



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم : بيولوجيا الحيوان. **Département :biologie animal.**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : immunologie moléculaire et cellulaire.

Intitulé :

Etude épidémiologique, clinique et biologique de la Sclérose en plaques

Présenté et soutenu par :Idri Amel

Le :04 /07/2018

Tria Ilyas

Jury d'évaluation :

Président du jury : Messaoudi Saber. (MAA - UFM Constantine).

Rapporteur :Chettoum Aziz(MCA- UFM Constantine).

Examineurs : Mechati Chahinaz(MAA- UFM Constantine).

*Année universitaire
2017- 2018*

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience la volonté et le courage d'accomplir ce Modeste travail.

En second lieu, Nous adressons le grand remerciement a notre encadreur Chettoum Aziz qui nous a aidées tout le long de ce mémoire... Pour sa disponibilité, sa patience et ses remarques avisées et ces conseils. Nous sommes très touchés par la gentillesse avec lui vous nous avez toujours reçus...MERCI infiniment Nous voudrions aussi exprimer nos remerciement les plus s'insère et les plus chaleureux au Dr Milloudi Ghania, Dr Kedour et tout le personnel du laboratoire d'immunologie, et le service de neurologie, del'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine, pour les informations utiles dans notre travail et pour votre disponibilité.

Nous tenons à remercier Ms Messaoudi Saber pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de soutenance de ce mémoire malgré cette lourde responsabilité. Soyez assuré monsieur de notre sincère gratitude .

Mme Mechaty Chahinez est vivement remerciée d'avoir examiné ce travail, faire partie dece jury et enrichir le débat scientifique, Nous vous exprimons notre profonde gratitude.

Merci pour vous tous

Dédicace

Je tenon en premier lieu à remercier « dieu » le tout puissant de nous avoir donné la force, la santé, volonté achever, et patience pour mener à bien ce travail.

A mes très chers parents sur qui j'ai pu compéter et me ressourcer d'affection et bénédictions durant toute ma vie et de me soutenir tout au long de mes études que dieux les gardent en bonne santé.

A mon frère aymen , qui ma soutenue et encourager . Je leurs souhaite tout le bonheur du monde.

A ma grande famille surtout à mes oncles , mes belles sœurs, raounak et ibtehel, mon grand père et grande mère.

A ma très chère binôme et amie Amel, qui m'a soutenu j'ai partagé des moments inoubliables pendant et dehors du travail.

A mes chers amis A mourad, A seyf eddine, D nedal , B amine , l med lghazali.

Je le dédie aussi à mes adorables amies et collègues avec qui j'ai partagé les meilleurs moments dans l'université de Constantine et à toutes les personnes que j'aime.

Je dédie ce travaille à mon encadreur monsieur Chettoum Aziz, à mes enseignants a tout qui m'ont aide a tracé le chemin de réussite.

Tria ilyas

Dédicace

Au terme de ce travail je remercie Mon dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage la santé et m'a accordé son soutien durant les périodes les plus difficiles.

A mes très chers parents, Abd Elaziz, Zakia Qui m'ont toujours aidé dans ma vie et qui n'ont cessé de m'encourager et de me soutenir tout au long de mes études, Je leur souhaite tout le bonheur et la santé.

A mes très chères sœurs : djihan, sara, Aida, et son oubliée mes frère souhile, Bilel je leurs souhaite tout le bonheur du monde.

A ma grande famille surtout ma grande mère, mon grand père .

A mes amies avec qui j'ai partagé les meilleurs moments dans l'université de Constantine.

A ma binom Ilyes ;

Je dédie ce travaille a mon encadreur Chettoum Aziz a mes enseignant a tout qui m'ont aide a tracé le chemin de réussite.

Idri Amel

Sommaire

Partie bibliographique

Introduction	1
<u>Chapitre 1 : généralité surLa maladie de la Sclérose en plaques</u>	4
I. l’anatomie de systèmes nerveux centrale.....	4
1- Structure et fonction d’un neurone.....	4
2- Le rôle de la myéline	4
3- Définition de la sclérose en plaque.....	5
II. Historique.....	6
III. Etude Epidémiologie dans le monde et en Algérie.....	6
IV. Etiologies.....	7
1- Stress.....	7
2- Altération de la Barrière Hémato-Encéphalique.....	7
3- Hypothèse du mimétisme moléculaire	8
3-1- Preuve de mimétisme moléculaire entre MBP et le peptide viral.....	8
4- La rupture de la tolérance, l’origine des maladies autoimmune.....	9
4-1 caractéristique immunologique de la tolérance.....	9
5- les auto- antigènes séquestrés.....	10
5-1- libération les auto- antigènes séquestrés	11

6 - Facteurs environnementaux	11
6-1 Vitamine D et système immunitaire	11
6-2 Le tabac	12
6-3 Les vaccins.....	12
6-3 -1 Vaccin contre l'hépatite B.....	12
6- 4 Hypoxie	13
7- la flore intestinale	13
<u>Chapitre 2 : physiopathologie</u>	15
I. La Sclérose en plaques : un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire.....	15
1- Attaque immunitaire	16
2- Lymphocytes B et l'immunité humorale dans la SEP	17
3- Différentes étapes menant à la lésion du système nerveux	18
3-1 Application de la SEP.....	19
3-2 Rôle de la démyélinisation sur la conduction nerveuse.....	20
II. Les formes cliniques évolutives de la sclérose en plaques.....	21
1-La SEP récurrente-rémittente (SEP-RR).....	21
2-La SEP secondairement progressive (SEP-SP).....	22
3-la SEP progressive primaire (SEP – PP).....	23
III. Les symptômes.....	23
IV. Diagnostique.....	24
1. Critères d'observation clinique	24
2. L'imagerie par résonance magnétique (IRM).....	25
3. Etude du liquide céphalo-rachidien(LCR).....	25
3-1Intérêt de la détection d'une synthèse intrathécale d'Ig dans la SEP.....	27

3-2- Origine de synthèse des Igintrathécale	27
---	----

Chapitre 3 : traitements28

I. Traitements actuels.....28

1. De la poussée.....28

1. Par corticoïdes.....28

2. Par échanges plasmatiques.....29

2. De fond.....29

2-1 traitements immuns modulateurs.....29

2-1-1 Interférons béta.....29

2-1-2 Mécanisme d'action d' Interférons.....29

2-2 Les traitements immunosuppresseurs.....30

2.2.1 Natalizumab (Tysabri®).....30

2-2-2 Mécanisme d'action de natalizumab.....31

2-2-3 Pharmacocinétique et Pharmacodynamie de natalizumab.....31

II. Traitements futurs.....33

1. Greffe de cellules souches mésenchymateuses33

2. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques34

Deuxième partie : la partie pratique :

I. Patients et méthodes.....35

❖ Objectif de travail.....35

1- Les patients35

1-1 Sélection des patients35

○ Critères d'inclusion35

○ Critères d'exclusion.....35

1-2 Les paramètres analysés	35
1-3 Examen de révélation du la SEP	36
2-Méthodologie biologique.....	37
2- 1- Prélèvements	37
2-2-Technique d'immunofluorescence Indirect	37
2- 3-Immunodosages.....	38
2-3-1 Dosage des classes immunoglobulines et l'albumine	38
2-3-1-1 le principe de l'automate (IMMAGE 800)	38
2-3-2 Calcule des index IgG	39
2-3-3L'interprétation du profil rachidien	39
2-3-4 Profil d'autre protéique sérique.....	40
2-4-Electrophorèse des protéine sérique et les protéines rachidiens.....	40
2-5- la techniques d'isoélectrofocalisation	41
II. Résultats	42
1 -Aspects épidémiologique.....	42
1-1 Sexe.....	42
1-2 Age.....	42
1-3 Les antécédents.....	43
1-4 la répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe	44
1-5 L'incidence de la SEP au cour des années.....	44
2- Paramètres biologique	45
2-1 donné hématologique.....	45
➤ la numération formule sanguine (FNS)	45
1 - Globules blancs (WBC).....	45
1-1 Les neutrophiles.....	46

1-2 Autre PNN (EO ,BA).....	46
1-3 Les lymphocytes	47
2- Les plaquettes	48
3- Hémoglobine (Hg).....	49
4-Taux de prothrombine.....	49
5- Bilan rénale.....	50
6-La glycémie.....	50
7- Le calcium.....	50
8-Bilan hépatique.....	50
9- La protéine C réactive.....	51
10- Sérologie	51
11- Ionogramme	51
12-Donné hormonale	52
13-Vitaminologie	52
14- bilan lipidique.....	52
2-2Manifestation radiologique	53
2-3 Donnée biochimique	55
2-3-1- L'électrophorèse des protéines sériques (EPPS).....	55
2-3-2 Dosage par l'automate d'autre protéine sérique.....	56
2-3-3 Technique d'immunofluorescence Indirect	56
2-3-4Examen de liquide céphalorachidien	57

1- l'Electrophorèse des protéines du LCR rachidien	57
2-Immunofixation « classique » après électrophorèse (IF)	58
3-Biochimie de LCR.....	58
4-Index IgG	58
5 -Examen cytobactériologique du LCR	59
6 – Isoélectrofocalisation.....	59
4 - Discussions de résultats et perspectives	61
III. Conclusion.....	67
Bibliographie.....	68
Annex.....	77

Liste des figures :

Figure 1 : schéma de la structure des neurones.....	5
Figure 2 : schéma montre la pénétration des lymphocytes dans le SNC.....	8
Figure 3 : mécanisme de sélection des lymphocytes et la tolérance au sein de thymus.....	10
Figure 4 : physiopathologie de la SEP.....	15
Figure 5 : les étapes de lésion neuronale.....	19
Figure 6 : évolution de déficit neurologique dans la forme rémittente récurrente de la SEP...	22
Figure 7 : évolution de déficit neurologique dans les formes secondairement progressif De la SEP.....	22
Figure 8 : évolution de déficit neurologique dans les formes progressives de la SEP	23
Figure 9 : schéma montre le différent symptôme des malades atteints par la SEP.....	24
Figure 10 : protéinogramme présentes les pic d'immunoglobulines.....	25
Figure 11 : La recherche des bandes oligoclonales dans LCR comparativement au sérum.....	26
Figure 12 : une lame avec le substrat Antigénique.....	37
Figure 13 : les étapes de l'immunofluorescence indirect (IFI) sur une lame Hep-2.....	38
Figure 14 : le pourcentage des patients selon le sexe	42
Figure 15 : la répartition les malade selon le tranche d'âge.....	42
Figure 16 : la fréquence des cas selon les antécédents.....	43
Figure 17 : l'incidence d'une maladie selon l'âge et sexe.....	44
Figure 18 : la prévalence de la SEP durant les huit années précède.....	44
Figure 19 : la répartition des patients selon leurs intervalles des neutrophiles.....	46
Figure 20 : la répartition des patients selon l'intervalle des lymphocytes.....	47
Figure 21 : la répartition des patients selon le taux des plaquettes.....	48
Figure 22 : la répartition des patients selon leur intervalle d'hémoglobine.....	49
Figure 23 : IRM de cerveau après l'injection de gadolinium (produit d' contraste).....	54

Figure 24 :les vaisseaux cérébraux après l'injection de gadolinium.....	54
Figure 25 : un gel d'agarose contient les différents profils de chaque malade.....	55
Figure 26 : différent aspect de distribution des globulines sériques et rachidiennes Par isoélectrofocalisation.....	60
Figure 27 : Echelle EDSS (D'aprèsKurtzke 1983).....	81
Figure 28 : Représentation de l'examen des potentiels évoqués.....	82

Liste des tableaux :

Tableau 1 : les types des interférons-beta dans la corticothérapie.....	29
Tableau 2 : les normes d'Ig et l'albumine dans le sérum et dans LCR	39
Tableau 3 : les éléments essentiels pour la réalisation de l'électrophorèse des protéines....	41
Tableau 4 : moyenne des fractions des PNN, et leurs extrêmes.....	46
Tableau 5 : la répartition des patients selon l'intervalle des fractions de PNN.....	47
Tableau 6 : le taux moyenne de prothrombine chez les patients	49
Tableau 7 : la moyenne de créatinine et l'urée avec leurs extrêmes.....	50
Tableau 8 : le taux moyenne de glycémie chez les patients.....	50
Tableau 9 : le taux moyenne de calcium chez les patients de SEP avec leurs extrêmes.....	50
Tableau 10 : l'estimation de fonction hépatique chez les patients de SEP	51
Tableau 11 : le taux moyenne de CRP chez la série des patients de SEP.....	51
Tableau 12 : les normes de l'ionogramme d'individu saine.....	51
Tableau 13 : les valeurs moyenne des hormones TSH, PTH chez les patients de SEP.....	52
Tableau 14 : les taux moyenne de vitaminologie.....	52
Tableau 15 :taux moyenne des graisse chez des patients.....	53
Tableau 16 :résume les normes de différente fraction des globulines dans le sérum Chez un individu saine	56
Tableau 17 : dosage des chaines libre des Ig,et le complément sérique	56
Tableau 18 :les normes de différente fraction des globulines dans LCR.....	57
Tableau 19 :les normes des protéines et de glucose de LCR.....	58
Tableau 20 : le taux moyenne de l'index IgG chez les patients.....	58
Tableau 21 : la répartition des lymphocytes chez un individu saine et autre atteinte Par SEP.....	78
Tableau 22 : Critères de McDonald révisés en 2010(Polman CH,et al.2011).....	79

Liste des abréviations

AC : anticorps

Ag : antigène

BA : Basophile

BO : bandes oligoclonales

CMH : complexe majeure d'histocompatibilité

CRP : protéine C réactive

EO : éosinophile

HLA : (Humain Leucocyte Antigen).

IEF : isoélectrofocalisation

IFN γ :interféron γ

Ig : immunoglobuline.

IL :interleukine .

IRM :l'imagerie par résonance magnétique.

LB: lymphocyte B

LCR : liquide céphalorachidien

MBP :la myéline basic protéine

MOG:la myéline oligodendrocyte Protein

MO : Monocyte .

NO : nitric oxyde (monoxyde d'azote).

OLT :organe lymphoïde tertiaire.

PTH :parathormone

RI : réponse immunitaire.

SI : système immunitaire.

SNC : système nerveux centrale.

SNP : système nerveux périphérique.

SEP : sclérose en plaque

TGP :(ALAT) : l'alanine aminotransférase

TGO :(ASAT) : l'aspartame aminotransférase

TH1: Lymphocyte T Helper 1.

TH2: Lymphocyte T Helper 2

TNF : tumor necrosis factor.

TSH :thyroid stimulating hormone

T reg: lymphocyte T régulateur

VCAM : vascular cell adhesion molecule.

VDR :le récepteur nucléaire à la vitamine D

Première partie :

La maladie de la Sclérose en plaques

Introduction

Introduction :

La sclérose en plaque (SEP) est une affection de système nerveux centrale (SNC), caractérisée par un processus de démyélinisation localisé dans la substance blanche, aboutissant à la constitution de plaque de sclérose, et évoluant par poussées successives. (Dictionnaire de médecine. paris, 2001)

La SEP est la maladie neurologique la plus fréquente de l'adulte jeune. L'âge de début se situe entre 20 et 40 ans dans 70% des cas, avec un pic à 30 ans, les femmes étant 1,7 fois plus touchées que les hommes. (FROMONT A, et al.2007) et (GALLIAN P, et al.2009)

L'étiologie reste encore inconnue, mais il existe des hypothèses sur les facteurs génétique (système HLA) et environnementaux (QUALLET JC, et al .2004). le caractère environnemental est démontré par les études de migration : les personnes émigrant avant l'âge de 15 ans acquièrent le risque du pays où elles émigrent, alors que les personnes émigrant après l'âge de 15 ans conservent le risque de leur pays d'origine. La recherche se pose aussi sur des facteurs étiopathogéniques : altération de système immunitaire due à infection de l'enfance (Anne de Morand, et al .2010).

La SEP est une maladie inflammatoire auto-immune démyélinisant de la substance blanche disséminée au sein du SNC. Les cellules T réactives dans le cadre de la SEP semblent avoir un phénotype différent de celui des patients exempt de SEP, Avec un nombre des lymphocytes CD8 auto -réactives vis -à-vis de la myéline plus important. (GALLIAN P,et al.2009) .

Le polymorphisme clinique s'exprime par la diffusion des lésions de démyélinisation partielle en plaque disséminées dans la substance blanche.

La myéline assure la transmission rapide des influx nerveux. Quand elle est trop altérée, les messages ne circulent plus normalement. Au cours d'une poussée, il se produit une inflammation de la myéline entraînant sa nécrose.

Une plaque correspond à l'aspect que les zones de démyélinisation revêtent sur une coupe de cerveau d'un patient atteint de SEP.(Anne de Morand, et al .2010)

Pour diagnostiquer la SEP, il faut retrouver une dissémination lésionnelle dans le temps et dans l'espace (lésions multiples visibles à l'IRM. (FROMONT A, et al.2007)

La poussée correspond à l'apparition de nouveaux symptômes, s'installant sur quelques heures ou jours avec une récupération plus ou moins complète. Pour parler de nouvelle poussée, un intervalle de 30 jours avec la précédente est requis ; sinon, il s'agit de la même poussée.

Après la poussée, il peut y avoir une régression totale ou partielle des symptômes s'il y a remyélinisation plus ou moins partielle, diminution de l'œdème et de l'inflammation. (Anne de Morand, et al .2010)

La SEP est définie par deux événements (QUALLET JC, et al .2004) : la poussée et la progression, qui est définie par une aggravation des symptômes neurologique de 6 mois (FROMONT A,et al.2007) . La combinaison de ces deux événements permet de définir trois formes de SEP (QUALLET JC, et al .2004).

-la forme rémittente (environ 85% des patients débutent par cette forme), qui s'accompagne de poussée avec récupération de l'état clinique entre chacune d'elle au début de l'évolution.

-la forme progressive secondaire (50% des patients ayant débuté par la forme rémittente développent cette forme au bout des 10 ans), caractérisé par une aggravation progressive de l'état neurologique à la cour des 6 dernier mois ;

-la forme progressive primaire, qui évolue progressivement dès le début avec ou sans poussées surajoutées. C'est la forme souvent la plus grave car le handicap s'installe rapidement. (Anne de Morand, et al .2010)

Le diagnostic repose actuellement sur les examens complémentaires (COUVEREUR G, et al .2002) :

-ponction lombaire en phase de poussée pour l'examen de LCR : pour affirmation d'une réaction inflammatoire dans le SNC et l'élimination d'une autre cause (processus infectieux).

Le diagnostic de réaction inflammatoire repose essentiellement sur la mise en évidence d'une distribution oligoclonale des immunoglobulines G (IgG) du LCR et d'une augmentation de l'index IgG.(Anne de Morand, et al .2010)

-l'imagerie (IRM) : elle permet de déceler les lésions multifocales au niveau de la substance blanche (QUALLET JC, et al .2004)

- les potentiels évoqués : ce sont les réponses électriques enregistrées après stimulation d'un système sensoriel. cet examen permet d'objectiver le ralentissement de la conduction nerveuse, en raison de la démyélinisation, en cas de latence prolongée. (Anne de Morand, et al .2010).

Notre étude épidémiologique, et rétrospective a été réalisé au sein duservice de neurologie et dans Laboratoire d'Immunologie, porté sur 61 patients atteints de SEP venant de différentes régions de l'est Algérien, diagnostiqués et traités au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC).

Dans lequel nous avons réalisé une étude rétrospective portée sur 61 patients atteint par SEP.

Afin de déterminer les méthodes adopter pour le diagnostic et le processus des traitements,

La présent mémoire est structuré de la manière suivante :

- Une introduction.
- Une revue littérature, mettant la lumière sur les principales notions clés du thème.
- Une partie pratique reprenant la méthodologie adoptée, les principaux résultats obtenus et leur discussion.
- Une conclusion avec perspectives.

Chapitre 1 : généralité sur La maladie de la Sclérose en plaques

I. L'anatomie de systèmes nerveux centrale :

Le système nerveux central(SNC) comprend le cerveau, la moelle épinière et le nerf optique. Il se compose de milliards de neurones reliés entre eux et qui reçoivent des signaux des nerfs périphériques ou les transmettent à ces nerfs.

Les nerfs dusystème nerveux périphériques(SNP) transmettent eux des informations de la moelle épinière vers les muscles et les vaisseaux sanguins, les glandes et les organes internes (nerfs efférents), de même que des signaux depuis les organes sensoriels vers la moelle épinière (nerfs afférents). (Dale purves, et al 2004.)

1- Structure et fonction d'un neurone :

Le neurone est l'unité structurelle de base du système nerveux, chaque neurone comprend un corps cellulaire, des dendrites, un axone et des terminaisons axonales. Les signaux nerveux entrent par les dendrites, puis le corps cellulaire traite l'information et transmet le signal nerveux jusqu'à la terminaison axonale via l'axone.

La réception, le traitement et la transmission des signaux nerveux par les neurones se font par voie électrique et chimique. Les impulsions électriques (ondes d'activité électrique, aussi appelées potentiels d'action), transmettent des signaux d'une extrémité du neurone à l'autre (depuis les dendrites jusqu'à la terminaison axonale),

Alors que la transmission d'un neurone à l'autre à travers la synapse se fait grâce à des substances messagères chimiques appelées neurotransmetteurs.

(Dale purves, et al.2004)

2- Le rôle de la myéline :

La plupart des axones du SNC sont entourés d'une gaine de myéline. La myéline est un isolant électrique qui améliore la transmission des flux nerveuse grâce à cette gaine, la transmission neuronale est plus rapide et plus efficace.

Ainsi, on retrouve tout au long de l'axone une alternance de segments myélinisés et de segments non-myélinisés (nœuds de Ranvier). (Dale purves, et al. 2004)

Le potentiel d'action, lorsqu'il se propage le long de l'axone, passe d'un nœud de Ranvier à un autre et de manière passive dans les segments myélinisés du nerf. La démyélinisation des Axones explique en grande partie les signes cliniques que l'on observe chez un patient Souffrant de SEP.(Dale purves, et al .2004)

Dans la SEP, la myéline présente dans le SNC est attaquée par les cellules du système immunitaire.etLa déstructuration de la segmentation de l'axone empêche la conduction saltatoire, ce qui ralentit la vitesse de conduction de l'influx nerveux.(Dale purves, et al .2004)

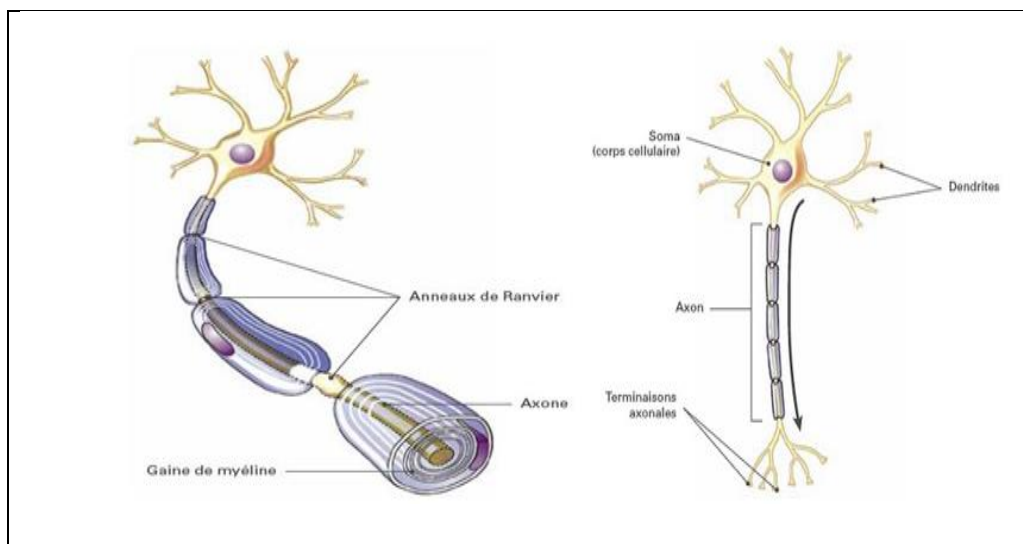


Figure 1 : schéma de la structure des neurones.(INFO-SCLEROSE-EN-PLAQUES.CH)

3- Définition de la sclérose en plaque :

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune chronique du SNC. Elle apparaît lorsque les lymphocytes, qui sont normalement capables de faire la différence entre «physiologique» et «étranger», ne reconnaissent plus la gaine de myéline qui protège les axones des cellules nerveuses: ils l'attaquent comme s'il s'agissait d'un virus envahissant. (ADAM ,R.D.etal.2001)

Cette réaction auto-immune provoque la formation excessive de cytokines, à leur tour responsable d'une inflammation durable qui détruit la myéline: c'est la démyélinisation.

