

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Université Frères Mentouri
Constantine

1

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Frères Mentouri Constantine 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de biochimie et biologie cellulaire et moléculaire

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité : biochimie appliqué.

Intitulé:



Université Frères Mentouri
La sclérose en plaque

Étude épidémiologique dans la région de Constantine

Constantine

1

❖ Présenté et soutenu par :

- ✓ NAILI Baya
- ✓ SEBTI Ghania

Le : 05- 10 - 2019

Jury :

| | | |
|------------------|---------------|---|
| BAHI Ahlem | Président | MCA Université Frère Mentouri –Constantine 1 |
| EL OUAR Ibtissem | Promoteur | MCA Université Frère Mentouri –Constantine 1 |
| BENHAADA Samia | Co- promoteur | MCA Université Salah boubnider –Constantine 3 |
| LATRECHE Asma | Examineur | MCB Université Frère Mentouri –Constantine 1 |

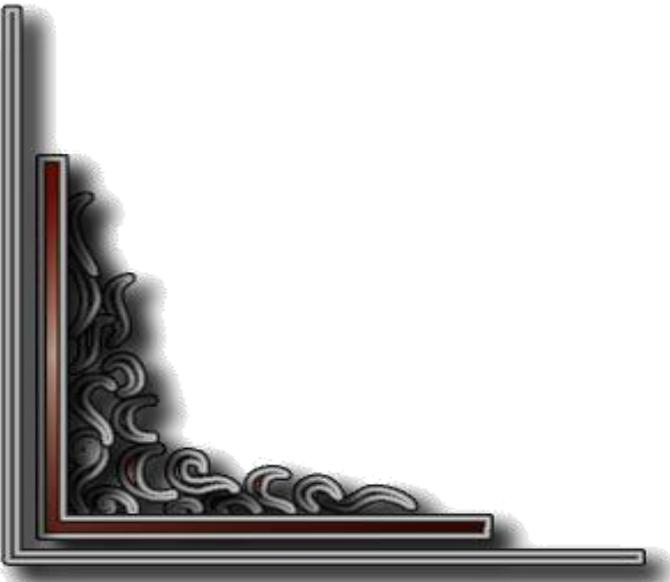
Année universitaire

2019-2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



"سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم"



Remerciement

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

*Deuxièmement, nous aimerions adresser nos sincères remerciements à notre encadreur, Mme **Elouar Ibtissem**, pour sa suggestion et ses conseils pour ce travail, pour toute l'aide qu'elle nous a fournie lors de la préparation de ce mémoire. Nous vous remercions pour votre patience et votre générosité, et merci pour ses remarques avisées et ces conseils. Nous avons toujours été très touchés par la gentillesse que nous avons reçue de votre part. Nous n'avons vraiment pas assez de mots pour décrire votre noblesse. Malgré vos multiples occupations, vous étiez toujours disponible. Merci beaucoup. C'est un grand honneur d'apprendre avec vous. Que Dieu vous récompense.*

*Nous tenons à remercier Mme **BAHI Ahlem** 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 madame de notre sincère gratitude. Mme **LATRECHE Asma** est vivement remerciée d'avoir examiné ce travail, faire partie de ce jury et enrichir le débat scientifique, Nous vous exprimons notre profonde gratitude.*

Nous remercions chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ce travail et notamment l'équipe médicale et paramédicale du service de Neurologie du CHU de Constantine.

Nous remercions vont aussi au corps professoral et administratif de la Faculté des Science de la nature et de la vie, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Enfin, nous remercions toutes nos familles et tout qui m'a aidé par information, par idée ou un conseil qui sont ajoutés à mon expérience et à ma connaissance.

A

Toutes les personnes qui souffrent a
cette terrible maladie, puisse dieu leur venir en aide.

On souhaite qu'un jour très proche la science les

Soulagera de ce fléau qu'on appelle :

Scièreose en plaque



Dédicace



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

Je dédie ce modeste travail :

***A ma formidable maman :** qui a œuvré pour ma réussite, de part par son amour, ses prières et son soutien, sa tendresse, tous les sacrifices consentis et ses conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.*

***A mon super père :** qui peut être fière et trouver ici le résultat de longues années de ses sacrifices. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi. Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser ce que vous avez tant espéré.*

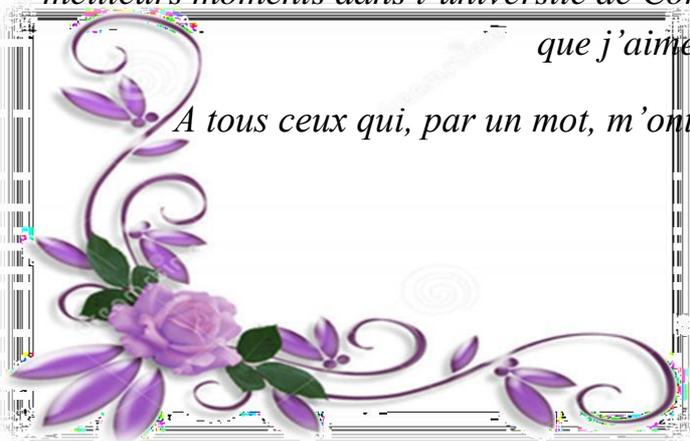
***A mes très chères adorables sœurs Fatima, Meriem et chers frères :** Ibrahim, Chouaib, Younes, Mohammed : qui ma soutenue et encourager .Je leurs souhaite tout le bonheur du monde. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

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

***A mes amies que j'ai vécues avec elles des bons moments :** Djalila, Rayen, Roumaissa, Yousra*

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.

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer...



Sebtí Ghanía

Dédicace



Aux personnes qui me sont les plus chers

A mes parents, la clé de toutes mes réussites

A ma sœur Romaiassa, et mes frères

A ma grande mère, mes tantes et mes oncles d'ici et d'ailleurs

particulièrement : Sara, Ramadan et Zakaria

A mon oncle Lakhder

A ma chère binôme Ghania et mes cousines Firouz, Habiba et Houda

A mes amies adorées Djalila, Yousra.

A ceux que j'aime et qui m'ont trop marqué et inspiré.



Naili Baya

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Introduction | 1 |
| Première Partie : Partie bibliographique | |
| Chapitre I : généralité sur La maladie de la Sclérose en plaques | 2 |
| I. Une maladie neurologique | 2 |
| I.1. L'anatomie de systèmes nerveux centrale | 2 |
| I.2. Structure et fonction d'un neurone | 3 |
| I.3. Le rôle de la myéline | 3 |
| II. Définition de la sclérose en plaque | 4 |
| Chapitre II : Epidémiologie et étiologie | 6 |
| I. Etude Epidémiologie de la sclérose en plaques | 6 |
| I.1. Dans le monde | 6 |
| I.2. Dans l'Algérie | 6 |
| II. Etiologies | 7 |
| II.1. Facteur génétiques | 7 |
| II.1.1. Régions HLA | 7 |
| II.1.2. Régions non HLA | 7 |
| II.2. Facteur infectieux | 7 |
| II.2.1. Hypothèse du mimétisme moléculaire | 7 |
| II.2.2. Hypothèse de double TCR | 7 |
| II.2.3. Hypothèse rétrovirale | 8 |
| II.3. Facteur environnementaux | 9 |
| II.3.1. Vitamine D | 9 |
| II.3.2. Le tabac | 10 |
| II.3.3. Obésité | 11 |
| II.3.4. Les vaccins | 12 |
| Chapitre III : physiopathologie | 13 |
| I. Anatomopathologie | 13 |

| | |
|--|-----------|
| I.1.les quatre profils de démyélinisation | 13 |
| II. Définition de la Poussé et progression | 14 |
| III. Les formes cliniques évolutives de la sclérose en plaques | 14 |
| III.1.La forme rémittente récurrente (SEP RR) | 14 |
| III.2. La forme progressive primaire (SEP-PP) | 14 |
| III-3. La Forme secondaire progressive (SEP-SP) | 14 |
| III-4.La forme progressive avec poussées (SEP-PR) | 15 |
| IV. Le syndrome clinique Isolé (SCI) | 15 |
| V. L'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) | 15 |
| VI. La Sclérose en plaques : un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire | 16 |
| VI-1.Les LT CD4+ helper | 16 |
| VI-2.Lymphocytes T régulateurs | 17 |
| VI-3.Les lymphocytes T CD8+ | 17 |
| VI-4.Lymphocytes B | 17 |
| VII. Traversée la Barriere Hémato-Encéphalique (BHE) | 17 |
| VIII. Mécanisme lésionnels au sein du système nerveux central | 19 |
| IX. Remyélinisation | 20 |
| Chapitre IV : Les signes cliniques | 21 |
| Expression clinique | 21 |
| I. Phase initiale | 21 |
| I.1 Troubles moteurs | 21 |
| I.2 Troubles visuels: la névrite optique (NO) | 21 |
| I.3 Troubles sensitifs | 21 |
| I.4 Atteinte du tronc cérébral | 21 |
| II. Phase d'état | 22 |
| II.1 Troubles vésico-sphinctériens | 22 |

| | |
|---|-----------|
| II.2 La fatigue | 22 |
| II.3 Troubles cognitifs | 22 |
| II.4 Douleurs | 23 |
| III-Autres symptômes | 23 |
| Chapitre V : Diagnostic de la sclérose en plaques | 24 |
| I. Les critères cliniques | 24 |
| II.L'imagerie par résonance magnétique | 24 |
| III. Étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) | 24 |
| IV. Potentiels évoqués | 25 |
| Chapitre VI : Traitement de la sclérose en plaques | 26 |
| I. Traitement des poussées | 26 |
| II. Traitements de fond (DMT) | 26 |
| II-1. Immuno-modulateurs | 26 |
| II.1.1. Interféron-bêta (IFN β) | 26 |
| II.1.2. Acétate de glatiramère (AG) | 26 |
| II-2. Anticorps monoclonaux | 26 |
| II.2.1.-Natalizumab | 26 |
| II.2.2. Alemtuzumab | 26 |
| II-3. Immunosuppresseurs | 27 |
| II.3.1. Mitoxantrone | 27 |
| II-4. Thérapies orales | 27 |
| III- Traitements symptomatiques | 28 |
| Deuxième partie : la partie pratique | |
| I. patients et méthodes | 29 |
| I.1. Population d'étude | 29 |
| I.2. Critères d'inclusion | 29 |

| | |
|--|-----------|
| I.3. Les paramètres analysés | 29 |
| II. Résultats | 29 |
| II.1. Répartition des cas selon le sexe | 29 |
| II.2. Répartition des cas selon l'âge | 30 |
| II.3. Répartition des cas selon l'âge de début | 30 |
| II.4. Répartition des cas selon les antécédents personnels | 31 |
| II.5. Répartition des cas selon les signes de début | 31 |
| II.6. Répartition des cas selon les signes de dernière | 32 |
| II.7. Répartition des cas selon les maladies associées | 32 |
| III. Discussions | 33 |
| Conclusion | 35 |
| Références bibliographiques | 36 |
| Résumé | 48 |
| Abstract | 49 |
| Résumé arabe | 50 |

