenne d'âge du début de la maladie et le sexe

Tableau I : Répartition des patients selon la moyenne d'âge du début de la maladie et le sexe.

	Effectif	Moyenne +/- Ecart-type	Minimum	Maximum
Homme	10	$39,2 \pm 9,58$	20	45
Femme	35	$39,62 \pm 10,99$	15	63
Total	45	$31,67 \pm 11,04$	15	63

- La moyenne d'âge des hommes au début de la maladie était chiffrée à $39,2 \pm 9,58$ ans avec des extrêmes d'âge de 20 et 45 ans.
- La moyenne d'âge des femmes au début de la maladie était chiffrée à $39,62 \pm 10,99$ ans avec des extrêmes d'âge de 15 et 63 ans.

II. RESULTATS

II.1.4 Répartition des patients selon l'indice de masse corporelle (IMC) et le sexe :

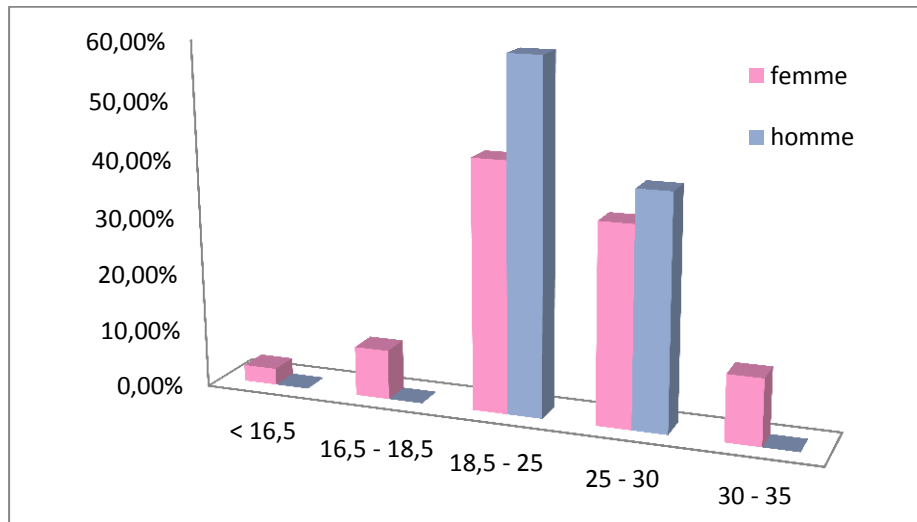


Figure 10: Répartition des patients selon l'IMC et le sexe.

La majorité des deux sexes avaient des IMC compris entre 18,5-25 et 25-30 avec des pourcentages à 47% et 35,55% respectivement.

II. RESULTATS

II.1.5 Répartition des patients selon les signes d'entrées

Tableau II : Répartition des patients selon les signes d'entrées

<i>Les signes</i>	<i>La fréquence</i>
✓ Début mono symptomatique :	20%
- FL	44%
• Signes moteurs	22%
• Signes sensitifs	22%
- NORB	56%
- T.C	0%
✓ Début poly symptomatique :	80%
• T.C + NORB:	8%
• T.C + FL :	58%
• FL+ NORB :	17%
• T.C + NORB + FL :	17%

FL : fibres longues **T.C** : tronc cérébral **NORB** : névrite optique rétrobulbaire

- Le pourcentage des patients présentant un début poly symptomatique était de 80% avec une prépondérance de l'association entre l'atteinte du tronc cérébral et des fibres longues.

- Chez les patients ayant un début mono symptomatique, le pourcentage était de 20% majoritairement prédominé par la NORB.

II. RESULTATS

II.1.6. Répartition des patients selon la présence ou l'absence de comorbidités

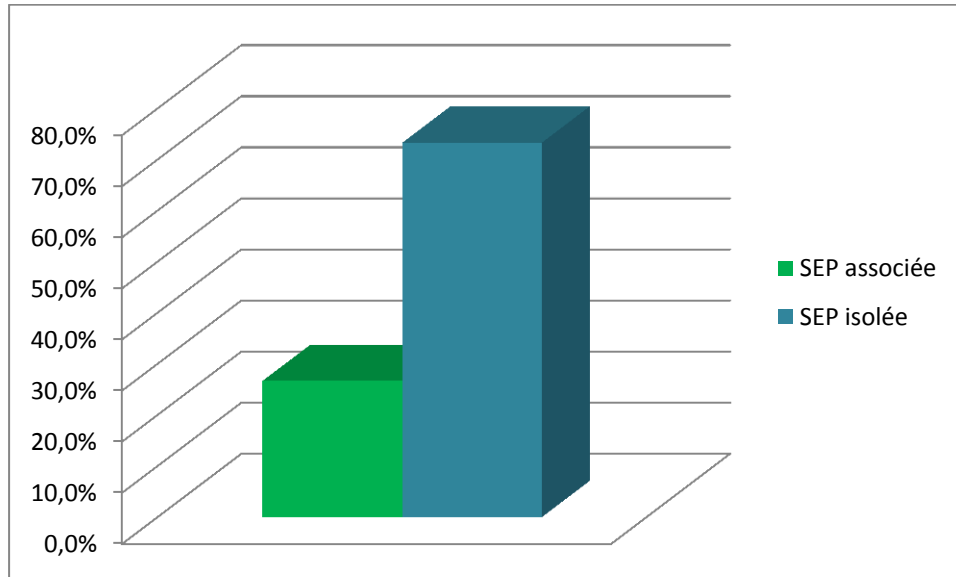


Figure 11: Répartition des patients selon la présence ou l'absence de pathologies associées.

73.30% des patients avaient une sclérose en plaques isolée. En revanche, 26.7% présentaient une comorbidité.

II. RESULTATS

II.2 Evaluation de la clinique

II.2.1 Evaluation de l'évolution de l'EDSS après instauration du traitement

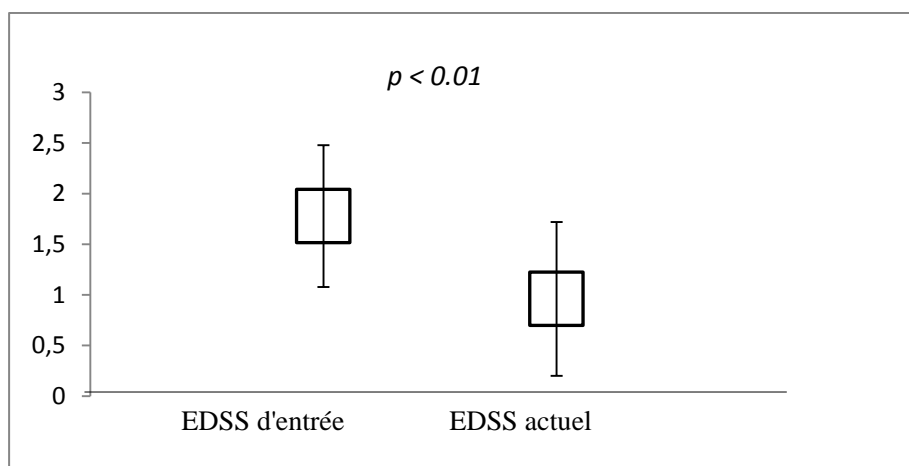


Figure 12: Evolution de l'EDSS après introduction du traitement.

La moyenne de l'EDSS était au début du traitement 1.7778 ± 0.7 et actuellement égale à 0.96 ± 0.76 . La différence entre les EDSS était significative.

II.2.2 Evaluation de l'évolution de l'EDSS en fonction de l'interféron

Tableau III : L'évaluation de l'évolution de l'EDSS En fonction de l'interféron

	<i>EDSS d'entrée</i>	<i>EDSS actuel</i>	<i>p</i>
REBIF	1.7143 ± 0.64	0.8095 ± 0.67	< 0.01
BETAFERON	2.1 ± 0.73	1.4 ± 0.84	0.65
AVONEX	1.6429 ± 0.74	0.8571 ± 0.77	0.17

II. RESULTATS

Avec tous les interférons, il y avait une diminution des valeurs de l'EDSS. Cependant, il a été constaté que cette baisse était:

- Significative avec Rebif ;
- Non significative avec Betaferon ;
- Non significative avec Avonex.

II.2.3 Fréquence des poussées selon le type du traitement

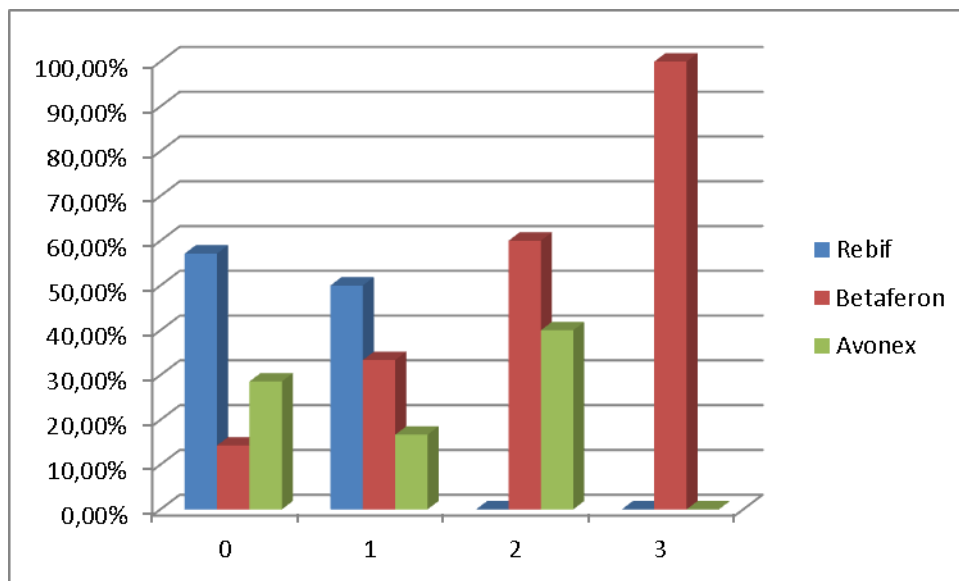


Figure 13: Répartition des patients en fonction de l'interféron et le nombre de poussées par an.

- Pour 0 poussées par an, la fréquence la plus élevée était celle des patients traités par Rebif avec un pourcentage de 57,14%. Ensuite, celle des patients traités par Avonex et Betaferon avec un pourcentage de 28,57% et 14,29 % respectivement.
- Pour une poussée par an, Rebif avait un pourcentage plus élevé (50%) par rapport aux autres interférons.
- Pour 2 poussées par an, Betaferon présentait le pourcentage le plus élevé (60%) et c'était le seul qui a donné 3 poussées par an.