La démyélinisation peut concerner plusieurs zones, et laisser des cicatrices durables (qui forment ce qu'on appelle une sclérose). Les zones lésées sont appelées plaques ou lésions inflammatoires.

Les conséquences de la démyélinisation et les symptômes neurologiques liés à la SEP dépendent de la zone touchée. Avec le temps, la myéline disparaît complètement, les oligodendrocytes, qui assurent la formation et le maintien de la myéline dans le SNC, sont détruits de même que les axones eux-mêmes.

Alors que la démyélinisation est réversible jusqu'à un certain point, la destruction des axones, typique de la maladie à un stade plus évolué, est quant à elle irréversible et joue un rôle essentiel dans l'apparition du handicap durable qui caractérise certaines formes de SEP.

(Dale Purves, et al .2004)

II. Historique :

Depuis les premières descriptions anatomiques par Cruveilhier (1835-1842) et de Carswell En 1883, et clinique par Charcot et Vulpian(1868), de nombreuses études ont été réalisées dans la connaissance de la physiopathologie, et l'étiologie de la SEP.(Papeix C,2011 ; p 26-28)

III. Epidémiologie :

1. La SEP dans le monde :

Le nombre total de patients atteints de SEP dans le monde est estimé à 2,5 millions.

(Compston, A et al.2002).

Elle représente la première cause de handicap moteur acquis chez l'adulte jeune, Les femmes sont plus fréquemment touchées que les hommes.

De plus, plusieurs études à travers le monde suggèrent que, durant les 50 dernières années, l'incidence de la maladie a augmenté (Aitbenhaddou .E et al.2011), et que cette augmentation est plus rapide chez les femmes que chez les hommes (Belkhibchia .MR et al.2011).

2. La SEP en Algérie :

La prévalence de la maladie dans la population générale est variable en fonction des régions du monde étudiées, L'Algérie est considérée comme une zone à faible risque.

La première étude en Algérie était faite en 1983 (Boukhlife –chaouch .M.1984),elle portait sur 218 cas (130 hommes /88 femmes), la prévalence de la maladie était de 8,9/100 00 habitants.

Une deuxième étude était publiée par l'équipe du Pr Arezki à Blida en 2005,(Drai R, et al.2005)puis en 2012, (Drai.R, Arezki.M .2012), ou la prévalence de la maladie a nettement augmenté (20,1/100000 h).

Une étude a été faite en 2010 et publiée à l'occasion du congrès mondial de Neurologie à Marrakech 2011, portant sur 70 patients atteints de SEP tous originaires du nord d'Algérie a déterminé que le système HLA le plus fréquent en Algérie chez les patients atteints de SEP est le système HLA DRβ1*15 (Attal .N.et al.2010).

IV. Etiologies :

La sclérose en plaque est une maladie auto-immune connue depuis le XIX^{ème} siècle. L'étiologie de cette maladie est encore incomprise et les recherches actuellement n'ont mis en évidence que de nombreux facteurs de risque.

Cette maladie neurologique chronique dépendant de façon préférentielle des lymphocyteT (LT) est causée par **une réaction auto-immune** spécifiquement dirigée contre des antigènes du SNC, notamment des composants de la myéline.(Sospedra et Martin, 2005)

1-Le stress :

Dès Charcot, le stress, les émotions étaient pressenties comme étant responsables du Déclenchement de la SEP. Le stress agirait sur la SEP par le biais du système hypothalamohypophysio-surrénalien et le système nerveux autonome.(Kern and Ziemssen, 2008).

Une des hypothèses serait qu'un stress modéré entrainerait la production de cytokines Pro-inflammatoires délétères.

Alors qu'un stress majeur entrainerait la libération deGlucocorticoïdes dont le rôle est immunosuppresseur. (Agnès Fromont.2012)

2-Altération de la Barrière Hémato-Encéphalique :

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

Le cerveau est un lieu privilégié puisqu'il est isolé et protégé de tout ce qui circule dans le sang. Dans des conditions normales, les constituants du tissu cérébral n'entrent donc pas en contact avec le système immunitaire.

Mais suite à une rupture de cette barrière, des molécules appartenant au tissu nerveux peuvent libérer dans le sang et entrer en contact avec les lymphocytes.

Certains d'entre eux sont sensibilisés à ces molécules mais ils ne provoquent pas de réaction immunitaire au niveau du système nerveux central puisqu'ils sont incapables d'y pénétrer. Dans la SEP, ils peuvent être « activés », pénétrer dans le tissu cérébral et devenir pathogènes. (Hautecoeur P. 2001)

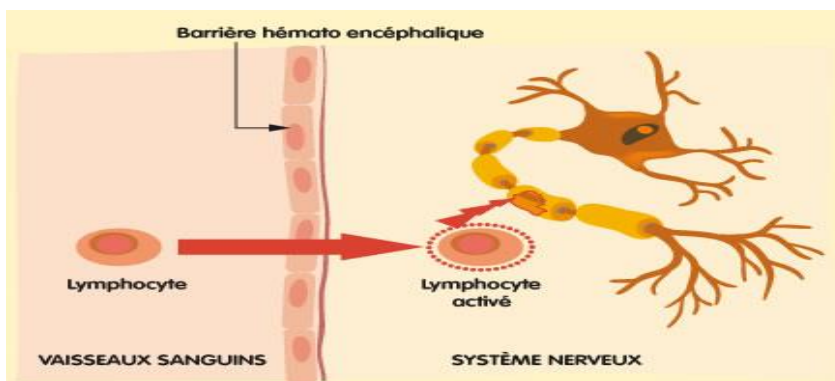


Figure 2 : schéma montre la pénétration des lymphocytes dans le SNC. (Le réseau MIPSER).

3-Hypothèse du mimétisme moléculaire :

Une des hypothèses actuelles est que, durant l'enfance, des lymphocytes reconnaissent un ou des virus comme étant étrangers. Ils acquièrent une mémoire pour les attaquer en cas de contact ultérieur.

Plus tard, à la suite d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique, des lymphocytes activés pénètrent dans le système nerveux central et s'attaquent à la myéline qui a des ressemblances avec le ou les virus rencontrés précédemment.

La réaction inflammatoire se poursuit avec l'arrivée d'autres cellules et des substances (anticorps, cytokines). Parallèlement, dès que la destruction myélinique est initiée, des mécanismes de réparation et de Rémyélinisation se mettent en jeu. (Wucherpfennig KW 1995)

3-1- Preuve de mimétisme moléculaire entre MBP et le peptide viral :

Le peptide de l'Encéphalitogène MBP est très semblable à celle de peptide de protéine P3 de virus de rougeole dans la séquence (61-69).

Un peptide Encéphalitogène MBP (66-75) a été comparé aux séquences connus d'un grand nombre des protéines virales. Cette analyse par ordinateur a révélés des homologies entre MBP et de nombreuse peptides de virus d'animaux, y compris le virus de la grippe, de la poliomyélite, le virus d'Epstein-Barr et le virus de l'hépatite B. (Thomas J, et al. 2011).

Un peptide de la polymérase de virus de l'hépatite B, en montrant 60% d'homologie avec une séquence de peptide de l'Encéphalitogène de la MBP, des lapins ont été immunisé avec ce peptide de virus de l'hépatite B. on a vu que le peptide produisait la formation d'AC et la prolifération des cellules T, qui présentaient des réactions croisées avec la MBP.

De plus, le tissu de SNC des lapins immunisés montrant des infiltrations cellulaires caractéristiques de L'EAE (Encéphalite Autoimmune Expérimentale).

Ces découvertes suggèrent que l'infection par certains virus exprimant des épitopes qui imitent des autos -composants séquestrées, tel que la MBP pourrait induire une auto-immunité dirigé contre ces composants. (Thomas J, et al. 2011).

4-La rupture de la tolérance, l'origine des maladies auto immune :

Le SI pouvait présenter du dysfonctionnement, et au lieu de se réagir contre les Ag étrangers, pouvait concentrer son attaque sur des auto-antigènes. Cet état peut conduire à des maladies chroniques ou aiguës, comme les maladies auto-immunes, caractérisées par une attaque des cellules et des organes par des auto-anticorps et des cellules T auto-réactives.

Plusieurs mécanismes existent pour protéger l'organisme de ses lymphocytes, ceux-ci sont distingués sous le terme de tolérance .un mécanisme primaire appelé tolérance centrale, processus actif qui limite le développement de cellules T et B auto- réactives possèdent des récepteurs reconnaissant des Ag du soi. (Thomas J, et al.2011).

La tolérance centrale se produit dans les organes lymphoïde primaires, et elle n'est pas parfaite, certains lymphocytes auto- réactives parviennent jusqu'aux organes lymphoïdes secondaire ou elle subit d'inactivation par un autre mécanisme protecteurs incluent la tolérance périphérique. (Thomas J, et al.2011).

4-1 Caractéristique immunologique de la tolérance :

La tolérance, il s'agit d'un processus actif et Ag-dépendante. Et le maintien de la tolérance immunologique exige la persistance de l'antigène.

La tolérance processus par lequel, les lymphocytes ayant une faible affinité pour le CMH de classe ou de classe II exprimées sur l'épithélium cortical du thymus, sont sélectionnés positivement et inversement, les cellules T rencontrent des peptides du soi présentés par les molécules du CMH du soi exprimées sur les cellules dendritiques. Sont des cellules T possédant des récepteurs de haute affinité pour le CMH plus peptide du soi subissent alors une délétion clonale. (TOLERANCE ET AUTO-IMMUNITE)

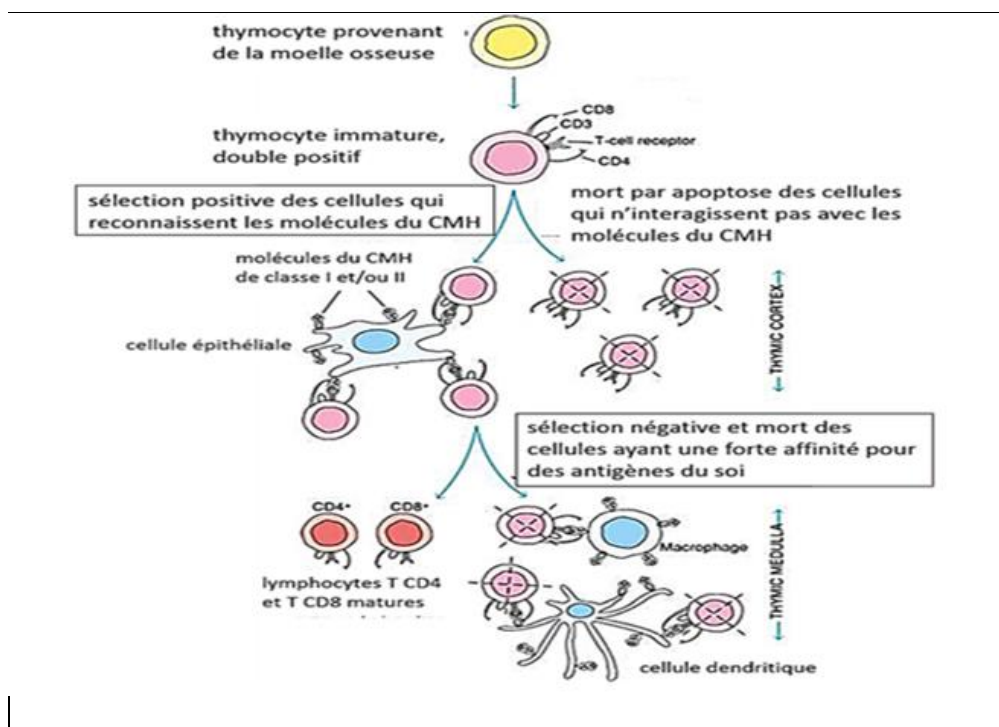


Figure3 : mécanisme de sélection des lymphocytes et la tolérance au sein de thymus.

D'après : (Thomas J, et al.2011, p 250).

Donc une maladie auto-immune est causée par la rupture des processus de tolérance, protégeant l'hôte contre l'action des lymphocytes auto-réactifs. (Thomas J, et al .2011).

5- les auto- antigènes séquestrés:

En plus des différents mécanismes de tolérance centrale et périphérique, un moyen efficace pour éviter l'auto réactivité est la séquestration des auto- antigènes afin qu'ils ne rencontrent pas les lymphocytes auto-réactives en condition physiologique. Ainsi un Ag séquestré n'est jamais exposé aux cellules immunitaires en développement et aucune tolérance envers ces Ag. (Thomas J, et al. 2011).

Si la barrière entre les cellules immunitaires et les Ag séquestré est altéré, ces Ag seront considérées comme étrangers. Dans le cas de la SEP, la rupture de la barrière hémato-encéphalique peut causer une RI contre certains composants du SNC.

(Thomas J, et al.2011).

5-1 Libération des Antigènes séquestrés :

L'induction d'une auto-tolérance des cellules T résulte de l'exposition des thymocytes immatures aux auto-antigènes, et la délétion clonale de ceux qui sont auto réactif.

Les Ag d'un tissu qui n'apparaissent pas dans la circulation, et qui par conséquent ne sont pas vus par les cellules T en développement dans le thymus, n'induiront pas une auto-tolérance ; Ultérieurement l'exposition des cellules T mature à de tel Ag normalement séquestrés pourraient conduire à leur activation.

La protéine basique de la myéline (MBP) est un exemple d'un Ag normalement isolé de système immunitaire, en l'occurrence par la barrière entre le sang et le cerveau.

La libération des Ag séquestrés suite à traumatisme des tissus, infections bactérienne ou virale, peu provoqué le développement des maladies auto immunes. (Thomas J, et al.2011).

6- les Facteurs environnementaux :

6-1 Vitamine D et système immunitaire :

La vitamine D provient de l'alimentation et de la supplémentation, mais surtout de l'exposition aux ultraviolets B (UVB) qui entraînent au niveau de l'épiderme. (Pradat-Diehl et al. 2014).

Les raisons pour lesquelles la carence en vitamine D semble être un facteur de risque de Survenue de la SEP sont les suivantes :

La fréquence de malades augmente avec la latitude donc avec une plus faible exposition au soleil ; et la prévalence est moins élevée chez les personnes qui vivent dans des pays à hautes latitudes (les pays les plus ensoleillés), mais qui possèdent un taux sanguin élevé en vitamine D (Ascherio et al. 2010).

De plus, une étude a montré qu'un taux sérique élevé de calcidiol (forme stockage de la VD), était associé à un risque moindre de poussée (Smolders et al. 2008).

Le déficit en vitamine D, lié à un plus faible ensoleillement, pourrait ainsi expliquer la fréquence deux à trois fois plus élevée de la maladie en Europe du nord.

(Schoindre et al. 2012 : 2ème partie).

Divers arguments immunologiques sont en faveur d'un rôle de la vitamine D comme Protecteur de la survenue de la SEP.

Les cellules dendritiques, les LT et les LB et le SNC expriment le récepteur nucléaire à la vitamine D (VDR). La vitamine D agit sur les cellules dendritiques en diminuant l'expression des molécules du CMH de classe II et des molécules de Co- stimulation.

La vitamine D agit également sur les lymphocytes : elle empêche la différenciation des LT naïfs en lymphocytes Th1 et Th17, elle diminue l'expression d'interféron γ (IFN γ) et D'IL-17, cytokines secrétées par les lymphocytes Th1 et Th17, elle diminue la synthèse D'IL-12 et d'IL-23 pro-inflammatoires, et elle favorise la différenciation des LT naïfs en LTreg régulateurs et favorise l'augmentation de la Production d'IL10 anti-inflammatoire (IL-10). (Schoindre et al. 2012).

Ainsi par différentes actions, la vitamine D est capable de conférer un statut de tolérance du Système immunitaire. L'exposition au soleil et le taux sanguin de vitamine D sont donc clairement associés à un risque moindre de développer une SEP.

La vitamine D diminue le nombre de poussées chez les patients atteints de SEP Rémittente. (Koch et al. 2013)

6-2-Le tabac :

Un autre facteur environnemental incriminé, le tabagisme. Il serait impliqué dans le déclenchement de la SEP chez des personnes ayant une susceptibilité génétique. On retrouve ce facteur déclenchant également dans d'autres pathologies auto-immunes comme le lupus ou La polyarthrite rhumatoïde. (Encinas et al. 2005).

On ne connaît actuellement pas l'action exacte du tabac dans la SEP. On admet cependant que la nicotine serait capable de modifier la perméabilité de la BHE permettant ainsi le passage de lymphocytes et de composés toxiques pour la myéline dans le cerveau. La nicotine stimulerait la production de monoxyde d'azote (NO) endogène susceptible d'être impliqué dans la pathogénèse de la SEP. (Encinas et al. 2005).

6-3-Les vaccins :

6-3-1- Vaccin contre l'Hépatite B :

Plusieurs études réalisées entre 1999 et 2003 concluent sur l'absence de liens entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de la SEP. (Zipp et al. 1999, Ascherio et al. 2001, De Stefano et al. 2003).

Sadovnick et al. En Colombie Britannique (province du Canada) ont analysé la survenue éventuelle de SEP chez des enfants, avant et après avoir été vaccinés contre l'hépatite B.

Les enfants ont été vaccinés suivant un programme de vaccination. Parmi les 270 000 vaccinés entre 1992 et 1998, 5 ont déclaré une SEP comparativement à 9 parmi les 290 000 non vaccinés entre 1986 et 1992.

Cette étude n'a pas montré d'augmentation d'incidence de la SEP après vaccination contre l'hépatite B. (Sadovnick et al. 2000).

6-4- Hypoxie :

Les mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de la neurodégénérescence observée au cours de la SEP ou de l'EAE ont été récemment associés à des dysfonctions mitochondriales dans les neurones.

Les mitochondries étant responsables de la production d'énergie dans toutes les cellules de l'organisme, leur dysfonction au sein des neurones entraîne une dépolarisation axonale et la mort neuronale, très tôt au cours de l'évolution de la maladie.

Cette dysfonction mitochondriale pourrait être due à un défaut d'oxygène (ou hypoxie), lui-même conséquence d'une perfusion sanguine cérébrale altérée.

Des rats soumis pendant quelques jours à une ventilation oxygénée semblent protégés contre un épisode de démyélinisation. Chez l'homme également, des dysfonctions mitochondriales ont été observées dans les axones de patients SEP. Ces résultats suggèrent que la protection de l'activité mitochondriale pourrait constituer une cible thérapeutique dans le traitement de la SEP. (K. Smith, GB ; D. Mahad.2016)

7- la flore intestinale :

À partir de la naissance, chaque être humain établit une symbiose avec son micro- biote qui joue un rôle clef dans le maintien de sa santé et de son bien-être. Cette coexistence symbiotique individuelle est le résultat d'une succession d'enrichissements de la diversité des microorganismes commensaux par des apports extérieurs. Cette diversité se trouve néanmoins menacée depuis peu par des changements drastiques dans nos habitudes de vie comme la prise en charge des naissances, l'environnement extérieur, l'alimentation et les pratiques médicales. Les deux dernières générations ont été le cadre de modifications importantes des modes de vies et d'alimentation, Parallèlement à ces modifications du mode de vie, on a pu observer une explosion de l'incidence de maladies liées à un dysfonctionnement du système immunitaire comme les maladies métaboliques, les allergies et les maladies inflammatoires et plus étonnamment des maladies neurodégénératives (J. Doré et al.2017) .

Cette collection de micro- organismes est appelée le microbiote, et est composée non seulement de bactéries mais aussi de virus, de phages, de levures, de vers et d'archaea (Glendinning L, Free A.2014)

Plusieurs présentations orales ont été centrées sur les données très récentes concernant les relations entre la SEP (ou son modèle EAE chez les rongeurs) et le microbiote intestinal (l'ensemble des populations bactériennes non-pathogènes qui constituent « la flore intestinale

». Un petit nombre d'espèces bactériennes a pu être identifié chez l'homme et leur présence associée sélectivement à la SEP : transplantées chez la souris sans flore intestinale car élevée dans des conditions stériles, ces populations bactériennes favorisent le développement d'une EAE.

A l'inverse, d'autres espèces bactériennes sont moins représentées dans la flore intestinale de patients SEP : elles pourraient jouer un rôle anti-inflammatoire protecteur contre la maladie car, injectées comme précédemment chez la souris, elles limitent l'évolution de l'EAE. Ces données sont encourageantes et ont justifié la création récente d'un réseau : The international MS microbiome study : iMSM, visant à analyser le microbiote de milliers de patients afin de mieux comprendre les liens avec la sclérose en plaques. (S. Baranzini, L. Kasper, 2016)

Chapitre 2 : physiopathologie

I. La SEP, un dysfonctionnement de SI :

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

Ainsi l'étude des lésions a démontré que les plaques naissantes et donc encore actives étaient constituées d'axones démyélinisés, de débris de la couche de myéline ainsi que d'un nombre anormalement élevé de cellules immunitaires.

De plus, le modèle expérimental de l'encéphalopathie allergique (modèle murin) a démontré qu'il suffit de rendre le système immunitaire réactif envers quelques composants de la gaine de myéline, pour occasionner des plaques et produire des symptômes semblables à la sclérose en plaques. (Camdessanche 2004)

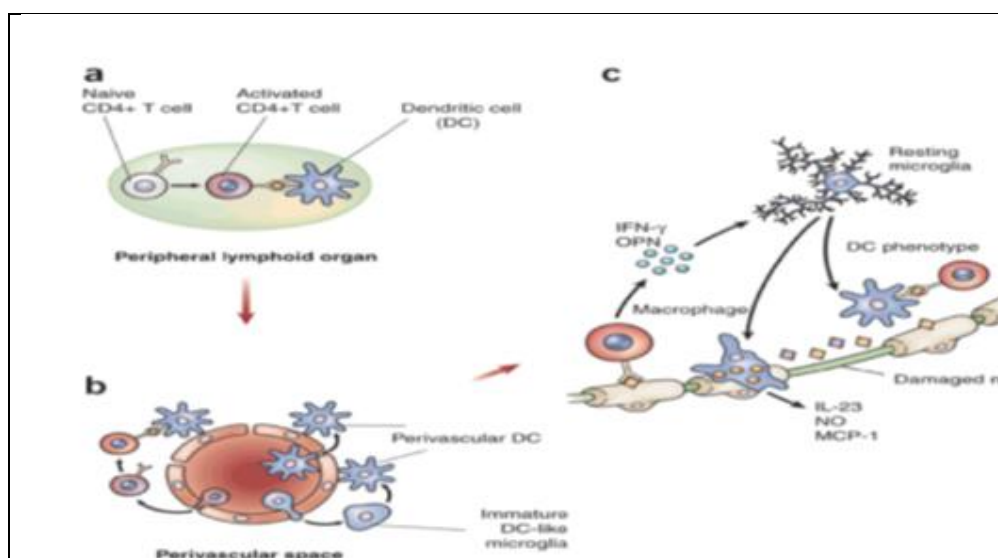


Figure 4 : physiopathologie de la SEP. (www.nature.com).

La SEP est une maladie auto-immune de système nerveux central due à l'action de LT et LB dirigés contre des épitopes de soi. La nature auto-immune de la SEP est suspectée devant l'existence d'une infiltration par des cellules inflammatoires mononuclées (LT, macrophage). Sur le plan biologique, les LT et LB présents dans le compartiment intrathécal montrent des signes d'activation. Sur le plan génétique parmi les nombreux gènes impliqués dans la susceptibilité de la SEP, le premier gène identifié est codé par la région HLA (Humain Leucocyte Antigène).

Concernant les traitements, l'effet bénéfique des immunosuppresseurs et immunomodulateurs conforte l'idée que la SEP est une maladie immune. Les cellules impliquées dans l'inflammation et l'activation de l'immunité dans le système nerveux central sont les cellules présentatrices microglies, les macrophages, et les mastocytes. (Kulkarni, A., et al.2004)et (Mirshafiey, A.,et al.2010).

1- Une attaque immunitaire :

Dans la SEP, le système immunitaire joue un rôle certain. En effet, l'origine auto-immune de la SEP met en jeu les LT ciblant des antigènes de la myéline. Les lymphocytes activés traversent la BHE, ce qui est anormal, et induisent une réponse immune au niveau du SNC.

(Kulkarni, A.P.et al .2004)

Par conséquent, le S I de l'organisme attaquerait la myéline comme si celle-ci était un corps étranger. L'agression inflammatoire de la myéline est complétée par la mobilisation d'immunoglobulines et de différents médiateurs, comme des cytokines pro-inflammatoires : l'interleukine 2 (IL-2) l'interféron gamma(INF) et TumorNecrosis Factor (TNF).Ce phénomène inflammatoire entraîne une augmentation de la perméabilité de la BHE qui est observé aux stades précoces de la démyélinisation. (Mirshafiey. A, et al. 2010)

Il existe alors une expression excessive de certains antigènes du soi impliqués dans l'activation des lymphocytes T, ainsi qu'un déséquilibre fonctionnel entre les différentes catégories de LT tel que des LT Helper 1 (TH1), sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, et des LT Helper 2 (TH2), sécrétant des cytokines anti-inflammatoires comme les interleukines : IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13qui permettent la régulation de l'immunité humorale.(Pittock, S.J..et al. 2007)

Des foyers inflammatoires sont mis en évidence dans le SNC des patients atteints. On y retrouve donc des LT produisant des cytokines aussi bien des pros que des anti-inflammatoires, et qui vont activer les macrophages.