| N° | Titre | Page |
|----|---|------|
| 1 | Diagramme schématique du système nerveux (NS) | 2 |
| 2 | Un schéma d'un neurone biologique | 3 |
| 3 | La myéline fournit la base structurelle de la propagation du potentiel d'action saltatoire | 4 |
| 4 | Différenciation des axones myélinisés. Oligodendrocytes dans le système nerveux central et cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique | 4 |
| 5 | Comparaison 3d illustration médicale nerf sain avec une étiquette avec les dommages causés par la sclérose en plaques | 5 |
| 6 | Carte de développements de la sclérose en plaques dans le monde | 6 |
| 7 | Mécanisme possibles d'activation des lymphocytes T auto-réactifs en périphérie | 8 |
| 8 | Effets médiés par HERV-w sur les cellules myéloïdes | 9 |
| 9 | Représentation schématique de l'action immuno-modulatrice de la vitamine D | 10 |
| 10 | Obésité : principaux mécanismes pouvant engendrer un dysfonctionnement immunitaire | 12 |
| 11 | Atteintes des neurones dans la sclérose en plaque | 13 |
| 12 | Les deux présentations cliniques caractérisant la sclérose en plaque | 14 |
| 13 | Différentes formes d'évolution de la sclérose en plaques | 15 |
| 14 | Evaluation du handicap suivant l'échelle EDSS d'après Kurtzke | 16 |
| 15 | Passage des lymphocytes activés à travers la BHE | 19 |
| 16 | Attaque à médiation immunitaire sur les axones et la gaine de myéline | 20 |
| 17 | Les symptômes de La sclérose en plaques | 23 |
| 18 | présence de bandes oligoclonales d'IgG retrouvées uniquement dans LCR d'un individu souffrant de sclérose en plaques | 25 |
| 19 | Répartition selon le sexe | 30 |
| 20 | la répartition les malades selon l'âge | 30 |

Liste des figures

| | | |
|----|--|----|
| 21 | la répartition les malades selon l'âge de début | 31 |
| 22 | la fréquence des cas selon les antécédents personnels | 31 |
| 23 | répartition des patients selon les signes de débuts | 32 |
| 24 | répartition des patients selon les signes de dernières | 32 |
| 25 | répartition des patients selon les maladies associées | 33 |

| N° | Titre | Page |
|----|--|------|
| 1 | Traitements de fond (DMT) | 27 |
| 2 | Traitement symptomatique de la sclérose en plaques | 28 |

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ARN: Acide Ribonucléique

AG : L'acétate de glatiramère

aHSCT : greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues;

ALZ : alemtuzumab

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

BHE : barrière hémato-encéphalique

BOC : bandes oligoclonales

SCI : syndrome cliniquement isolé

CHU : Le centre hospitalo-universitaire.

CMH : complexe majeure d'histocompatibilité

CPA: Cellules présentatrices d'antigènes

DHODH : dihydroorotate déshydrogénase

DMF : Le diméthylfumarate

DMT : les thérapies de modification de la maladie

EBV : Epstein-Barr virus

EDSS: Expanded Disability Status Scale

ENV: Enveloppe

FEV1 : Volume expiratoire forcé en 1 s

FLAIR: Fluid attenuated inversion reco-very

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

HLA : Humain Leucocyte Antigen

HERV: rétroviruse endogène humaine

HSV : Herpes simplex

IEF : Isoélectrofocalisation

IFN : Interféron

Ig: Immunoglobuline

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

IL : interleukine

IL2RA : interleukine 2 receptor alpha.

IL7RA : interleukine 7 receptor alpha

IRM : l'imagerie par résonance magnétique.

IMC : Indice de masse corporelle

IRSN : inhibiteurs sélectifs du recaptage de la noradrénaline

ISRS : inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine

VCAM : les molécules d'adhésion des cellules vasculaires

LB: lymphocyte B

LCR : liquide céphalorachidien

LT: lymphocyte T

LFA-1 : Lymphocyte function-associated antigen 1

MAI : Maladies auto-immunes

MBP: Myelin Binding Protein

MOG: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein

MO: Monocyte.

MMP: Les métalloprotéases matricielles

NO : Monoxyde d'azote

NZ : natalizumab

NLRP3 : Nod-like receptor family, pyrin domain containing 3

MX : Le mitoxantrone

NK: Natural killer

NTZ : Le natalizumab

OMS : L'Organisation mondiale de la santé

ONOO- : Peroxynitrite

O₂- : Superoxyde

OPCs : Les précurseurs des oligodendrocytes

PEA : potentiels évoqués auditifs

PEM : potentiels évoqués moteurs

PES : potentiels évoqués somesthésiques

PEV: potentiels évoqués visuels

ROS: Reactive Oxygen Species

SEP : sclérose en plaques

SEP- PP : sclérose en plaques progressive primaire

SEP- PR : La forme progressive avec poussées

SEP- RR : sclérose en plaques récurrente-rémittente

SEP- SP : sclérose en plaques secondairement progressive

SI : système immunitaire

SN : système nerveux

SNC : système nerveux centrale.

SNP : système nerveux périphérique

SCI : Le syndrome clinique Isolé

TCR: récepteur des lymphocytes T

TGF- β : Transforming Growth Factor beta

Th1: Lymphocyte T Helper 1.

Th17 : Lymphocyte T Helper 17

Th2: Lymphocyte T Helper 2

TLR4: Récepteur de type péage 4

TNF: Tumor Necrosis factor

T reg: lymphocyte T régulateur

TCD8 : lymphocyte T cytotoxique

VCAM : vascular cell adhesion molecule.

VDR : le récepteur nucléaire à la vitamine D

VIH: virus de l'immunodéficience humaine

ZO : Zonula occludens 1

Introduction

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie du système nerveux central caractérisée par une démyélinisation des neurones, elle provoque une défaillance de la conduction nerveuse et entraîne à une invalidité neurologique à long durée [1]. Cependant, l'inflammation, la démyélinisation et les lésions axonales dans les régions riches en myéline de la substance blanche dans le cerveau des patients atteints de sclérose en plaques indiquent une maladie qui commence par ciblage de réponse auto-immune du système myélinisant [2].

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que plus de 2,5 millions de personnes dans le monde souffrent de sclérose en plaques [3]. L'apparition de la sclérose en plaques survient généralement chez les jeunes adultes, entre 20 et 40 ans, et est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (elle affecte les femmes 2 à 3 fois que les hommes) [4]. Les taux de sclérose en plaques varient géographiquement, avec la prévalence la plus élevée en Amérique du Nord et en Europe (140 et 108 pour 100 000 personnes, respectivement), et la prévalence la plus faible dans les pays asiatiques et en Afrique subsaharienne (2, 2 et 2,1 pour 100 000 personnes, respectivement) [4] [5].

Actuellement, les processus déclencheurs de la maladie ne sont pas connus. Cependant, les composants génétiques mais aussi environnementaux (comme la lumière du soleil et la carence en vitamine D) et les composants sociaux contribuent au déclenchement de la maladie [6].

Les patients atteints de sclérose en plaques peuvent présenter un ensemble hétérogène de symptômes, tels que : des changements dans la vision (perte de vision unilatérale, vision double), des problèmes de mobilité, une coordination faible ou mauvaise, une déficience cognitive, une perte de sensation ou une déformation, des changements dans la fonction intestinale et vésicale, la fatigue et la douleur. La qualité de vie peut être encore réduite en raison des troubles de l'humeur, et les limitations de l'emploi et du fonctionnement social [7] [8].

La sclérose en plaques se présente sous quatre-types relativement distinctes : rémittente-récurrente (SEP- RR, 85%), progressive secondaire (SEP-SP, 40%), progressive primaire (SEP-PP, 15%) et progressive récurrente (SEP-PR, 5%) [3].

Son diagnostic est principalement basé sur des signes cliniques et radiologiques, mais des tests de laboratoire basés sur l'analyse des IgG dans le liquide céphalorachidien (LCR) et le sérum sont nécessaires pour un diagnostic avec plus de certitude [9].

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est de réaliser une étude épidémiologie sur la sclérose en plaque dans la région de Constantine.

*Première Partie: Partie
bibliographique*

Chapitre I : Généralité sur La maladie de la Sclérose en plaques

I. Une maladie neurologique

I.1. L'anatomie de systèmes nerveux centrale :

Le système nerveux (Figure1) est divisé en deux grandes zones : le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP) [10].

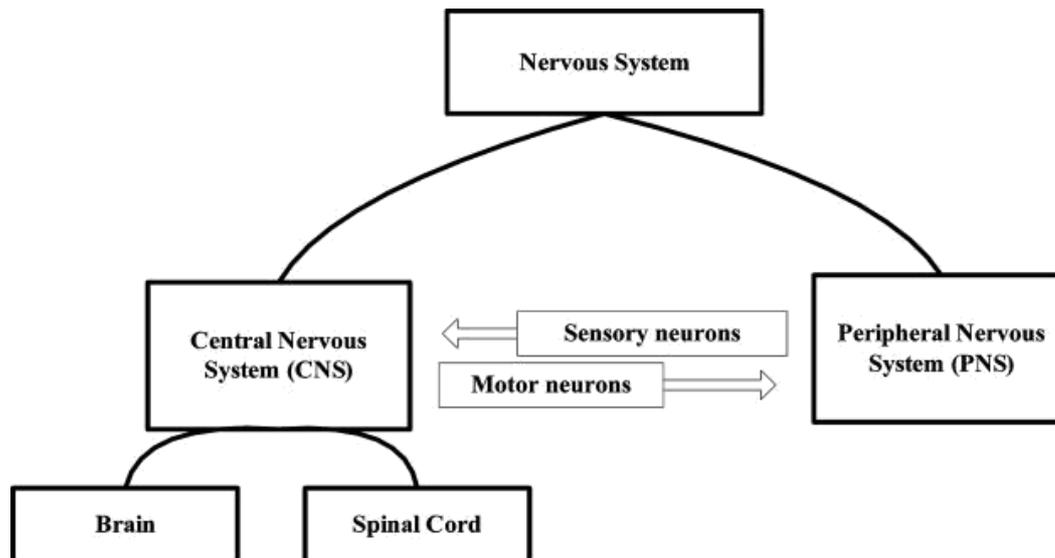


Figure 1. Diagramme schématisique du système nerveux (SN). Le SNC est enfermée en toute sécurité dans les os (crâne et vertèbres). Le SNP existe et s'étend en dehors du SNC. Le SNP relaie les informations sensorielles vers le SNC et exécute les commandes motrices du SNC. Le SNC intègre et traite les informations des neurones sensoriels et envoie des commandes aux motoneurones [11].

Le système nerveux central (SNC) joue un rôle fondamental dans le fonctionnement de l'organisme et l'adaptation à l'environnement [12]. Il est constitué par l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale est protégé par le crâne et est comprenant : le cerveau est le chef d'orchestre du système nerveux, le tronc cérébral, fait la jonction entre l'encéphale, le cervelet et la moelle épinière. Cette dernière joue un rôle de transmission entre le cerveau et le reste du corps des informations sensibles et motrices. Elle également le centre nerveux des réflexes, est divisée en 2 zones bien visibles : la substance blanche située sur la partie externe. Elle est constituée majoritairement d'axones entourés d'une gaine de myéline. La substance grise est située à l'intérieur de la moelle épinière [12] [13] [14].