II. RESULTATS

II.3 Evaluation de la qualité de vie

II.3.1 Evaluation de la qualité de vie des patients selon le traitement

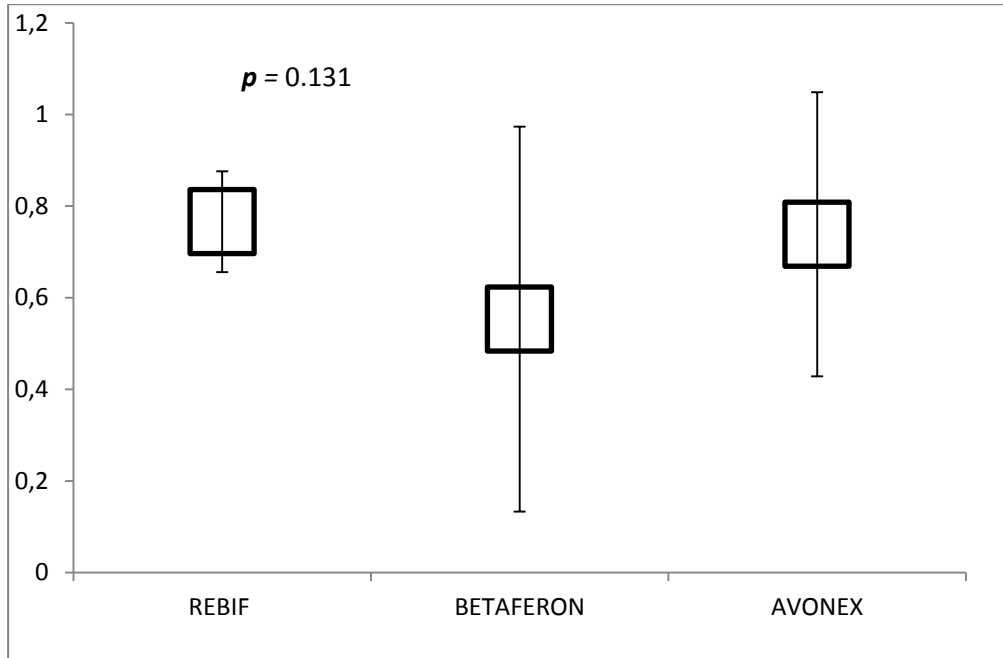


Figure 14: Présentation de la moyenne de l'utilité selon l'interféron.

- Les patients présentaient une moyenne d'utilité de 0.7102 ± 0.281
- Les patients traités par Rebif et Avonex présentaient des utilités proches estimées à 0.766 ± 0.11 et 0.7384 ± 0.31 respectivement. Quant à Betaferon, les patients avaient une utilité de 0.5533 ± 0.42 .
- La différence n'était pas significative entre les trois interférons.

II. RESULTATS

II.3.2 Evaluation de la préférence de vie chez la population étudiée

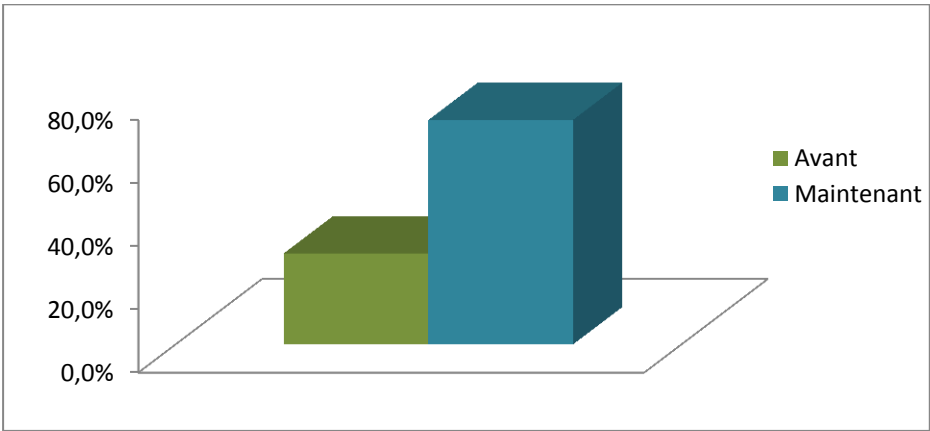


Figure 15: Evaluation de la préférence de vie appréciée par les patients.

- 71.1% des patients préféraient leur vie actuelle c.-à-d. après l'introduction du traitement.
- 28.9% des patients estimaient que leur vie était meilleure avant de commencer le traitement.

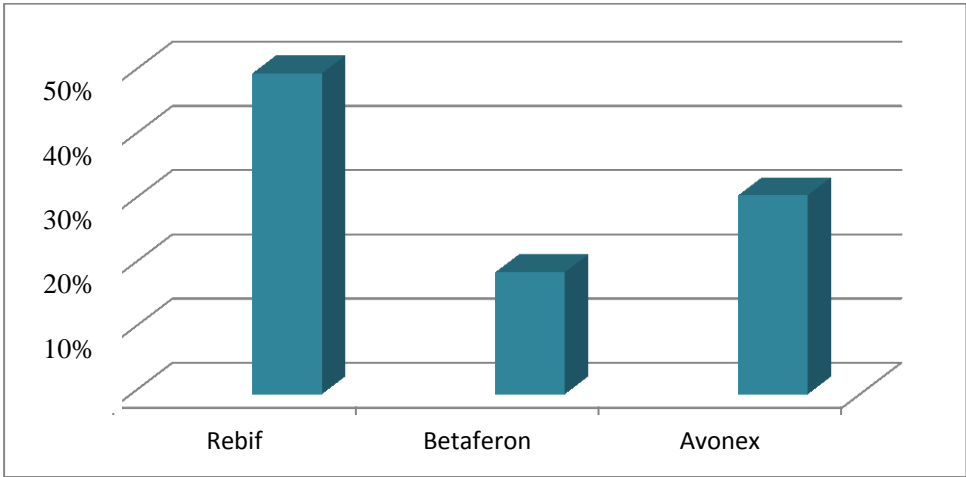


Figure 16: Répartition des patients qui préféraient leur vie après l'instauration du traitement selon l'interféron.

II. RESULTATS

La moitié des patients qui préféraient leur vie après avoir commencé le traitement était ceux traités par Rebif, venait ensuite Avonex avec un pourcentage de 31%. Finalement, la minorité revenait aux patients traités par Betaferon avec un pourcentage de 19%.

II.3.3 Contribution personnelle des patients pour l'amélioration de leur qualité de vie

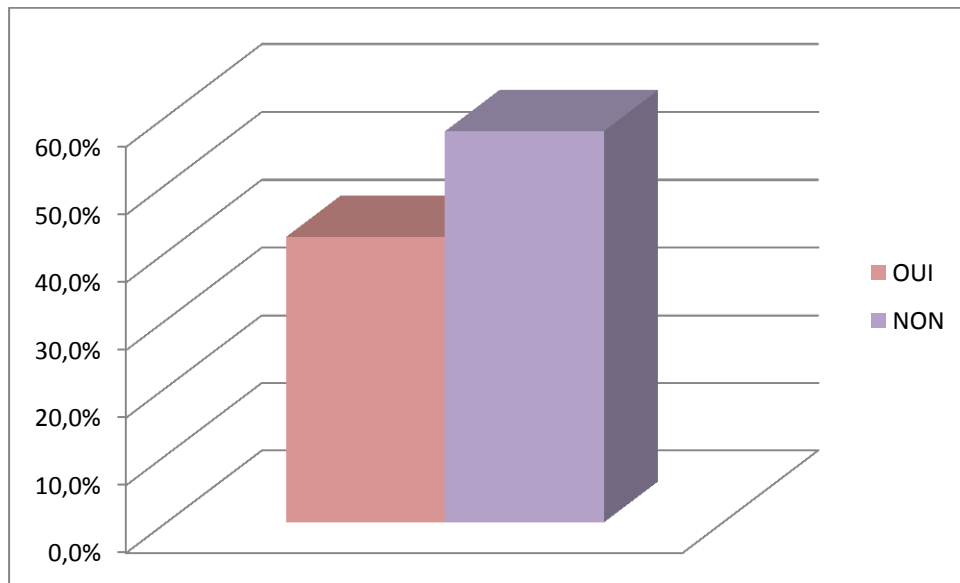


Figure 17: Répartition des patients en fonction de leur contribution personnelle pour améliorer leur qualité de vie

57.8% des patients ne faisaient pas des efforts pour améliorer leur qualité de vie et 42.2% en faisaient.

II. RESULTATS

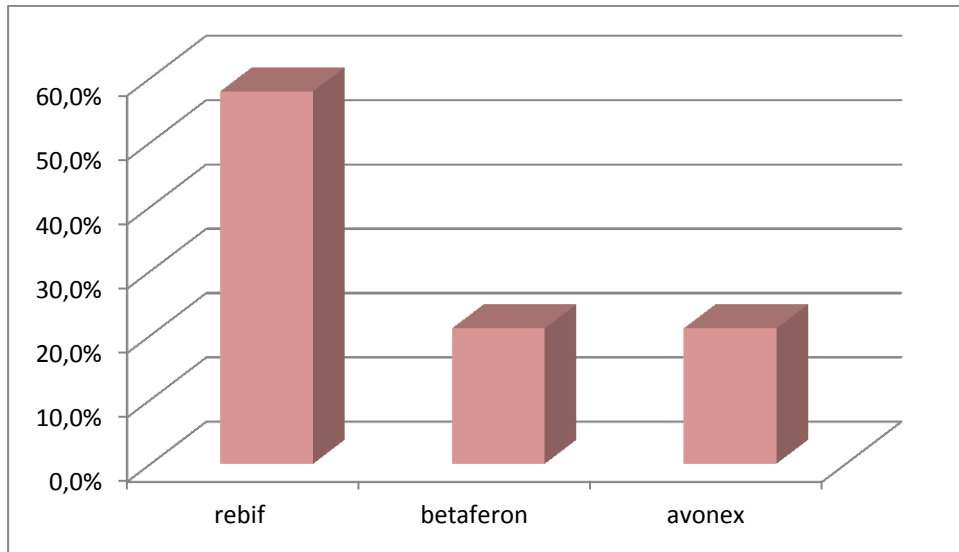


Figure 18 : Répartition des patients contribuant à améliorer leur qualité de vie en fonction du traitement.

- La majorité des patients qui faisaient des efforts pour améliorer leur qualité de vie étaient ceux traités par Rebif avec un pourcentage de 57.9%
- Les pourcentages des patients qui faisaient des efforts pour améliorer leur qualité de vie et sous Avonex ou Betaferon étaient égaux à une fréquence de 21.05% chacun.

II. RESULTATS

II.4. Coût de la sclérose en plaque

Tableau IV : Tableau récapitulatif des coûts relatifs aux trois interférons en DA par patient par an.

	REBIF	BETAFERON	AVONEX	coût final
Coût de l'interféron	1 010 781,24	1 090 838,88	1 008 403,68	1 036 674,60
Co-prescription	3 449,44	5 629,96	3 269,37	4 116,26
Hospitalisation du jour	2 478,48	6 245,76	3 717,71	4 147,32
Suivi biologique	12 238,10	16 430	6 042,85	11 570,32
Suivi radiologique	42 285,71	40 700	37 000	39 995,24
Rééducation	6 857,14	7200	21 000,00	11 685,71
Consultation	6000	6000	6000	6 000,00
Transport	1 001,90	1 576	1 325,71	1 301,21
Moyen pour améliorer la qualité de vie	2 772,34	3 651,56	897,08	2 440,33
coût final	1 087 864,35	1 178 272,16	1 087 656,41	<u>1 117 930,97</u> ± <u>52 257,10</u>

- Les patients traités par Betaferon, présentaient des coûts de Co-prescription et d'hospitalisation du jour les plus élevés avec 5 629,96 DA et 6 245,76 DA respectivement par patient par an.

- Les patients traités par Avonex, présentaient le coût de rééducation le plus élevé de 21 000 DA. Par contre, ils présentaient le coût de suivi biologique le plus bas à 6 042,85 DA. Ces patients dépensaient le moins (897,08 DA) pour améliorer leur qualité de vie.