Ces derniers vont ainsi attaquer la myéline ce qui va entraîner une démyélinisation au niveau du neurone. Parallèlement à cette phase, les LB activés deviennent des plasmocytes qui secrètent des anticorps spécifiques, des immunoglobulines (Ig) attaquant la myéline.

On met ainsi en évidence la production locale de ces anticorps dans le LCR des patients atteints. La destruction myélinique entraîne une altération voir un arrêt à terme de la conduction de l'influx nerveux, d'où l'apparition de symptômes variables en fonction de la zone lésée.(Disanto et al.2012).

Le processus inflammatoire est suivi d'une remyélinisation physiologique plus ou moins complète, expliquant l'apparition de la phase de rémissions.

L'évolution se fait soit par poussées séparées de rémissions de durée très variable, soit par aggravation plus ou moins continue du handicap. Les symptômes varient donc en fonction de la localisation des lésions. L'évolution de la maladie est variable mais reste le plus souvent imprévisible.(Karni, A.et al. 2006)

2- Lymphocytes B et l'immunité humorale dans la SEP :

La SEP est aussi une maladie du LB, comme en témoigne de façon la plus éclatante, la présence du profil oligoclonale dans le LCR. Il existe d'autres arguments, notamment anatomopathologiques, où la maladie est essentiellement médiée par la présence d'anticorps et du complément.(Disanto et al.2012).

Le LB et l'immunité humorale sont la cible des traitements de la molécule CD20 (rituximab et les molécules humanisées).(Hauser et al. 2008).

3- Différentes étapes menant à la lésion du système nerveux :

La première étape se situe loin du système nerveux, dans les organes lymphoïdes, à savoir les ganglions lymphatiques et la rate. C'est là que la cellule présentatrice d'antigène, le plus souvent macrophage, présente un antigène au LT. Lorsque le LT et le macrophage sont en contact, la différenciation et la prolifération des lymphocytes se produit.

Une fois que le contact avec l'antigène a été effectué, les lymphocytes notamment les LT vont ensuite s'engager dans la phase de différenciation où s'effectuent les choix entre la voie TH1 et TH2 et de prolifération, la prolifération est une multiplication cellulaire.

C'est à ce stade qu'agissent donc les interférons-bêta, à la fois pour essayer d'induire un choix préférentiel vers la voie TH2 et diminuer la prolifération cellulaire. La prolifération cellulaire est également diminuée par l'ensemble des immunosuppresseurs.

Puis les lymphocytes sortent du ganglion lymphatique, et se retrouvent dans la circulation. Une fois sortis des organes lymphoïdes, les lymphocytes continuent leurs chemins et doivent traverser la BHE.

C'est là où les molécules d'adhésion sont très importantes permettant aux lymphocytes de s'attacher à la paroi endothéliale puis de la Traverser, Une fois les lymphocytes pénétrer dans le SNC, il y a à nouveau présentation d'antigènes, différenciation et prolifération, (Thèse BarkaZahira, 2013).

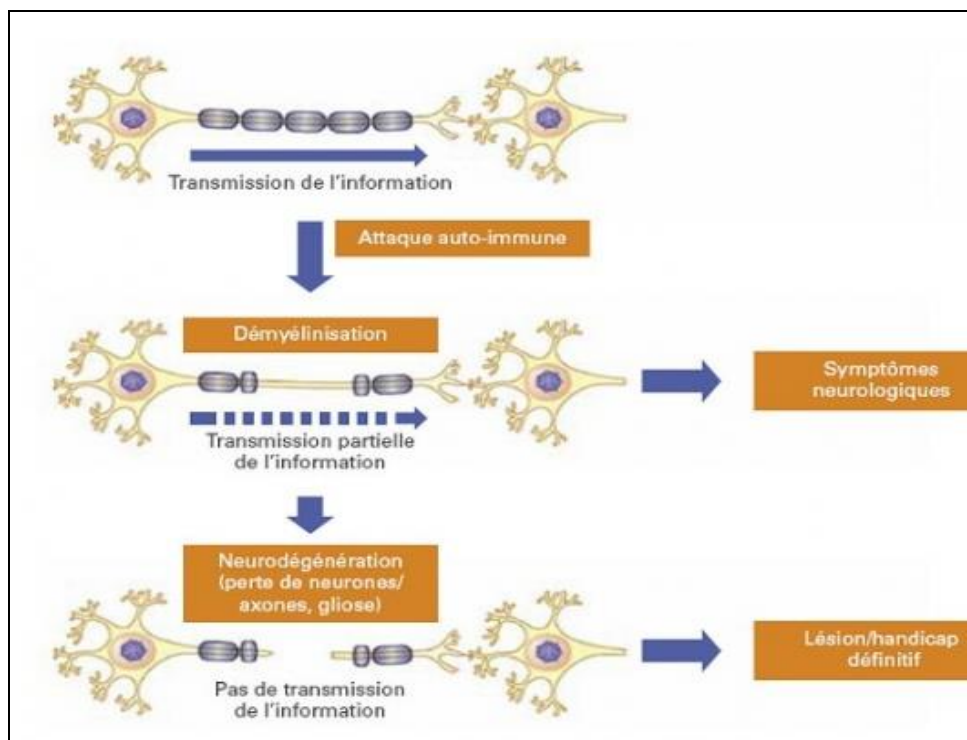


Figure 5 : les étapes de lésion neuronale. (INFO-SCLEROSE-EN-PLAQUES.CH).

3- 1 Application à laSEP :

Lorsque les cellules sont parvenues dans la substance blanche, la reconnaissance de l'antigène provoque la libération de facteurs cytokiniques, en particulier pro-inflammatoires, comme l'IFN γ , le TNF α ou la lymphotoxine α . Ces molécules agissent sur la microglie et les macrophages péri vasculaires, provoquant leur activation et la libération de monoxyde d'azote (NO). Le NO semble être un acteur majeur de la réaction inflammatoire dans les maladies auto-immunes. Il s'agit d'un radical libre qui semble impliqué dans la mort des oligodendrocytes induite par la microglie. (Merrill JE, et al .1993).

La surexpression de l'enzyme (NO synthase inductible) iNOS a pu être mise en évidence au sein des lésions de SEP et est induite par le TNF α et l'IFN γ dans les cellules microgliales, les astrocytes et les macrophages infiltrant. Ainsi, l'effet combiné du NO, du complément (car il y a rupture de la BHE et apports de facteurs humoraux), du TNF α et d'autres molécules inflammatoires provoque des lésions de la gaine de myéline et de l'oligodendrocyte. Les macrophages vont secondairement phagocyter ces larges parties de gaine de myéline abîmée. (Cartier L, et al.2005).

Les molécules qui traversent la BHE peuvent donc être à nouveau efficaces. Il est intéressant de noter, que le processus immunitaire responsable de la SEP est très largement localisé en dehors du SNC. S'il est bloqué dans la circulation systémique, avant son entrée dans le SNC, alors, on peut obtenir une grande efficacité thérapeutique. (Thèse BarkaZahira, 2013).

Ainsi, Les lymphocytes T des patients présentant une SEP possèdent des récepteurs reconnaissant des antigènes de la myéline et des oligodendrocytes qui élaborent cette myéline.

Les plus connus sont la myéline basic protéine (MBP) et la myéline oligodendrocyte Protéine (MOG). Ces cellules T avec récepteurs reconnaissant MBP et MOG sont également isolées chez des Sujets sains, mais à la différence des cellules T des sujets normaux, les cellules T des patients atteints de SEP possèdent un phénotype « activé » et sont capables de fabriquer des cytokines Pro-inflammatoires. Ces dernières peuvent activer directement les macrophages. (FrohmanEM, et al.2006).

Localement, les lymphocytes B se multiplient et élaborent également des anticorps de types très variables, notamment des anticorps anti -myéline, anti-MBP et anti-MOG. Ces anticorps activent le complément ce qui favorise la dégradation de la myéline et la libération de nouvelles molécules antigéniques, notamment la MBP et la MOG alimentant le cercle vicieux de la maladie (Antel JP, et al.2006).

Des études récentes ont montré que ces cellules, que l'on retrouve dans le LCR et les lésions du SNC des patients atteints de SEP, présentaient un haut degré de mutation des gènes des immunoglobulines (hyper mutation somatique) ce qui laisse penser qu'ils réagissent en permanence (expression alternative des gènes qui code pour les Ig) à une stimulation.

Les clones lymphocytaires proliférant dans le SNC ne sont pas présents dans le sang de même que les anticorps qu'ils produisent (Frohman EM, et al.2006).

3-2 Rôle de la démyélinisation sur la conduction nerveuse :

La démyélinisation centrale dans la SEP peut être à l'origine de blocs de conduction. Les blocs de conduction sont des obstacles à la propagation de l'influx nerveux le long d'un axone intact. Ces blocs peuvent être provoqués par la chaleur, l'activité physique et les mécanismes produisant une modification du potentiel de membrane en dépolarisation ou en hyperpolarisation.

L'activation des canaux potassiques paranodaux pourrait exacerber le défaut de conduction des axones démyélinisés (Kaji R.2003).

Les canaux potassiques responsables de courants rapides ou intermédiaires sont normalement séquestrés dans la myéline et leur fonction est de prévenir la ré-excitation de la membrane nodale par une longue dépolarisation post-potentielle d'action motrice. En cas de lésions démyélinisantes aiguës les canaux potassiques juxta-paranodaux peuvent être redistribués et certains vont se localiser en situation nodale contribuant au défaut de conduction du potentiel d'action (Kaji R.2003).

L'administration de 4-aminopyridine, un inhibiteur de ces canaux potassiques paranodaux pourrait permettre de dépasser ce bloc de conduction.

Il est décrit également dans des études post-mortem de patients ayant une SEP et au niveau des axones démyélinisés chroniques une réduction des ATPase Na^+/K^+ (Young EA, et al.2008).

Ce dysfonctionnement pourrait également induire une dépolarisation axonale et contribuer aux blocs de conduction (Kaji R.2003).

Enfin, des médiateurs de l'inflammation tels que le NO (nitric oxide) peuvent aussi participer aux blocs de conduction, en activant de façon permanente les canaux sodiques et induisant ainsi un état de bloc en dépolarisation (Redford EJ, et al.1997) et (Shrager P, et al.1998).

II. Les formes cliniques évolutives de la sclérose en plaques :

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

• La SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) :

La forme qui évolue par poussées ; elle est définie par la survenue de poussées caractérisées par des symptômes neurologiques nouveaux ou déjà connus et des signes qui pourront complètement ou incomplètement récupérer. Il n'y a pas de progression du handicap entre les différentes poussées. Ce type clinique concerne environ 80 % des patients initialement diagnostiqués, atteints par la SEP. (Bruno Brochet. 2017)

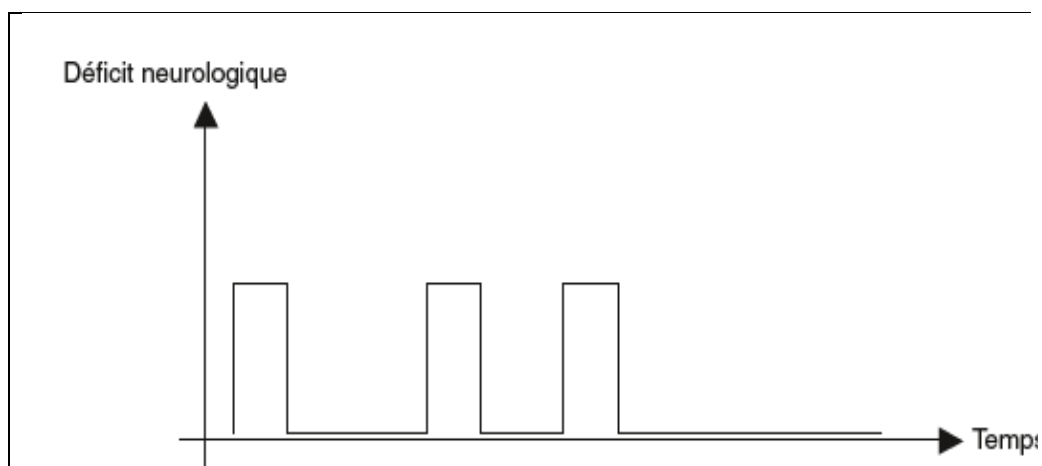


Figure 6: évolution de déficit neurologique dans la forme rémittente récurrente de la SEP (Sclérose en plaques ITEM 125)

• La SEP secondairement progressive (SEP-SP) :

Les formes initialement par poussées sont généralement suivies d'une phase de progression secondaire avec ou sans poussées surajoutées, avec ou sans période de rémission clinique ou de plateau. Environ la moitié des patients qui ont une forme RR vont évoluer sur un mode secondairement progressif après dix ans d'évolution, et pour 90 % des cas après 25 ans d'évolution. (Bruno Brochet . 2017)

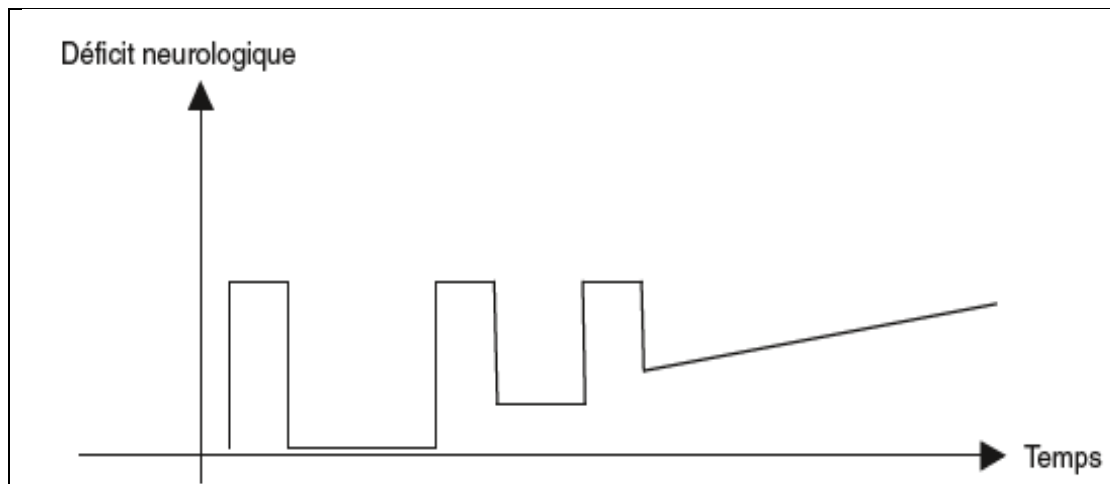


Figure 7 : évolution de déficit neurologique dans les formes secondairement progressif De la SEP. (Sclérose en plaques ITEM 125)

• **La SEP progressive primaire (SEP-PP) :**

La progression de la maladie dès le début se fait sur un mode continu et peut être accompagnée de périodes de plateau ou d'amélioration minime temporaire .Cette forme concerne enviro1% Des patients. (ClinicalTrials), (Dalton CM, et al.2004)

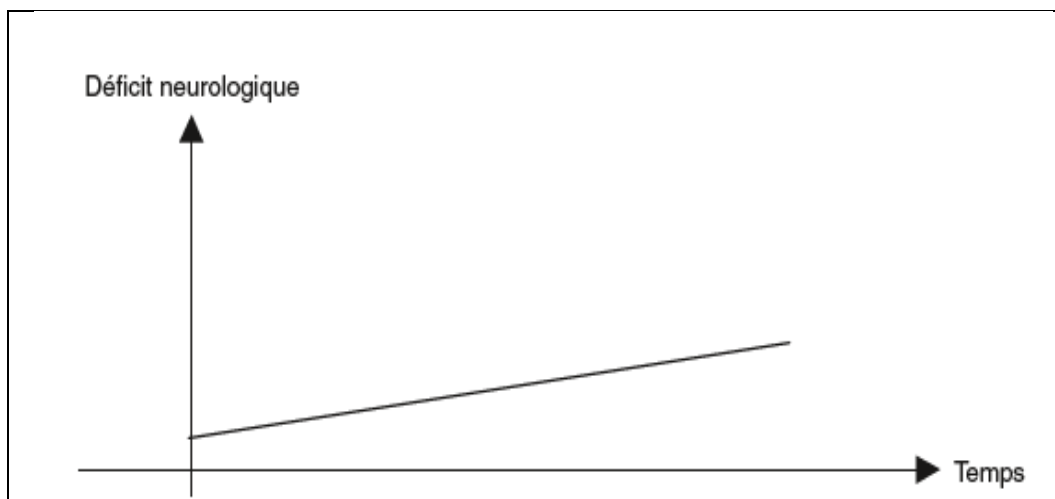


Figure 8: évolution de déficit neurologique dans les formes progressives de la SEP. (Sclérose en plaques ITEM 125).

III. Les Symptômes :

Il est admis que les symptômes sont dus à la perte de la gaine de myéline et à la mort d'une partie des axones ; Les symptômes de la sclérose en plaques dépendent de la localisation des

plaques de démyélinisation et de l'inflammation se déclenchant n'importe où sur le trajet des fibres nerveuses du SNC. (Peidis A, et al. 2010).

L'atteinte des voies motrices des membres provoque de la fatigue, une baisse de la force pouvant aller jusqu'à la paralysie, L'atteinte du nerf optique induit une baisse de l'acuité visuelle, En plus d'une baisse de la sensibilité.

Les intestins et la vessie sont sous le contrôle du système nerveux comme la plupart des organes du corps, il n'est dès lors pas étonnant de constater que plus de 90% des patients souffrent de troubles urinaires. (Kasper et al. 2006).

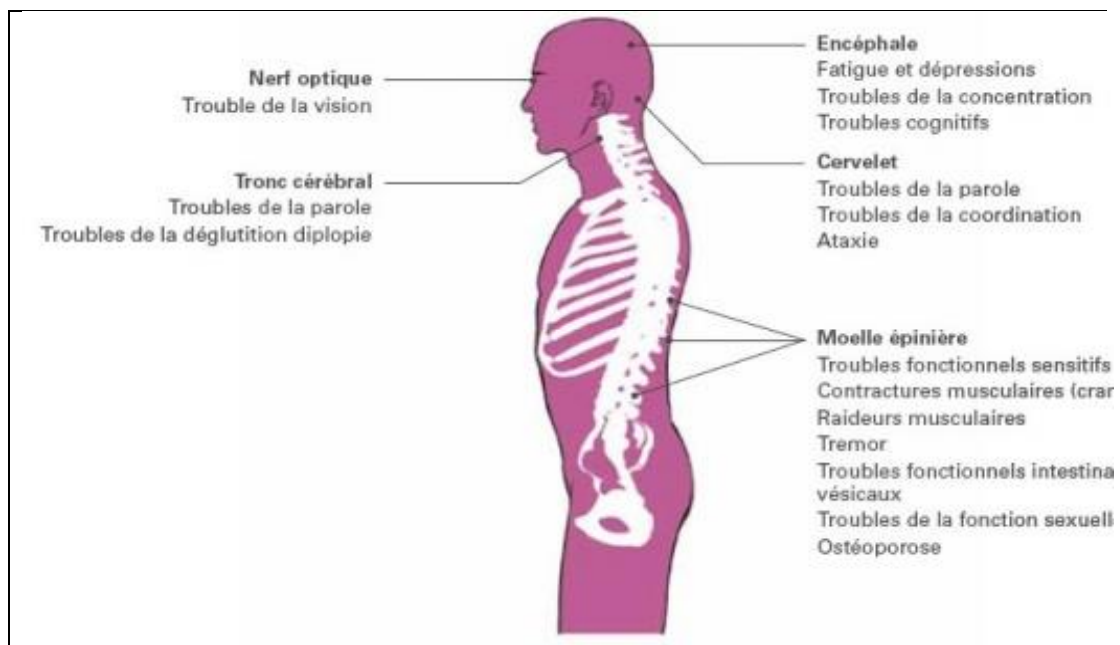


Figure 9: schéma montre le différent symptôme des malades atteints par la SEP. (INFO-SCLEROSE-EN-PLAQUES.CH)

IV. Diagnostic :

Le diagnostic de SEP est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques et para-cliniques, De dissémination temporelle et spatiale. La symptomatologie révélatrice de la SEP est très Variée. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont sensitifs (45 %), moteurs (20 %), une Atteinte du nerf optique (17 %).... (Weinshenker et al. 1989)

1- Observation clinique

- **Syndrome inflammatoire systémique** : absence ou présence d'inflammation.
- **la dissémination des lésions dans le temps** :

La SEP n'est pas la seule pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. Leur classification repose essentiellement sur le caractère disséminé ou non dans le temps et l'espace.

- **la dissémination des lésions dans l'espace** :

Concernant différentes topographies du SNC. La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique strictement limitée au système nerveux central et caractérisée par des lésions inflammatoires démyélinisantes observées par IRM. Et grâce à l'IRM nous pouvons observer les anciennes et les nouvelles lésions. (Charil A, et al. 2006).

2- L'imagerie par résonance magnétique :

L'IRM encéphalique et médullaire est l'examen de choix pour le diagnostic de SEP.

Les lésions visualisées apparaissent sous la forme d'hyper signaux de la substance blanche après injection intraveineuse de **gadolinium**. L'existence d'un rehaussement du signal après injection de gadolinium traduit l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique.

(Sclérose en plaques ITEM 125)

3- Etude du liquide céphalo-rachidien :

En l'absence de pathologies susceptibles d'altérer le flux de LCR, la concentration des protéines du LCR est approximativement 200 fois plus faible que celle du plasma, et dans les cas pathologiques le LCR riche en des protéines d'origine plasmatique à la valeur normale. (Reiber H. 2003).

Dans le cadre de la SEP et des maladies inflammatoires, l'exploration biochimique repose sur deux analyses :

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

Ce dosage a pour objectif d'évaluer l'état de perméabilité de la BHE.
(Delaroche et al. 2003).

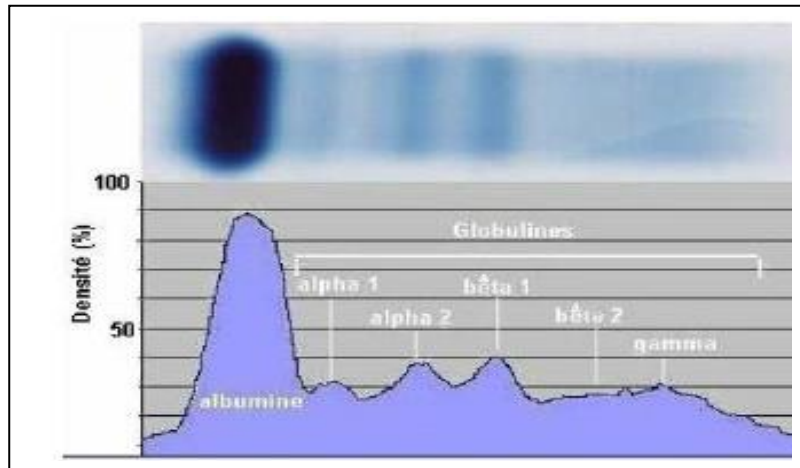


Figure 10 : protéinogramme présentes les pic d'immunoglobulines (Pr.Guiraud. 2016).

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

Chez les personnes atteintes de SEP, ces bandes ne sont pas présentes dans leur sérum, montrant ainsi une synthèse intrathécale d'IgG et donc un processus inflammatoire limité au SNC. (Delaroche et al. 2003).