Le SNC contient essentiellement deux grands types de cellules : Les neurones interconnectés (neuro transmission et traitement des signaux) et des cellules de soutien gliales (oligodendrocyte, astrocyte, microgliocyte) [15].2

Tandis que le SNP, en parfaite continuité avec le SNC, est ainsi constitué de nerfs, de ganglions, de récepteurs variés et de terminaisons synaptiques et motrices, dont le rôle est de

véhiculer les ordres du SNC jusqu'aux organes effecteurs, et d'en rapporter des informations sensorielles internes et externes [16] [17].

I.2. Structure et fonction d'un neurone :

Le neurone est l'unité structurale et fonctionnelle du SNC [18]. Il est caractérisé par différentes structures qui sont schématisées sur la figure 2: un soma ou corps cellulaire qui contient le noyau et d'autres organites nécessaires au fonctionnement neuronal, des expansions (dendrites) et un unique axone considéré comme la partie responsable de la transmission des signaux efférents, les dendrites reçoivent, par contre, des signaux afférents de leur environnement. Le neurone utilise des composants électriques et chimiques dans la transmission d'informations. Il est connecté à d'autres neurones au niveau des synapses. Il existe diverses formes de neurones, notamment multipolaires, bipolaires, pseudounipolaires et anaxoniques, qui diffèrent principalement par leur nombre et leur disposition d'axones et de dendrites [18] [19].

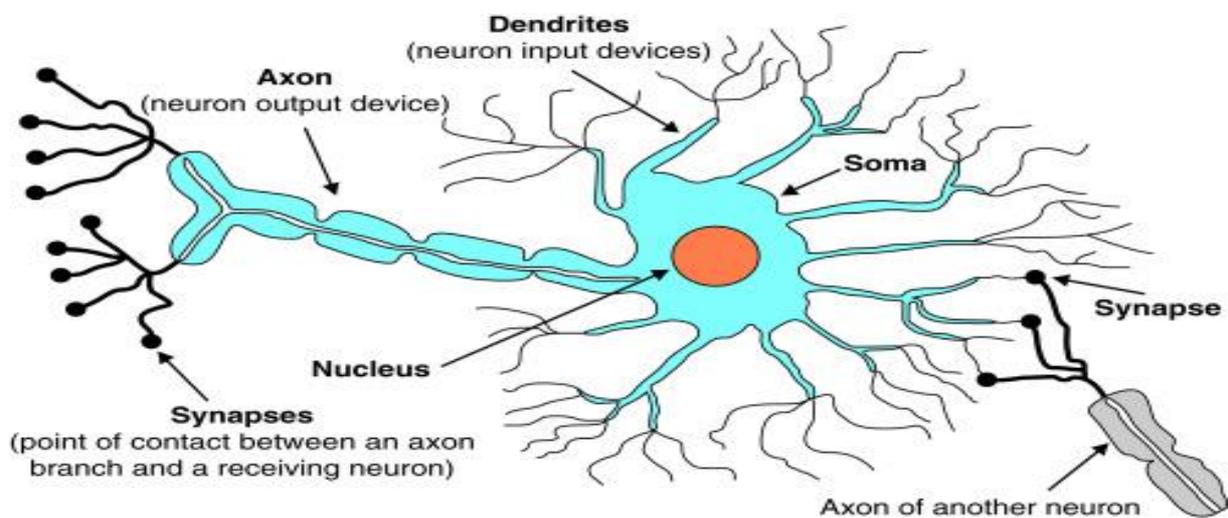


Figure 2. Un schéma d'un neurone biologique [20].

I.3. Le rôle de la myéline :

La myéline est composée de membranes multicouches lipidiques compactées qui s'enroulent autour des axones en fournissant un isolement électrique et un soutien trophique. Elle constitue près de la moitié de la matière blanche du cerveau et encore plus dans les axones myélinisés périphériques, qui souligne son importance dans le développement et le fonctionnement normal du cerveau [21] [22].

La myéline fournit la base structurelle de la propagation du potentiel d'action saltatoire (Figure 3), avec une vitesse plus élevée et une consommation d'énergie moindre [22] [23]. Elle limite également la localisation des canaux ioniques qui propagent l'influx nerveux vers de courts espaces non myélinisés entre des gaines consécutives, appelées nœuds de Ranvier.

En ces dernières années, il est devenu clair que la myéline n'est pas simplement un isolant statique, mais une structure dynamique qui régule de nombreux aspects de la santé et de la fonction du système nerveux [24].

Il existe deux types de cellules gliales spécialisées qui génèrent les gaines de myéline (Figure4) : les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique et les oligodendrocytes dans le système nerveux central [26].

Les altérations de la myéline sont à l'origine de nombreuses maladies et handicaps, tels que la SEP [28] [29].

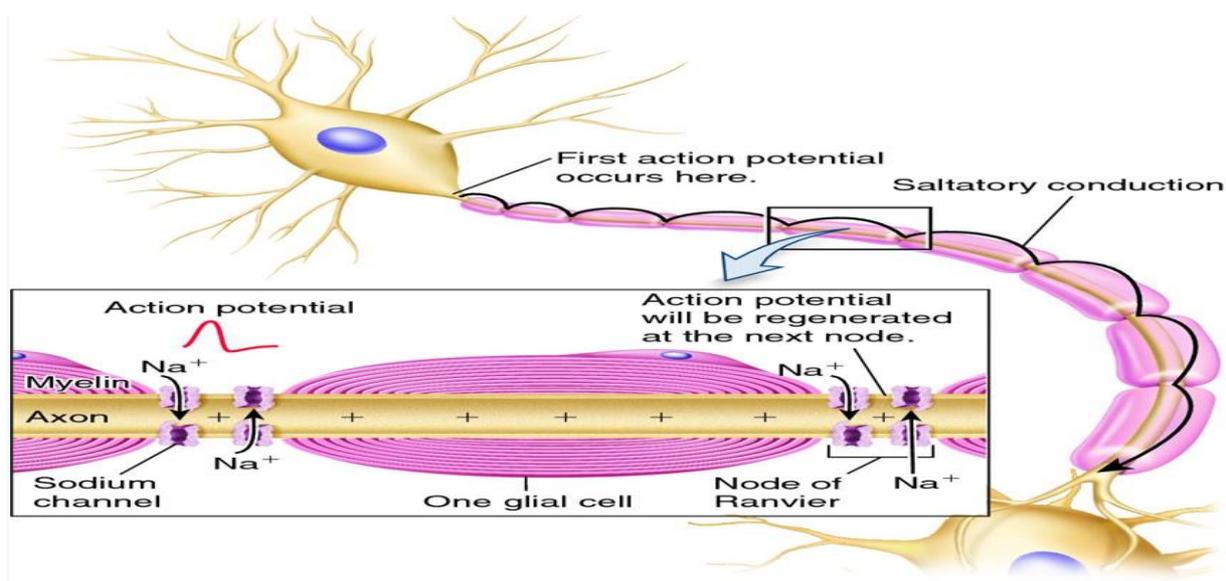


Figure 3. La myéline fournit la base structurelle de la propagation du potentiel d'action saltatoire [25].

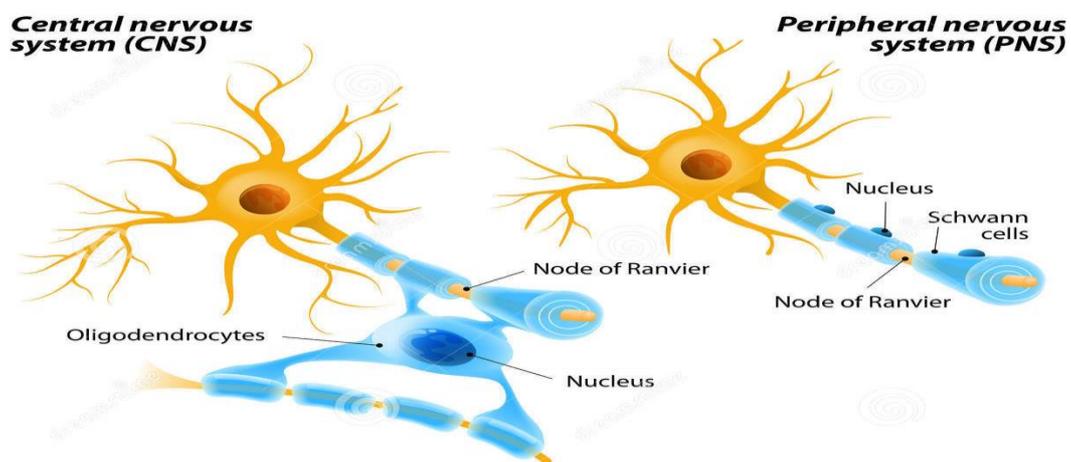


Figure4. Différenciation des axones myélinisés. Oligodendrocytes dans le système nerveux central et cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique [27].

II. Définition de la sclérose en plaques :

La sclérose en plaques décrite initialement par Charcot en 1868, elle est toujours définie comme une maladie inflammatoire chronique du SNC, caractérisée par des plaques de démyélinisation focales disséminées dans la substance blanche du cerveau et de moelle épinière [30] [31] [32]. La notion de dissémination lésionnelle dans le temps et dans l'espace est fondamentale car ces lésions ont pour conséquence d'altérer la conduction des messages

nerveux [33]. Plus tard, il est devenu clair que les lésions sont également présent dans la matière grise du cortex, des noyaux, du tronc cérébral et de la moelle épinière [31]. Ces lésions peuvent interagir avec la transmission des influx nerveux et conduire à des dysfonctionnements neuronaux tels que des défauts autonomes et sensorimoteurs, des troubles visuels, de l'ataxie, de la fatigue, des difficultés de réflexion et des problèmes émotionnels [34].

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire attaque les fibres nerveuses au niveau du cerveau et de la moelle épinière, plus précisément il détruit la gaine de myéline de ces fibres [35]. Ce processus est appelé, la démyélinisation (Figure5). Parallèlement, la démyélinisation conduit à des dommages au niveau de l'axone, c'est la neurodégénérescence [36].

La sclérose en plaques est une maladie se développant en deux étapes, une inflammation précoce responsable du déclenchement de la maladie et une neurodégénérescence retardée conduisant à une progression non récurrente, c'est-à-dire une sclérose en plaques progressive primaire et secondaire [38].