II. RESULTATS

- Les autres coûts étaient relativement proches.
- La prise en charge d'un patient atteint de SEP coûtait $1\,117\,930,97 \pm 52\,257,10$ DA par an.

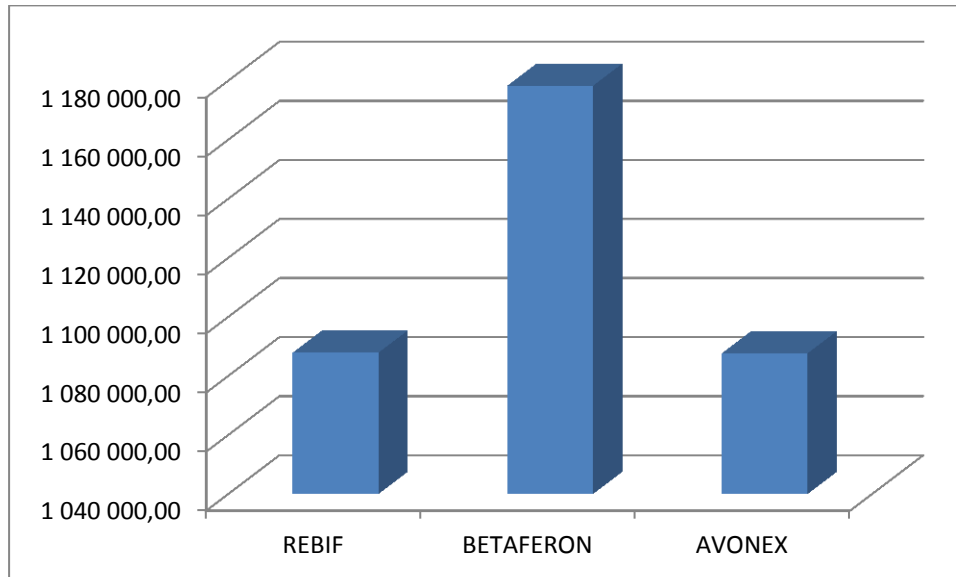


Figure 19 : Coût de la maladie en fonction de l'interféron par patient par an.

La prise en charge d'un patient traité par Avonex ou Rebif était presque la même, estimé à 1 087 656,41 DA et 1 087 864,35DA respectivement. En revanche, Betaferon, présentait le coût le plus élevé à 1 178 272,16 DA.

III. DISCUSSION

III.1 Analyse démographique

- ❖ Une nette prédominance féminine a été observée (78% femme / 22% homme) avec un sex-ratio de 3,5 femmes atteintes pour un homme (Fig8).
- Le sex-ratio de notre étude se rapproche d'une part de ceux des études faites récemment (2020, 2019, 2018, 2017, 2015, 2013) en Algérie, et d'autre part des études faites au Canada, où il a été clairement montré que le sex-ratio n'a cessé d'augmenter pendant au moins 50 ans et dépasse maintenant 3,2 /1 (74).
- Dans les études épidémiologiques européennes, la prévalence de la SEP est toujours plus élevée chez la femme que chez l'homme, avec des sex-ratios variant de 1,1 à 3,4 femmes atteintes pour un homme (75).
- Au cours de ces dernières années, le sex-ratio dans les pays du Maghreb a suivi l'évolution de celui des pays européens, il est passé de 1 à 2. Ainsi qu'au Maroc (76, 77) et en Tunisie (78).
- Dans les pays arabes en particulier le Liban (79) et la Jordanie (80), le sexe féminin est particulièrement plus atteint, confirmant l'hypothèse d'une prédisposition génétique associée à un facteur environnemental favorisant ainsi la survenue de la SEP.

III. DISCUSSION

Tableau V: Comparaison du sex-ratio avec les données de la littérature.

Etude	Sex-ratio
Algérie:	
➤ Tlemcen :	
• Notre étude (2022)	3,5
• Service de neurologie CHU Tlemcen (2019) (3)	3,05
• Etude de Tlemcen (2017) (10)	5,42
• Bedrane Barka (2013) (81)	1,87
➤ Nord-est de l'Algérie :	
Bouzidi et Gasmi (2015) (82)	3,5
➤ Blida :	
Drai et Arezk (2018) (83)	2,26
➤ Oran :	
Ourder N (2018) (84)	2,27
➤ Bejaia :	
Bouali et Khellaf (2020) (85)	1,86
Maroc :	
• Laajouri (2014) (86)	1,7
• Slassi I (2014) (87)	2,1
• Chouaib (2015) (88)	2,3

III. DISCUSSION

Tunisie :	
• Sidhom Y, Damak M et al (89)	2,34
• Ammar et al (2011) (78)	2
France :	
• Taithe et al (2005) (90)	3,2
• Ferradji (2012) (91)	2
• A Weill (2015) (92)	2,5
• J.Roux (2018) (93)	2,8
• J.Roux (2019) (94)	2,4

❖ La date du début de la maladie généralement utilisée dans les diverses études est la date d'apparition des premiers symptômes décrits par le patient. Bien sûr qu'il ne s'agit pas de la véritable date du début, puisqu'il existe une phase latente asymptomatique de durée inconnue. La précision de la date du début est de l'ordre de quelques jours à quelques semaines voir six mois .En effet il est difficile de dater avec précision un événement qui peut avoir un début progressif ou peut n'être signalé qu'avec plusieurs années de retard.

Des études ont montré que la présence d'une pathologie associée à la SEP peut retarder le diagnostic. 33% des patients diagnostiqués pour la première fois ont déjà présenté des symptômes suggestifs d'une atteinte démyélinisante du SNC passée inaperçue (95). Sachant que 73% de nos patients avaient une SEP isolée et 26,7% présentaient des comorbidités (Fig11) essentiellement : une HTA, épilepsie, Dépression, Diabète et une hypothyroïdie.

Pour notre population, l'âge moyen du début était $31,6 \pm 11$ ans (Tableau I)

III. DISCUSSION

Les résultats obtenus dans les études réalisées en Algérie étaient très proches à nos résultats. Idem pour les études du Maroc, Tunisie et France qui montrent que la maladie a tendance à apparaître au début des trentaines.

Tableau VI : Comparaison de l'âge du début de la maladie avec les données de la littérature.

Etude	Age du début (ans)
Algérie:	
➤ Tlemcen :	
• Notre étude (2022)	31,67 ± 11,04
• Service de neurologie CHU Tlemcen (2019) (3)	28,15 ± 6,1
• Etude de Tlemcen (2017) (10)	29,27±9,98
• BedraneBarka (2013) (81)	29,23±7,11
➤ Oran :	
Ourder N (2018) (84)	29.4±9.5
➤ Nord-est de l'Algérie :	
Bouzidi et Gasmi (2015) (82)	30 et 40
Tunisie :	
Ben Hamida (1977)	30,3
Maroc :	
• Aniba et l (2004)	36 - 40
• Kamli (2009)	30,49
• Abbad (2012)	32,1

III. DISCUSSION

• Laajouri (2014) (86)	29,69
• Chouaib (2015)	34
France :	
Ferradji (2012) (91)	32,82

❖ La maladie a apparu pour la première fois chez la majorité de nos patients entre 19 et 35 ans avec un nombre de 29 patients (Fig 9), dont la moyenne d'âge du début de la maladie était identique entre les hommes et les femmes (Tableau I). Cela approuve que le jeune adulte (20-40 ans) est le plus touché par cette pathologie, comme ont démontré les études de Tlemcen 2013 (81) et 2017 (10).

❖ Les signes cliniques inauguraux de nos patients étaient dominés beaucoup plus par les atteintes poly symptomatiques (80 %) dont la moitié présentait une association entre l'atteinte des fibres longues avec le tronc cérébral (58%). Parmi les patients ayant un début mono symptomatique, presque la moitié avaient une névrite optique rétrobulbaire (56%) (tableau II).

Selon l'étude algérienne (2018), le début par la NORB est plus fréquent dans la SEP-RR (83). Ceci a été également démontré dans les deux études Marocaine (77) et Jordanienne (80).

Similairement, l'étude de Tlemcen 2013 (81) démontre que cette atteinte optique représente environ 20% des manifestations inauguales de la sclérose en plaques. Dans la cohorte lorraine du LORSEP (96), la NORB est retrouvée dans 19% des cas et dans l'étude ONTT, les déficits du champ visuel étaient retrouvés dans 96% des cas. Par ailleurs, une étude cohorte réalisée sur 86 patients a déduit que les patients ayant une NORB mono symptomatique avaient un risque de développement de SEP de 40 % et significativement plus élevé si le LCR initial est anormal (97).

III. DISCUSSION

❖ Compte tenu des éléments communs aux théories physiopathologiques qui tentent d'expliquer l'apparition et l'évolution de l'obésité et de la sclérose en plaques, l'association entre les deux pathologies est devenue un sujet de plus en plus étudié ces dernières années. D'une part, il y a l'inflammation démyélinisante chronique causée par la cascade auto-immune de la sclérose en plaques. D'autre part, selon les dernières recherches, il a été démontré que l'obésité partage une composante inflammatoire avec la plupart des maladies chroniques (98).

Une étude cas-témoin a travaillé sur des interactions entre le statut de l'IMC et le risque de développer une sclérose en plaques. Elle déduit que la prévention de l'obésité chez les adolescents peut réduire le risque de développer la SEP, principalement chez les personnes présentant une prédisposition génétique à la maladie (99).

Par ailleurs en 2021, d'autres chercheurs ont effectué une recherche indépendante dans la littérature disponible. Les examinateurs se sont concentrés sur les articles les plus pertinents publiés au cours des 10 dernières années en matière d'épidémiologie et de physiopathologie. Ils concluent que l'obésité au début de la vie semble être fortement associée à un risque plus élevé de développement de la SEP, indépendamment des autres facteurs de risque (98).

Dans notre cas, 47 % de nos patients avaient des IMC compris entre 18.5-25 (normal) et 35,5% avaient des IMC compris entre 25-30 (surpoids) (Fig10). Cette relation obésité/SEP n'a pas été très bien élucidée dans notre population d'étude.

III. DISCUSSION

III.2. Analyse clinique

III.2.1 Nombre de poussées par an

Dans notre étude, nous avons divisé les patients recrutés en trois groupes selon leur traitement, afin de calculer pour chaque groupe la moyenne de poussée de la dernière année. Sachant que le temps entre chaque poussée est variable d'un patient à autre. En comparant nos résultats, nous avons remarqué que le pourcentage des patients sans poussées était plus élevé chez les patients traités avec Rebif (57,14%) et Avonex (28,57%). (Fig 13)

L'étude EVIDENCE réalisée aux Etats-Unis incluant 677 patients a comparé l'efficacité de Avonex avec celle de Rebif, le pourcentage de patients sans poussée était significativement plus élevé dans le groupe traité par l'interféron-b 1a SC 44 mg (Rebif) que dans le groupe traité par l'interféron-b 1a IM (Avonex) (100).

Dans l'étude de Bonavita et al (101), les patients traités par Rebif 44 ug ne présentaient pas de poussée. Ainsi, dans l'étude Etemadifar et al (102) le taux de patients traités par Rebif et qui ne présentaient pas de poussées était égale à 56%.