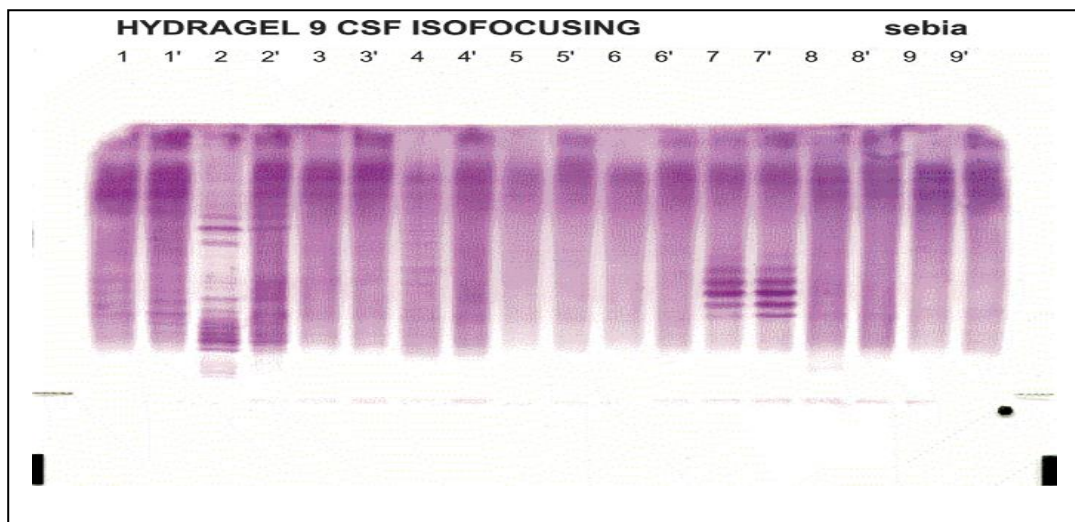


Figure 11 : La recherche des bandes oligoclonales dans LCR comparativement au sérum. (N. Gillain et al. 2006)

- 1/1' → bandes en miroir dans le LCR et le sérum (négatif).
- 2/2' → plus de bandes dans LCR que dans le sérum (positif).
- 3/3' → bandes en miroir dans le LCR et le sérum (négatif).

4/4` → bandes dans le LCR, et pas dans le sérum (positif)

5/5` → bandes en miroir dans le LCR et le sérum (négatif).

6/6` → pas de bandes (négatives).

7/7` → bandes dans le LCR et le sérum : para -protéine (négatif).

8/8` → pas de bandes (négatives).

9/9` → pas de bandes (négatives).

(N. Gillain et al.2006)

Un bilan biologique sanguin est également réalisé pour écarter d'autres maladies inflammatoires les résultats ne montrent pas de syndrome inflammatoire et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques est normale. (Scherer et al. 2009).

La physiopathologie de la SEP implique le recrutement et l'activation de nombreux types cellulaires de l'immunité en périphérie et dans le SNC, dont les marqueurs biologiques cellulaires (les cellules immunitaires) et moléculaires (les immunoglobulines peuvent être détectés principalement dans le liquide céphalorachidien par la Ponction Lombar.

▪ 3-1- Intérêt de la détection d'une synthèse intrathécale d'Ig dans la SEP :

Dans le cas de la SEP, seule une synthèse intrathécale d'IgG présente un intérêt diagnostique.

(Sindic C et al.2001;Luxton RW et al. 1990).Mais, la présence de BOG, n'est spécifique à la SEP, elle peut être observée dans de nombreuses maladies inflammatoires, touchées du SNC ; ainsi que dans des pathologies tumorales : lymphome du SNC, méningite carcinomateuse... affectant le SNC. (Sindic C and al. 2001).

▪ 3-2- Origine de synthèse intrathécale des Ig :

Les données neuropathologies récentes des phases progressives ont permis de mettre en Évidence une inflammation diffuse sous forme de petits amas leucocytaires méningés, Partageant de nombreuses caractéristiques avec les organes lymphoïdes.

(Bonnar M.2014)et (Bonnar M.2015).

Ces amas sont décrits comme des organes lymphoïdes tertiaires (OLT) et sont observés dans d'autres Maladies auto-immunes ou infectieuses, et dans la plupart des organes. Ces OLT intrathécaux assurent localement une maturation lymphocytaire B et T dépendante d'Ag. Ils sont spatialement associés à des lésions corticales (perte myélinique et cellulaire).

Le mécanisme lésionnel des OLT sur le cortex est incertain. Ces lésions sont fortement Corréliées au développement de l'atrophie corticale, du handicap et de l'atteinte cognitive dans Tous les sous-groupes de SEP. (Popescu BFG, Lucchinetti CF.2012).

Chapitre 3 : traitements

I. Traitement actuelle :

Comme précédemment vu, la SEP se manifeste par une grande variété de formes et de symptômes allant de l'incontinence à la dépression en passant par la névrite optique. Il n'existe pas de traitement curatif à l'heure actuelle. Cependant, les soins visant à ralentir l'évolution de la maladie en diminuant la fréquence et l'intensité des poussées permettent à un patient atteint d'avoir sensiblement la même espérance de vie que la population générale. Le patient est idéalement pris en charge par une équipe pluridisciplinaire regroupant des professions médicales et paramédicales (physiothérapeutes, aides-soignants...). Nous reviendrons sur cet aspect dans une partie spécifiquement consacrée à la prise en charge. Les traitements diffèrent selon les stades et l'évolution de la maladie. Ils sont couramment séparés en 3 groupes : (Peidis A, et al.2010).

1-Traitement des poussées :

Par corticothérapie :

Partout dans le monde, le traitement des poussées est le même : aujourd'hui, il n'existe qu'un seul traitement réellement efficace pour diminuer l'inflammation liée à la poussée et permettre une récupération optimale, la plus rapide possible. Il s'agit d'administrer par voie intra-veineuse une forte dose de corticoïdes (= cotisone = Méthylprednisolone = Solumédrol®).(Les traitements - LORSEP)

Permet d'accélération de la récupération de la poussée, ils n'ont pas un effet sur la prévention de nouvelle poussée. Mais tous d'abord on fait un bilan pré thérapeutique : ionogramme, FNS, CRP..., pour évaluer des changements au niveau de différents constantes biologique

○ Corticothérapie intraveineuse à forte dose :

C'est le Traitement de référence (**Solumédrol®**), sous posologie de 20-30 mg/kg/jour, jusqu'à 1 g /jour pendant 3 jour parfois 5 jour), conjugué avec un traitement adjuvant comme (Kcl , lomac, calcium...).

Les patient restent Sous observation, par la Surveillance de : fréquence cardiaque et respiratoire, mesurer de tension artérielle, et appliqué de régime peu salé et peu sucré.

- Corticothérapie orale à forte dose :

(Médrol®) le matin pendant 3jour + traitement adjuvant et régime peu salé et peu sucré.

- Parmi les Effets secondaires de corticothérapie :
Céphalées, ulcère gastroduodénaux, rougeur du visage.....

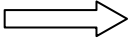
1- Traitements des poussées réfractaires :

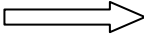
- Plasmaphérese : 5à 6 cycles 1jour/2.

2-Traitement de fond :

Les traitements de fond spécifiquement prescrits aux patients ayant une sclérose en plaques (SEP) en première intention, sont pour la plupart de la famille des immunomodulateurs (Interféronb et acétate de glatiramère) et plus rarement, des immunosuppresseurs (mitoxantrone,natalizumab et fingolimod). (C. Lebrun.2012) .

Ce type de traitement est utilisé, si on observe l'échec de corticothérapie. Ils ont pour but de réduire la fréquence des poussés et de ralentir la progression du le handicap.

Ils agissent tous sur la RI, soit de façons : **Immunomodulateurs** 
(En modulant l'équilibre de certains éléments de SI, comme le réseau des cytokines).

Soit de façons **Immunosuppresseurs** 
(Ils agissent sur le cycle cellulaire des cellules immunocompétentes en modifiant la distribution de ces cellules dans l'organisme).

1- Les Immunomodulateurs:

1-1-Interférons-bêta :

tableau1 : les types des interférons-beta dans la corticothérapie.

	Avonex [®] β-1a 97	Rebif [®] β-1a 98	Betaferon [®] β-1b 93
<i>posologie</i>	30 µg	22 et 44 µg	250 µg
<i>Voie</i>	intramusculaire	Sous cutané	Sous cutané
<i>fréquence</i>	1fois/semaine	3fois/semaine	1jour/2

▪ **1-2 Mécanisme d'action des interférons :**

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

- Modulation de la différenciation Th1/Th2 vers la voie Th2 anti-inflammatoire : inhibition de la production de cytokines TH1 pro-inflammatoires, et stimulation de la sécrétion de cytokines des lymphocytes Th2 anti-inflammatoires.
- diminution du passage des lymphocytes auto-réactifs à travers la BHE.
- stimulation des cellules T suppressives.(Cnhim 1999, Vermersch et al.2002, Gout et al. 2010).

▪ **L'efficacité des Interférons-bêta :**

- ✓ Diminuent la **fréquence des poussées** d'environ 30 % .
- ✓ Diminuent l'**apparition de nouvelles lésions en IRM** d'environ 70%.
- ✓ Diminuent **la progression du handicap** (quelques mois) .

▪ **Contre-indications :**

- Allaitement, grossesse (*relative*).
- Insuffisance hépatique.

▪ **Effets indésirables :**

- thrombopénie et leucopénie. (*Asymptomatiques*).
- Thyroïdite auto-immune.

▪ **Facteurs cliniques à apprécier avant le traitement :**

- Les maladies hépatiques, de la thyroïde.
- **Surveillance biologique** : bilan hématologique, bilan thyroïdien.

Les Immunosuppresseurs :

2-1 Le natalizumab (Tysabri®) :

Est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité $\alpha 4$ de l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4). Il agit en inhibant le passage des cellules immunocompétentes à travers la barrière hématoencéphalique. En effet, l'intégrine $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4) exprimée à la surface des lymphocytes activés et des monocytes se lie aux molécules d'adhérence exprimées sur l'endothélium vasculaire, en particulier à VCAM (*vascular cell adhesion molecule*).

▪ **2-2 Mécanisme d'action de natalizumab :**

Le natalizumab inhibe la fixation des lymphocytes activés sur l'endothélium et empêche ainsi leur passage à travers la barrière hématoencéphalique, et donc leur entrée dans le système nerveux central. (Papeix C, Lubetzki C. 2009).

Leur effet diminue la fréquence annualisée des poussées d'environ 60 % et réduit le nombre de nouvelles lésions actives détectées à l'IRM (imagerie par résonance magnétique).

(Polman CH, et al. 2006).

Une nouvelle autorisation a été délivrée aux Etats-Unis puis en Europe en juin 2006, mais dans une indication plus restreinte. Le Tysabri® est réservé aux formes de SEP évoluant par poussées et il est prescrit soit en seconde intention après échec des traitements immunomodulateurs, soit en première intention dans les formes sévères de maladie.

(Papeix C, Lubetzki C. 2009).

2-3 Pharmacocinétique et Pharmacodynamie de natalizumab :

○ Pharmacodynamie :

Le traitement par TYSABRI (natalizumab) a entraîné une augmentation des leucocytes circulants et des lymphocytes totaux qui s'est maintenue pendant tout le traitement.

En effet, le natalizumab peut inhiber l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales et réduire la migration de ces cellules du compartiment vasculaire vers les tissus enflammés. Ces

augmentations n'étaient pas cliniquement significatives, et, une fois le traitement interrompu, la numération leucocytaire et lymphocytaire est revenue aux valeurs de départ.

Étant donné le mode d'action du natalizumab et l'absence d' $\alpha 4$ à la surface de ces cellules, il n'y a pas eu de changement dans le nombre des neutrophiles circulants.

○ Pharmacocinétique :

On a déterminé les propriétés pharmacocinétiques du natalizumab après l'administration d'une dose unique de 300 mg de TYSABRI à des sujets sains. On trouvera les valeurs semblables que l'on a observé chez des patients atteints de SEP après une dose unique et après six mois de traitement en monothérapie. On a noté une certaine accumulation au cours d'un traitement de six mois.

(TYSABRI Monographie de produit - Biogen Canada)

▪ L'efficacité de Le natalizumab:

- Diminution de **70 %** du taux annualisé de **poussées** à 2 ans ;
- Diminution de **40 %** du risque de **progression du handicap** confirmée à 12 semaines.
- Diminution de **90 %** du nombre de **lésions T1** après injection de gadolinium.

(Produit de contraste, facilite l'observation par IRM).

▪ Modalités d'administration :

- Réservé à l'usage hospitalier
- Perfusion de **300 mg** sur **une heure** toutes les **04 semaines**.
- Surveillance : Les patients doivent rester en observation 1H après la fin de la perfusion, afin de surveiller l'apparition de réactions d'hypersensibilités (4 %) ou réactions anaphylactiques (< 1 %).

▪ Contre-indications :

- Enfants, adolescents, femme enceinte ou allaitante.
- Cancer en évolution à l'exception des carcinomes cutanés baso-cellulaires.
- Patients à risque accru d'infections opportunistes ; y compris patients immunodéprimés.

▪ Effets indésirables :

- Réactions d'hypersensibilité.

- Infections opportunistes.
 - Bilan pré thérapeutique :
- **IRM cérébrale** de référence, récente (< 3 mois).
- Un bilan d'**immunodépression** :
 - FNS
 - Numération des LB, LT.
 - Dosages des classes d'IG.
- Sérologie VIH.
- Radiographie du thorax
- Un bilan **hépatique**

II. Traitement future :

1- Greffe de cellules souches mésenchymateuses autologues :

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules souches adultes Multipotentes, c'est-à-dire qu'elles peuvent produire plusieurs types de cellules spécialisées du corps, mais pas tous les types.

Elles sont notamment présentes dans la moelle osseuse, le Tissu osseux, le tissu musculaire et le tissu adipeux. Des recherches ont suggéraient qu'elles Pouvaient également se différencier en cellule nerveuse. Les CSM sont actuellement testés dans la SEP.

On pense qu'elles seraient capables d'induire une immunomodulation et de Stimuler les mécanismes endogènes de réparation (remyélinisation).

(ARSEP 2010, Sanz Noguès et al. 2012).

En effet, des chercheurs suggèrent que les CSM pourraient «réduquer» les cellules immunitaires pour qu'elles n'attaquent pas les cellules nerveuses ou qu'elles pourraient stimuler la réparation de la myéline (*Keith 2012*).

Donc un nouveau système immunitaire, peut-il contrer la SEP et favorise la réparation.

2-Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont des cellules souches adultes, présentes dans la moelle osseuse et le sang. Elles sont capables de produire toutes les cellules présentes dans le sang et le système immunitaire. Elles peuvent être obtenues à partir de la moelle osseuse ou après mobilisation du sang périphérique par facteurs de croissance hématopoïétiques.

Les CSH ainsi obtenues sont congelées et conservées. Le patient peut ensuite subir une thérapie myéloablatrice et une immunosuppression intensive semblables à celles du conditionnement utilisé pour les leucémies.

Les CSH sont ensuite réinjectées au patient dans le but de restaurer les systèmes hématopoïétiques et immuns.

L'injection de ce type de cellules consiste en quelque sorte à faire un « reset » du système immunitaire. Le but de la procédure est donc de procurer au patient un système immunitaire entièrement renouvelé et sain qui ne prendra plus la myéline pour cible. (*Créange et al. 2008*).

Deuxième partie :la partie pratique

I. Patients et méthode:

❖ Objective :

Il s'agit d'une étude rétrospective faite sur dossiers des malades qui présentent une SEP diagnostiqués et traités au service de neurologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine sur une période de trois mois (de Mars à Mai 2018).

Les sources des différentes données recueillies sur les dossiers des patients étaient les observations médicales dans le service, les résultats des examens et les fiches de suivi sur une période de huit ans (01 janvier 2010 au 22 mai 2018).

1-Les patients:

La population de l'étude a été recrutée parmi les patients suivis au sein du service de neurologie du l'hôpital militaire de Constantinel'HMRUC, Au cours de leur prise en charge, ces patients ont entre autres, bénéficié d'une réalisation du bilan standard pour l'observation des différents constantes biologiques et l'évaluation de l'état générale.

1-1 Sélection des patients :

○ Critères d'inclusion :

- Diagnostic SEP posé selon les critères de McDonald 2010 (Annexe) .
- Hospitalisation ou consultation au service de Neurologie, entre janvier 2010 au 22 mai 2018.

○ Critères d'exclusion :

Au moment du diagnostic initial les patient peut présentent des lésions cérébrales et des signes neurologique, mais ces lésions sont en faveur à des différentes maladies neurologiques, et des inflammations de SNC. Car les lésions de démyélinisation, n'est pas spécifique à la SEP.Donc les patients, qui ont une suspension de SEP, ils sont exclus à cette étude.

1-2 Les paramètres analysés

Les paramètres analysés dans notre étude ont été les suivants :

○ Paramètres épidémiologiques

- Année.
- Age.

-Sexe.

-les antécédents médicale (ACDS M) et chirurgicale (ACDS CH).

○ **Paramètres biologiques et radiologiques :**

-bilan standard (FNS, créatinine, urée, glycémie, TP.....)

- ionogramme (Na+, K+, Cl-).

- sérologie (VIH,hbsB-c....)

- hormonologie (TsH, PTH,..), Et la vitaminologie (B12, VD...)

- échographie abdominale, radiographie (de thorax, cardiovasculaire, Urinaire, Respiratoire, pulmonaire)

- CRP (marqueur d'inflammation).

-électrophorèse des protéines sérique.

- technique d'isoélectrofocalisation.

- technique d'immunofluorescence Indirect pour la recherche des auto-anticorps :

✓ AC –Anti nucléaire (Anti ADN).

✓ AC –Anti cytoplasme des PNN (myélopéroxydase,protéinase 3), elle se fait sur des frottis de polynucléaire Neutrophile, fixé à l'éthanol.

✓ AC –Anti phospholipide membranaire d'isotopeIgG- IgM

✓ AC –Anti membrane basale glomérulaire immune-dot.

- Immunofixation .

- taux de prothrombine Tp.

- index IgG.

- dosage des protéines sériques par l'automate, les chaines libre des Ig en particulier, les IgG, l'albumine.

1- 3-**Examen de révélation du la SEP :**

Au cours de leur prise en charge, ces patients ont bénéficié d'une ponction lombaire et d'une prise de sang dans le but de rechercher la présence de bandes oligoclonales (BOC) dans le LCR, signature biologique d'une réaction neuro-inflammatoire, ainsi les patient doit être soumis à IRM, pour la mise en évidence des lésions cérébrale correspond des réactions inflammatoires au niveau du SNC.

2-Méthodologie biologique

2-1 -Prélèvements :

Le sérum et le LCR ont été prélevés simultanément dans le cadre des soins, et la réception au niveau de laboratoire, les prélèvements sont centrifugés, congelés et conservés à -20°C avant d'être analysés.

2-2- Technique d'immunofluorescence Indirect :

Principe :

Selon la cible recherchée, on utilise soit des lames de frottis de PNN fixé à l'éthanol, pour détecter des Auto-AC Anti cytoplasme des PNN. Soit des lames des cellules HEP-2000, Pour la détection des Auto-AC Anti ADN, et ainsi de suite, on utilise des lames propres selon l'Auto-AC recherché.

- Recherche des AC Anti-nucléaire :

Echantillon malade incubé avec le substrat Antigénique de noyau cellulaire des cellules HEP-2 transfécté \implies rinçage, pour éliminer les AC non lié spécifiquement, le complexe produite va incubé avec un AC Anti humain conjugué à de l'enzyme peroxydase.

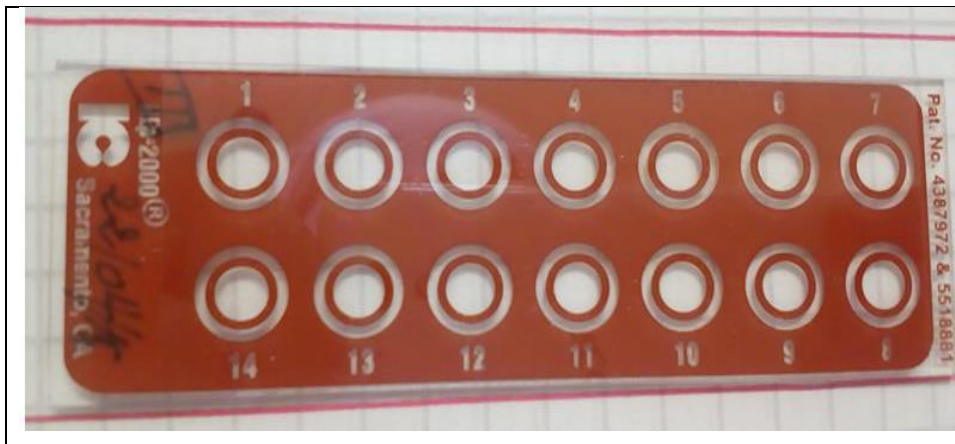


Figure 12 : une lame avec le substrat Antigénique.

(Cette lame contient 14 puits permet de déposer des sérums de 14 patients).

- Pour visualiser ce complexe formé, il faut mettre la lame incubé dans le réactif coloré, qui contient un substrat spécifique à l'enzyme de peroxydase.

- la réaction entre l'AC Anti humains marqué par une enzyme, se traduit par une réaction colorée sur la lame, visible par microscope.
- Dans l'échantillon positif les noyaux des cellules présenteront une coloration bleu violet sombre, et une répartition particulière des Ag nucléaire dans les cellules.
- Si l'échantillon est négatif pour l'AC Anti-nucléaire, le noyau ne présentera pas de répartition particulière nucléaire claire dans les cellules.

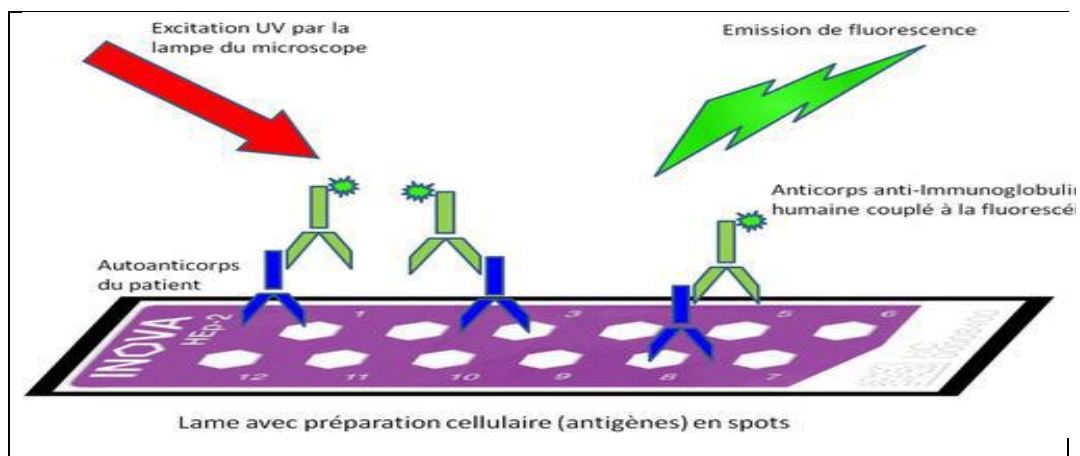


Figure13 : les étapes de l'immunofluorescence indirect (IFI) sur une lame Hep-2 (J.Chomel et al, 1982).

2- 3-Immunodosages

2-3-1 Dosage des classes immunoglobulines et l'albumine :

L'albumine et les IgG dans le sérum et le LCR ont été dosées par technique de Turbidimétrie à l'aide de l'automate, qui a un rôle de dosé tous les type des protéines sérique, protéine de LCR, et des urines.

Le dosage par une technique de Turbidimétrie est basé sur l'immuno-précipitation, en présence d'un excès d'anti-sérum spécifique à la protéine à doser.

2-3-1-1 le principe de l'automate (IMAGE 800):

Cette machine comporte 2 compartiments, un pour placer les portoirs Contiennent Des tubes d'échantillon, Avec les segments de dilution, qui ont un rôle de mélangé Les sérums avec les réactifs, les sérums doit être dilué avant la réaction.

Et l'autre compartiment contient les réactifs et leurs solutions de dilution.

L'automate est connecté avec un ordinateur, pour sélectionner les réactions que l'on recherche et pour afficher les résultats.

Tableau 2 : les normes d'Ig et l'albumine dans le sérum et dans LCR.

Paramètres	Les normes de Profil sérique	Les normes de profil rachidien
Albumine	35 à 50g/L	0.10 à 0.30 g/L
IgG	8 à 16 g/L	4.8 à 58.6 mg/L

2-3-2 Calcule des index IgG :

Le calcul de l'index IgG est obtenu à partir des concentrations d'immunoglobulines et d'albumine dans le sérum et le LCR selon les formules suivantes :

$$[(\text{IgG}) \text{ LCR} / (\text{IgG}) \text{ serum}] / [(\text{Albumin}) \text{ serum} / (\text{Albumin}) \text{ LCR}] = 60\% = 0.6$$

De nombreuse maladie infectieuse ou inflammatoire sont responsable de synthèse intrathécale des IgG ; Ces synthèse sont prouvées par l'existence de bandes oligoclonales spécifique au LCR obtenue après isoélectrofocalisation ou par un index IgG supérieur à la limite préciser par Reiber.

2-3-3-L'interprétation du profil rachidien :

La détermination du profil rachidien selon LINK repose sur la combinaison de deuxparamètres suivant :

- Le rapport albumine = $\frac{\text{ALb LCR mg/L}}{\text{ALb serum g/L}}$
- L'index IgG = $\frac{\text{IgGLCRMg/L}}{\text{IgGserumg/L}} \times \frac{\text{ALbserumg/L}}{\text{ALbLCRMg/L}}$

➤ Les principaux profils retrouvés sont les suivant :

- **Le Profil normal :**

- une protidorachie de 28 à 52 mg/ml.