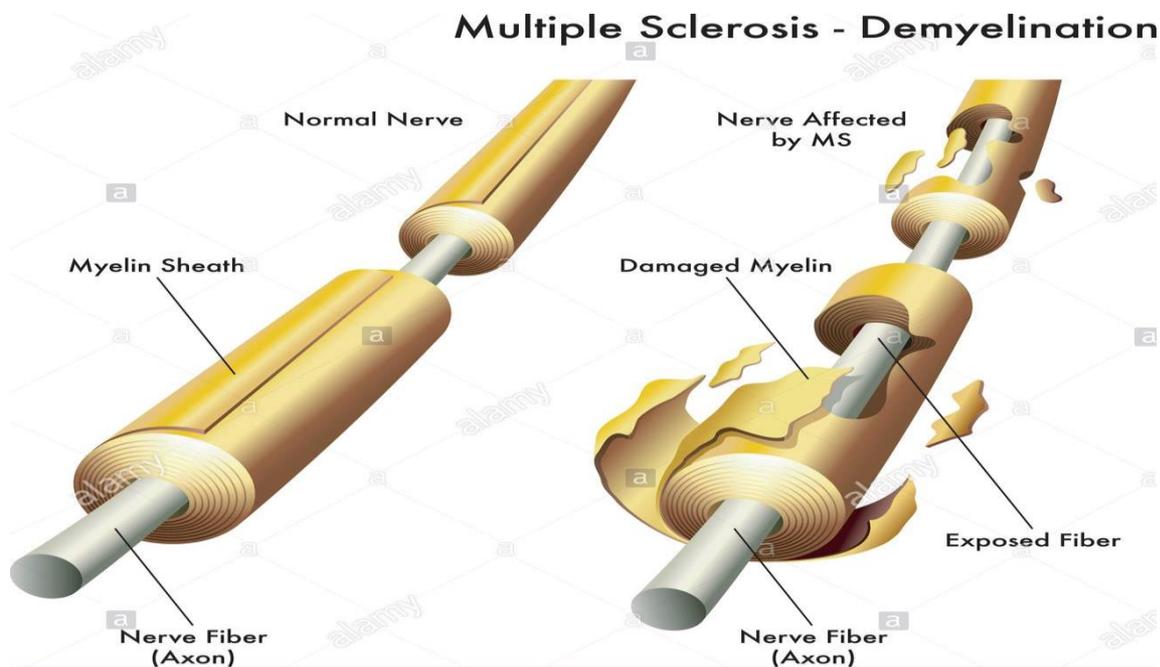


Figure 5. Comparaison 3d illustration médicale nerf sain avec une étiquette avec les dommages causés par la sclérose en plaques [37].

Chapitre II: Épidémiologie et étiologie :

I. Épidémiologie :

I.1. La sclérose en plaques dans le monde:

La plupart des données épidémiologiques et principalement les études écrites par John F. Kurtzke (Kurtzke, 2000) indiquent que la distribution mondiale peut être divisée en trois zones de haute, moyenne et basse fréquence (Figure 6) [39] [40]. Environ 2,5 millions de personnes sont affectés par la maladie dans le monde [41].

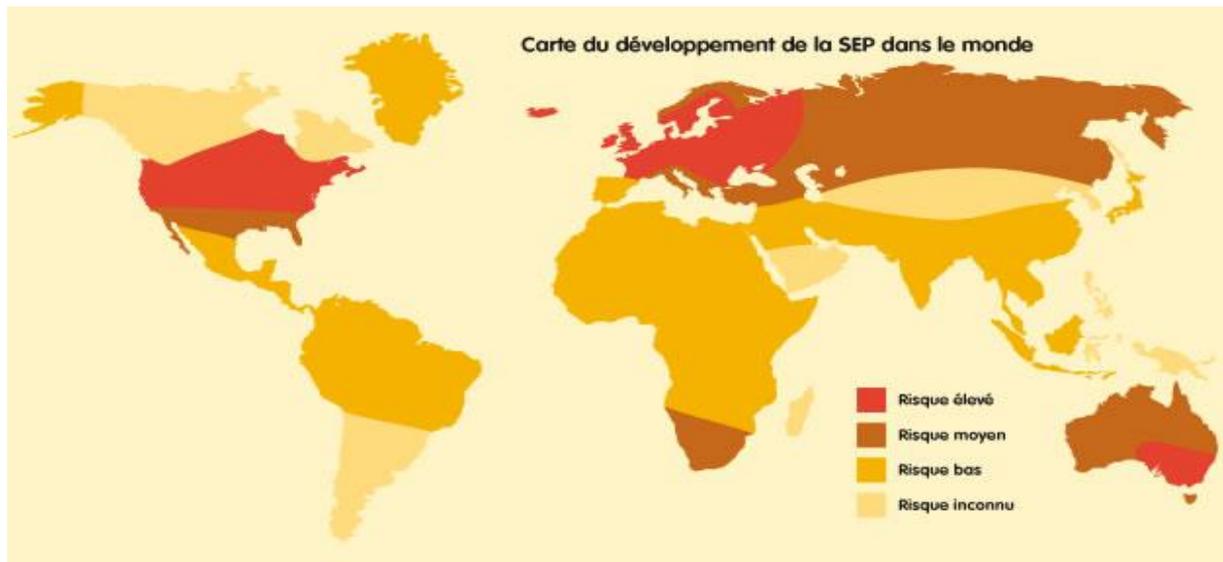


Figure 6. Carte de développements de la sclérose en plaques dans le monde [42].

La sclérose en plaques se déclare principalement chez le jeune adulte, âgé de 20 à 40 ans, il s'agit de la première cause de handicap non traumatique dans cette classe de la population. Cette maladie affecte plus de femmes que d'hommes avec une sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme [43] [44].

La sclérose en plaques est la démyélinisation la plus courante maladie observée dans les pays à revenu élevé, et sa prévalence mondiale est hétérogène à travers le monde : elle est la plus élevée en Amérique du Nord (140/100 000 habitants) et en Europe (108/100 000), et le plus bas en Asie de l'Est (2,2 / 100 000 habitants) et en Afrique subsaharienne (2,1 / 100 000). Selon le rapport de la Fédération internationale de la sclérose en plaques, la prévalence mondiale de la sclérose en plaques est passé de 30/100 000 en 2008 à 33/100 000 en 2013 [45].

I.1.2. La sclérose en plaques en Algérie:

L'épidémiologie de la sclérose en plaques a connu des changements majeurs au cours des dernières décennies, non seulement dans le monde, mais aussi en Afrique du Nord. En effet, cette région est passée d'une région à faible prévalence à une zone de moyenne prévalence ou

élevée, en une quarantaine d'années. En Algérie, la prévalence de la sclérose en plaques était de 10 pour 100 000 en 1984. Actuellement, elle a atteint environ 40 pour 100 000 dans certaines régions (41,5 pour 100 000 à Tlemcen et 39,5 pour 100 000 à Blida) la classant comme une région à haute prévalence de la maladie [46].

II. Étiologie :

II.1. Facteur génétiques :

La sclérose en plaques n'est pas une maladie héréditaire, mais fait intervenir un terrain de susceptibilité génétique. La plus grande proportion se trouve dans les vrais jumeaux 25%. La prévalence de la sclérose en plaques dans la population générale est de 0,1 % ; elle est de 2,75 % lorsqu'un des parents est atteint et de 4 % lorsqu'un frère ou une sœur est touché. Les formes familiales de sclérose en plaques représentent 10 % des cas. Il s'agit d'une maladie polygénique faisant intervenir des gènes impliqués dans la réponse immunitaire [47].

II.1.1. Régions HLA :

Bien que le mécanisme exact ne soit pas entièrement déterminé, l'allèle HLA-DRB1 du système CMH présente sur le chromosome 6p21, est un des candidats majeurs de susceptibilité de la sclérose en plaques [48].

II.1.2. Régions non HLA :

Diverses régions "non-HLA" ont également été mises en évidence en tant que facteurs de susceptibilité génétique comme le gène de l'IL7RA (interleukine 7 receptor alpha) et l'IL2RA (IL- 2 receptor alpha). Ces deux cytokines sont impliquées dans la survie et l'activation de LT [48].

II.2. Facteur infectieux :

II.2.1. Hypothèse du mimétisme moléculaire :

Il existe « cross-réactivité » entre la protéine basique de la myéline (MBP) et l'antigène d'un agent infectieux, les LT reconnaissant ces deux antigènes pourraient être activés en périphérie lors d'une infection, ce qui les rendrait capables de traverser la BHE et causer une inflammation au niveau du SNC [49] [50]. Les agents infectieux les plus cités dans le cadre de la sclérose en plaques sont : HSV, EBV, l'adénovirus et le virus de la grippe. D'autres études montrent que des lignées de cellules T obtenues à partir de patients atteints de sclérose en plaques réagissent avec la MBP et une séquence du coronavirus respiratoire 229E humain [49] (Figure 7).

II.2.2. Hypothèse de double TCR :

Les cellules LT portent deux TCR l'un reconnaissant un épitope virale, et l'autre spécifique de la MBP de la myéline, ce qui induit le déclenchement de l'auto-immunité [50] (Figure 7).

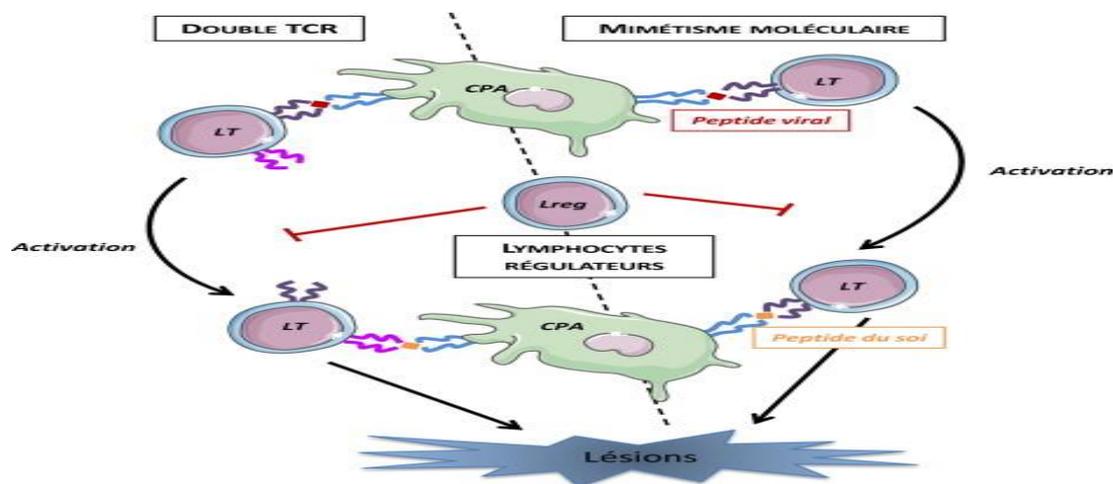


Figure 7: Mécanisme possibles d'activation des lymphocytes T auto-réactifs en périphérie [50].

II.2.3. Hypothèse rétrovirale :

Un membre essentiel de la famille HERV, a premièrement été appelé rétrovirus associé à la sclérose en plaques [51].

Trois rétrovirus endogènes humains, HERV-H, HERV-K, HERV-W peuvent être anormalement représentés ou exprimés dans la sclérose en plaques [52]. Le génome à ARN de HERV peut constituer environ 8% de notre ADN en se transcrivant inversement en un provirus à ADN double brin et en s'intégrant de manière stable dans le génome humain.

Les rétrovirus endogènes humains ont conservé un potentiel d'expression et restent « dormants » dans les conditions physiologiques cependant Ils peuvent être « réveillés » par des facteurs environnementaux activateurs de leur expression tel que les virus de la famille des herpès virus. Cette activation peut ainsi conduire à l'expression de protéines pathogènes comme des protéines d'enveloppe [53].