Une étude était menée à Tlemcen (2017) sur 45 patients, comparant l'efficacité des trois interférons Rebif (interféron-b 1a SC), Avonex (interféron-b 1a IM) et (Betaferon interféron-b 1b SC). Ses résultats ont montré que la fréquence la plus élevée de patient sans poussées était remarquée chez les patients sous Avonex (10).

L'étude INCOMIN, qui est une étude indépendante, prospective, randomisée, multicentrique, initiée par des neurologues italiens, au cours de laquelle 188 patients ont été randomisés pour être traités durant 24 mois soit par Avonex ou Betaféron, a trouvé que le pourcentage de patients sans poussées de 0 à 24 mois traités par Betaféron était plus élevé (51%) que celui des patients traités par l'interféron-b 1a IM (36%) (103).

III. DISCUSSION

Une étude (Marrie RA et al) a conclu que l'association de la SEP avec d'autres pathologies augmentent 2 fois plus le risque d'être hospitalisé suite à une poussée (104). Sachant que 26,7% de notre population présente des comorbidités cités ultérieurement (Fig11).

Tableau VII: Comparaison du nombre de poussées avec les données de la littérature.

Etude	Patients sans poussées
Notre étude (2022)	Rebif ↗
Etude Bonavita et al	Rebif ↗
Etude Evidence (2002)	Rebif ↗
Etude Etemadidfar et al	Rebif ↗
Etude Tlemcen (2017)	Avonex ↗
Etude INCOMIN (2002)	Betaféron ↗

III.2.2 Le score EDSS (Expanded Disability Status Scale)

❖ Au moment du début de la maladie, le score moyen de l'EDSS de tous les patients était de $1,78 \pm 0,7$. Après l'introduction du traitement, l'EDSS à la fin de notre étude était égale à $0,96 \pm 0,76$ présentant un handicap léger.

D'après les résultats que nous avons obtenus, il y'a une évolution favorable de la maladie chez les patients étudiés (diminution significative de l'EDSS) (Fig12).

L'étude de Tlemcen (2017) effectuée sur 45 patients, a montré aussi une amélioration favorable de la maladie avec une diminution de l'EDSS moyen de 2,8 à 2,5 (10). Contrairement à l'étude marocaine (2015) dont le score EDSS a augmenté après 4 ans et 6 ans de suivi (88).

III. DISCUSSION

Tableau VIII: Comparaison du score moyen de l'EDSS avec les données de la littérature

Etude	EDSS	A l'admission	A la fin de l'étude
Etude marocaine (2015)	Score moyen	3	4,8
	Valeurs extrêmes	[0 ; 6]	[2 ; >7]
Etude de Tlemcen (2017)	Score moyen	2,8	2,5
	Valeurs extrêmes	[1 ; 6]	[0 ; 7]
Notre étude (2022)	Score moyen	1,78 ± 0,7	0,96 ± 0,76
	Valeurs extrêmes	[1 ; 3]	[1 ; 3]

❖ Dans notre étude, nous avons aussi évalué l'évolution du score EDSS d'entrée et actuel (fin de l'étude) des patients en fonction l'interféron-b (Rebif, Betaferon, Avonex).

On note une amélioration favorable de l'évolution du score EDSS avec les trois interférons, mais qui est plus significative avec Rebif (Tableau III).

Dans l'étude EVIDENCE, aucune différence significative de la progression de l'EDSS n'a été observée entre les deux groupes, traités chacun par Avonex ou Rebif. Ainsi, l'étude de Tlemcen (2017) a noté une évolution favorable du score EDSS chez les patients traités par Avonex et Betaferon (100).

En revanche, dans l'étude de Khan et al (US Open-label) publiée en 2001, qui a comparé directement l'efficacité de trois de ces traitements immunomodulateurs, Avonex, Betaferon et l'acétate de glatiramère. L'acétate de glatiramère et Betaferon étaient plus efficaces qu'Avonex en ce qui concerne l'évolution moyenne du score EDSS du le handicap neurologique (103). Idem dans l'étude INCOMIN, Betaferon a montré une efficacité supérieure par rapport à

III. DISCUSSION

Avonex en ce qui concerne la progression du le handicap mesurée à l'aide de l'échelle EDSS (103).

Tableau IX: Comparaison de la diminution du score de l'EDSS avec les données de la littérature.

Etude	Diminution du score EDSS
Notre étude (2022)	Rebif, Betaféron et Avonex
Etude de Tlemcen (2017)	Avonex et Betaféron
Etude INCOMIN (2002)	Betaféron
Etude Evidence (2002)	Avonex et Rebif
Etude US Open-label (2001)	Betaféron

- Dans l'étude Etemadidfar et al l'EDSS était stable. (102)

- Trojano et al 2005 ont retrouvé une augmentation du taux EDSS pour tous les groupes qui est plus significative pour Betaféron (105).

III. DISCUSSION

III.3. Analyse de la qualité de vie

Tableau X: Comparaison de la qualité de vie des patients traités par les trois interférons-b avec les données de la littérature.

	Qualité de vie		
	Rebif	Betaferon	Avonex
Notre étude (2022)	0.766 ± 0.11	0.5533 ± 0.42	0.7384 ± 0.31
Etude Iranienne (2012) (106)	0.626	0.626	0.613
Etude d'Erkki Soini (107)	0.628	0.584	0.616

On a évalué la qualité de vie de nos patients recrutés, grâce à leurs réponses au questionnaire euroQol-5D (Annexe IX) qui ont été converties en valeurs d'utilité comprises entre 0 et 1. La valeur 1 correspond au meilleur état santé et la valeur 0 à la mort ou au pire état de santé envisagé. (Annexe XI)

Notre analyse affirme que les patients sous Rebif ou Avonex bénéficiaient de la meilleure qualité de vie dans la population d'étude avec des valeurs proches en faveur de Rebif. En revanche, ceux traités par Betaferon possédaient une qualité de vie inférieure aux 2 autres interférons précités (Fig14).

A noté que 71,1 % des patients préféraient leur vie après avoir instauré le traitement (Fig 15). 42,2% contribuent personnellement à améliorer leur qualité de vie grâce à la médecine chinoise, en prenant des tisanes ; des compléments alimentaires ou en faisant du sport (natation, bicyclette..etc) (Fig22), dont la moitié sont ceux traités par Rebif (Fig 18).

L'étude iranienne (2012) a développé avec des patients atteints de SEP-RR et passant par des états de santé basés sur l'échelle clinique et de déficience de Kurtzke. La qualité de vie des patients a été considérée sous la forme d'utilité. Cette

III. DISCUSSION

étude a estimé que la qualité de vie des patients était presque la même avec les 3 interférons (106).

L'étude d'Erkki Soini (107) a évalué la qualité de vie en utilisant le questionnaire euroQol-5D. Elle a indiqué que les patients sous Avonex ou Rebif avaient des états de santé plus élevés dans la population d'étude. En contrepartie, les patients sous Betaferon avaient une qualité de vie inférieure.

III.4 Analyse des coûts relatifs aux trois interférons :

Notre étude estime l'ensemble des coûts relatifs à la maladie de la sclérose en plaques chez les patients atteints de SEP-RR (Tableau IV). Elle comprend :

- L'interféron utilisé ;
- Le nombre de consultation par an (contrôle tous les trois mois) ;
- Le suivi Radiologique (IRM cérébrale avec et sans injection du gadolinium) une à deux fois par an ;
- Le suivi biologique (bilan hépatique, rénale, protéine C réactive, numération formule sanguine, ionogramme et vitamine D) tous les 3 mois ;
- Les médicaments symptomatiques prescrits par le médecin traitant, à savoir les antalgiques (paracétamol) et les AINS (ibuprofène) ;
- La durée d'hospitalisation suite à la survenue de la poussée (3 à 5 jours) ;
- Les moyens utilisés par le patient pour alléger ses symptômes et améliorer sa qualité de vie ;
- Le moyen de transport. (Annexe XIII)

III. DISCUSSION

Ici, on a précisé une comparaison de prix en fonction de chaque interféron à savoir REBIF, BETAFERON, AVONEX.

Tableau XI : Comparaison des coûts de la maladie en fonction de l'interféron par an avec les données de la littérature.

Etude	Coûts		
	Rebif	Betaferon	Avonex
Notre étude (2022)	7340,74 €	7950,80 €	7339,34 €
Etude iranienne (2012)	24 938,94 €	29 705,68 €	14 312,33 €
Etude espagnole (2003) (128)	37 493 €	32 151 €	33 269 €
Etude espagnole (2005) (129)	21 977 €	18 267 €	18 981 €

1 € = 155,90 DA 1 \$ Américain = 0.94 € (estimation mai 2022)

Nous avons remarqué que le coût de la maladie chez un patient traité par Betaferon était le plus élevé (7950,80 € par an), ensuite venait Rebif et Avonex avec des coûts presque équitables de 7340,74 € et 7339,34 € par an.

Dans l'étude iranienne (2012), les coûts des patients comprenaient les coûts des médicaments, d'autres frais médicaux et les coûts de perte de productivité des travailleurs ont été évalués en USD. Cette analyse estime que le coût de la maladie était le plus élevé quand les patients étaient sous Betaferon et le moins cher quand ils étaient traités par Avonex. (106)

Les études espagnoles (2003) et (2005) étaient également basées sur une approche pharmaco économique réalisé à travers une analyse coût-utilité du traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente incluant les trois interférons. Ces deux études montrent que les patients traités par Rebif avaient le

III. DISCUSSION

coût de la maladie le plus élevé et ceux traités par Betaferon ou Avonex présentait des coûts presque égaux et moins chers (108,109). Ces deux études espagnoles discordent avec notre analyse. Ceci peut être justifié par la baisse du coût du traitement de Rebif au cours de ces 20 dernières années.

III.6. Corrélation entre le coût de la maladie, la qualité de vie ainsi que l'échelle EDSS:

Une étude suédoise 1998 a évalué les coûts pour 100 patients atteints de la sclérose en plaques. L'approche 'cost of illness' a été réalisée à travers une étude transversale où l'évaluation impliquait les coûts du diagnostic, des différents traitements, de réadaptation ainsi que les coûts relatifs à la perte de productivité. La qualité de vie a été évaluée à travers le questionnaire euroQol-5D. Cette étude a indiqué dans la population, que pour avoir une qualité de vie de 0.42, le montant final attribué au coût de la maladie serait 53 250 € par an. (110)

A travers le même principe, une étude américaine transversale a travaillé sur 1909 patients et a conclu, qu'avec une valeur d'utilité de 0.698, les coûts de la maladie de la sclérose en plaques étaient de 47 215 \$ par an soit 44 193 € par an. (111)

Une étude italienne rétrospective a déterminé les coûts directs de la sclérose en plaques du point de vue du système national de santé. 510 patients ont été inclus dans l'analyse diagnostiqués avec une SEP pendant plus d'une année. Les variables de coût ont été analysées en fonction du phénotype de la SEP et de son évolution. Par ailleurs, la sévérité de la maladie a été indiquée par l'échelle EDSS. Cette étude a montré, que pour une maladie de sévérité modérée (EDSS entre 0-3 pour la majorité des patients), le coût final de la maladie serait estimé à 18 030 € par an. (112)

Dans notre analyse, l'objectif principal étant de relier l'ensemble des données, afin d'attribuer un coût à la sclérose en plaques avec le plus de fiabilité possible. Pour se faire, on a calculé le coût de la maladie par an chez 45 individus par une approche transversale, comportant le coût de l'interféron utilisé comme traitement

III. DISCUSSION

de fond, le traitement symptomatique prescrit, les frais du suivi clinique, para clinique et biologique, le coût d'hospitalisation du jour, le transport et les dispensations du patient pour améliorer sa qualité de vie. D'autres part, la qualité de vie était estimée sous forme de valeur d'utilité entre 0 et 1.