-un rapport albumine : $Alb_{LCR}(\frac{mg}{l}) / Alb_{serum}(\frac{g}{l})$.

< 4 Chez les sujets moins de 20 ans.

<6 des sujets de 20 à 40 ans.

< 8 des sujets de 41 à 60 ans.

▪ **Le profil inflammatoire :**

Caractériser par une protidiorachie normale ou très élevée, et un rapport albumine normale, et Un index IgG > 60% , ce type de profil est très rencontré dans le SEP.

▪ **Profil transsudatif :**

Ce type de profil traduit par une rupture de la barrière hémato-méningée, et peut s'accompagner ou non d'une réaction inflammatoire.

○ **Profil transsudatif non inflammatoire :**

Traduit par un passage des protéines d'un sérum normal au niveau du LCR, il est caractérisé par :

-une protidiorachie ≥ 55 mg/ml, Rapport albumine élevé,

-un index IgG < 60%, avec un taux IgG sérique normale.

○ **Profil transsudatif inflammatoire :**

Il se différencie de précédent par l'augmentation des IgG sérique.

▪ **Le profil de type méningé :**

Associé de transsudation et synthèse locale des IgG, et une réaction cellulaire est très habituellement. il se caractérise par : une protidiorachie > 60mg/ml,

-un rapport d'albumine élevé, et un index IgG supérieur à 60%.

2-3-4 Profil d'autre protéique sérique :

La technique turbidimétrie, permette donc à l'aide d'un automate, de dosé d'autre protéine, nécessaire, pour le diagnostic, comme les AC monoclonaux, le complément.....

2-4-Electrophorèse de la protéine sérique et les protéines rachidiennes :

L'électrophorèse c'est une méthode de séparation de différentes fractions des protéines de sérum et les protéines du LCR. Elle permette d'orienter le diagnostic, par l'évaluation de l'état pathologique, ou de mesurer l'efficacité des traitements.

Principe

Elle se repose sur la migration des protéines en fonction de leur charge, par application de champs électrique. On obtient un ensemble des fractions de protéines séparé.

Pour réaliser cette méthode, nous besoins des éléments résumé dans le tableau ce dessous :

Tableau 3 : les éléments essentiels pour la réalisation de l'électrophorèse des protéines.

Le matérielle	Les solutions
<p>1-Le gel d'agarose.</p> <p>2-Une plaque multi puits, ou nous dépose nos échantillons, des patients.</p> <p>3-machine d'électrophorèse, Subdiviser en 2 éléments : -Cuve d'électrophorèse. - Segment de coloration.</p>	<p>-Solution tampons, de PH basique, pour charger négativement les protéines, et la migration se fait vers le pole positive.</p> <p>- Colorant.</p> <p>- l'acide acétique (décolorant)</p>

Nous suivons les étapes suivant:

Après mis en place le gel sur l'applicateur, et déposer la plaque des échantillons, et donc la migration se fait de pole (-) vers le pole (+), après le séchage on prendre le gel, et mettre le compartiment de coloration.

Et finalement, Après la décoloration du gel et séchage, on obtient de gel avec les différentes fractions de plusieurs patients.

Sur ces gels, en utilisant un densitomètre ; un appareil qui va traduit l'intensité des bondes en graphe représente le pic de chaque fraction, et donner la proportion relative des différents types De protéines présentes dans l'échantillon, exprimée en pourcentage %, et en concentration g /l.

2- 5- la technique d'isoélectrofocalisation :

Cette technique est favorable après mesurer de l'index IgG, pour la mise en évidence des BO dans la zone gamma globuline ,Présentent uniquement dans LCR , et non dans le sérum , le principe de cette technique n'est pas observer dans laboratoire, mais les résultats d'autre laboratoire d'analyse pour des patients sélectionné sont observer.

Le processus se fait sur le sérum et le LCR simultanément, comme dans l'électrophorèse des protéines sérique ou rachidien, mais cette technique se fait sur les deux échantillons au même temps.

II. Résultats

1- Aspects épidémiologies :

Sur 8 années nous avons collecté 61 patients, au total atteintes par SEP. Selon les registres de réception au niveau de service de neurologie (HMRUC).

1-1 Répartition des cas selon le sexe :

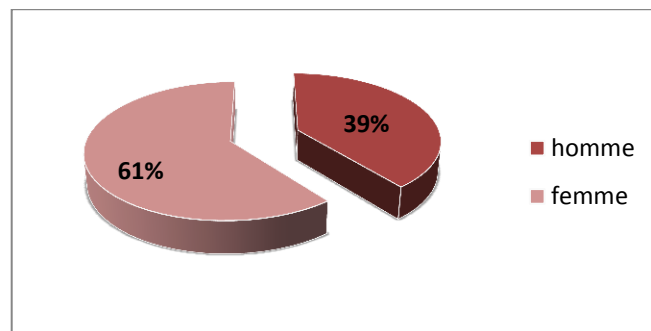


Figure14 : le pourcentage des patients selon le sexe.

Au moment d'analyse initiale des registres des années 2010 à 2018, La population d'étude, comprend 24 hommes et 37 femmes, On observe une prédominance féminine, avec un taux de 61 % , soit un sex-ratio femme/homme est de 1.54.

1-2 Répartition des patients selon les tranches d'âge :

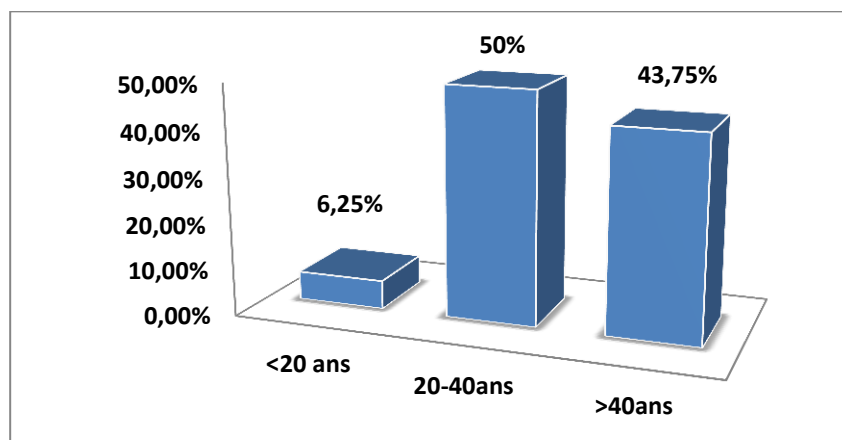


Figure 15 : la répartition les malades selon la tranche d'âge.

Au moment du diagnostic initial des patients étudiés pour les 2 sexes est varié entre 17 et 58 ans, on constate que le pic de fréquence se situe donc dans la tranche d'âge [20-40], ce qui correspond à 50% des cas. Cela indique que l'âge moyen de survenue de la SEP dans cette échantillonnage, est comprise entre 20 et 40 ans. Ce qui signifie que la SEP est une maladie qui touche l'adulte jeune, selon notre résultat.

1-3 Répartition des patients selon les Antécédents personnels et familiaux :

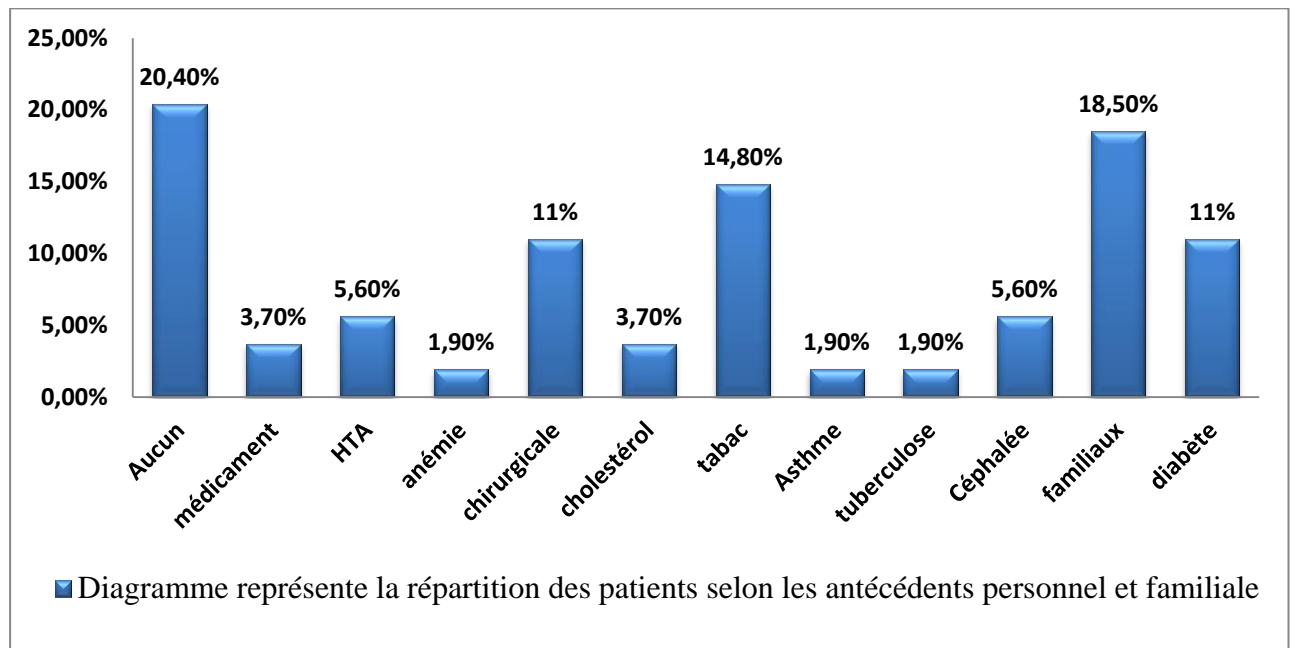


Figure 16 : la fréquence des cas selon les antécédents.

Après analysé les fiches d'observation des patients et fait des calculs :

On note que 11 patients, avaient aucun antécédent, et 33 des patients présentaient des ACDS médicaux personnelle : chirurgicales, suivi par le diabète, l'hypertension artérielle...

Et Pour les antécédents familiaux qui occupe (n=10), on a enregistré la présence du cancer gastrique, cancer du sein ; ainsi d'autres patients issu de mariage consanguine .

On observe les pic des ACDs : chirurgicale et diabète (11%), et les ACDs familiales (18,50%), le tabac(14,80%) .

1-4 la répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe :

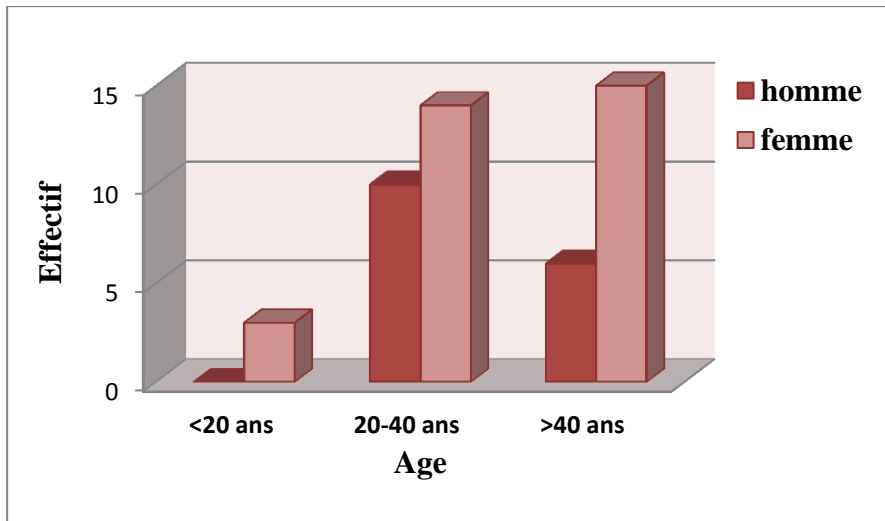


Figure 17 : l'incidence d'une maladie selon l'âge et sexe.

La distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge montre une haute prévalence entre 20-40 ans, avec une prédominance féminine.

Au dessous de l'âge de 20 ans, le risque de survenue de la SEP est nulle chez l'homme, contrairement chez la femme, le risque commence dès le début de l'âge de puberté.

Au dessus de 20 ans, on observe l'augmentation de l'atteinte par SEP, avec une prédominance féminine.

1-5 L'incidence de la SEP au cour des années :

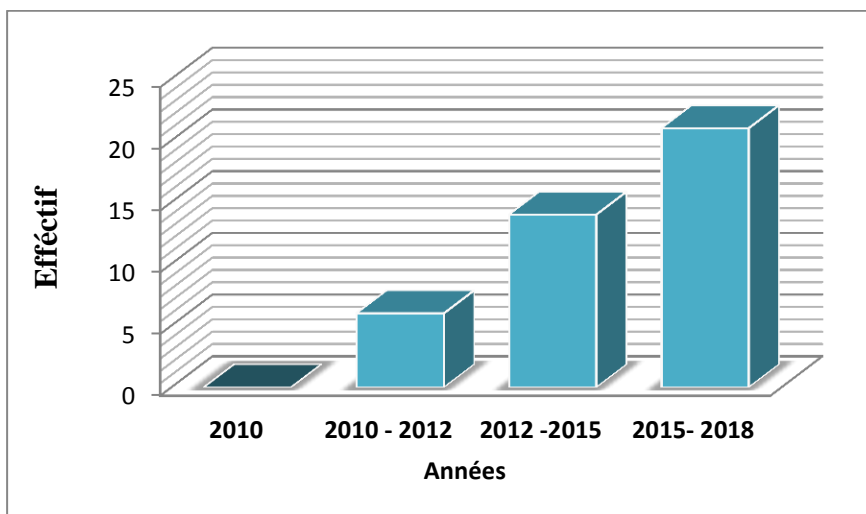


Figure 18 : la prévalence de la SEP durant les huit années précédentes.

Ce que l'on observe dans l'analyse des données de 8 ans précédentes, la SEP en augmente avec ces dernières années.

L'incidence de la SEP, est en augmentation avec ces dernières années, sachant que cette maladie a été considérée comme une maladie rare précédemment.

La diminution de la prévalence de la SEP dans les années précédentes, est en rapport avec le manque des moyens de dépistage, ou l'absence des facteurs favorisant leur survenue.

2-Paramètres biologiques :

L'objectif de l'épidémiologie de ces paramètres (bilan), c'est l'évaluation des constantes biologiques, pour éliminer une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés. Parmi lesquelles : dysfonctionnement hépatique, rénale, anomalie sanguine...

2-1 données hématologiques:

➤ ***La numération formule sanguine (NFS) :***

1 - Globules blancs :

C'est l'ensemble des PN (Éosinophiles, basophile, neutrophiles), monocytes et des lymphocytes, elle est en ordre de $4,5 \text{ à } 11 \cdot 10^3 / \text{ul}$, au totale.

On note que, (n= 4) des patients avaient une hyperleucocytose avec le nombre des GB $> 11 \cdot 10^3 / \text{ul}$. tandis que aucun patient souffre par une leucopénie, selon les valeurs de GB.

Le taux moyen de GB est de $10,07 \pm 4,97 \cdot 10^3 / \text{ul}$. pour évaluer et préciser les normes de chaque type des leucocytes, on fait la répartition en des fractions, ensuite on conclut quelle ligne cellulaire sera affectée par la physiopathologie de cette maladie, ainsi d'estimation de l'effet d'un traitement sur ces cellules, car de nombreux médicaments (anti-inflammatoires) peuvent influencer sur le résultat.

1-1 Les neutrophiles :

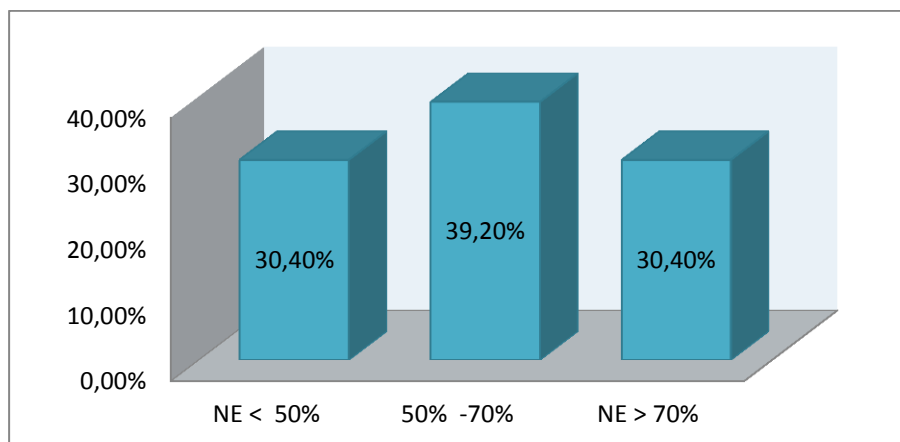


Figure 19 : la répartition des patients selon leurs intervalles des neutrophiles.

On prend le taux moyen des neutrophiles était de 63,09 % $\pm 0,15$ avec des extrêmes de 40,8% à 88,5%. Le pourcentage de PNN est en ordre de :

50 -70% ou bien $(1.8- 6.4)10^3/ \mu\text{L}$.

On constate que (n=7) des patients, avaient une neutropénie, soit 30,40% des cas, tandis que (n=7) des patients, avaient une hyperleucytose, soit 30,40% des cas.

1-3 Autre polynucléaires :

Le tableau ci –dessous résume les différentes fractions des PN, et les monocytes avec les taux moyens et les extrêmes de chaque fraction dans notre échantillon.

Tableau 4: moyenne des fractions des PN, et leurs extrêmes.

fraction	moyenne	extrêmes
MO (4,1-9 %)	6,23 $\pm 0,02$	2,3 à 11,1%
EO (0,8 -4%)	2 $\pm 0,01$	0 à 4,9%
BA (0,3 – 1,8%)	0,4 $\pm 0,003$	0 à 0,9%

Dans notre population d'étude, on distingue des valeurs élevées et des valeurs faibles par rapport à la valeur normale, mais avec de faible effectif, tandis que les leucocytes restent normaux chez la plupart des patients atteintes, ces patients présentent l'effectif le plus grand (tableau 4).

Intervalle (MO)	effectif	Intervalle (EO)	effectif	Intervalle (BA)	effectif
MO < 4,1%	3	EO < 0,8%	5	BA < 0,3%	5
4,1% ≤ MO ≤ 9%	13	0,8% ≤ EO ≤ 4%	13	0,3 ≤ BA ≤ 1,8%	14
MO > 9%	3	EO > 4%	1	BA > 1,8%	0

Tableau 5: la répartition des patients selon l'intervalle des fractions de PN et MO.

Les EO et les MO étaient normales chez 68% des patients de SEP selon notre étude, ainsi les BA sont normale chez 74% des patients, tandis que ces fractions sont supérieures ou inférieures à la normale chez les patients, tel que :

On distingue une diminution de ces fractions : MO (16% des patients), EO (26%), BA (26%).

Et aussi une augmentation chez : MO (16%), EO (5%), BA (0%).

1-4 Les lymphocytes :

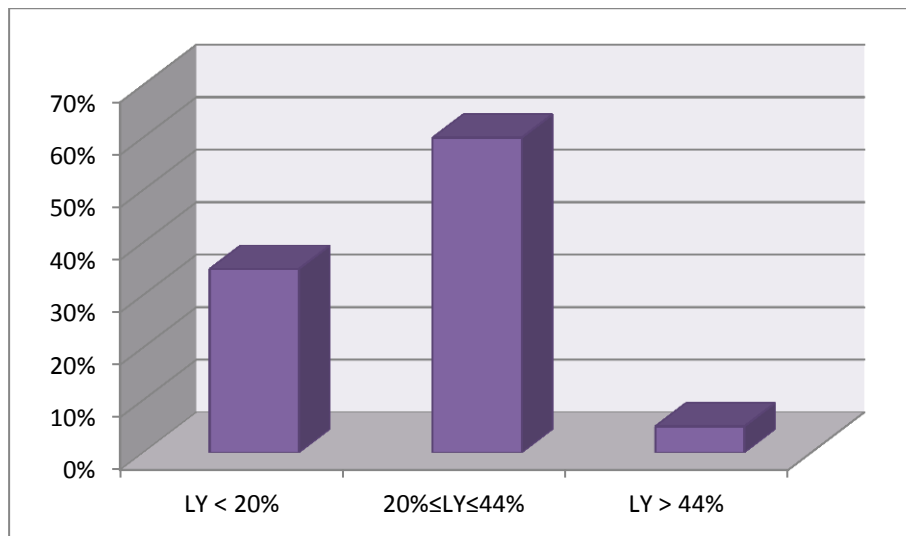


Figure 20: la répartition des patients selon l'intervalle des lymphocytes

Le pourcentage des lymphocytes était en ordre : $1,2 - 3,6 \cdot 10^3 / \text{ul}$ soit 20 - 44%.

On prend le taux moyen des lymphocytes était de $25,75 \pm 11,22$ avec des extrêmes de 6,7 % à 44,5%.

Parmi les patients, celles ayant de lymphopénie (n=7) soit 35%, tandis que n=1 des patient avait une augmentation légère de nombre des lymphocytes,soit 5% des cas .et le reste (n=12), soit 60% des patients, ont un taux normale des lymphocytes

L'effectif le plus abondant et dans les patients, qui ont des valeurs normales, suivi par des patients souffrent par lymphopénie, Tandis que un très faible effectif (n=1), soit 5% des cas avec un nombre élevé des lymphocytes,selon les donnés.

2- Les plaquettes :

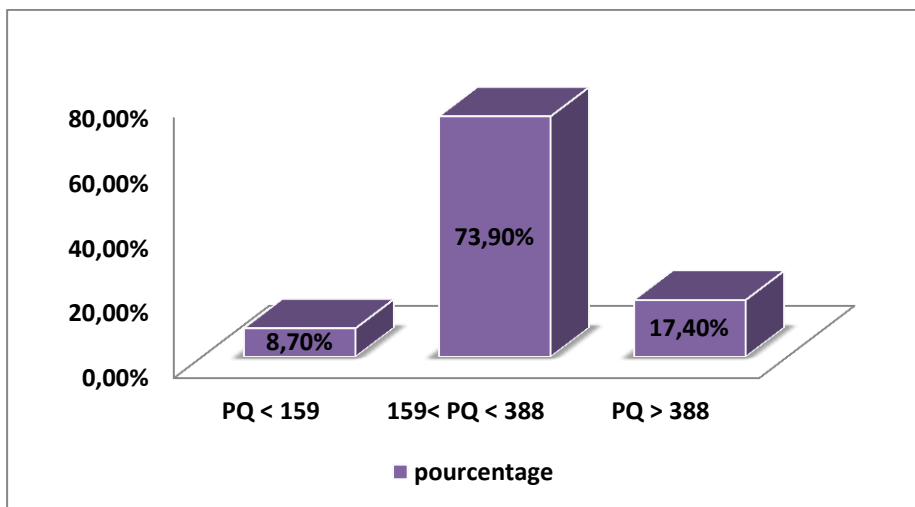


Figure 21 : la répartition des patients selon le taux des plaquettes

Le taux des plaquettes était normale chez 17 patients, soit 73,9% des cas et la thrombopénie a été retrouvée chez 2 patients, soit 8,7% des cas, la thrombocytose touché 4 patients, soit 17,4% des cas.

3- Hémoglobine (Hg) :

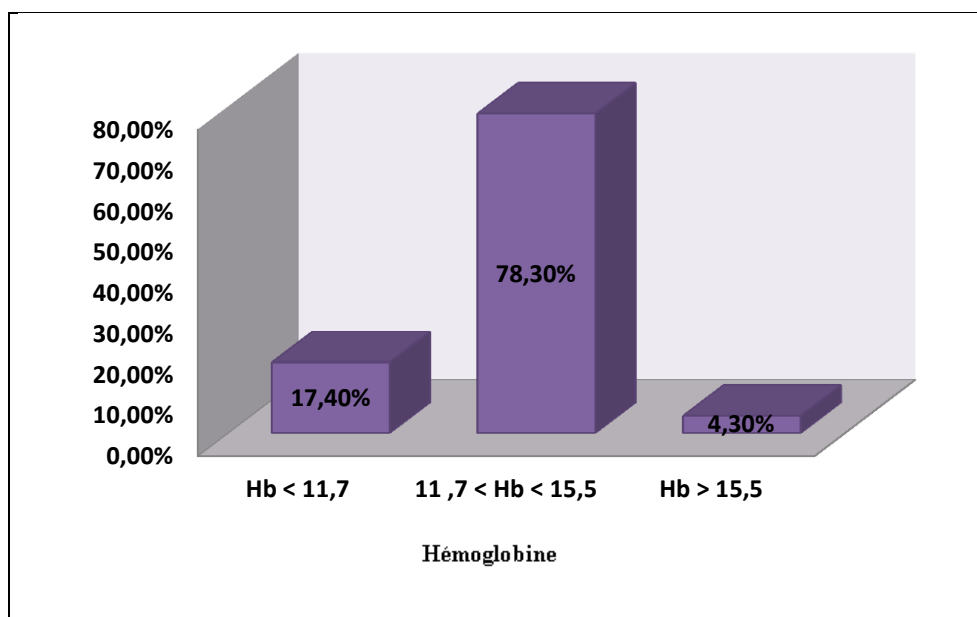


Figure 22 : la répartition des patients selon leur intervalle d'hémoglobine.