La protéine HERV-W ENV peut activer les récepteurs Toll-like receptor 4 et groupe de différenciation 14 (figure 8) sur les monocytes humains conduisant à la production de cytokines pro-inflammatoires. En outre, il a été démontré que la protéine ENV stimule les cellules dendritiques afin de favoriser la différenciation des cellules T auxiliaires de type 1 [54].

Ainsi récemment a été démontré que la protéine ENV aboutit à l'expression de cytokines pro-inflammatoires et d'oxyde nitrique au sein de ces cellules tandis qu'il diminue les paramètres anti-inflammatoires et neuroprotecteurs ; aussi, la protéine ENV pousse les cellules microgliales à interagir physiquement avec les axones myélinisés et à induire une fuite de protéines intra-axonales et myéliniques [54].

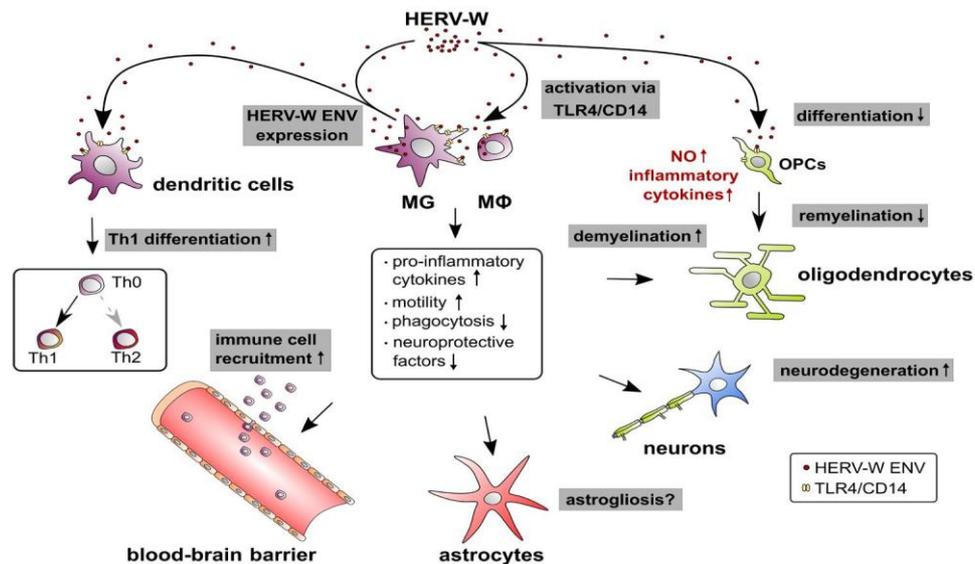


Figure 8 : Effets médiés par HERV-w sur les cellules myéloïdes [54].

Cette illustration résume l'origine et les effets moléculaires observés de HERV-W sur les cellules myéloïdes et comment il affecte les cellules neurales du système nerveux central. Les points de départ des flèches indiquent les sources cellulaires de particules ou de protéines HERV-W (points rouges) tandis que les pointes de flèches indiquent les influences sur différents types de cellules. Les récepteurs TLR4 / CD14 sont marqués en jaune bas. Les processus modulés sont représentés dans des cases grises, les molécules et processus myéloïdes régulés sont affichés dans le panneau central et les molécules régulées dans les cellules non myéloïdes sont affichées en rouge. Reste à savoir si la microglie et les macrophages répondent à HERV-W de manière auto et / ou paracrine. CD14: amas de différenciation 14; HERV-W: rétroviruse endogène humaine-W; MG: microglie; M ϕ : macrophage; NON: humaine-W; NON: oxyde nitrique; OPC: cellules progénitrices oligodendrogiales; Th: cellule auxiliaire en T; TLR4: récepteur de type péage 4 [54].

II.3. Facteur environnementaux :

II.3.1. Vitamine D :

- Il y'a de toute évidence un lien entre hypovitamine D et la physiopathologie des maladies auto-immunes dont la sclérose en plaques. En effet, une augmentation de 25-OH vitamine D entraîne une diminution de l'activité de la sclérose en plaques et à un taux de progression plus lent [55]. Un faible taux de 25(OH) D Pourrait prédire une conversion précoce d'un syndrome cliniquement isolé à une sclérose en plaques cliniquement définie. Cependant, le statut de vitamine D est variable entre les populations et cette règle ne peut pas s'appliquer de façon systématique dans les différentes populations [56] [57].
- Il existe une relation inverse entre le taux faible de 25-OH vit D plasmatique et le degré de l'handicap mesuré à partir de l'EDSS (Expanded Disability Status Scale) [58].

- Les LT et les LB notamment peuvent exprimer des récepteurs à la vitamine D (VDR). Ceci plaide en faveur du rôle de la vitamine D dans la régulation du système immunitaire [59] [60].
- L'action de la vitamine D influencerait positivement l'activité de régulation des lymphocytes T (Treg) en restaurant un ratio entre les Th2 (action protectrice) et les Th1 (action agressive) favorisant ainsi la diminution de l'inflammation [61] (figure 9).
- De plus, la vitamine D est important pour la lutte contre les maladies aiguës, mais elle inhibe de la manière simultanée l'apparition de maladies auto-immunes et d'inflammations chroniques [62].

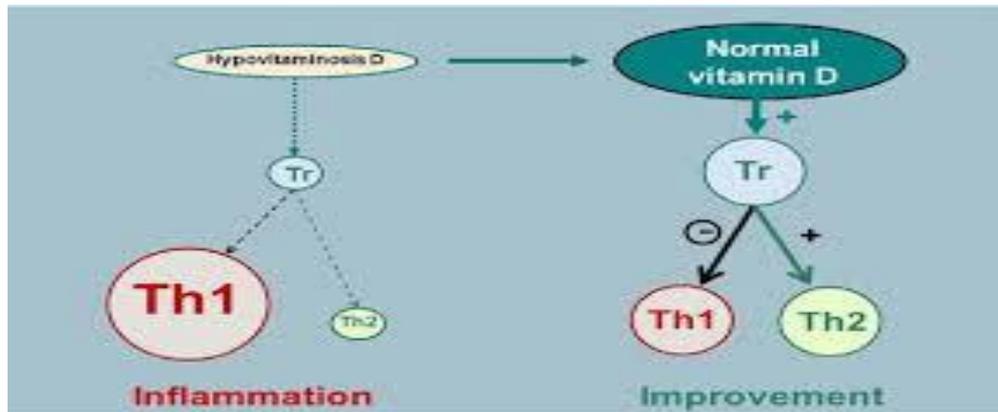


Figure 9: Représentation schématique de l'action immuno-modulatrice de la vitamine D [61].

II.3.2. Le tabac :

Des études ont été menées afin de déterminer si la consommation de tabac peut développer une sclérose en plaques. Généralement, ceux qui fument ont environ 1,51 plus de risque de développer cette maladies que celles qui ne fument pas [63].

Ce risque touche également, les personnes exposées au tabagisme passif. Des études ont mis en exergue une augmentation proportionnelle du risque de survenue de la maladie en fonction de la durée de l'exposition passive au tabac consommé par leurs parents chez des personnes atteintes par une sclérose en plaques avant l'âge de 16 ans [53].

Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la sclérose en plaques est ambiguë et complexe vu que le tabac contient plus de 1000 composés chimiques. Tout dépend de la dose et la période d'exposition, certains de ces composants sont ou immunomodulateurs.

La nicotine serait capable d'influencer et changer la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique favorisant ainsi le passage de lymphocytes et de composés toxiques pour la myéline dans le cerveau. En outre, la nicotine serait capable d'induire la production de NO (monoxyde d'azote) endogène qui participerait à la dégénérescence axonale. Enfin des composés cyanurés participeraient à l'altération de la gaine de myéline [64].

II.3.3. Obésité :

Le tissu adipeux est un organe endocrine qui joue un rôle crucial dans le stockage d'énergie inerte ainsi que dans la sécrétion d'une grande variété de médiateurs solubles appelés " adipokines " ou " adipocytokines " dont la plupart ont une activité pro-inflammatoire. Il s'agit notamment de cytokines telles que l'interleukine-6, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), et de molécules spécifiques telles que la leptine et l'adiponectine [65].

L'obésité pendant l'adolescence favorise le développement ultérieur de la sclérose en plaques. Elle affecte négativement l'évolution de la maladie et la réponse au traitement chez les adultes [66]. En outre, des études ont montré qu'un indice de masse corporelle IMC élevé affecte le système immunitaire en provoquant un état pro-inflammatoire et il a été proposé que les hormones dérivées de l'adipose, telles que la leptine et l'adiponectine pourrait servir de médiateur, fournissant un lien mécanique possible entre l'obésité et le risque de sclérose en plaques [67].

Les cellules Th17 sécrètent IL-17 qui seraient impliquées dans la pathogenèse des maladies auto-immunes. Il a été signalé dernièrement que l'obésité peut prédisposer à l'induction des cellules Th17, ce qui augmente le risque des maladies auto-inflammatoires comme la sclérose en plaques et la colite [65].

1. L'augmentation d'adipokines est le résultat de L'augmentation du tissu adipeux, elle est aussi responsable d'une réponse pro-inflammatoire et d'une rupture de la balance Treg/Th17, en faveur d'une sur production de Lymphocyte Th17 [65].
2. Les niveaux sanguins AIM augmentent dans des conditions d'obésité. Premièrement, l'AIM induit la lipolyse, produisant ainsi des acides gras saturés. Ce dernier agira à son tour sur le tissu adipeux en favorisant l'infiltration pro-inflammatoire des macrophages M1 ; de plus, les acides gras saturés pro-inflammatoire des macrophages M1 ; de plus, les acides gras saturés peuvent activer le NLRP3 qui sécrète IL-1 β et IL-18, tous deux impliqués dans la pathogenèse des maladies auto-immunes. d'autre part , l'AIM forme des complexes immuns avec des auto-réactivité naturelles IgM associées à des auto-antigènes , favorisant leur rétention sur les cellules dendritique folliculaire .la présentation ultérieure d'auto-antigène aux cellule B folliculaire conduit à la production d'auto-anticorps IgG [65].
3. L'obésité pourrait causer une élévation des lymphocytes Th17, un sous-ensemble impliqué dans la pathogenèse des maladies à médiation immunitaire [65].
4. Le régime occidental est responsable de l'obésité d'une manière partielle, peut également induire une dysbiose autrement dit, une altération du microbiote intestinal, entraînant une modulation des réponses immunitaires extra-intestinales et un déséquilibre ultérieure de Th17 / Treg [65].
5. L'obésité peut aussi provoquer une déficience en vitamine D et donc une augmentation de Lymphocytes TH17, de lymphocytes B d'anticorps et une diminution de lymphocytes T reg [65] (Figure 10).