Notre étude affirme, que chez les patients ayant un EDSS moyen de 1 (sévérité légère) avec une qualité de vie de 0.7102 ± 0.281 , le coût de la maladie final serait rapporté à 1 117 930,97DA soit 7 252,84 € par patient par an.

Il faut prendre en considération que 26.70% de notre population présentaient des comorbidités, chose qui peut dégrader la qualité de vie de nos patients. Cette théorie a été développée selon l'étude Marrie RA (2012) qui a conclu que les pathologies associées auraient un impact négatif sur la qualité de vie et augmentent par conséquent le montant des dépenses de santé des patients atteints de la SEP. (113)

Tableau XII: Comparaison du coût de la maladie par an, l'EDSS moyen et l'utilité des patients recrutés dans notre étude avec les données de la littérature.

	Notre étude 2022	Etude suédoise 1998	Etude italienne 2010	Etude américaine 2006
Coût par an	7 252,84 €	53 250 €	18 030 €	44 193 €
EDSS	1	-	0-3	-
Utilité	0.7102 ± 0.281	0.42	-	0.698

1 € = 155,90 DA 1 \$ Américain = 0.94 € (estimation mai 2022)

CONCLUSION

La Sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative chronique d'étiologie inconnue. Elle touche environ 2.8 millions de personnes dans le monde dont les femmes ont toujours été deux fois plus exposées que les hommes. La prévalence de la maladie dans la ville de Tlemcen a presque doublé en six ans, classant notre ville dans une zone à haut risque.

Bien qu'il n'existe toujours pas de traitement curatif, il semble que les immunomodulateurs surtout les interférons-B 1 ont fait preuve d'une bonne efficacité contre la progression de la maladie et la réduction de la fréquence des poussées.

Ceci nous a motivé fortement à réaliser notre étude qui s'est focalisée sur l'efficacité des trois principaux interférons utilisés dans le traitement de fond de la SEP-RR en Algérie, tout en prenant en considération l'état de santé du patient en question.

Par ailleurs, les coûts étaient également dans le centre de nos intérêts vu l'impact économique qu'a cette maladie pour sa prise en charge. Déjà qu'initialement les prix des interférons sont excessivement chers, et avec qui, vient s'ajouter les autres coûts liés directement à la sclérose en plaques.

Dans notre étude, nous avons comparé en premier lieu l'efficacité des trois interférons (Rebif, Betaféron et Avonex) sur le plan clinique. En ce qui concerne l'évolution de la maladie, les trois interférons se sont montrés efficaces. Cependant, l'amélioration favorable du score EDSS était plus significative avec Rebif. Pour le nombre de poussées, Rebif était le plus efficace par contre les patients sous Betaféron présentaient le plus de poussées.

Ensuite, la qualité de vie des patients traités par les trois interférons était presque similaire. Ils bénéficiaient globalement d'une bonne qualité de vie. Ceci peut être aussi expliqué par la contribution personnelle de certains patients pour améliorer leurs états de santé. Par conséquent, la majorité préférait sa vie après avoir instauré le traitement.

CONCLUSION

Concernant les coûts selon l'interféron utilisé, la prise en charge par Betaféron était la plus élevée. Ceci est justifié par les coûts d'hospitalisation relatifs au nombre de poussées et des Co-prescriptions liées aux divers effets secondaires décrits dans la littérature.

Comme résultante, on a trois principaux interférons ayant chacun ces propres particularités, bénéfiques et inconvénients sur les plans : efficacité, qualité de vie ainsi que coût où Rebif était le plus efficace, Betaferon le plus onéreux et les trois interférons attribuaient une bonne qualité de vie.

Nous concluons par notre objectif final, que la prise en charge d'un patient atteint d'une SEP-RR présentant un handicap léger ($EDSS \leq 1$) coûte 1 117 930,97 ± 52 257,10 DA par an. Sachant que les comorbidités dans la SEP, retardent le diagnostic, augmentent le montant des dépenses de santé et ont un impact négatif sur la qualité de vie.

La sclérose en plaques est considérée comme une affection longue durée (ALD) exonérante par la sécurité sociale. Par conséquent, les patients bénéficient d'une prise en charge des soins à 100 %.

Références bibliographiques

1. Multiple Sclerosis International Federation. ATLAS OF MS, 2020. Lien URL: <https://www.msif.org/resource/atlas-of-ms-2020/>
2. Collège des enseignants en neurologie. Item 125 – Sclérose en plaques. Abrégés connaissances et pratique. Elsevier Masson, 2010-2011, P349-357. Lien URL: http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_125/site/html/cours.pdf
3. Zahira Barka Bedrane, Mehdi Saada, Bouchenaki Mehdi, Atif Merad, Salim Allal, Selma Mrini, Djaouad Bouchenak Khelladi, Augmentation de la prévalence de la sclérose en plaques à l'extrême ouest d'Algérie, Revue Neurologique, Volume 175, Supplement 1, 2019
4. Whitacre C et al. A Gender Gap in Autoimmunity, Sex differences in autoimmune diseases: focus on multiple sclerosis. Science AAAS, American Association for the Advancement of Science. Vol. 283, Issue 5406, pp. 1277-1278.
5. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G – Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol, 2016;172(1):3-13
6. Barroso B. Les Médecins Maîtres-Toile.
7. Eljia, L. B., Khefifi, A., Asma, N., Bouthouri, A., Sana, B. A., & Soufien, B. A. (2016). *Qualité de vie dans la sclérose en plaques et relations avec l'anxiété et la dépression. Revue Neurologique, 172, A43.*
8. M. Salou, A. Elong Ngono, A. Garcia, L. Michel, D.-A. Laplaud, Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques, La Revue de Médecine Interne, Volume 34, Issue 8, 2013.
9. Laurent Magy, La sclérose en plaques, Actualités Pharmaceutiques Hospitalières, Volume 5, Issue 19, 2009.
10. Dr Bereksi, D. Reguig, KHEDIM, Fatiha, Etude comparative entre les trois interférons dans la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques, thèse de doctorat en pharmacie UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEM; 28-jui-2017..
11. Fondation Arsep. Hauteceur P. L'histoire de la sclérose en plaques. 2012. Consulté en mars 2022. Lien URL: https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Histoire-de-la-sep-2012.pdf
12. Fondation Arsep. Historique de la maladie. Consulté en mars 2022. Lien URL : https://www.arsep.org/library/media/other/historique_de_la_sep.pdf
13. RCP Avonex, Résumé des caractéristiques du produit Avonex 30 microgrammes/0.5mL, solution injectable. Consulté en Mars 2022. Lien URL: <https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2022/20220217155051/anx155051fr.pdf>
14. RCP REBIF 22, résumé des caractéristiques du produit Rebif 22 microgrammes solution injectable en seringue préremplie. Consulté en Mars 2022. Lien URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_fr.pdf

15. 18. vidal, REBIF 44 µg sol inj en seringue préremplie.Consulté en mars 2022.
Lien URL : <https://www.vidal.fr/medicaments/rebif-44-g-sol-inj-en-seringue-preremplie-14217.html>
16. coordonnée par Aulagner.G, Cazin.J, Demoré.B, Dupuis.A, Fagnoni.P, Fernandez.C, Limat.S. Pharmacie Clinique et thérapeutique (5ème édition).Elsevier Masson.
17. Camdessanche JP. La Sclérose en plaques en 2004. Consulté en mars 2022
Lien URL: <http://slideplayer.fr/slide/1297489/>
18. Romani.C, la sclérose en plaque, 11 oct. 2016. Consulté en mars 2022
Lien URL: <https://fr.slideshare.net/RihemRae/la-sclerose-en-plaques>
19. Li R, Rezk A, Miyazaki Y, Hilgenberg E, Touil H, Shen P, Moore CS, Michel L, Althekair F, Rajasekharan S, Gommerman JL, Prat A, Fillatreau S, Bar-Or A; Canadian B cells in MS Team. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. Sci Transl Med. 2015 Oct
20. Capron.B, SEP, la sclérose en plaques : une affection dysimmunitaire, fév 2012. Consulté en mars 2022.Lien URL : <https://docplayer.fr/20835516-Sep-la-sclerose-en-plaques-une-affection-dysimmunitaire-chu-de-charleroi-site-de-vesale.html>
21. J.-C. Ouallet, B. Brochet,Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques,EMC - Neurologie,Volume 1, Issue 4,2004,Pages 415-457,ISSN 1762-4231,35,
22. Balcer LJ. Clinical practice. Optic Neuritis. N Engl J Med, 2006, 354 (12):1273-80
23. DeMorand. Le patient atteint de sclérose en plaques. Elsevier Masson, 2014, 978-2-294-74402-
24. Nadime Hoballah. La sclérose en plaques : histoire, physiopathologie et thérapeutiques actuelles. Sciences pharmaceutiques. 2018. ffdumas-01863495ff 38,
25. Fondation Arsep. KWIATKOWSKI.A, fatigue et sclérose en plaque.Consulté en avril 2022.Lien URL : https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Fatigue-et-SEP-web-oct-2017.pdf
26. Uccelli.M ,2009, formes évolutives de la SEP, n°14, page 04-27
27. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2014 Mar 25;14:58.
28. Collège des enseignants en neurologie. Item 125 – Sclérose en plaques. Abrégés connaissances et pratique. Elsevier Masson, 2010-2011, P 349-357.
29. Collège des enseignants de Neurologie.Sclérose en plaque. Consulté le 03/2022.Lien URL : <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/sclerose-plaques>
30. Delaroche O et al. Étude biochimique du liquide céphalorachidien dans le cadre de la sclérose en plaques. Immuno-analyse & Biologie spécialisée, 2003, 18:86–91.
31. K. Blanc-Lasserre, T. Moreau, La lettre du neurologue - n° 6- vol. IV - décembre 2000

32. Vidal, traitement des poussées de la sclérose en plaque, Consulté en mars 2022.
Lien
URL:https://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclerose_en_plaques/prise_e_n_charge/
33. Papeix, C., Lubetzki, C., & Lyon-Caen, O. (2010). Traitements actuels de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale*, 39(3), 381–388.
34. Paolicelli, D., Drenzo, V., & Trojano, M. (2009). Review of interferon beta-1b in the treatment of early and relapsing multiple sclerosis. *Biologics : targets & therapy*, 3, 369–376.
35. Arnaud, P. (2002). Les différents interférons : Pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires. *La Revue de Médecine Interne*, 23, 449S–458S.
36. RCP Betaferon, Résumé des caractéristiques du produit BETAFERON 250 microgrammes/mL, poudre et solvant pour solution injectable. Consulté en avril 2022. Lien URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_fr.pdf
37. HAS Avonex, Commission de la transparence, AVONEX 30 µg/0,5 ml solution injectable. 2 juin 2010. Consulté en avril 2022. Lien URL : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_fr.pdf
38. HAS Rebif, Commission de la transparence, REBIF 22 µg/0,5 ml solution injectable ; REBIF 44 µg/0,5 ml solution injectable. 20 juin 2012. Consulté en avril 2022. Lien URL : https://www.hassante.fr/upload/docs/evamed/CT15427_REBIF_PIS_RI_Avis2_CT15427.pdf
39. HAS Betaferon, Commission de la transparence, BETAFERON 250 microgrammes/ml solution injectable, 7 mai 2014. Consulté en avril 2022. Lien URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13354_BETAFERON_PIS_RI_Avis2_CT13354.pdf
40. HAS Extavia, Commission de la transparence, EXTAVIA 250 microgrammes/ml solution injectable. Consulté en avril 2022. Lien URL : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-04/extavia_pis_ri_avis1_ct13447.pdf
41. O. Gout, C. Bensa, R. Assouad, Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 31, Issue 8, 2010, Pages 575-580, ISSN 0248-8663,
42. Fromont A and Thibault Moreau T. Sclérose en plaques : traitements d'aujourd'hui et de demain *Thérapeutique*, 2007. 63.
43. RCP Copaxone, Résumé des caractéristiques du produit COPAXONE 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie.
44. HAS Copaxone, Commission de la transparence, COPAXONE 20 mg/ml solution injectable. 6 avril 2011
45. Comi G et al. Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinical definite multiple sclerosis in patients with CIS: subgroup analyses. *Mult Scler*, 2008, 14:S38.