Le taux d'Hémoglobine est un indicateur de l'anémie, quelque patient atteint par la SEP souffre d'une diminution de Hb, Tandis que d'autre leurs Hb est normale situé entre 13.6-17.2 g/dl. Dans notre série, (n=4) des patients avaient une anémie par un taux d'Hb ≤ 7 , le taux moyen de l'hémoglobine était 13,09g/dl et un écart type $\pm 1,59$ g/dl avec des extrêmes de 9,4 à 16,4 g/dl

4- Taux de prothrombine :

La prothrombine désigne une protéine qui intervient dans le cadre de la coagulation sanguine. Mesuré lors de certains examens biologiques, le temps de prothrombine sert à déterminer le délai selon lequel le plasma sanguin coagule au contact d'un tissu que l'on appelle thromboplastine servant au processus de coagulation et, à fortiori, à la transformation de la prothrombine en thrombine. La réalisation de ce test est utilisée pour mesurer la tendance d'un patient à être sujet ou non à des hémorragies.

Tableau 6 : le taux moyen de prothrombine chez les patients

TP	Moyenne \pm écart type	extrêmes
70 – 100 %	84, 8 \pm 0,13	68 à 98%

5- Bilan rénale :

Le bilan rénal a été réalisé chez 16 patients, grâce à cette bilan, on évaluer le fonctionnement des reins, on mesurer le créatinine et l'urée.

Tableau 7: la moyenne de la créatinine et de l'urée avec leurs extrêmes.

Paramètre (témoins)	Moyenne ± écart type	extrêmes
Créatinine 5- 12 mg/l	8,27±1,84	5, 3 à 10,8 mg/l
Urée 0,10 à 0,45 g/l	0, 3 ± 0,091	0 ,17 à 0,43 g/l

Le bilan rénal est sans anomalie, un dysfonctionnement rénal est absent, chez notre échantillon.

6-La glycémie :

Test de la glycémie été mesuré chez 20 patients, sachant que (n=4), soit 20% des cas sont diabétique, et (n=16), soit 80% des patients avec un taux de glycémie normale.

Tableau 8 : le taux moyenne de glycémie chez les patients

(témoins)	Moyenne ± écart type	extrêmes
La glycémie : 0 ,65 - 1,10 g/l	0,99 ±0,39	0,72 à 2 ,51g/l

7- Le calcium :

La calcémie s'effectué sur 8 patients atteints par la SEP, les résultats été normale chez notre échantillons :

Tableau 9 : le taux moyenne de calcium chez les patients de SEP avec leurs extrêmes

Paramètre (témoins)	Moyenne ± écart type	extrêmes
ca ⁺ : 85 -108 mg/l	94 ,3± 7,23	86 à 99 mg/l

8-Bilan hépatique :

C'est le dosage des enzymes TGP, TGO, sont des enzymes localisées à l'intérieur des cellules, Un taux élevé de transaminases est le reflet d'une lésion cellulaire, ce dosage est prescrit en cas de suspicion de maladies telles que l'hépatite virale, l'infarctus du myocarde ...

Paramètre		Moyenne ± écart type	extrêmes
TGO	5 - 45 ui /l	17 ,6 ± 7	11 à 31,85 ui /l
TGP	5 - 45 ui /l	21,83 ± 17,95	8 à 76 ui /l

Tableau10 : l'estimation de fonction hépatique chez les patients de SEP .

9- La protéine C réactive :

Est une protéine unie par le foie, La CRP est souvent prescrite chez les patients présentant des maladies inflammatoires, telles que maladies auto-immunes... pour évaluer l'activité de l'inflammation et pour surveiller l'efficacité du traitement, la CRP est considérée comme un bon marqueur de l'infection et de l'inflammation.

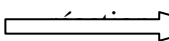
Certains patient ayant un CRP normale <6 mg/l, tandis que d'autre patients avec CRP perturbé.

Une concentration élevée ou croissante de CRP dans le sang est en faveur d'une infection ou d'une inflammation aigüe.

Tableau 11 : le taux moyenne de CRP chez la série des patients de SEP

CRP	Moyenne ± écart type	extrêmes
< 6mg/l	27,8 ± 34,42	De < 6mg/l à 96 mg/l

10- Sérologie :

HBs, HIV, HCV  négative, chez tous les patients pour cet examen.

11- Ionogramme :

Bilan réalisé chez 11 patients, aspect Sans anomalie, généralement

Tableau 12 : les normes de l'ionogramme d'individu sain.

paramètre	Norme chez l'adulte	Moyenne ± écart type
Na^+	135 - 145 m mol/l	139 ,4 ±2 ,33
K^+	3.5 - 4.5 m mol/l	4,08 ± 0 ,21
Cl^-	100 - 110 m mol/l	105± 1,5

12-Donné hormonale :

Tableau 13 : les valeurs normales des hormones TSH,PTH.

Hormone	Norme	Moyenne \pm écart type	extrêmes
TSH	0.270 - 4.20 μ ui / ml	1,18 \pm 0,75	De 0,214 à 2,05 μ ui / ml
PTH	15 - 65 pg/ ml	90, 23 \pm 90,53	De 15 à 190.7 pg/ ml

Le dosage des hormones thyroïdiens, montre une hyperthyroïdie, on obtient chez un patient une valeur :

Le médecin demande un bilan thyroïdien, par lequel les gens ayant des troubles hormonaux thyroïdiens, sont sensibles à différent traitement.

Comme exemple : les interférents sont contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance thyroïdienne. La diminution du calcium dans le sang, provoque la sécrétion de l'hormone parathyroïdien la parathormone (PTH), Cette hormone fait monter le taux sanguin du calcium, en particulier par :

- une libération de calcium osseux, et stimulation de l'absorption intestinale du calcium,
- une stimulation de la réabsorption rénale du calcium,
- la vitamine D inhibent l'action de la parathormone ; ils empêchent donc la perte calcique osseuse, ainsi le vitD évite une trop grande élimination rénale du Ca^{+2} .

13-Vitaminologie :

Le dosage des vitamines B12, vitamine D, chez quelque patient donne :

Tableau 14 : les taux moyens de vitamines

Le vitamine	Les normes	Moyenne \pm écart type	extrêmes
B12	193 - 982 pg/ ml	1023,7 \pm 852	de 193 à 1896 pg / ml
Vit D	20 – 50 ng / ml	24,65 \pm 23	De 3.96 à 50 ng / ml

Il ya diminution sévère de la vitamine D, souligné chez un patient, comme mentionné précédemment, ce paramètre est considéré comme facteur de survenue de la SEP,

14- bilan lipidique :

Il permet d'analyser les graisses dans votre sang : "bon" (HDL) et "mauvais" cholestérol (LDL), triglycérides. Le mauvais cholestérol qui se dépose dans les artères est responsable de

l'artériosclérose qui peut entraîner, notamment, des infarctus myocardiques, des AVC (accident vasculaire cérébral).

Tableau 15 : taux moyenne des graisses chez des patients

Paramètre	Norme	Moyenne	Extrêmes
cholestérol	1,25 – 2 g/l	1,56 ±0,4	1,07 à 2,4 g/l
Triglycéride	0,50 – 1,50 g/l	0,82± 0,40	0, 35 à 1,32 g/l
Chol-HDL	0,35 - 0,85 g/l	0,56± 0,20	0,42 à 0,86 g/l

Le bilan lipidique, permet d'évaluél'état des vaisseaux sanguins, D'où les échange entre le sang et les différents tissus a été perturber, en effet la formation ce l'on appelle un déséquilibre de milieu intérieure.

2-2Manifestation radiologique :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan radiologique comportant une imagerie par résonance magnétique (IRM), radio de thorax, échographies abdominale, cardiaque.

IRM :

« L'IRM cérébrale est indiquée pour les patient présentant des symptômes neurologique qui peuvent être un déficit brutal tel que la paralysie d'un membre, un trouble du langage, un trouble visuel, un trouble de l'équilibre, un trouble du mémoire, à la recherche d'un accident vasculaire ».

En effet, cet examen peut révéler

- un accident vasculaire cérébral, ou hémorragie.
- il renseigne sur l'état des vaisseaux sanguins artériels et veineux passe à travers le cerveau, la présence des plaques d'athérosclérose, d'une tumeur, de zones d'inflammation chez les SEP.

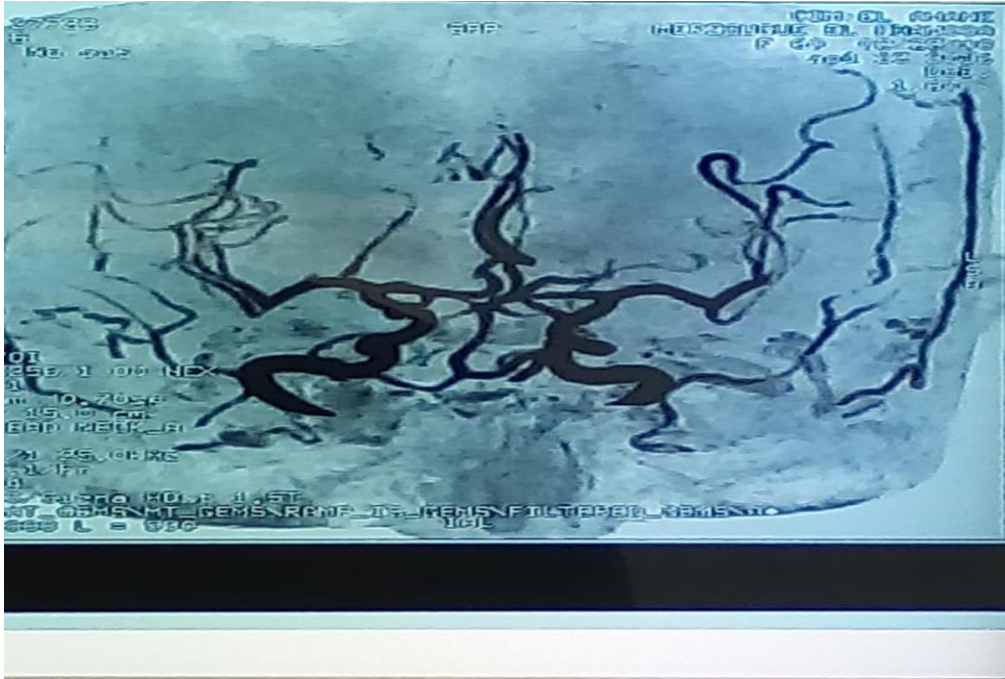
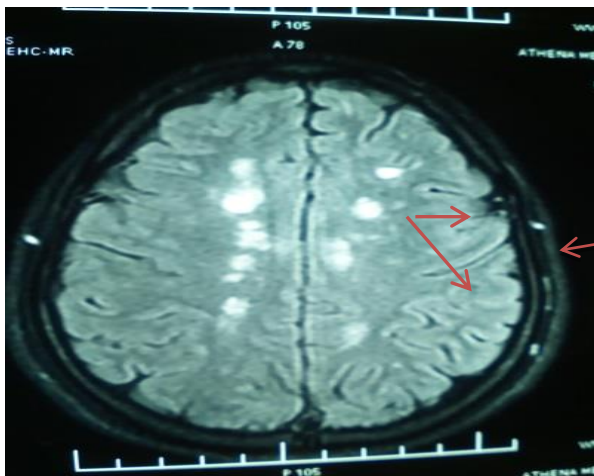


Figure 23 :les vaisseaux cérébraux après l'injection de gadolinium.



Lésion de démyélinisation

Figure 24 : IRM de cerveau après l'injection de gadolinium (produit de contraste).

- Le résultat d'examen radiologique, montre les multiples lésions démyélinisation, sous forme des taches blanche, chez tous les patients diagnostiqués, et radio thoracique sans anomalie chez tous las patients diagnostiqués aussi.

2-3 Donnée biochimique :

2-3-1- L'électrophorèse des protéines sériques (EPPS):

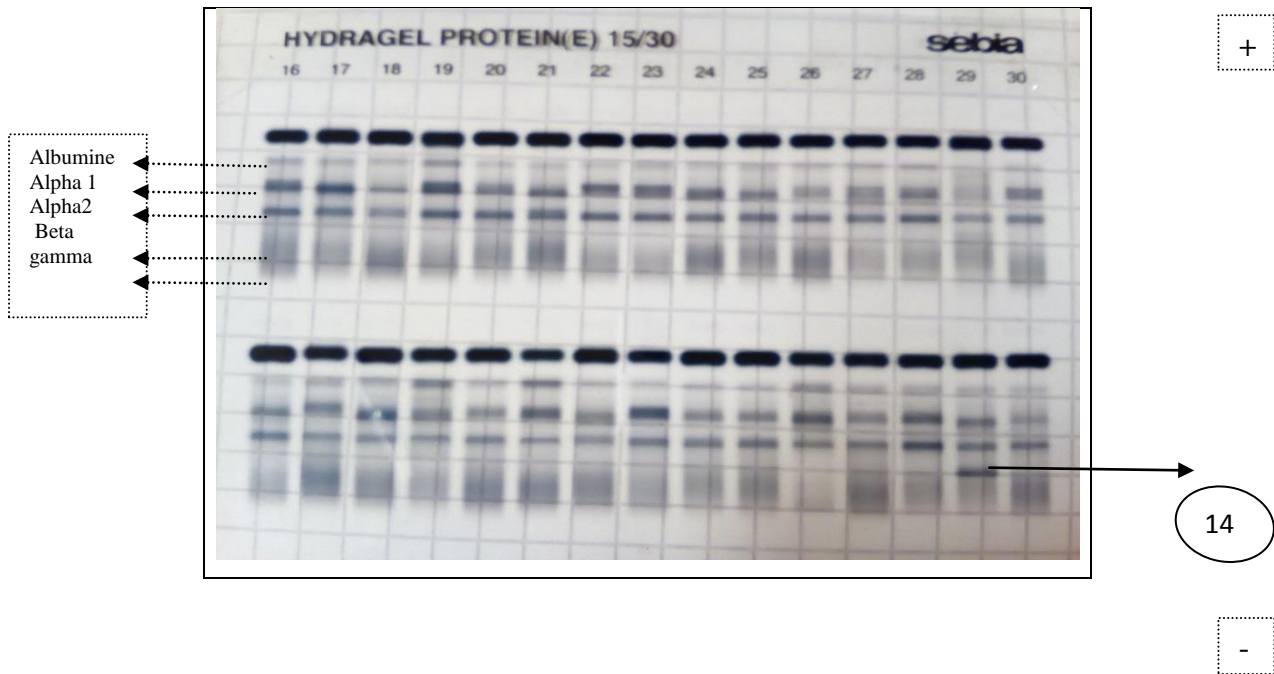


Figure 25 : un gel d'agarose contient les différents profils de chaque malade.

Sur le gel, on obtient des bandes d'intensité différent, chaque bande correspond l'un des fractions : γ -globuline, β 1 et β 2- globulines, α 1 et α 2- globulines et albumine.

La figure montre que chaque patient, présenter des pics différent pour les globulines, par exemple le patient 14 a un pic de type gamma (synthèse des Ig) ainsi de suite.

La bande très sombre chez tous les patients correspond à l'albumine, protéine majoritaire dans le sérum.

Quand on fait une électrophorèse sur un échantillon de sérum dans un gel, on fait ce que l'on appelle un protéinogramme.

Et sur ces gel, on va pouvoir de passer à des valeurs quantitatives, grâce à l'utilisation d'un densitomètre, Un appareil qui va balayer le gel et convertir l'intensité des bandes en graphe et donner un graphique qui représente la position des bandes sur le gel et donner la proportion relative des différents types de protéines dosées dans un échantillon.

Tableau 16 : résume les normes de différente fraction des globulines dans le sérum
Chez un individu sain.

Fraction	Les Norme		moyenne	extrême
Albumine	55 - 65 %	36 - 50 g/L	41g/l ± 8	33,1 à 45,2 g/l
Alpha 1	1 - 4 %	1 - 3 g/L	1,98 ± 0,83	1,8 à 2,1g/l
Alpha 2	8 - 14 %	4 - 8 g/L	6 ± 1,87	5,1 à 7,3 g/l
Beta	8 - 18 %	5 - 12 g/L	6,98 ± 3,68	3,6 à 7,3 g/l
gamma	12 - 20 %	8 - 16 g/L	12,18 ± 3,38	1 1,3 à 13,4 g/l

Dans des nombreuses pathologies, on obtient de changement de l'aspect de graphe habituelle, et même les valeurs va changer à la normale, les fractions comme vont diminuer, comme vont augmenter.

Généralement ce que l'on observe, En ce qui concerne l'aspect de protéinogramme, et les valeurs des globulines, chez notre échantillon ; sont normale

NB : Une valeur NORMALE de protides totaux, n'exclut pas la présence d'une anomalie.

2-3-2 Dosage par l'automate d'autre protéine sérique :

Tableau 17 : les normes des chaines d'Ig, et les compléments sériques.

<u>paramètre</u>	<u>Normes</u>	<u>Moyenne</u>	<u>Extrême</u>
IgG	8- 16 g/l	12 ±4,39	8,42 à15,6 g/l
IgA	0.9 – 4 g/l	3,75 ±2,08	4,2 à 5,9
IgM	0.6 –2.5 g/l	7,23 ± 1,23	0,96 à 3,17
kappa	6.29 – 13.5 g/l	9,69 ± 3,61	6,3 à 10,1
lambda	3.13 – 7.23 g/l	3,90 ±2,80	0,55 à 4,17
C3	0.55 – 1.20 g/l	1,17 ±151	1,12 à 1,79
C4	0.16– 0.50 g/l	0,37 ± 0,18	0,28 à 0,55

Ce dosage, permet d'évaluer les différents types des Ig, des chaînes légères, le complément.

L'analyse de ces résultats, montre l'augmentation de fraction IgM par rapport aux autres.

2-3-3 Technique d'immunofluorescence Indirect :

Tous les patient diagnostique pour la SEP, présentaient un résultat négative pour tous les types des auto anticorps, cela permet de conclu dans notre échantillon, que la SEP n'est pas caractériser par des autoanticorps systémique comme d'autre maladies auto immune (principalement : lupus érythémateuse disséminé maladie la plus fréquente caractérisé par les auto- AC).

2-3-3 Examen de liquide céphalorachidien :

L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) est un élément important de la mise en évidence d'une infection ou d'une inflammation du système nerveux central (SNC). La numération des cellules, leur différenciation, la coloration de Gram, la culture et les dosages de protéines, glucose et lactate sont nécessaires à la prise en charge des urgences. L'analyse en parallèle LCR/sérum des Immunoglobulines (Ig) et de l'albumine (Alb) permet, dans un délai de 48 heures, de générer des informations utiles à la prise en charge d'affections inflammatoires du SNC. Elles sont essentielles à l'interprétation des analyses du LCR

1- L'Electrophorèse des protéines du LCR rachidien :

Lorsqu'on fait une électrophorèse pour le LCR, notre objective c'est l'analyse le pic gamma, propre à des immunoglobulines, pour évaluationladistribution oligoclonales des Ig de sang vers le LCR, ou une synthèse intrathécale oligoclonales limité dans le SNC.

Tableau 18 :les normes de différente fraction des globulines dans LCR.

<u>Fraction</u>	<u>Norme %</u>	<u>Moyenne</u>	<u>Extrêmes</u>
Albumine	60 – 80 %	68 ,4± 9,24	58 à 75,6%
Alpha 1	1 – 3 %	2,3± 0 ,15	2,2 à 2,5%
Alpha2	2 – 5 %	5,2± 1,25	4,3 à 6,6%
Beta	1 – 15 %	10,8±1,6	9 à 12%
gamma	5 - 10%	11,8± 5,8	7,4 à 18,3%

L'électrophorèse des protéines de LCR, indique le taux moyen de Alpha2 globuline été supérieure à la normale, avec un augmentation de taux moyen des gamma-globuline ,signe de réaction inflammatoire au sein de SNC.

la présence d'une zone gamma hétérogène, présente uniquement dans le LCR et absente dans le sérum (une bande monoclonale ou un profil oligoclonal), (Caudie C, et al.1990) , (Laporte F, et al.1993)

Cette anomalie doit être confirmée par un typage immunologique qui permet de préciser la nature des bandes observées. *Avettand-Fenoel.V et al. (2002).*

Dans notre résultats nous avons trouvé une bande oligoclonale IgG .

2- Immunofixation « classique » après électrophorèse (IF) :

Cette technique s'effectue en deux étapes : elle comporte une première étape de séparation des protéines puis une deuxième étape immunologique de précipitation. Elle est réalisée manuellement grâce à la trousse HYDRAGEL IFt (Sebia).

Après dépôt de LCR concentré ou de sérum dilué, la séparation des protéines est réalisée par migration électrophorétique sur gel d'agarose. L'étape immunologique utilise différents antisérums de lapin (anti-gamma, anti kappa et lambda). Après immunoprécipitation et élimination des protéines non précipitées par pompage et lavage, les complexes antigène-anticorps sont colorés par une solution de violet acide.

Cette technique permet d'identifier les bandes observées dans la zone des gammaglobulines. Le critère de positivité sera la présence d'au minimum une bande monoclonale supplémentaire dans le LCR par rapport au sérum. (Laporte F, et al.1993)

3- Biochimie de LCR :

Tableau 19 : les normes des protéines et de glucose de LCR.

<u>paramètre</u>	<u>Normes</u>	<u>Moyenne</u>
glycorachie	0.50 – 0.70 g /L	0 ,73± 0,3
Proteinorachie	0.15 -0.45 g/L	0,28±0,12

Le taux moyen de glycorachie chez les patients de SEP, est élevé à la normale, Alors que le taux moyen de proteïnorachie été normal, selon notre résultat.

4- Index IgG :

Un loi, fait calculer le rapport de l'albumine et d'Ig dans le sérum et de LCR, selon la réaction suivants :

$$\circ \text{ L'index IgG} = \frac{\text{IgGLCRmg/L}}{\text{IgGserumg/L}} \times \frac{\text{ALbserumg/L}}{\text{ALbLCRmg/L}}$$

Tableau 20 : le taux moyenne de l'index IgG chez les patients.

Index IgG	Moyenne	Extrêmes
Témoins <60% =0 ,6	0,77 ± 0,38	0,463 à 1,195

Le taux moyen de l'index IgG est supérieurs à la normale chez les patients, ce qui signifie que la synthèse des IgG été locale au niveau de SNC, on dit la synthèse intrathécale des IgG .

5 -Examen cyto bactériologique du LCR :

- Aspect macroscopique : liquide clair
- Aspect microscopique :
 - Nombre de leucocyte : 2 lymphocytes / Mm3.
 - Polynucléaires : 00%
 - Lymphocytes : 00%
 - Bactéries : absence
- Culture : négative

6- Isoélectrofocalisation :

La technique d'isoélectrofocalisation des protéines du LCR recherche la présence de bandes oligoclonales d'IgG dans le LCR, comparativement au sérum. Cet aspect oligoclonal propre aux IgG du LCR témoigne d'une synthèse intrathécale d'IgG et constitue l'un des éléments diagnostiques de la sclérose en plaques.

Parmi les résultats de cette technique, réaliser dans autre clinique sur notre patientsur sérum et LCR, testés en parallèle met en évidence les résultats suivants :

- la présence d'une seule bande surnuméraire dans LCR, ce qui est insuffisant pour conclure à un profil oligoclonal.
- Un profil de type 2 : profil oligoclonale des IgG restreint au LCR, absent au niveau des IgG sérique.