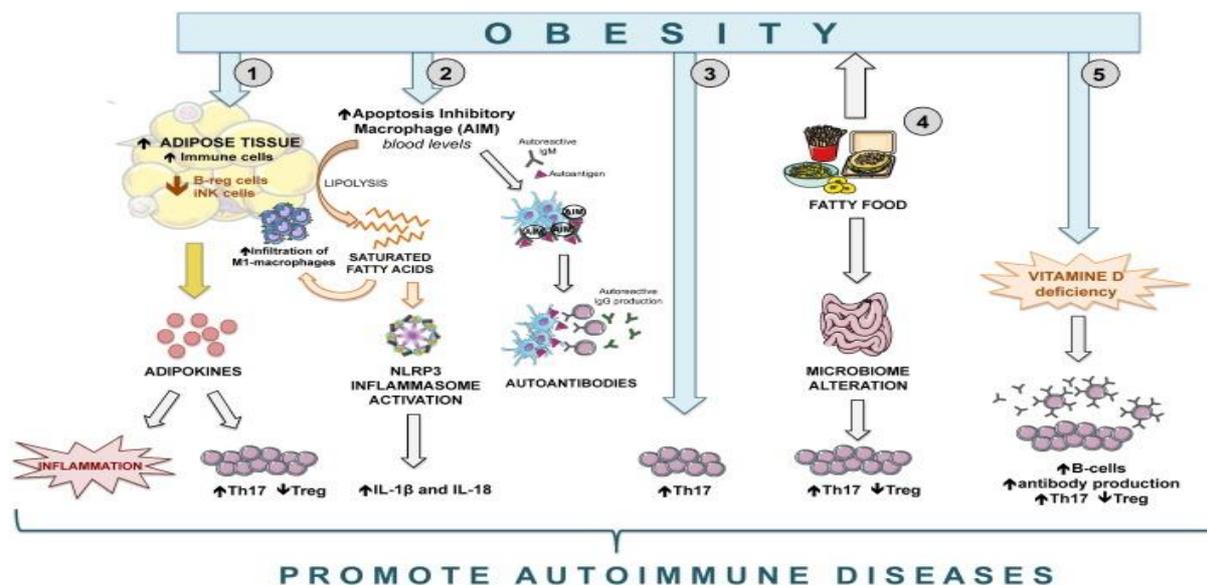


Figure 10 : Obésité : principaux mécanismes pouvant engendrer un dysfonctionnement immunitaire [65].

II.3.4. Les vaccins :

Epstein-Barr virus (EBV) ; Parmi les nombreux virus qui ont été suspects d'une relation avec la survenue d'une sclérose en plaques, le virus EBV est celui pour lequel les arguments épidémiologiques sont les plus solides [68].

Chapitre III : physiopathologie

La maladie de sclérose en plaque se caractérise par l'apparition de plaques de démyélinisation au niveau de la substance blanche responsables d'une altération de la conduction nerveuse. La physiopathologie de la sclérose en plaque reste encore incomplètement connue [69].

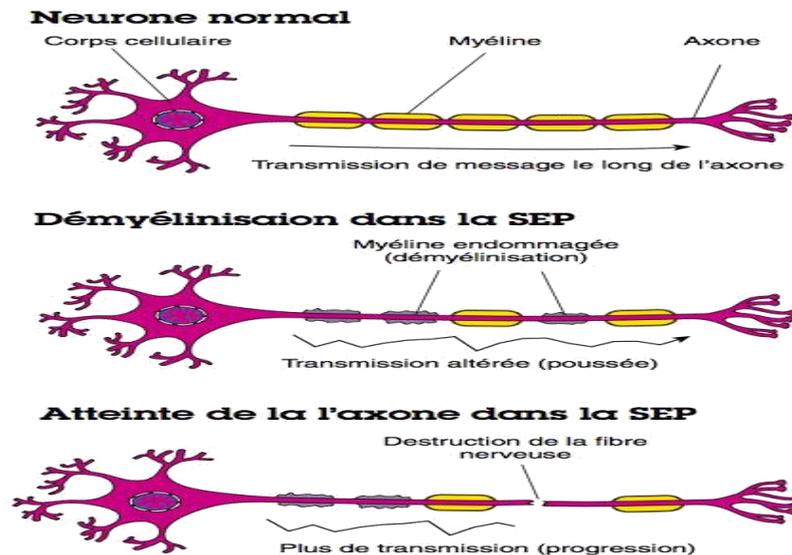


Figure 11: Atteintes des neurones dans la sclérose en plaque [70].

I. Anatomopathologie :

I.1.les quatre profils de démyélinisation :

L'étude de nombreuses échantillons de biopsie et d'autopsie a permis de montrer l'existence d'une variation significative de la démyélinisation dans la sclérose en plaque d'un patient à l'autre alors que le même aspect était toujours observé chez un même patient dans cette série[71].

Les lésions de type 01 : trouvé chez 15% des patients, il correspond à la prédominance de lymphocytes T et de macrophages activés, avec comme molécules effectrices le $TNF\alpha$, les radicaux libres et l' $IFN-\gamma$ [72].

Les lésions de type 02 : trouvé chez 58% des patients, il correspond à une prépondérance d'anticorps et de complément. Des anticorps anti-MOG et anti-MBP sont retrouvés au sein des lésions. Le mécanisme de destruction de la myéline est médié par l'immunité humorale [72].

Les lésions de type 03 : retrouvées dans environ 26% des patients. Elles se caractérisent par l'apoptose des oligodendrocytes. Il y a une absence de remyélinisation, d'immunoglobuline [72] [73].

Les lésions de type 04 : ils ne sont retrouvées que chez 1% des patients [73], Elles sont caractérisées par une atteinte dégénérative des oligodendrocytes [72].

Les lésions de type I et II seraient d'origine auto-immune tandis que celles de type III et IV résulteraient d'une altération des oligodendrocytes [73].

II. Définition de la Poussée et progression:

Une poussée est l'émergence de nouveau symptôme ou de signes neurologiques ou bien l'exacerbation de symptômes ou de signes neurologiques préexistants, qui durent plus de 24 heures [74], elles peuvent être totalement régressives ou s'accompagner de séquelles neurologiques [75], Elle se manifeste par des symptômes différents selon la localisation de l'atteinte neurologique [74].

La progression est définie par l'aggravation des signes durant 6 mois et plus [47].

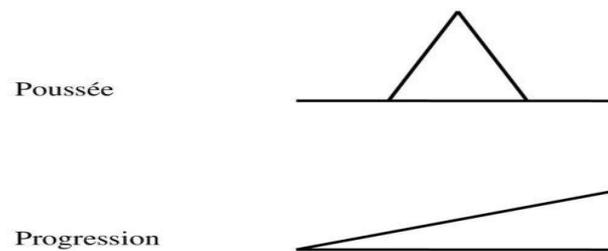


Figure12: Les deux présentations cliniques caractérisant la sclérose en plaque [30].

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

On distingue quatre types de sclérose en plaques, et ces types peuvent être catégorisés en deux groupes : les formes récurrentes et les formes progressives [76].

III.1. La forme rémittente récurrente (SEP RR)

C'est la forme la plus courante .Elle se retrouve dans 85% des cas de sclérose en plaque [74] et se caractérise par la présence de poussées [74] et des rémissions avec ou sans séquelles [71]. Elles sont caractérisées par des symptômes nouveaux ou déjà connus qui peuvent être complètement ou incomplètement récupéré [77].Les périodes entre les poussées sont caractérisées par un manque de progression de la maladie[78].

III.2. La forme progressive primaire (SEP-PP) :

Elle affecte environ 15 % des patients [79], caractérisées par une progression dès le début de la maladie sans stade de rémission [74]. La SEP-PP se caractérise principalement par une aggravation progressive, presque continue de la maladie avec des fluctuations mineures [78].

III.3. La Forme secondaire progressive (SEP-SP) :

Elle se caractérise par une phase initiale récurrente rémittente suivie d'une forme progressive avec ou sans poussées occasionnelles [78], et avec ou sans période de rémission clinique [77]. une fois que l'état entre les poussées commence à s'aggraver progressivement, la personne est considérée comme étant passée de la SEP-RR à la SEP-SP [78]. après environ

dix ans d'évolution, 50 % des formes RR évoluent vers une forme secondairement progressive (SP) [79], et 90 % des cas progressent après 25 ans d'évolution [77].

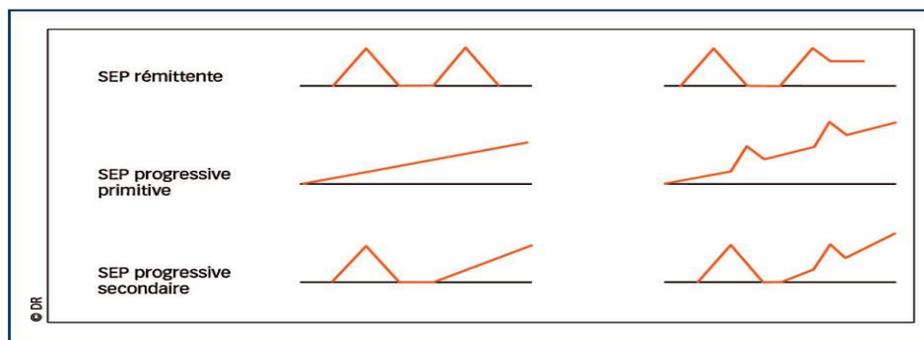


Figure 13 : Différentes formes d'évolution de la sclérose en plaques [75].

III.4. La forme progressive avec poussées (SEP-PR) :

Elle se caractérise par une progression de la maladie dès le début avec des poussées aiguës clairement identifiées [80], suivies ou non de rémissions et des périodes entre les poussées caractérisées par une progression continue [78].

IV. Le syndrome clinique Isolé (SCI) :

La première manifestation de la sclérose en plaques est un SCI dans 85 % des cas (sep) en relation avec une atteinte inflammatoire et démyélinisation conduisant à la sclérose en plaques [76].

Le SCI est le plus souvent monofocal, affectant les voies longues (46 %), le nerf optique (21%), le tronc cérébral (10 %). Il est multifocal dans 23 % des cas [81]. Devant un SCI, il est désormais possible de démontrer les disséminations dans le temps et l'espace par l'IRM seule [81].

V. L'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Pour connaître le degré de handicap chez les patients qui ont de la sclérose en plaques on utilise l'EDSS qui représente le système d'évaluation le plus utilisé dans les études cliniques [70].

Le score varie de 0 (examen normal) à 10 (décès dû à la SEP) [80]. 50% des patients atteindront l'EDSS 4 (limitation du périmètre de marche) au bout de 11 ans, l'EDSS 6 (recours

à une canne) après 23 ans d'évolution et l'EDSS 7 (fauteuil roulant) après 33 ans [47].

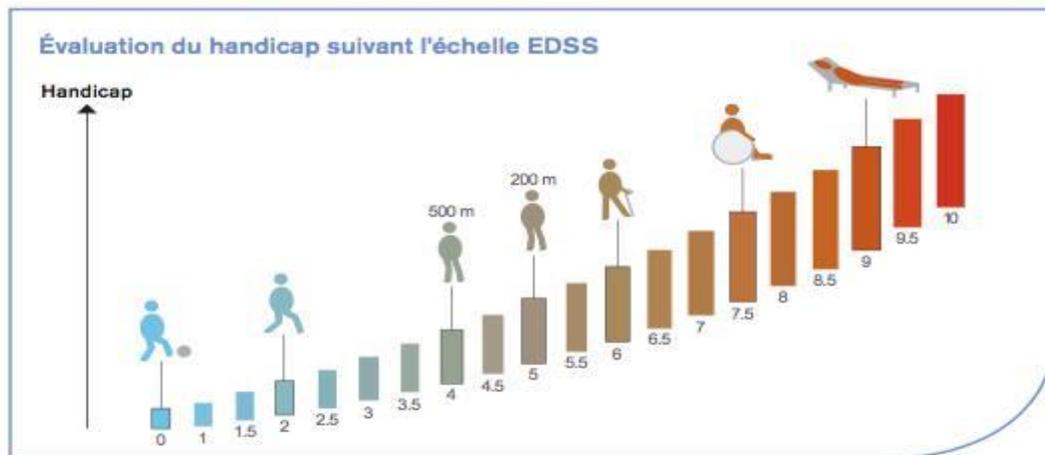


Figure 14 : Evaluation du handicap suivant l'échelle EDSS d'après Kurtzke [70].