46. O'Connor P et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study *Lancet Neurol*, 2009, 8:889–97.
47. Mikol DD et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7(10):903-14.
48. HAS Tecfidera. Commission de la transparence TECFIDERA 120 mg, gélule gastro-résistante TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante, 2014.
49. RCP Tecfidera Résumé des caractéristiques du produit TECFIDERA 120 mg, gélule gastro-résistante TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante.
50. Déchy H. Un nouveau traitement oral de la sclérose en plaques : le dimethyl fumarate, Tecfidera®. *Le courrier de la SEP*, 2014, N°139
51. Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide *Acta Neurol Scand*. 2011;124:75-84.
52. Bar-Or A, Pachner A. Teriflunomide and Its Mechanism of Action in Multiple Sclerosis *Drugs*, 2014, 74:659-674.
53. HAS Aubagio Commission de la transparence AUBAGIO 14 mg comprimé pelliculé 2014. Consulté en avril 2022. Lien URL : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13125_AUBAGIO_PIC_INS_Avis3_CT13125.pdf
54. Vidal, Gamme de médicament AUBAGIO. Consulté en avril 2022. Lien URL : <HTTPS://WWW.VIDAL.FR/MEDICAMENTS/GAMMES/AUBAGIO-61246.HTML#34339>
55. RCP Aubagio, Résumé des caractéristiques du produit AUBAGIO 14 mg comprimé pelliculé. Consulté en avril 2022. Lien URL : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf
56. Vidal, Gamme de médicament OCREVUS, Consulté en avril 2022. Lien URL : <HTTPS://WWW.VIDAL.FR/MEDICAMENTS/GAMMES/OCREVUS-85799.HTML#37821>
57. OCREVUS (ocrelizumab), médicament de Roche, homologué dans l'Union européenne pour la sclérose en plaques récurrente et primaire progressive Communiqué de presse. 2018.
58. RCP Ocrevus Résumé des caractéristiques du produit. Ocrevus 300 mg, solution à diluer pour perfusion. Consulté en Avril 2022. Lien URL: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf
59. Vermersch P and Zéphir H. Immunosuppression par anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol*, 2007, 163:682-687.
60. Vidal, gamme de médicament tysabri, Consulté en Avril 2022. Lien URL : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/tysabri-30321.html#39459>
61. Biogen. Informations sécurité patient Natalizumab (Tysabri®) : mise à jour des mesures de réduction du risque de LEMP à l'attention des neurologues, radiologues et infirmières et infirmiers spécialisés dans la prise en charge de la SEP. Mars 2016.
62. AFSSAPS. Mise au point sur l'utilisation de la spécialité Tysabri® 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques. 2011.

63. Chardain A and Stankoff B. Mécanisme d'action et applications thérapeutiques du fingolimod. La Lettre du Pharmacologue.
64. Vidal, gamme de médicament GILENYA. Consulté en Avril 2022. Lien URL : <HTTPS://WWW.VIDAL.FR/MEDICAMENTS/GAMMES/GILENYA-48499.HTML#36386>
65. RCP Mavenclad Résumé des caractéristiques du produit MAVENCLAD 10 mg comprimés. Consulté en Avril 2022. Lien URL : https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170822138481/anx_138481_fr.pdf
66. Ahniba, S., Siham, B., Chtaou, N., Aouatef, E., Souirti, Z., & Belahsen, F. (2020). Rituximab dans le traitement de la sclérose en plaque : expérience du service de neurologie CHU Hassan II Fès. *Revue Neurologique*, 176, S118.
67. BERESNIAK, Ariel, TABOULET, Florence, et CROS-FRIEDMANN, Sophie. Comprendre la pharmacoéconomie. John Libbey Eurotext, 1996.
68. Arnaud Fotso Kamdem. Intérêt de l'évaluation pharmaco-économique et pharmaco-épidémiologique en chirurgie pédiatrique. Médecine humaine et pathologie. Université de Franche-Comté, 2014. Français.
69. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Méthodes d'évaluation économique des programmes de santé. 2e édition. Traduction : Carrère MO. Paris : Economica, 1998.
70. CROCHARD-LACOUR, Anne et LELORIER, Jacques. Introduction à la pharmacoéconomie. PUM, 2000.
71. DRUMMOND, Michael F., SCULPHER, Mark J., CLAXTON, Karl, et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford university press, 2015.
Lien URL: <https://global.oup.com/academic/product/methods-for-the-economic-evaluation-of-health-care-programmes-9780199665884?cc=us&lang=en&>
72. VICKERS, Andrew J. et ELKIN, Elena B. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Medical Decision Making*, 2006, vol. 26, no 6, p. 565-574. Lien URL : <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0272989x06295361>
73. Luks FI, Logan J, Breuer CK, Kurkchubasche AG, Wesselhoeft CW, and Tracy TF. Cost-effectiveness of laparoscopy in children. *Arch Pediatr Adolesc Med. UNITED STATES*;1999;153(9):965-8. Lien URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10482214/>
74. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al.
Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *The Lancet Neurology*. 2006;5(11):932-6.
75. Sindic C. La sclérose en plaques. 2014; Available from: <http://www.fondationcharcot.org/fr/sclerose-en-plaques-fondation-charcot>.
76. Ait behaddou E, Alhyan M, Belahcene M, Benomar, Bourazza A, Chtaou N. demographic and clinical manifestation and course of multiple sclerosis a retrospective study. 2011.
77. MR B, Dany, F, Araqui, Houssaini. clinical ,paraclinical and evolving profile of multiple sclerosis about a series of 261 patients. 2011.

78. 42. Sadovnick A, Dymont D, Ebers G, Risch N, Group CCS. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. *The Lancet*. 1996;347(9017):1728-30.
79. Yamout B, Barada W, Tohme R, Mehio-Sibai A, Khalifeh R, El-Hajj T. Clinical characteristics of multiple sclerosis in Lebanon. *Journal of the neurological sciences*. 2008;270(1):88-93.
80. El-Salem K, Al-Shimmery E, Horany K, Al-Refai A, Al-Hayk K, Khader Y. Multiple sclerosis in Jordan: a clinical and epidemiological study. *Journal of neurology*. 2006;253(9):1210-6.
81. Bedrane Barka Z. PREVALENCE, FORMES CLINIQUES, EVOLUTION, ET TRAITEMENT DE LA SCLEROSE EN PLAQUESDANS LA REGION DE TLEMCEN [Thèse de doctorat en sciences médicales]: UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN; 2013.
82. Etude rétrospective de la Sclérose En Plaque dans la région Nord-est de l'Algérie de 2005 à 2015 Lien URL :<http://dspace.univ-guelma.dz:8080/xmlui/handle/123456789/1286>
83. Draï, R. (2018). Etude clinique et Profil évolutif des patients suivis pour une Sclérose en plaques au niveau du CHU de Blida, avec une estimation de la prévalence dans la commune de Blida. Lien URL :
<https://www.ccdz.cerist.dz/admin/notice.php?id=0000000000000903209000841>
84. Ourder N. Profil clinico-épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques à Oran; 2018 [Thèse de médecine, université d'Oran]..
85. Gouider, R., Mrabet, S., Sidhom, Y., Kacem, I., Lubetzki, C., & Papeix, C. (2020). Spécificités de la sclérose en plaques chez les Maghrébins: rôle des facteurs environnementaux et génétiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 204(4), 421-427.
86. LAAJOURI S. Profil épidémiologique, clinique et évolutif de la sclérose en plaque, à propos de 70 cas 2014.
87. Slassi I. Is multiple sclerosis more disabling in North African patients? *Mult Scler Relat Disord* 2014;3(6):769.
88. Chouaib H. Sclérose en plaques: expérience de service de neurologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail Meknes: Université Sidi Mohammed Ben Abdallah; 2015.
89. Sidhom Y, Damak M, Riahi A, Hizem Y, Mrissa R, Mhiri C, et al. Clinical features and disability progression in multiple sclerosis in Tunisia: do we really have a more aggressive disease course? *J Neurol Sci* 2014;343(1—2):110—4
90. Ammar N, Gouider-Khouja N, Hentati F. Étude comparative des aspects cliniques et paracliniques de la sclérose en plaques en Tunisie. *Revue Neurologique*. 2006;162(6):729-33
91. Brochet B, Clavelou P. Livre blanc de la sclérose en plaques. Pilotage Cd, plaques dEGdlSe, editors2006.
92. Ferradji A. Etude descriptive rétrospective d'une population de patients avec une sclérose en plaques suivis en consultation multidisciplinaire : l'expérience de la Pitié Salpêtrière: Université PARIS DECARTES; 2012.
93. Foulon, S., Weill, A., Maura, G., Dalichampt, M., Debouverie, M., & Moreau, T. (2015). Prévalence de la sclérose en plaques en France en 2012

- et mortalité associée en 2013 à partir des données du Sniiram-PMSI. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 63, S17-S18.
94. Roux, J., Grimaud, O., & Leray, E. (2018). Étude des parcours de soins des patients ayant une sclérose en plaques en France sur la période 2007–2013: une analyse des bases médico-administratives utilisant la méthode «Multichannel Sequence Analysis». *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 66, S25.
 95. Gout O, Lebrun-Frenay C, Labauge P et al. Prior suggestive symptoms in one-third of patients consulting for a “first” demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82(3):323-5.
 96. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *European Journal of Neurology*. 2008;15(9):916-21.
 97. Nilsson P, Larsson E-M, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predicting the outcome of optic neuritis. *Journal of neurology*. 2005;252(4):396-402
 98. Schreiner TG, Genes TM. Obesity and Multiple Sclerosis-A Multifaceted Association. *J Clin Med*. 2021 Jun 18;10(12):2689. doi: 10.3390/jcm10122689. PMID: 34207197; PMCID: PMC8234028.
 99. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler*. 2012 Sep;18(9):1334-6.
 100. Schwid SR, Panitch HS. Full results of the Evidence of Interferon Dose-Response European North American Comparative Efficacy (EVIDENCE) study: a multicenter, randomized, assessor-blinded comparison of low-dose weekly versus high-dose, highfrequency interferon β -1a for relapsing multiple sclerosis. *Clinical therapeutics*. 2007;29(9):2031-48.
 101. Bonavita S, Dinacci D, Lavorgna L, Savettieri G, Quattrone A, Livrea P, et al. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta in clinical practice: 2-year follow-up data from the South Italy Mobile MRI Project. *Neurological Sciences*. 2006;27:s365-s8.
 102. Etemadifar M, Janghorbani M, Shaygannejad V. Comparison of Betaferon, Avonex, and Rebif in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2006;113(5):283-7
 103. Ouallet J-C. Traitements de fond de la sclérose en plaques: enseignements des études randomisées comparatives directes. *Revue Neurologique*. 2010;166(1):21-31.
 104. Marrie RA, Elliott L, Marriott J et al. Comorbidity increases the risk of hospitalizations in multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84(4):350-8.
 105. Trojano M, Paolicelli D, Zimatore G, De Robertis F, Fuiani A, Di Monte E, et al. The IFN β treatment of multiple sclerosis (MS) in clinical practice: the experience at the MS Center of Bari, Italy. *Neurological Sciences*. 2005;26:s179-s82.
 106. Imani A, Golestani M. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Iran J Neurol*. 2012;11(3):87-90. PMID: 24250871; PMCID: PMC3829258.
 107. Soini E, Joutseno J, Sumelahti ML. Cost-utility of First-line Disease-modifying Treatments for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Clin*