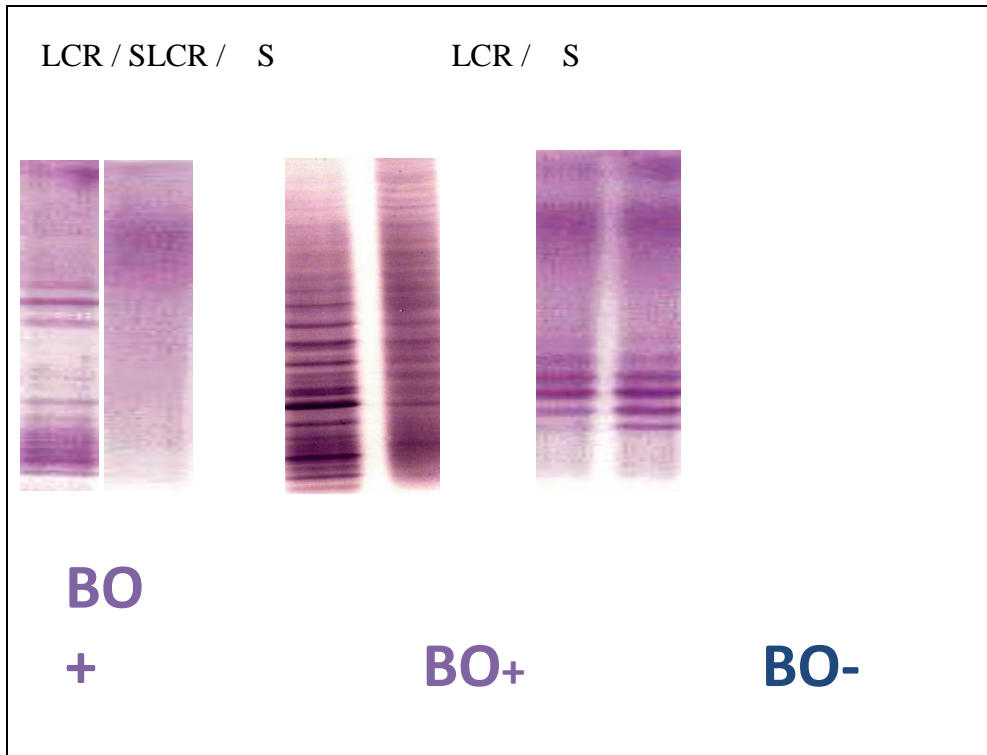


Figure 26 : les aspects de distribution des bandes oligoclonales sériques et rachidiennes par isoélectrofocalisation

4-Discussion :

Cette étude épidémiologique est réalisée, au niveau de l'hôpital militaire de Constantine, Il s'agissait d'une étude rétrospective effectuée sur 61 patients , qui a consisté à analyser des données des cas diagnostiqués et traités de SEP durant l'année 2010 à février 2018 au service de neurologie de HMRUC.

Les données analysées sont en défaveur d'une population générale, donc Nos résultats sont limités, ne peuvent bénéficier d'une analyse statistique complète , du fait de la faible taille de notre population, ainsi le manque de dossier, donc nous essayons de préciser les caractéristiques principales des paramètres épidémiologiques, et biologiques de la SEP, a pour objectif d'infirmer ou d'affirmer les résultats déjà décrits dans la littérature.

1- Paramètre épidémiologique

Notre études épidémiologiques élaborées ont permis de conclure que, la SEP est une maladie de l'adulte jeune, tel que Nos résultats montrent une prédominance féminine, et un pic de fréquence entre 20-40 ans, Cette étude est en accord avec celle de (LAAJOURI .S.2014),(Zalc 2014), ainsi ;(Peidis A. et al.2010), (M. Greiner. 2013). qui constatent que la SEP est une maladie qui touche l'adulte jeune prédominance féminine, et l'âge moyen varie entre de 20 à 40 ans.

La prédominance féminine dans ces maladies est expliquée par l'influence des facteurs hormonaux sur le système immunitaire. En effet, les oestrogènes par exemple, stimulent la réponse immunitaire humorale alors que la progestérone et les androgènes exercent un effet suppresseur sur la réponse immunitaire (Cutolo et al, 2006).

Les oestrogènes augmentent la sécrétion de cytokines Th1 pro-inflammatoires, alors qu'un taux élevé d'oestrogènes, comme au cours de la grossesse, et la testostérone à taux élevé chez l'homme favorisent la voie TH2 anti inflammatoire(*Tintoré et al. 2009*)

D'autre part, les antécédents existent chez nos patients de SEP mentionnés précédemment, qui sont en commun avec d'autres études (LAAJOURI .S.2014) sont :Des antécédents chirurgicaux, La consommation du tabac, antécédents familiaux, La notion de consanguinité.

On ne sait pas le lien entre les différentes maladies et l'incidence de la SEP, mais on sait que le tabac est parmi les facteurs de risque, pour la SEP selon les études mentionnées précédemment. Le tabac modifie la barrière hémato encéphalique, ce qui favorise l'apparition de SEP selon : (Encinas et al. 2005).

La SEP a une haute prévalence au cours ces dernières années, cette observations est en parallèle avec l'étude de (S. Vukusic .2012), cette estimation conclu que l'incidence de SEP et sa prévalence augmentent avec le temps.

2-Paramètres biologiques :

Tous les examens usuels réalisés dans le sang sont habituellement normaux dans la SEP. Mais dans certains cas, les différents éléments de sang sera affecté, quelque soit des cellules, des enzymes, hormones, vitamines.....,

On prend par exemple l'implication les plaquettes dans la SEP, tel que le facteur activateur des plaquettes se fixe sur son récepteur spécifique PAFR et intervient dans la transmigration des leucocytes a travers la barrière hémato-encéphalique et dans l'expression des molécules Human leucocyte Antigènes (HLA) (Compston A, et al .2002).

Concernant les trouble hormonaux, nous avons trouvé des troubles hormonales chez les patients de SEP : le (TSH) thyroïdiens stimulating hormone sécrète par l'hypophyse, et l'hormone parathyroïdiens la parathormone(PTH), mais avec faible effectifs.

Dans ce contexte, une étude montrée, tel qu'une série autoptique de 17 patients avec une SEP, Huitinga et al. (2001) ont mis en évidence des lésions démyélinisantes au sein et au pourtour de l'hypothalamus, et autre étude suggère que les manifestations d'origine hypothalamique sont rares dans la sclérose en plaques (SEP).(A. Darlix, et al.2012.).et une étude trouve que Les hormones thyroïdiennes étaient normales (Gastroenterol Clin Biol, 2004).

D'une autre coté il ya des études prévu que les hormones thyroïdiennes sont des régulateurs du développement de système nerveux. Elles sont à la fois nécessaires à la promotion de la croissance des neurones et indispensables pour la différenciation et la maturation des oligodendrocytes, productrices de myéline.

Dans un modèle animal de la SEP (des souris, dont le cerveau a été démyélinisé à l'aide de cuprizone, un chélateur de cuivre), les chercheurs ont démontré l'effet bénéfique d'une hormone thyroïdienne, la triiodothyronine T3 sur la réparation de la myéline du cerveau.

L'utilisation de l'IRM du tenseur de diffusion (DT-MRI) appuyé par une analyse histopathologique poussée a montré un effet notable de T3 sur la régénération des précurseurs d'oligodendrocytes, sur leur différenciation et maturation et sur la remyélinisation des axones. (Harsan LA et al .2008).

La SEP peut être associé à diverses anomalies immunologiques et maladies auto-immunes. Dans une étude on distingue deux cas d'hépatite auto-immune développée chez deux malades présentant une sclérose en plaques. (Gastroenterol Clin Biol, 2004), pour évaluer le fonctionnement hépatique chez notre populations, on fait le bilan hépatique comporte : TGO, TGP, TP, CRP, Hbs, on a trouvé : une perturbation de CRP avec un taux moyen $27,8 \pm 34,42$, et on observe un taux élevé de TGP chez un patient, et un taux normale de TGO ,avec un TP normale, réaction virale négative (hépatite B).

Ces mesures été comparé a celle de (Gastroenterol Clin Biol, 2004) : Le bilan biologique en décembre 2000 et sur un malade de 43 ans de SEP aux antécédents de diabète insulino-dépendant était hospitalisé en mars 1996 pour anomalies des tests hépatiques, associant une augmentation de l'activité sérique de TGO et de TGP à 5 fois à la normale. ni baisse du taux de prothrombine. Et Il n'existait pas d'hépatite virale.

En conclusion, les observations suggèrent que la sclérose en plaques peut être associée à une hépatite auto-immune. Le traitement de l'hépatite auto-immune repose sur la corticothérapie, qui peut être efficace également dans le traitement de la sclérose en plaques.

(Gastroenterol Clin Biol, 2004)

➤ **Manifestation radiologique :**

Les patients de SEP, présentent un aspect normal d'échographie abdominale généralement, selon notre observations, ainsi selon (Gastroenterol Clin Biol, 2004), montrer que : L'échographie abdominale objectivait un foie de taille et d'échostructure normales, sans anomalie des voies biliaires.

D'autre part, notre patient de SEP, présente des lésions de démyélinisation visible par IRM. Cette observation est en accord avec la littérature (H. Zéphir .2017), Si la lésion typique de SEP est la plaque focale en substance blanche, elle est visualisée en IRM par un hypersignal-T2.

Et aussi (Midgard R, et al 1996), conclu que surtout de lésions démyélinisantes mises en évidence par l'IRM cérébro-médullaire, est parmi les moyens de diagnostic pour la SEP.

2-Donnée biochimique

2-1 bilan immunologique :

Le bilan immunologique systématiquement, été réalisé depuis 2001 (anticorps anti noyaux, anticorps antiphospholipides ,et isoélectrofocalisation du sérum). Des sérologies (virus de l'immunodéficience humaine [VIH]) selon (J.-C. Ouallet, B. Brochet .2004).

Dans le but de détection des autoanticorps dans la SEP, par la technique d'immunofluorescence Indirect, selon notre observation c'est il n'y avait aucun anticorps associé à cette pathologie.*

Récemment, des nouveaux anticorps ont été découverts en association avec des maladies inflammatoires du SNC. Il s'agit en particulier mais de façons contradictoires, telles que les anticorps anti-MOG dans la SEP et NMO ([Neuromyéélite optique aiguë](#)) et les anticorps anti-KIR4.1 (canal potassique dépendant de l'ATP exprimé à la surface des cellules gliales) dans la SEP . (J. de Seze .2013)

Contrairement, (Gastroenterol Clin Biol, 2004), trouve que le bilan biologique immunologique mettait en évidence un titre élevé significatif d'anticorps antinucléaires, et anti-histones, Les anticorps anti-LKM et anti-muscles lisses étaient négatifs.

2-2 Examen sur LCR

La mise en évidence l'existence d'une réaction immunologique au niveau du système nerveux central (SNC), et reste un argument essentiel dans le diagnostic de la sclérose en plaques (SEP) et des autres maladies inflammatoires du SNC. (O. Delaroche, et al .2003),

l'analyse du LCR et du sérum, par l'électrophorèse des protéines pour évaluer la zone gammaglobuline, et le dosage par l'automate d'autres protéines l'albumine, IgG, C, chaînes légères (anticorps monoclonaux reflétant la présence de certains lymphomes..).

La sensibilité des marqueurs tels que l'index IgG et la synthèse intrathécale d'IgG est en accord avec les données de la littérature (Luxton RW, et al. 1990) et (Thompson EJ. 1995) et (Sellebjerg F, et al. 1996) et (Caudie C, et al. 2000), qui constatent que les variations de ces paramètres sont en faveur de la synthèse intrathécale des Ig dans le SNC, témoin de la nature inflammatoire des lésions neurologiques. Avec hypergammaglobulinémie à 29 g/L. (Gastroenterol Clin Biol, 2004)

Autre notion essentielle pour le diagnostic de SEP, c'est la rupture de barrière hématoencéphalique et le passage des protéines et des cellules d'origine plasmatique dans le LCR.

Comme l'albumine est une protéine synthétisée exclusivement au niveau hépatique, une augmentation de sa concentration dans le LCR ne pourra être d'origine sanguine, donc provoquée par une altération de la barrière hématoencéphalique : le quotient d'albumine est un indicateur de l'intégrité de la barrière hématoencéphalique (Reiber H, et al. 1987).

Une étude montre que, le quotient albumine est normal dans la plupart des cas de SEP (78 %), témoigne de l'intégrité de la barrière hémoméningée dans cette pathologie, l'index IgG pour une valeur seuil pathologique de 0,65 donne une sensibilité de 54 % dans le groupe des SEP, avec un maximum de 71 % pour les SEP définies cliniquement. (Mac Lean BN, et al. 1990)

Dans cette étude, la présence d'une synthèse intrathécale ne permettait pas de prédire, que l'inflammation est due à des lésions de la SEP, puisque mise en évidence d'autres maladies inflammatoires du SNC non SEP (Mac Lean BN, et al. 1990). (Zeman A, et al. 1993). (Reiber H. 1998). et aussi dans quelques rares cas de maladies neurologiques non inflammatoires (Reiber H. 1998), (Caudie C, et al. 2000),

La biologie sérique est normale. La ponction lombaire retrouve le plus souvent une méningite, mais peut être normale dans 25 à 33 % des cas des SEP, Une synthèse intrathécale d'IgG est plus en faveur d'une SEP que d'une EMAD (encéphalomyélite aiguë disséminée) mais est retrouvée néanmoins dans 20 à 30 % des cas (Berzero G, et al. 2016).

L'aspect microscopique de LCR montre un pourcentage nulle des PN, chez notre population ; contrairement au (Correale J.2004)Une hyperéosinophilie peut également être retrouvée chez les SEP.

2-2-1- Isoélectrofocalisation :

Technique réalisé simultanément ; sur LCR et le sérum, montre la présence des bandes des Ig dans LCR absence dans le sérum. cette observation démontre qu'il ya une synthèse intrathécale des Ig, ces Ig n'est pas diffuser de sang vers le LCR. Nombreuse études trouve les mêmes résultat chez quelque patients de SEP, elle révéla la présence des bande, une fois ressemble dans le LCR et dans le sérum , et autre fois seulement dans LCR.

Cette technique c'est la plus sensible et la plus spécifique. (J.-C. Ouallet, B. Brochet .2004).
(N. Gillain ,et al .2009)

Conclusion :

La maladie de la SEP, c'est la première cause de l'handicap chez l'adulte jeune, elle se caractérise par des formes évolutives variables, avec des phases de rémission et de rechutes.

De cette étude, on peut déduire que la SEP au service de neurologie de l'HMRUC, touche plus fréquemment des sujets entre 20 et 40 ans, avec une prédominance féminine.

Après la mise en place des patients, dont le diagnostic de la SEP a été établi, et un traitement a été établi. Et la résonance magnétique a révélé de lésion de démyélinisation de la substance blanche, fait partie de SNC. Et l'analyse de LCR révèle de présence de réaction immunitaire dans le SNC, en effet cette réaction traduite par la synthèse intrathécale des IgG, ou autre Ig.

L'incidence de la SEP est en augmentation, en effet la réalisation des études épidémiologiques doivent être importantes, dans le but de poursuivre en particulier des étiologies de cette pathologie.

Pour une meilleure compréhension de la pathologie, Nous souhaitons augmenter la taille de notre population d'étude afin de confirmer ou non la notion issue par d'autres études déjà réalisées sur la SEP,

D'autre part, nous allons chercher à comparer les patients présentant une activité inflammatoire clinique initiale importante à un groupe de patients sans activité inflammatoire

clinique initiale afin de déterminer l'origine de la maladie, soit par une infection cérébrale, soit par une diffusion des lymphocytes de sang vers le LCR, et l'attaque des composants de SNC.

Bibliographie :

1 –Adam, R.D, M.Victor.2001. Principale of Neurologie .7^e éditin., NewYork,McGraw-Hill,pp. 954-982.

2 -A. Darlix, G. Mathey, M.-L.Monin, M. Sauve´e, M. Braun, J.-L. Schaff,M.Debouverie. 2012.Atteintes hypothalamiques dans la sclérose en plaques. Revu neurologique pp 434 – 443.

Aitbenhaddou .E , Alhyan . M , Belahcene . MF , Benomar , Bourazza . A , Chtaou .N2011: demographic and clinical manifestation and course of multiple sclerosis a retrospective study :WCN p 963.

Francois Genet.2010.pratique de la rééducation neurologique. Revue : Elsevier Masson SAS.P 102-103.

Antel J, Bar-OR A.2003. Do myelin-directed antibodies predict MultipleSclerosis? N Engl J Med;349(2):107–9.

Ascherio A, Munger KL, Simon KC. 2010.Vitamin D and multiple sclerosis. Lancet Neurol.; 9:599-612.

Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA.2001. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple Sclerosis.New Eng J Med .Pp327-332.

Agnès Fromont. 2012 .Epidémiologie de la Sclérose en Plaques en France. Thèse doctorat en Médecine humaine et pathologie. Université de bourgogne p250.

Kasper D. L, Braunwald .E, Hauser S, Longo D, Jameson J. L. et Fauci A. S, Harrisson.2006 .Principes de médecine interne 16ème édition. Flammarion medicine, p2880.

Attal .N, Attal.E, Amroni.H, Draï.R,ouldChaabane.2011 .association of HLA-DRB1.with suceptibility and the pattern of progression of multiple sclerosis in Algerian patients: WCN p101.

Avettand-Fenoel . V, Celton.N , Coullhon.M.P, Duchassaing.D. 2002. Étude immunologique des protéines du liquide céphalorachidien dans le contexte de sclérose en plaques : comparaison de techniques qualitatives et quantitatives.Immuno-analyse & Biologie spécialisée. pp 242–250

Belkhrichia .MR ,Dany.F ,Araqui .,Houssaini .2011 .clinical ,paraclinical and evolving profile of multiple sclerosis about a series of 261 patients :WCN p967.

Berzero G, Cortese A, Ravaglia S, Marchioni E. 2016 .Diagnosis and therapy of acute disseminated encephalomyelitis and its variants. Expert Rev Neurother; 16(1):83–101.

Bonnan M. 2014. Intrathecal immune reset in multiple sclerosis: exploring a new concept. *Med Hypotheses* .82(3):300–9.

Bonnan M. 2015. Organes lymphoïdes tertiaires méningés : des acteurs majeurs de l'auto-immunité intrathécale. *Rev Neurol (Paris)*.171(1):65–74.

Boukhlife –chaouch .M .1984. Profil épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques dans la wilaya d'Alger .thèse doctorat en neurologie faculté de médecine université de Tlemcen. P261.

Bruno Brochet, Christine Lebrun-Frénay, Jérôme de Sèze, Hélène Zéphir. 2017. La sclérose en plaques –clinique et thérapeutique. Elsevier Masson SAS. pp242.

C. Lebrun. Les traitements de première ligne dans la sclérose en plaques. 2012. Elsevier Masson SAS. *Pratique Neurologique – FMC*;3:73–89.

Camdessanche JP. La Sclérose en plaques en 2004. (Consulté en décembre 2014). Disponible à l'adresse : <http://slideplayer.fr/slide/1297489/>.

Cartier L, Hartley O, Dubois-Dauphin M. 2005. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases. *Brain Res Rev*;48:16-42.

Caudie C, Kaya C, Vergne A, Confavreux C, Quincy C. Apport de l'électrophorèse et de l'immunofixation dans l'étude des protéines du LCR au cours des maladies inflammatoires du SNC. *Partenaires Biologie*. Paris : Beckman, mai 1990.

Caudie C, Allauzen O, Bancel J, Later R. Apport de la focalisation iso-électrique des immunoglobulines G du liquide céphalorachidien dans le bilan biologique précoce de la sclérose en plaques. *Ann Biol Clin* 2000; 58:187–93.

Charil A, Yousry TA, Rovaris M, Barkhof F, DeStefano N, Fazekas F, 2006. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of “no better explanation”. *Lancet Neurol*; 5:841–52.

Chomel J, M. Aymard, J.P. Allard, C. Bouvet. 1982. Le diagnostic rapide des infections à virus respiratoire syncytial (RS) par le titrage des IgM sériques (immunofluorescence indirecte). *133*: 59-66.

Clinical Trials.gov. 2014. Exploratory Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (MS) (REFINE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405820>.

Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament : Traitement de la sclérose en plaques. 1999 Tome XX. In : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. (Consulté en décembre 2014). Disponible à l'adresse:

<http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20%20PDF/dossiers/DOSSIER%201999%20n%C2%B01.pdf>. 2012;13:12665-12709.

Conférence de Consensus organisée par la Fédération Française de Neurologie .2001. Revue Neurologique Vol 157, N° 8-9 pp. 904-905

Compston, A. and Coles, A. 2002. Multiple sclerosis. 6; 359(9313):1221-31.

Correale J, Fiol M. 2004. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. Neurology;63:2363–70.

Couvreur G, Moreau T. 2002. la sclérose en plaque .déficiences motrices et situation de handicaps. Editions APF Mission SEP, Association des Paralysés de France, 17, boulevard Auguste Blanqui, 75013 Paris.

Cutolo M., Capellino S., Sulli A., Seriola B., Secch ME., Villaggio B., Straub RH. 2006. Estrogens and Autoimmune Diseases. Annals of the New York Academy of Sciences. 1089: 538-547.

Dale purves, George J ,Augustine,David Fitzpatric, W.C .hall,anthony-samoel LaMantia and James O . McNamara 2004. Neurosciences 3^e édition : préface de Marc Jeannerod .pp1716.

Dalton CM, Miszkial KA, Barker GJ, 2004.Effect of natalizumab on conversion of gadolinium enhancing lesions to T1 hypointense lesions in relapsing multiple sclerosis.J Neurol 251:407–13.

Delaroché O, Evreux B, Bigot-Corbel E ; 2003. Étude biochimique du liquide céphalorachidien dans le cadre de la sclérose en plaques. Immuno-analyse & Biologie spécialisée (IBS) ,18:86–91.

Dictionnaire de médecine.7^e édition.flammarion, paris, 2001.

Disanto G, Morahan JM, Barnett MH 2012. The evidence for a role of B Cells in multiple sclerosis. Neurologie ,78:823–832.

Doré. J Marie-Christine Multonb, Jean-Michel Béhier c, 2017 .Macrobiote intestinal : qu'en attendre au plan physiologique et thérapeutique. Thérapie .72, 1 -19.

Drai.R ,Arezki.M . 2012 .Prévalence de la sclérose en plaques dans la ville de Blida. Revneurolog ,p 54-57.

Encinas JM, Manganas L, Enikolopov G. 2005 .Nitricoxide and multiple sclerosis. CurrNeurol. Neurosc;5:232-238.

Fagnez O. Diagnostic de la SEP. 29 Novembre 2013.In : Fondation Garches. (Consulté en novembre 2014). Disponible à l'adresse URL:
<http://entretiensgarches.webconf.tv/conf/diagnostic-de-la-sep.html>

Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, Giovanni G, Grimsley G, Keir G, 2005. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of Multiple Sclerosis. A consensus statement. *Arch Neurol*; 62:865–70.

Frohman EM, Racke MK, Raine CS. 2006 .Multiple Sclerosis- The plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*; 354(9):942–55.

Fromont A, Moreau T. 2007a sclérose en plaque en 2007. *Kinésithérapie scientifique* ; 482 :23-9.

Gallian P, Nicolas B, Guichet A. 2009 .sclérose en plaque et organisation de la rééducation. *Encycl Med Chir*, 26-431-A-10.

Gastroenterol Clin Biol .2004. Hépatite auto-immune associée à une sclérose en plaques. Vol 28 N 11 P.1186.

Gillain .N, Fumal .A , J.-M. Minon. 2006. Bandes oligoclonales et index IgG interprété selon Reiber dans les maladies inflammatoires du système nerveux central .*Immuno-analyse et biologie spécialisée* 21. 348–356.

Glendinning L, Free A. 1 2014. Supra-organismal interactions in the human intestine. *Front Cell Infect Microbio* . 4:47.

Gout O, Bensa C, Assouad R. 2010. Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques. *Rev Med Interne* .31:575–580.

Greiner .M. 2013 .Traitement endovasculaire et sclérose en plaques© Springer-Verlag France, Paris.

Hauser SL, Waubant E, Arnold DL. 2008. B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 358:676-688.

Hautecoeur P .2001. Immunomodulateurs dans la sclérose en plaques. *La Lettre du Pharmacologue*; 15 (10): 179-185.

Huitinga I, De Groot CJ, Van der Valk P, Kamphorst W, Tilders FJ, Swaab DF. 2001 Hypothalamic lesions in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*;60(12):1208–18.

K. Smith, GB ; D. Mahad. 2016. 32ème Congrès de l'ECTRIMS : congrès du comité européen pour le traitement et la recherche contre la sclérose en plaques.

Kaji R. 2003. Physiology of conduction block in multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve*; 27(3):285–96.

Karni, A., Abraham, M., Monsonogo, A., Cai, G., Freeman, G.J., Hafler, D., Houry, S.J., and Weiner, H.L. 2006. Innate immunity in multiplesclerosis: myeloid dendritic cells in secondary progressive multiple sclerosis are activated and drive a proinflammatory immune response. *J Immunol* 177, 4196-4202.

Kern, S., and Ziemssen, T. 2008. Brain-immune communication psycho neuroimmunology of multiple sclerosis. *MultScler* 14, 6-21.