VI. La Sclérose en plaques : un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire :

VI.1. Les LT CD4+ helper:

Les CPA présentent à leur surface des antigènes qui peuvent être reconnus par des lymphocytes TCD4+ naïfs. Ces derniers se différencient en diverses sous-populations effecteurs, tels que les cellules Th1, Th2, Th17 ou Treg. Le sort des cellules dépend de facteurs micro-environnementaux, y compris le milieu des cytokines [82].

Divers sous-populations de cellules T CD4+ jouent un rôle essentiel dans la pathogénèse de la sclérose en plaques. Les cellules Th1 et Th17 ont un rôle majeur dans le développement de la maladie et contrairement à la vue précédente, la sclérose en plaques est une Th1 / Maladie auto-immune médiée par Th17 et pas seulement médiée par Th1 [83].

En effet, les souris déficientes en IFN- γ traitées avec un anticorps anti-IFN- γ ou déficientes en sous-unité p35 de l'IL-12 n'étaient pas résistantes mais plutôt hypersusceptibles à l'induction de l'EAE. Cependant, les souris déficientes en sous-unité p40 [50] qui fait parti à la fois de IL-12 et d'IL-23 [84] étaient efficacement résistantes à la progression de la maladie, tout comme les souris déficientes en IL-23 ou traitées avec un anti-IL23. Ces données indiquent l'implication d'un autre sous-ensemble de LT, les Th17 [50].

Les LTH17, caractérisés par leur capacité à produire une cytokine fortement pro-inflammatoire, l'IL-17 [85], il augmente la génération d'espèces réactives de l'oxygène dans les cellules endothéliales du cerveau. Le stress oxydatif médie l'activation du mécanisme de contractilité endothéliale. L'activation de l'appareil contractile est responsable de la perte et de la désorganisation des protéines à jonction serrée, ce qui conduit à une perturbation de la BHE [83].

VI.2.Lymphocytes T régulateurs :

La tolérance centrale repose sur la délétion clonale des LT dont le (TCR) possède une trop forte affinité pour les peptides issus d'auto-antigène présentés par les molécules du CMH [86].

La tolérance périphérique active de contrôle des LT et LB auto-réactifs ayant échappé à la sélection thymique ou activés par stimulation antigénique. Elle est exercée par des cellules suppressives ou régulateur [86].

La fonction des Treg est analysée par la production de cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-10 et le TGF- β [87].

La rupture de la tolérance immunitaire au soi [88] causée par des défauts quantitatifs et surtout qualitatifs en lymphocytes T régulateurs, contribue à l'émergence de MAI [86] telle que la sclérose en plaques [83], L'auto- immunité peut donc être définie comme une rupture de tolérance au soi, dont l'origine est probablement multifactorielle (génétique, infectieuse, environnementale) [87].

VI.3.Les lymphocytes T CD8+ :

Les LTCD8+, par leurs effets cytotoxiques, semblent mieux armés que les LTCD4+ pour induire directement des lésions au sein du SNC [50].

On trouve que les cellules TCD8 + sont développées de manière oligoclonal dans les lésions, le LCR et le sang périphérique, ce qui suggère l'implication de réponses spécifiques à l'antigène [89].

VI.4.Lymphocytes B:

Les immunoglobulines (Ig) sont secrétées par les plasmocytes qui représentent le stade final de différenciation des lymphocytes B [90].

Plusieurs sources de données appuient le rôle des lymphocytes B et des anticorps dans la sclérose en plaques. Une caractéristique classique de la sclérose en plaques est la présence d'IgG oligoclonales apparaissant sous forme de bandes oligoclonales en focalisation isoélectrique dans le LCR [89].

Enfin, le traitement par rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20), qui déplete les LB, permet de réduire les lésions inflammatoires détectées par l'IRM ainsi que les rechutes chez les patients atteints de sclérose en plaques de forme rémittente [50].

VII.Traversée la Barriere Hémato-Encéphalique (BHE)

La barrière hémato-encéphalique est une paroi membraneuse qui a une fonction important dans l'établissement et le maintien de l'homéostasie étroitement contrôlée du

système nerveux central en régulant l'échange d'ions, de nutriments et d'oxygène entre circulation sanguine et le SNC [91], et prévient l'entrée des xénobiotiques, des métabolites toxiques et des cellules immunitaires dans le SNC [92]

Les cellules endothéliales cérébrales qui sont responsable de la constitution de la BHE ont des propriétés spécifiques vis à vis aux cellules endothéliales des autres organes. Elles sont attachées par des jonctions serrées qui assurent une perméabilité paracellulaire extrêmement faible [93]

Ces jonctions serrées sont des complexes protéiques spécialisés constitués de claudines, d'occludines et de molécules d'adhésion jonctionnelle [94]. qui sont reliées au cytosquelette d'actine par les protéines d'ancrage/accessoires (ZO-1, ZO-2 et ZO-3) [95].

Les perturbations du BHE causent plusieurs pathologies du SNC à titre d'exemple des maladies neuro-inflammatoires telles que la sclérose en plaques [91].

Les lymphocytes non activés ne dépassent pas la BHE cependant que des lymphocytes activés peuvent traverser l'endothélium cérébral en condition inflammatoire [93].

Lorsque les cellules Th1 pathogènes interagissent avec les cellules présentatrices d'antigène; les cytokines, chimiokines et autres médiateurs solubles de l'inflammation vont être sécrétés. Les cytokines induisent l'expression de molécules d'adhésion endothéliale et de médiateurs inflammatoires permettant des changements structurels de la BHE [92].

Des exemples de molécules qui participent dans la migration transendothéliale des leucocytes sont les molécules d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM) et les molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM), qui sont essentiellement exprimées sur les cellules endothéliales, une 4 intégrine (VLA-4-antigène très tardif) et antigène fonctionnel leucocytaire (antigène associé à la fonction leucocytaire LFA-1) exprimés sur les cellules T [92].

Le roulement des leucocytes est suivi de leur adhérence ferme à l'endothélium et précède la diapédèse [93].

L'expression de MMP (un vaste groupe de protéines qui se composent d'au moins 25 endoprotéinases protéolytiques extracellulaires) est changée au niveau transcriptionnel par un certain nombre de stimuli, comme les cytokines et les chimiokines de plus l'activité du MMP-3 est associée à la désintégration du BHE [91].

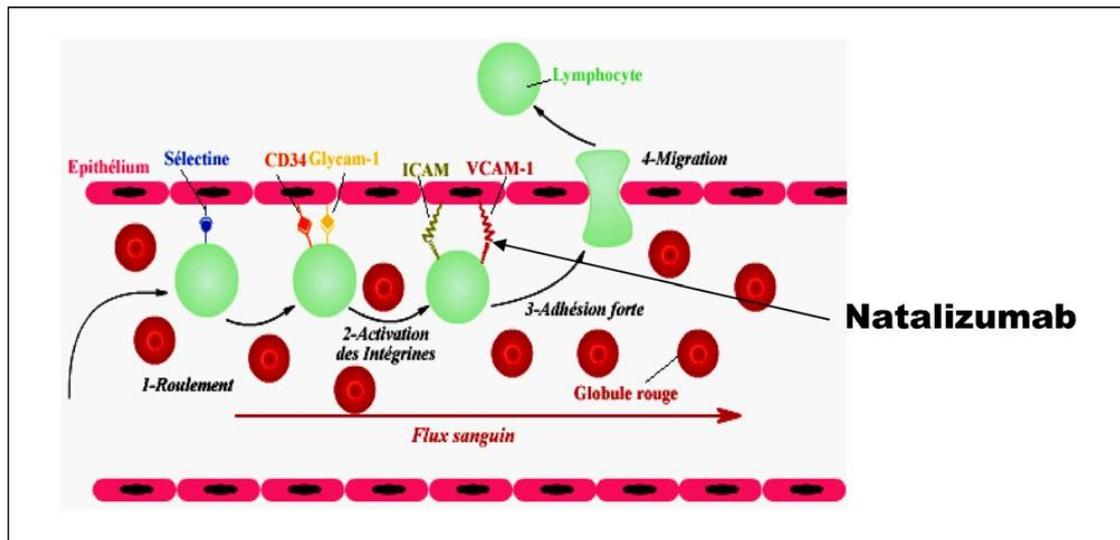


Figure 15 : Passage des lymphocytes activés à travers la BHE [43].

VIII. Mécanisme lésionnels au sein du système nerveux central :

La première étape s'effectue dans les organes lymphoïdes loin du système nerveux ; donc au niveau des ganglions lymphatiques et la rate où la cellule présentatrice d'antigène (qui est principalement un macrophage) présente l'antigène au LT, Puis ; se produit la différenciation et la prolifération des 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, Puis les lymphocytes sortent du ganglion et se retrouvent dans la circulation [43].

Les lymphocytes à potentiel encéphalitogène sont activés à la périphérie et hébergent le SNC, se fixent aux récepteurs sur les cellules endothéliales, puis traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE), à travers l'endothélium [96].

A l'entrée dans le compartiment SNC, les cellules Th1 activées doivent être réactivées, sinon elles meurent ou quittent le SNC. La restimulation, éventuellement par autoantigène ou antigène microbien présenté sur la microglie, induit une expansion clonale des cellules Th1 [97].

Les cellules CD4+ Th17 produisent du GM-CSF, qui active les macrophages et la microglie [98].

Les cellules CD4+ Th1 envahissent le SNC et produisent de l'IFN- γ , qui active les macrophages et les microglies [98].

Les macrophages et les microglies produisent d'oxyde nitrique, peroxyde d'azote (ONOO-) et superoxyde (O₂⁻) [98] qui contribuent tout à la destruction de la gaine de myéline et peut être des axones [97] Cette capacité est renforcée par le TNF α dérivé des microglies et des macrophages [98].

Les anticorps contre les antigènes situés à la surface de la gaine de myéline ou de l'oligodendrocyte peuvent provoquer directement la démyélinisation, éventuellement par l'activation du complément, conduisant à une cytolyse médiée par le complément [99].

IFN- γ régule à la hausse l'expression du CMH de classe I par les cellules SNC résidentes, provoquant potentiellement une réponse des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ [98].