- Ther. 2017 Mar;39(3):537-557.e10. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.028. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28209373.
108. Rubio-Terrés C, Domínguez-Gil Hurlé A. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con azatioprina o interferón beta en España [Cost-utility analysis of relapsing-remitting multiple sclerosis treatment with azathioprine or interferon beta in Spain]. *Rev Neurol*. 2005 Jun 16-30;40(12):705-10. Spanish. PMID: 15973634.
109. Rubio-Terrés C, Arístegui Ruiz I, Medina Redondo F, Izquierdo Ayuso G. Análisis coste utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con acetato de glatiramer o interferón beta en España [Cost-utility analysis of multiple sclerosis treatment with glatiramer acetate or interferon beta in Spain]. *Farm Hosp*. 2003 May-Jun;27(3):159-65. Spanish. PMID: 12835817.
110. Henriksson F, Fredrikson S, Masterman T, Jönsson B. Costs, quality of life and disease severity in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Sweden. *Eur J Neurol*. 2001 Jan;8(1):27-35. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00169.x. PMID: 11509078.
111. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1696-702. doi: 10.1212/01.wnl.0000218309.01322.5c. PMID: 16769943.
112. Patti F, Amato MP, Trojano M, Solaro C, Pappalardo A, Zipoli V, Portaccio E, Paolicelli D, Paolillo A, Mennini FS, Marcellusi A, Ricci C, Battaglia MA. Multiple sclerosis in Italy: cost-of-illness study. *Neurol Sci*. 2011 Oct;32(5):787-94. doi: 10.1007/s10072-011-0499-2. Epub 2011 Mar 16. PMID: 21409509.
113. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G et al. Cumulative impact of comorbidity on quality of life in MS. *Acta Neurol Scand* 2012;125(3):180-6.

Annexes

Annexe I: Détail de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS.

Fonction pyramidale
0. Normale 1. Perturbée sans handicap 2. Handicap minimal 3. Paraparésie ou hémiparésie faible/modérée; monoparésie sévère 4. Paraparésie ou hémiparésie marquée; quadriparésie modérée; ou monoplégie 5. Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée 6. Quadriplégie
Fonction cérébelleuse
0. Normale 1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle 2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré 3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire handicap modéré d'autres nerfs crâniens 4. Dysarthrie ou autre handicap marqué 5. Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler
Fonction sensitive
0. Normale 1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée 2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres
Transit intestinal et fonction urinaire
0. Normal 1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses 2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques 3. Incontinence urinaire fréquente 4. Nécessité d'une cathéterisation pratiquement constante 5. Incontinence urinaire 6. Incontinence urinaire et fécale
Fonction visuelle
0. Normale 1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7 2. Œil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0.4 et 0.7

3. Œil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0.2 ou 0.3
4. Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de
Fonction cérébrale (ou mentale)
0. Normale
1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)
2. Diminution légère de l'idéation
3. Diminution modérée de l'idéation
4. Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" modéré)
5. Démence ou "chronic brain syndrome" sévère
Autres fonctions
0. Pas d'altération
1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)

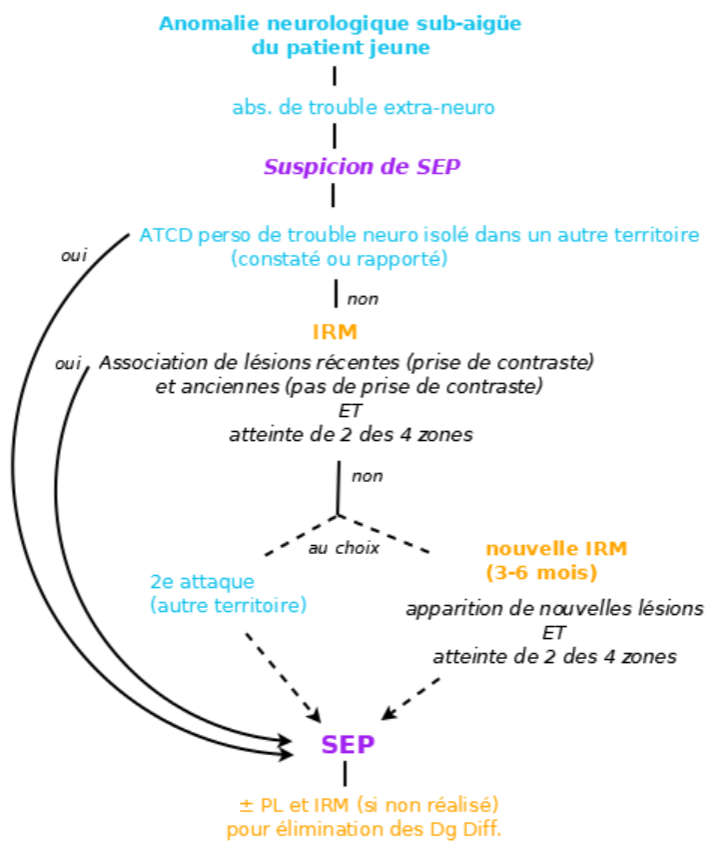
Annexe II: définition du score EDSS.

0	- Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	- Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	- Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	- Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	- Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	- Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	- Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	- Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	- Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée

5.0	<p>entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	<ul style="list-style-type: none"> - Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	<ul style="list-style-type: none"> - Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	<ul style="list-style-type: none"> - Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	<ul style="list-style-type: none"> - Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	<ul style="list-style-type: none"> - Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	<ul style="list-style-type: none"> - Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	<ul style="list-style-type: none"> - Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).

9.0	- Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	- Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.(En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).

Annexe III: Critères diagnostic de Mc Donald 2010.



Remarque : pour les formes primaires progressives, le diagnostic est posé par

- Dissémination temporelle : une année de progression de la maladie
- Dissémination spatiale : 2 des 3 critères suivants :
 - . Atteinte cérébrale, démontrée par ≥ 1 lésion T2 dans les régions périventriculaire, (juxta-)corticale ou sous-tentorielle
 - . Atteinte médullaire, démontrée par ≥ 2 lésions T2 médullaires
 - . PL : bandes oligoclonales spécifiques

Annexe IV: Diagnostics différentiels de la SEP.

<p>Groupe 1 : mimant la SEP cliniquement mais avec LCR et IRM discordants.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Syndromes compressifs + + + : <ul style="list-style-type: none"> - Compression médullaire ; - Malformation d'Arnold-Chiari ; - Autres : tumeurs, malformations vasculaires. • Sclérose combinée de la moelle ; • Adréno-myélonguopathie ; • Maladie de Whipple ; • Ataxies héréditaires.
<p>Groupe 2 : présentant clinique et IRM compatibles avec le diagnostic de SEP, mais avec un LCR non inflammatoire.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pathologie cérébrovasculaire + + + ; • Syndrome de CADASIL ; • MELAS ; • Infection VIH.
<p>Groupe 3 : présentant clinique, IRM et LCR compatibles avec la SEP.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vascularites du SNC + + + : <ul style="list-style-type: none"> - LED ; - Polyarthrite rhumatoïde ; - Maladie de Wegener ; - Gougerot-Sjögren. • Sarcoïdose ; • Behçet ; • Maladie de Lyme ; • Infection à HTLV-1.

Annexe V: Effets secondaires de Rebif les plus fréquents.

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie.
Affections endocriniennes :
- Augmentation asymptomatique des transaminases ; - Forte augmentation des transaminases.
Affections psychiatriques :
Dépression, insomnie.
Affections du système nerveux :
Maux de tête ; Convulsions ;
Affections gastro-intestinales :
Diarrhée, vomissements, nausées.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculopapuleuses, alopecie.
Affections musculo-squelettiques et systémiques :
Myalgie, arthralgie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
- Inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal ; - Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre.

Annexe VI: Effets secondaires de Betaferon.

Les plus fréquents	réaction au point d'injection (rougeur, douleur, gonflement, démangeaisons), syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, perte d'appétit, maux de tête, sueurs, courbatures, articulations douloureuses).
Très fréquent	infections, ganglions, diarrhées, constipation, nausées, vomissements, douleurs abdominales, dépression, anxiété, maux de tête, migraine, vertiges, fourmillements, conjonctivite, palpitations, bouffées de chaleur, douleur musculaire ou articulaire, troubles des règles, diminution du nombre des globules blancs ;
Fréquents (1 à 10 % des cas)	prise ou perte de poids, confusion, tachycardie, urticaire, chute de cheveux, démangeaisons, anémie, augmentation de la bilirubine, hypothyroïdie.
Peu Fréquents	convulsions, idées suicidaires, hépatite, baisse du nombre des plaquettes, augmentation des transaminases
Très rare	pancréatite, réaction allergique, nécrose au point d'injection.

Annexe VII: Effets indésirables d'Avonex.

Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> - Symptômes pseudo-grippaux (maux de tête, douleurs musculaires, frissons ou fièvre : voir Syndrome pseudo-grippal, ci-dessous) - Maux de tête.
Fréquents	<ul style="list-style-type: none"> -Perte d'appétit - Sensation d'être faible et fatigué - Troubles du sommeil - Dépression - Bouffée de chaleur - Nez qui coule - Diarrhée (selles liquides) - Sensation de malaise, malaise (nausées ou vomissements) - Engourdissement ou fourmillement cutané - Éruption ou contusion cutanées - Transpiration augmentée, sueurs nocturnes - Douleurs au niveau des muscles, des articulations, des bras, des jambes, ou du cou - Crampes musculaires, raideur dans les articulations et les muscles - Douleur, contusion et rougeur au site d'injection - Modifications des résultats des examens sanguins. Les symptômes que vous pourriez remarquer sont la fatigue, infections répétées, contusion ou saignement inexpliqué.
Peu Fréquents	<ul style="list-style-type: none"> -Perte de cheveux - Modifications des règles - Sensation de brûlure au site d'injection.
Très rare	<ul style="list-style-type: none"> -Difficultés à respirer - Problèmes rénaux, entre autres cicatrisation qui risquent de réduire la fonction rénale

Annexe VIII : Traitements symptomatiques utilisés dans la sclérose en plaques.