Keir G, Luxton RW, Thompson EJ. 1990. Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G: an annotated update. *Ann ClinBiochem.* 27:436-43.

Keith C, Sclérose en plaques : comment les cellules souches pourraient-elles aider? 12 septembre 2012. In : *EuroStemCell*. (Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.eurostemcell.org/fr/factsheet/scl%C3%A9rose-en-plaques-comment-les-cellules-souches-pourraient-elles-aider>

Koch MW, Metz LM, Agrawal SM . 2013. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *J NeurolSci*;324:10-16.-Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE et al. Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. *Revmed interne* 2012;33:80-86.

Kulkarni, A.P., Kellaway, L.A., Lahiri, D.K., and Kotwal, G.J. 2004. Neuroprotection from complement-mediated inflammatory damage. *Ann N Y AcadSci* 1035, 147-164.

Kurtzke JF. 1983. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology*;33:1444-1452.

LAAJOURI .S. 2014. Thèse :profil épidémiologique, clinique et évolutif de la sclérose en plaques à propos de 70 cas.universite mohammed v – souissi faculte de medecine et de pharmacie –rabat.

Laporte F, Bousquet C. 1993. Importance de l'immunofixation dans l'étude des protéines du liquide céphalo-rachidien en neuropathologie. *Technique et biologie*;5(6):162-9.

Le créange a, farge-bancel d. 2008. Intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement de la sclérose en plaques. *Revneuro*l;164:207-215.s cellules souches hématopoïétiques.

Link H. 1987 CSF IgG and its congeners. In: Thompson EJ, editor. *Advances in CSF Protein Research and Diagnosis*.Falcon House Lancaster England: MTP Press Limited, p. 49-88.

Lunea. L'analyse des potentiels évoqués. (Consulté en novembre 2014). Disponible à l'adresse : <http://www.lunea.ch/fr/multiple-sklerose/diagnose/evozierte-potenziale>.

Luxton RW, McLean BN, Thompson EJ. 1990. Isoelectric focusing versus quantitative measurements in the detection of intrathecal local synthesis of IgG. *ClinChimActa*. 187(3):297-308.

Mac Lean BN, Luxton R, Thompson EJ. 1990. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the log IgG-Index. *Brain*; 113:1289–969.

Merrill JE, Ignarro LJ, Sherman MP 1993. Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *J Immunol*. 151:2132-41.

Mirshafiey, A., and Jadidi-Niaragh, F. 2010. Prostaglandins in pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 32, 543-554.

Midgard R, Gronning M, Riise T, Kvale G, Nyland H. 1996. Multiple sclerosis and chronic inflammatory diseases. A case-control study. *Acta Neurol Scand*; 93:322-8.

O. Delaroche, B. Evreux, E. Bigot-Corbel, S. Wiertlewsky, F. Bailly, V. Loubersac, J.L. Orsonneau. 2003. Étude biochimique du liquide céphalorachidien dans le cadre de la sclérose en plaques. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 18. 86–91

Papeix C, 2011. La Sclérose en plaques: S'informer pour mieux se soigner. Editions Odile Jacob, p 26-28.

Papeix C, Lubetzki C. 2009. Anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques. *medecine/sciences*; 25 : 1113-5.

Peidis A. Pedrini Q. Gudmundson L. Dupuis F. 2010. La sclérose en plaque. Université de Genève.

Pittock, S.J., and Lucchinetti, C.F. 2007. The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *Neurologist* 13, 45-56.

Polman CH, O'Connor P, Havrdova E, 2006. A randomized, placebo controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*; 354: 899-910.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B .2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*.; 69(2):292-302.

Popescu BFG, Lucchinetti CF. 2012. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol*.12:11.

Pr.Guiraud. 2016. Protéines sériques / plasmatiques. UE3 – Biochimie clinique, Nutrition, Métabolisme.

Pradat-Diehl P, Salvator-Witvoet V, Griffon A. 2014.Actualités sur la prise en charge des Pathologies neurologiques à potentiel évolutif : à propos de la SEP et de la maladie de Parkinson. (Ville) : Sauramps medical . p 31-33.

QualletJC, Brochet B. 2004. Aspects clinique, physiopathologique et thérapeutique de la sclérose en plaque .*Encycl Med Chir (Elsevier Masson SAS,paris),Neurologie, 17-066-A-60* ,

Redford EJ, Kapoor R, Smith KJ. 1997. Nitric oxide donors reversibly block axonal conduction: demyelinated axons are especially susceptible. *Brain*; 120(Pt 12):2149–57.

Reiber H . 2003. Protein in cerebrospinal fluid and blood: barière.CSF flow rate and source-related dynamics. *Restor Neural Neurosci*.21(3-4):79-96.

s. baranzini, l. kasper, usa .2016. 32ème congrès de l'ectrims : congrès du comité européen pour le traitement et la recherche contre la sclérose en plaques.

s. vukusic .2012 .prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste..*revu neurologique 1 6 8 (2 0 1 2) 8 3 6 – 8 4 5*.

Sadovnick AD, Scheifele DW. 2000 .School-based hepatitis B vaccination programme adolescent multiple sclerosis. *Lancet*;355:549-550.

Sanz Noguès C, Creane M. 2012. Les cellules souches mésenchymateuses : les “autres” cellules souches de moelle osseuse. 20 juin 2012.In : *EuroStemCell*. (Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse:

<http://www.eurostemcell.org/fr/factsheet/les-cellules-souches-m%C3%A9senchymateusesles-%E2%80%9Cautres%E2%80%9D-cellules-souches-de-moelle-osseuse>.

Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE 2012. Vitamine D et auto-immunité. Première partie: Aspects fondamentaux. *Revmed interne*; 33:80–86.

Sellebjerg F, Christiansen M. 1996. Qualitative assessment of intrathecal IgG synthesis by iso-electric focusing and immunodetection: interlaboratory reproducibility and interobserver agreement. *Scand J Clin Lab Invest*; 56:135–43.

Shrager P, Custer AW, Kazarinova K, Rasband MN, Mattson D. 1998.Nerve conduction block by nitric oxide that is mediated by the axonal environment. *J Neurophysiol*;79(2):529–36.

Sindic CJ, Van Antwerpen MP, Goffette S. 2001. The intrathecal humoral immune response: laboratory analysis and clinical relevance. *ClinChem Lab Med.* Apr; 39(4):333-40.

Smolders J, Menheere P, Kessels A 2008. Association Of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *MultScler*; 14:1220-1224.

Sospedra M, Martin R. 2005. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.*; 23:683-747.

Tintoré M, Arrambide G. 2009. Early onset multiple sclerosis: the role of gender. *J Neurol Sci.* 286:31-34.

Bedrane -Barka Zahira 2013 . prevalence, formes cliniques, evolution, ettraitement de la sclerose en plaques dans la region de tlemcen .thèse doctorat en neurologie faculté de médecine université de Tlemcen. P261.

Thomas J. Kindt, Richard A. Goldsby, Barbara A. Osborne .2011. Immunologie, les cours de Janis Kuby avec questions de révision, 6ème édition ,12– 428.

Thompson EJ. 1995. Cerebrospinal fluid. *Neuro Neurosurg Psychiatry*; 59:349–57.

Villar LM, Masterman T, Casanova B, Gómez-Rial J, Espiño M, Sádaba MC, González-Porqué P, Coret F, Alvarez-Cermeño JC .2009. CSF oligoclonal band patterns reveal disease Heterogeneity in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.*25; 211(1-2):101-4.

Vermersch P, de Seze J, Ferriby D .2002. Interférons et maladies neurologiques. *Rev Med Interne*;23:475s-480s.

Weill B, Batteux F. 2003. Immunopathologie et réactions inflammatoires. Editions De Boeck Université; p 238.

Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., and Ebers, G.C. 1989. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 112, 1419-1428.

Wucherpfennig KW, Strominger JL. 1995. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*; 80:695-705

Young EA, Fowler CD, Kidd GJ, Chang A, Rudick R, Fisher E, 2008. Imaging correlates of decreased axonal Na⁺/K⁺ ATPase in chronic multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*;63(4): 428–35.

Zalc B. Sclérose en plaques (SEP). Octobre 2014. In : INSERM. (Consulté en octobre 2014). Disponible à l'adresse :

<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologiepsychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>, et mars 2015.

Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. 1999. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med*;5:964-965.

Zéphir H. 2017. L'inflammation microscopique dans la sclérose en plaques : inflammation focale et inflammation diffuse ; *Pratique Neurologique – FMC* 2017;8:197–203.

Annexe :

I. La sclérose en plaques, une maladie auto-immune

1. La mise en évidence d'un dérèglement immunitaire :

- Les lymphocytes T (LT) CD4 et CD8 et les lymphocytes B (LB) capables de reconnaître des antigènes de la myéline, dits auto-réactifs, sont absents dans le système nerveux central d'une personne non malade et sont abondants dans le système nerveux central d'une personne atteinte de sclérose en plaques. C'est une première anomalie du système immunitaire des personnes malades.
- La production dans le **système nerveux central** (SNC) de cytokines par les LTCD4 et d'anticorps anti-myéline par les LB signifie que les lymphocytes T et B anti-myéline, ayant traversé la barrière hémato-encéphalique (BHE) ont déclenché une réaction immunitaire anti-myéline au sein du SNC.
- C'est une réaction immunitaire dirigée contre un élément du soi, la myéline, réaction qui n'a pas lieu normalement. Cela traduit un dérèglement du système immunitaire : donc la sclérose en plaques est une maladie auto-immune.

2. Les étapes du dérèglement immunitaire :

- La comparaison des lymphocytes dans le sang d'une personne non atteinte et dans celui d'un malade met en évidence le fait que, chez les personnes atteintes, les lymphocytes T auto-réactifs sont activés. L'origine de cette activation n'est pas précisée : c'est le phénomène initiateur de la maladie.

-On peut penser que cette activation rend les lymphocytes T anti-myéline capables de traverser la barrière hémato-encéphalique.

- Au sein du système nerveux central, sont donc réunis des LTCD4, des LTCD8 et des LB capables de reconnaître des antigènes de la myéline. Sous l'action des cytokines produites par les LT4 activés, les LB et LTCD8 anti-myéline deviennent des cellules effectrices, plasmocytes sécréteurs d'anticorps et lymphocytes T cytotoxiques dont l'action contribue à la destruction par plaques de la myéline.

Une hypothèse : les LTCD4 activés agissent sans doute sur la BHE suite à une inflammation provoquée par les cytokines qu'ils produisent. Les lymphocytes B sont également capables de traverser la BHE, sans doute suite aux modifications qu'elle a subies sous l'action des lymphocytes T activés. <https://www.annabac.com/annales-bac/immunité-et-sclérose-en-plaques>

Tableau21 :la répartition des lymphocytes chez un individu saine et autre atteinte par SEP.

	Individu Non atteint		Individu Atteint	
	Sang	SNC	Sang	SNC
Lymphocytes T CD4 et CD8 auto-réactifs anti-myéline.	Rares	Absents	Rares mais activés et réactifs	Abondants, très réactifs, producteurs de cytokines
Lymphocytes B auto-réactifs anti-myéline.	Rares	Absents	Rares	Abondants, actifs et producteurs d'anticorps anti-myéline.

D'après étude du rôle effecteur et régulateur des lymphocytes T dans la SEP, Ségolène pettré, 2009 et B cell characterization and Reactivity Analysis in Multiples sclérosis, Judith Fraussen et al. 200

Tableau 22 : Critères de McDonald révisés en 2010(Polman CH,et al.2011)

Présentations cliniques	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de sclérose en plaques (SEP)
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs et ≥ 2 lésions	Aucun
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion ET un antécédent caractéristique de SEP	Aucun
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	<p>La dissémination dans l'espace pourra être retenue si l'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre</p> <p>au moins une lésion dans deux des quatre régions caractéristiques de SEP OU si le patient présente une poussée dans un autre territoire</p>



<p>1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions</p>	<p>La dissémination dans le temps pourra être retenue si l'IRM montre la présence simultanée de lésions</p> <p>asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non,</p> <p>OU la présence d'une nouvelle lésion ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium</p> <p>(quel que soit le délai entre les deux clichés)</p> <p>OU si le patient présente une nouvelle poussée</p>
<p>1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion</p>	<p>La dissémination dans l'espace pourra être retenue si l'IRM montre au moins une lésion dans deux des quatre</p> <p>régions caractéristiques de SEP ; ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire</p> <p>La dissémination dans le temps pourra être retenue si l'IRM montre la présence simultanée de lésions</p> <p>asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non</p> <p>ou la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium</p> <p>(quel que soit le délai entre les deux clichés)</p> <p>OU si le patient présente une</p>



	nouvelle poussé
<p>Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)</p>	<p>Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi)</p> <p>ET deux des trois critères suivants : mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique</p> <p>(au moins une lésion T2 dans au moins une région caractéristique de la SEP) ; mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (au moins deux lésions T2 médullaires) ; mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales</p>

L'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) : Echelle de Cotation du Handicap :

Après chaque poussée, il est possible que la personne ne se rétablisse pas complètement et garde des séquelles (déficits moteurs, sensitifs...) qui sont évaluées et cotées par le neurologue grâce à une échelle, l'échelle EDSS.

Cette échelle de référence qui est aujourd'hui la plus utilisée, a été proposée en 1983 par JF



Kurtzke. Elle permet de décrire les déficits liés à la maladie et d'évaluer l'évolution du handicap. Elle repose sur un examen neurologique standardisé au cours duquel huit paramètres sont évalués:

- Fonction visuelle
- Fonction du tronc cérébral
- Fonction pyramidale (force des bras et des jambes)
- Fonction cérébrale (ou mentale)
- Fonction sensitive
- Fonction urinaire et du transit intestinal
- Fonction cérébelleuse
- Autres fonctions

Cette échelle EDSS permet ainsi d'évaluer le handicap générée par la SEP, côté de 0 à 10

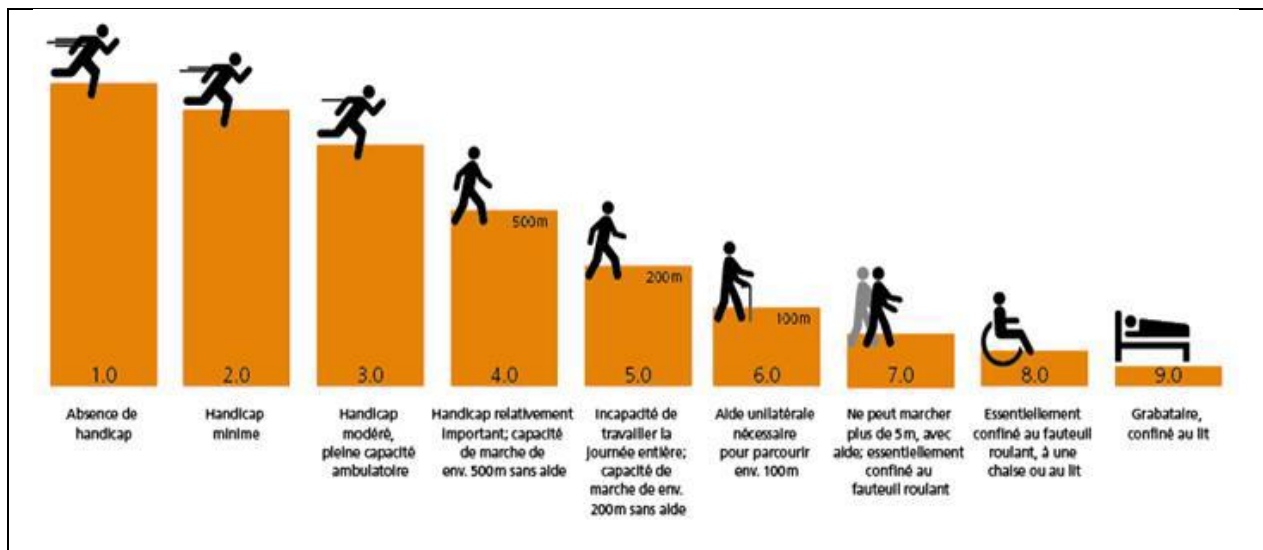


Figure 27 : Echelle EDSS (D' après Kurtzke 1983)

Potentiels évoqués

Ces examens complémentaires permettent de mesurer la vitesse de conduction au niveau des voies visuelles (PEV), motrices (PEM), sensibles (PES) et auditives (PEA). Dans les fibres démyélinisées, l'influx va être très ralenti par rapport aux fibres normales. Les potentiels évoqués visuels sont les PE les plus fréquemment mesurés. Ils enregistrent l'activité du nerf optique en mesurant le temps nécessaire pour que le cerveau reçoive et interprète les images (Fagnez 2013) (Figure)

Ces techniques permettent ainsi de mettre en évidence des troubles de conduction avant même qu'ils ne provoquent de signes clinique



Méthode de mesure des Potentiels Évoqués Magnétiques (PEM)

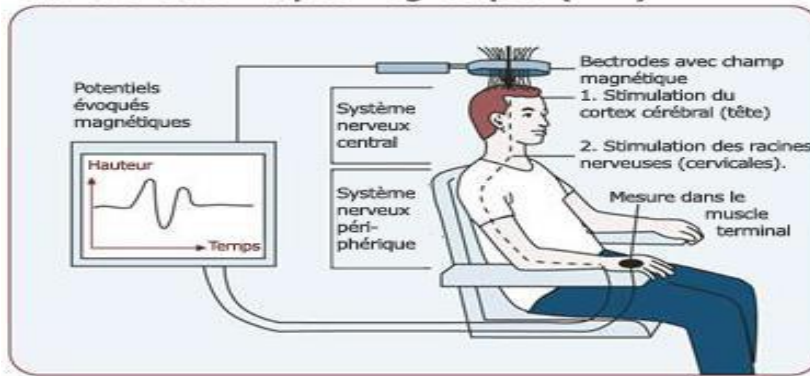


Figure 28 : Représentation de l'examen des potentiels évoqués. (Lunea .2014)



Résumé :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante qui touche le système nerveux central.

Notre étude rétrospective, réalisée au sein du service de neurologie et dans le Laboratoire d'Immunologie, porte sur 61 patients (24 hommes et 37 femmes) atteints de SEP venant de différentes régions de l'est Algérien, diagnostiqués et traités au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC) afin de déterminer les caractéristiques biologiques de la maladie de la SEP.

Dans notre étude, les paramètres épidémiologiques montrent une prédominance féminine, soit 61% des cas avec un sexe ratio 1.54, et un pic dans la tranche d'âge (20 – 40 ans), soit 50% des cas. Et les paramètres biologiques :

Les bilans sanguins ont été généralement normaux ; bilan radiologique (**IRM**), en faveur des lésions de démyélinisation ; le dosage de l'albumine et des IgG dans le sérum et de LCR, pour mesurer l'**index IgG** (un taux moyen de $0,77 \pm 0,38$), signifie une synthèse intrathécale des IgG chez notre population ; l'analyse des protéines par l'électrophorèse, donne un taux moyen de pic de gammaglobuline $11,8 \pm 5,8$ dans LCR, et $12,18 \pm 3,38$ dans le sérum.

La technique d'isoélectrofocalisation : mise en évidence de bandes oligoclonales exclusivement dans LCR et absence au sérum, chez quelques patients.

La SEP, maladie diagnostiquée difficilement, dépend des signes neurologiques, bilan radiologique, étude de LCR...., à l'heure actuelle il n'y a pas de médicaments pour traiter cette pathologie, les traitements disponibles sont pour soulager les symptômes, par diminuer le nombre des poussées.

Mots clés : sclérose en plaque,IRM,l'index IgG, isoélectrofocalisation

Abstract :



The multiple sclerosis is a chronic inflammation, of the central nervous system with demyelination.

In our retrospective study, 61 patients (24 men and 37 women), affected by the multiple sclerosis from different eastern regions of Algeria, at the regional Military Hospital Academie Constantine

In our epidemiological study, we have obtained 61% of female cases with a sex ratio 1.54, age between (20-40 years)

The patients have normal parameter values, but with the lesions in the myelin detected by MRI. Also we have obtained the IgG index of (0.77 ± 0.38) , that means an intrathecal synthesis of IgG in our population.

The rate of gammaglobulin was (11.8 ± 5.8) in CSF and (12.18 ± 3.38) in the serum.

The technique of isoelectric focusing showed bands of oligoclonal bands only in CSF which were not observed in the serum.

The multiple sclerosis diagnosis, depends on neurological signs, radiological analysis and test of CSF. Actually we have not any medications which could treat this pathology.

Key words : multiple sclerosis, MRI, IgG index, isoelectric focusing



المخلص

يعتبر التصلب اللويحي مرض التهابي مزمن متلف للميلين والذي يمس الجهاز العصبي المركزي قمنا بدراسة رجعية على مستوى مصلحة طب الاعصاب، وكذا بمصلحة مخبر علم المناعة بالمستشفى العسكري الجهوي قسنطينة. شملت دراستنا هذه 61 مريض من بينهم 24 رجل و37 امرأة مصابين بهذا المرض، قادمين من مناطق مختلفة من الشرق الجزائري، تم فحصهم وعلاجهم على مستوى المصلحة. من خلال دراستنا هذه، بينت المؤشرات الوبائية هيمنة الجنس الانثوي بـ61% من مجموع الحالات المدروسة نسبة الجنس 1,4 ووجود ذروة في الفئة العمرية بين (20-40 سنة) أي 50% من الحالات. حصيلة تحليل الدم عموما تبدو عادية وحصيلة التقييم الإشعاعي (التصوير بالرنين المغناطيسي) تبين وجود إصابات و تلف في الميلين، لاحظنا أيضا معدل متوسط للمؤشر ,, ,, ,, ,, ,, ,, (0,38±0,77) والذي يعني تخليق ,, ,, ,, ,, ,, داخل القراب في مجموعتنا المدروسة. تحليل البروتينات بواسطة الهجرة الكهربية أعطت معدل متوسط للغلوبولينات غاما (5,8±11,8) في السائل الدماغي الشوكي و (3,38±12,18) في البلازما. استعمال تقنية بأر متساوي التكهرب بينت وجود شرائط قليلة النسائل خصوصا في السائل الدماغي الشوكي وعدم ظهورها في المصل لذا بعض المرضى. التصلب اللويحي مرض صعب التشخيص مرتبط بعلامات عصبية، والتشخيص بالأشعة ودراسة السائل الدماغي الشوكي. في وقتنا الحالي لا يوجد علاج ناجع لمواجهة المرض، العلاجات المتاحة حاليا فقط لتخفيف الأعراض عن طريق خفض عدد الانتكاسات.

الكلمات المفتاحية: التصلب اللويحي، الرنين المغناطيسي، الهجرة الكهربية، السائل الدماغي الشوكي، IgG



Etude épidémiologique, clinique et biologique de la Sclérose en plaques

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en immunologie

Résumé :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante qui touche le système nerveux central.

Notre étude rétrospective, réalisée au sein du service de neurologie et dans le Laboratoire d'Immunologie, porté sur 61 patients (24 hommes et 37 femmes) atteints de SEP venant de différentes régions de l'est Algérien, diagnostiqués et traités au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine (HMRUC), afin de déterminer les caractéristiques biologiques de la maladie de la SEP.

Dans notre étude, les paramètres épidémiologiques montrent une prédominance féminine, soit 61% des cas avec un sexe ratio 1.54, et une prévalence dans la tranche d'âge (20 – 40 ans), soit 50% des cas. Et les paramètres biologiques :

les bilans sanguins ont été généralement normaux ; bilan radiologique (**IRM**), en faveur des lésions de démyélinisation ; le dosage de l'albumine et des IgG dans le sérum et de LCR, pour mesurer l'**index IgG** (un taux moyen a été $0,77 \pm 0,38$), signifie une synthèse intrathécale des IgG chez notre population ; l'analyse des protéines par l'électrophorèse, donne un taux moyen le pic gammaglobuline $11,8 \pm 5,8$ dans LCR, et $12,18 \pm 3,38$ dans le sérum .

la technique d'isoélectrofocalisation : mise en évidence des bandes oligoclonales exclusivement dans LCR et absence au sérum, chez quelques patients.

La SEP, maladie diagnostiquée difficilement, dépend des signes neurologiques, bilan radiologique, étude de LCR...., à l'heure actuelle il n'y a pas de médicaments pour traiter cette pathologie, les traitements disponibles sont pour soulager les symptômes, par diminuer le nombre des poussées.

Mots clés : sclérose en plaque,IRM,l'index IgG, isoélectrofocalisation

Laboratoire de recherche :

Jury d'évaluation :

Président du jury : Messaoudi Saber (MAA- UFM Constantine),

Rapporteur : Chettoum Aziz (MCA - UFM Constantine),

Examineur : Mechati Chahinez (MAA- UFM Constantine).

Date de soutenance : 04 /07 /2018