Indications	Classes pharmacologiques	Statut
Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> - Agoniste dopaminergique : Amantadine - Psychostimulant : Modafinil - Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine : Fluoxétine, Sertraline 	<p>Hors AMM</p> <p>Hors AMM</p> <p>Hors AMM</p>
Douleurs	<ul style="list-style-type: none"> - Antiépileptiques : Carbamazépine, Gabapentine, Prégabaline, Lamotrigine - Antidépresseurs imipraminiques : Clomipramine, Imipramine, Amitriptyline. - Antipsychotique: Tiapride - Morphiniques 	<p>AMM dans les névralgies du trijumeau</p> <p>AMM dans les algies neuropathiques</p> <p>Hors AMM</p> <p>AMM dans les douleurs neuropathiques</p> <p>AMM dans les algies rebelles</p> <p>AMM dans les algies rebelles</p>
Tremblements et mouvements anormaux	<ul style="list-style-type: none"> - Antiépileptiques Clonazépan, Primidone - Bêtabloquant Propranolol - Antituberculeux Isoniazide 	<p>Hors AMM</p> <p>AMM</p> <p>Hors AMM</p>
Troubles de la marche	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteur des canaux potassiques : Fampridine 	<p>Autorisation par l'Agence européenne du médicament</p>
Spasticité	<ul style="list-style-type: none"> - Antispastiques : Baclofène, Dantrolène - Antiépileptiques : Gabapentine, Diazépan - Myorelaxants : Tizanidine - Toxines botuliniques : Botox®, Dysport® - Cannabinoïdes : Tétrahydrocannabinol + cannabinoïde 	<p>AMM</p> <p>Hors AMM</p> <p>AMM</p> <p>Hors AMM</p> <p>AMM européenne</p>

Troubles vésico-sphinctériens	-Antispasmodiques anticholinergiques : Chlorure de trospium ,Oxybutynine, Solifénacine -Alpha-1-bloquants : Alfuzosine, Tamsulosine Toxines botuliniques : Botox®, Dysport®, Xeomin®	AMM Hors AMM AMM
Troubles de l'érection	-Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 : Sildénafil, Tadalafil, Vardénafil -Analogues de la prostaglandine E1 : Alprostadil	AMM AMM
Troubles de l'érection	-Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 : Sildénafil, Tadalafil, Vardénafil -Analogues de la prostaglandine E1 : Alprostadil	AMM AMM
Dépression	-Antidépresseurs tricycliques : Clomipramine, Amitriptyline -IMAO : Moclobémide -Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine :Fluoxétine, Sertraline	AMM AMM AMM
Troubles psychiatriques (symptômes de pleurs et rires)	-Antidépresseurs imipraminiques : Clomipramine, Amitriptyline	Hors AMM

Annexe IX: Les dimensions de l'EuroQOL

Mobilité	1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied. 2. J'ai des problèmes pour me déplacer à pied. 3. Je suis obligé(e) de rester alité(e).
Autonomie de la personne	1. Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi. 2. Je n'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e). 3. Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e)

seul(e).

- Activités courantes**
1. Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
(exemple : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs).
 2. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes.
 3. Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes.
-

- Douleurs/gêne**
1. Je n'ai ni douleurs ni gêne.
 2. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s).
 3. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s).
-

- Anxiété/Dépression**
1. Je ne suis ni anxieux (se) ni déprimé(e).
 2. Je suis modérément anxieux (se) ou déprimé(e).
 3. Je suis extrêmement anxieux (se) ou déprimé(e).
-

Annexe X: Questionnaire

I. Identification :

-Nom :

-Prénom :

-Age :

-Sexe : 1-masculin 2-féminin

Poids :

Taille :

Fumeur :

-Adresse :

-Numéro de téléphone :

-Niveau d'instruction :

1-sans 2-primaire 3-moyen 4-secondaire 5- supérieur

-Statut matrimonial :

1-célibataire 2-marié(e) 3-divorcé(e) 4-veuf (ve)

II. Antécédents :

1. Médicaux :

-Depuis quand êtes-vous suivis pour votre maladie (SEP) ?

-Circonstances de découverte :

Suite à une hospitalisation pour la première poussée

Suite à une consultation chez le neurologue

Suite à une consultation chez l'ophtalmologue

-Quel est l'INF β 1 utilisé ?

Avonex

Rebif

Betaferon

-posologie :

- Co-prescription :

-Depuis quand êtes-vous traité par l'interféron bêta 1 ?

- Pathologies associées :

.....

-Traitements :

.....

2. Familiaux :

Oui Non

III. Clinique :

Signes d'entrée :

-Fatigue

-Céphalées

-Difficultés à marcher

Marche : seul avec aide avec cane avec béquille

avec déambulateur

-Difficultés à parler, déglutition

-Perte de l'équilibre

-Troubles visuels

-Paresthésie des membres

-Paralysie des membres inférieurs

- Problèmes de continence urinaire ou / et intestinale

- Troubles mentaux

Score EDSS d'entrée :

Symptômes actuels :

-Fatigue

- Céphalées
- Difficultés à marcher
- Marche : seul avec aide avec cane avec béquille
- avec déambulateur
- Difficultés à parler, déglutition
- Perte de l'équilibre
- Troubles visuels
- Paresthésie des membres
- Paralysie des membres inférieurs
- Problèmes de continence urinaire ou / et intestinale
- Troubles mentaux

Score EDSS actuel :

Nombre de poussées par an :

IV. frais du suivi :

1. moyen de transport :

2. fréquence de visites :

3. suivi biologique :

FNS fréquence

IONOGRAMME fréquence

CRP fréquence

VIT D fréquence

AUTRES :

4. examens radiologiques :

5. rééducation :

6. couverture sociale :

7. Autres moyens pour améliorer la qualité de vie (compléments alimentaires, tisanes, médecine chinoise)

Annexe XI : L'algorithme utilisé pour calculer l'index EQ-5D.

Variable	Definition	Italian model	UK model	US model
Constant	At least one level at 2 or 3	NA	0.081	NA
Mobility				
Level 2	Mobility at level 2	0.076	0.069	0.146
Level 3	Mobility at level 3	0.518	0.314	0.558
S-C				
Level 2	S-C at level 2	0.100	0.104	0.175
Level 3	S-C at level 3	0.289	0.214	0.471
UA				
Level 2	UA at level 2	0.085	0.036	0.140
Level 3	UA at level 3	0.198	0.094	0.374
P/D				
Level 2	P/D at level 2	0.098	0.123	0.173
Level 3	P/D at level 3	0.334	0.386	0.537
A/D				
Level 2	A/D at level 2	0.095	0.071	0.156
Level 3	A/D at level 3	0.213	0.236	0.450
N3	Any dimension at level 3	NA	0.269	NA
D1	Number of dimensions at level 2 or 3 beyond the first	-0.043	NA	-0.140
I3	Number of dimensions at level 3 beyond the first	NA	NA	-0.122
I3-squared	Square of I3	NA	NA	-0.015
I2-squared	Square of number of dimensions at level 2 beyond the first	NA	NA	0.011

Notes: The constant term is a number which is subtracted when there is a shift away from the perfect health status (11111). N3 is a dummy variable assuming value 1 if any dimension is at level 3, 0 otherwise. D1, I3, I3-squared, and I2-squared are ordinal variables. Our explanation is based on algorithms developed by Scalone et al,⁴ Shaw et al,¹³ and Badia et al.¹⁴

Abbreviations: A/D, anxiety/depression; EQ-5D-3L index, EuroQoL 5-Dimension 3-Level index; NA, not applicable; P/D, pain/discomfort; S-C, self-care; UA, usual activities.

**Annexe XII : Les PPA par l'unité chargée des commandes au niveau de la
pharmacie centrale du CHU Tlemcen**

Le médicament	PPA (DA)
Rebif SC	84 231,77
Betaferon SC	90 903,24
Avonex IM	84 033,64
Bolus (méthyl prednisolone 500 en IV)	102,12
Paracetamol	100
Ibuprofene	236,99
Gabapentine	1312,82

Résumé :

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique et auto-immune du système nerveux central d'étiologie inconnue. Les interférons beta sont les principaux traitements de fond employés en Algérie pour la sclérose en plaques récurrente-rémittente. Une étude transversale descriptive réalisée chez 45 patients atteints de cette forme de pathologie a été menée en 2022 dans le but de déterminer l'efficacité et le coût attribué à chacun des interférons β à savoir : Rebif, Betaferon et Avonex, ainsi que la qualité de vie des patients traités par ces derniers. Dans le même contexte, une évaluation du coût global de la sclérose en plaques a été faite, tout en prenant compte la qualité de vie de ces patients et leur niveau de handicap. En ce qui concerne les interférons : Rebif s'est montré le plus efficace sur le plan clinique, la prise en charge par Betaferon par an était la plus élevée et la qualité de vie des patients en fonction de chaque interféron était presque similaire. Par ailleurs, cette étude estime que chez un patient présentant un handicap léger, le coût global de la maladie par an est de 1 117 930,97 Dinars algérien avec une bonne qualité de vie.

Mots clés : sclérose en plaques, efficacité, coûts, qualité de vie, interférons

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory and autoimmune disease of the central nervous system of unknown etiology. Beta interferons are the main disease-modifying drugs used in Algeria for relapsing-remitting multiple sclerosis. A descriptive cross-sectional study in 45 patients with this form of pathology was conducted in 2022 with the aim of determining the efficacy and cost attributed to each of the interferons β namely: Rebif, Betaferon and Avonex, and the quality of life of patients treated with them. In the same context, an evaluation of the global cost of multiple sclerosis was made, while taking into account the quality of life of these patients and their level of disability. Regarding interferons: Rebif was the most clinically effective, Betaferon was the most expensive per year, and the quality of life of patients with each interferon was almost similar. Moreover, this study estimates that in a patient with mild disability, the overall cost of the disease is 1,117,930.97 Algerian Dinars per year with a good quality of life.

Key words: multiple sclerosis, effectiveness, costs, quality of life, interferons

التصلب اللويحي هو مرض التهاب مناعي ذاتي مزمن في الجهاز العصبي المركزي غير معروف السبب. إنترفرونات بيتا هي العلاجات الأساسية المستخدمة في الجزائر لانتكاس التصلب المتعدد. تم إجراء دراسة وصفية مقطعية أجريت على 45 مريضاً يعانون من هذا الشكل من الأمراض في عام 2022 لتحديد الفعالية والتكلفة المنسوبة إلى كل من الإنترفرون: ريبيف وبيتافيرون وأفونيكس، ونوعية حياة المرضى الذين عولجوا من قبلهم. وفي السياق نفسه، أجري تقييم للتكلفة الإجمالية للتصلب المتعدد، مع مراعاة نوعية حياة هؤلاء المرضى ومستوى إعاقته. فيما يتعلق بالإنترفرون: كانت ريبيف هي الأكثر فعالية من الناحية السريرية، وكانت تكلفة بيتافيرون غي العام هي الأعلى وكانت نوعية حياة المرضى وفقاً لكل إنترفرون متشابهة تقريباً. بالإضافة إلى ذلك، تقدر هذه الدراسة أن مريض يعاني من إعاقة خفيفة، تبلغ التكلفة الإجمالية للمرض 1117930.97 ديناراً جزائرياً سنوياً مع نوعية حياة جيدة.

الكلمات الرئيسية: التصلب اللويحي، الفعالية، التكاليف، نوعية الحياة، إنترفرون