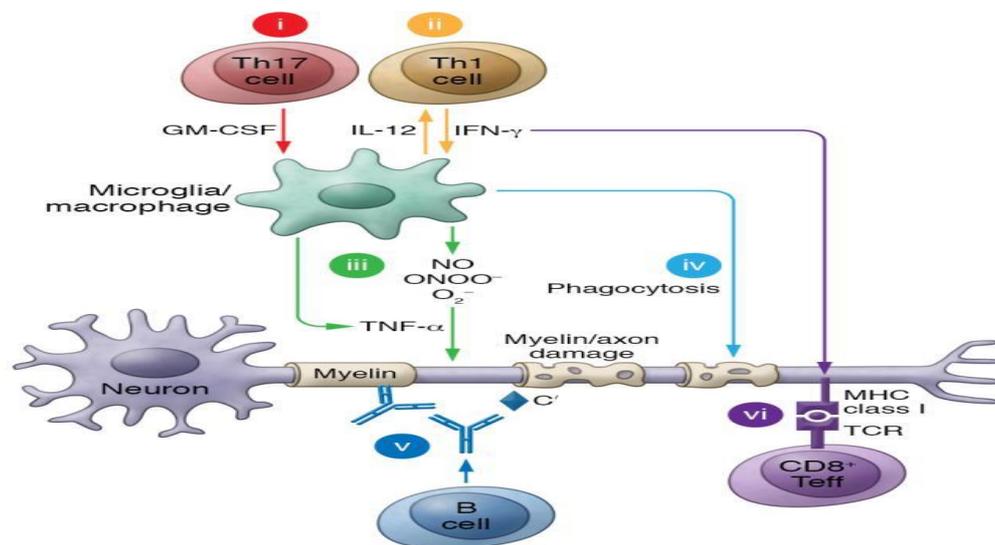


Figure 16: Attaque à médiation immunitaire sur les axones et la gaine de myéline [98].

IX. Remyélinisation :

Dans le SNC les oligodendrocytes sont responsables de la production de myéline [100] et la remyélinisation est remarquablement prolifique aux premiers stades de la sclérose en plaques mais devient moins efficace avec la progression de la maladie pour raisons inconnues [101].

Il existe deux approches Pour faire la remyélinisation : l'une consiste à favoriser la remyélinisation spontanée, dite « endogène », et la deuxième favorise la remyélinisation « exogène » par la transplantation de cellules.

La remyélinisation endogène dépend des OPCs ; les précurseurs des oligodendrocytes. En effet, ces cellules doivent se bouger vers la lésion, proliférer, et se différencier en oligodendrocytes chargés de produire la gaine de myéline. L'amplification de facteurs activateurs de ces différentes étapes (motilité, prolifération, maturation, myélinisation) ou l'inhibition de facteurs qui les empêchent sont des candidats pour favoriser la remyélinisation endogène.

Une seconde stratégie vise à transplanter des cellules souches pour réparer la myéline et déclencher en quelque sorte une remyélinisation dite exogène [73].

Chapitre IV: Les signes cliniques

Les signes et les symptômes de la sclérose en plaques sont variables d'un individu à un autre et se modifient aussi au cours de la vie chez le même individu. Dans 85% des cas, la maladie débute par des poussées (forme récurrente-rémittente). Les signes dépendent de la zone du cerveau ou de la moelle épinière touchée par les lésions [102] [103].

I. Phase initiale :

I.1.Troubles moteurs :

Au stade de la maladie, les déficits moteurs sont fréquents et observés chez 83% des patients [104]. Correspond à une faiblesse musculaire. Il y a une perte de force variable qui va d'une légère fatigue avec certains mouvements à une perte totale de mouvement. Elle peut toucher n'importe quel membre, mais elle touche principalement les jambes (fatigue anormale lors de la marche), et ces troubles s'accompagnent généralement d'une raideur appelée «spasticité» [105] [106].

I.2.Troubles visuels : la névrite optique :

La névrite optique est l'une des premières manifestations de la sclérose en plaques chez 20% des patients [107] [108]. Il s'agit d'un trouble inflammatoire démyélinisant aigu du nerf optique, qui survient le plus souvent chez les jeunes adultes et plus fréquentes chez les femmes. La névrite optique est caractérisée par une perte visuelle unilatérale aiguë ou subaiguë et douloureuse sans symptômes systémiques ou neurologiques. La grande majorité des patients reviennent à une vision normale dans les 2 à 6 mois suivant un épisode aigu [109] [110] [81].

I.3.Troubles sensitifs

Les signes sensitifs objectifs peuvent manquer fréquemment. Les déficits sensitifs observés pendant la sclérose en plaques prédominent dans les membres inférieurs et affectent souvent la pallesthésie, la graphesthésie, puis la discrimination épicritique. Ils sont très variés et fréquents depuis le début de la maladie. Les patients décrivent des paresthésies, des dysesthésies, des sensations d'engourdissement, de marche sur du coton, sur des épines, sur des braises, des impressions de peau cartonnée, d'eau qui coule sur la peau, etc. Les patients décrivent La topographie peut être distale, aux pieds, aux mains ou de répartition médullaire à un plan supérieur variable, souvent thoracique [71].

I.4.Atteinte du tronc cérébral :

Au cours de l'évolution de la maladie, plus de 75 % des patients souffrent de troubles dus à des lésions du tronc cérébral [71].

Atteinte du tronc cérébrale dans la sclérose en plaques peut se manifester par divers symptômes, et parmi ces cas, la diplopie est plus fréquente, suivie par des symptômes sensoriels du visage, une démarche instable, des vertiges, des oscillopsie, une faiblesse faciale

/ hémispasme, des nausées et / ou des vomissements, névralgie du trijumeau, dysarthrie (constante / paroxystique), hypoacousie, myokymie, dysgueusie somnolence et dysphagie. Les symptômes du tronc cérébral sont très courants chez les patients atteints de sclérose en plaques, ils représentent environ 20% des patients. En revanche, il ne semble y avoir aucune différence en ce qui concerne la présence de symptômes du tronc cérébral chez les patients présentant une rechute récurrente ou une sclérose en plaques progressive primaire [111].

II. Phase d'état :

II.1.Troubles vésico-sphinctériens:

Les troubles sphinctériens sont très courants dans la sclérose en plaques et peuvent survenir au cours des premières années de la maladie. Au moins 75% des patients atteints de sclérose en plaques souffrent de ces troubles au cours de leur maladie. Ces troubles vésico-sphinctériens affectent de nombreux aspects de l'activité de la vie quotidienne et leur traitement est nécessaire. Les troubles urinaires sont présents dès le début de la maladie et nécessitent une prise en charge spécifique par différentes stratégies de traitement, telles que des facteurs pharmacologiques, une rééducation périnéale et les sondages intermittents. Ces troubles apparaissent lors des poussées ou au décours de celles-ci. Il convient de noter leur association fréquente avec des troubles anorectaux et génito-sexuels [112].

II.2.La fatigue :

La fatigue est un symptôme très fréquent dans la sclérose en plaques, touchant 50 à 90% des patients selon les études. On la retrouve dans toutes les formes cliniques de sclérose en plaques, la fatigue, rapportée dès le début de la maladie, est dite primaire lorsqu'elle est causée par la maladie elle-même. Ses causes sont multiples incluant la perte axonale, le déficit moteur, la dépression, les poussées de sclérose en plaques et les troubles du sommeil, et il existe également des facteurs immunitaires (en particulier augmentation des cytokines) qui sont suggérés comme une cause de fatigue, mais cela reste controversé [113] [114] [115].

II.3.Troubles cognitifs:

La sclérose en plaques est une maladie invalidante qui affecte également les fonctions cognitives. Dans la plupart des études publiées, environ 40 à 70% des patients atteints de sclérose en plaques ont des troubles cognitifs. Le dysfonctionnement cognitif peut être qualifié de démence de la substance blanche sous-corticale [116] [117].

Les patients atteints de sclérose en plaques qui ont des troubles cognitifs présentent le plus souvent des déficits dans les domaines cognitifs de la mémoire (travail / épisodique), de l'apprentissage, de la perception visuospatiale, des fonctions exécutives, de l'attention et de la vitesse de traitement de l'information, alors que le langage, la mémoire à court terme et l'intelligence générale sont généralement préservées. Ces déficits peuvent survenir aux premiers stades de la maladie [118] [119].

II.4. Douleurs:

La douleur est l'un des symptômes les plus courants de la sclérose en plaques et contribue au handicap des patients, en particulier au niveau professionnel et affecte la qualité de vie des patients. Certains sont liés directement au processus de lésion et au mécanisme de la neuropathie centrale, d'autres sont les conséquences indirectes de la maladie [120] [121].

III. Autres symptômes :

Les symptômes qui apparaissent peuvent varier en nature et en gravité. En plus des symptômes mentionnés ci-dessus, il y a aussi: des troubles de la vessie et des intestins, des dysfonctionnements sexuels (SD) (touchant jusqu'à 50% à 90% des hommes et 40% à 85% des femmes), des problèmes de santé mentale (dépression, trouble bipolaire et anxiété), difficulté de coordination (difficulté à marcher, maladresse, moins de force et de vitesse), maux de tête, le démangeaisons, perte d'équilibre, convulsions, difficulté à parler (ralentissement de la parole, difficulté d'expression et de compréhension, difficulté d'articulation), difficulté à avaler, tremblements, intolérance à la chaleur (phénomène Uhthoff), troubles de l'humeur et l'instabilité émotionnelle ou expression involontaire des émotions (augmentation du rire et de pleurs imprévisibles et involontaires) [122] [123] [124].

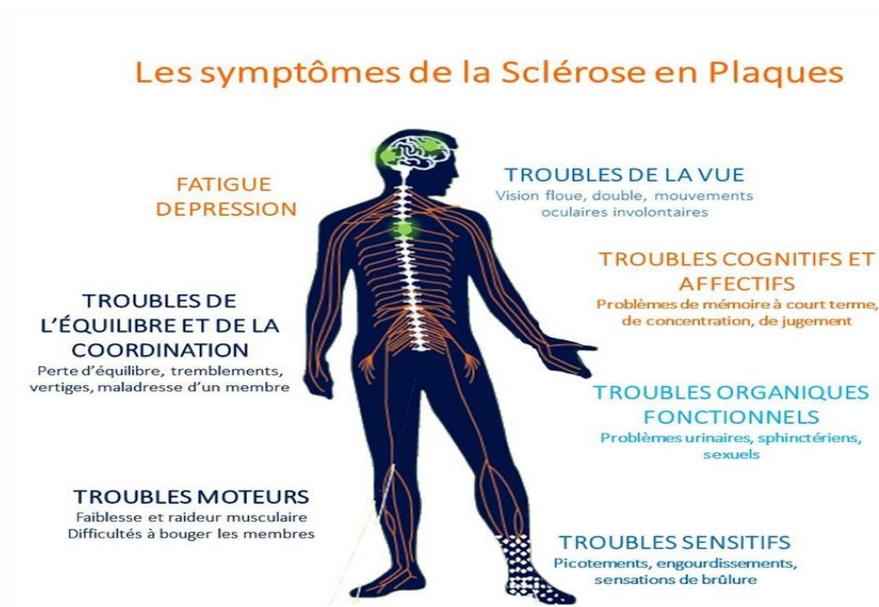


Figure 17. Les symptômes de La sclérose en plaques [125].

Chapitre V: Diagnostic de la sclérose en plaques

En l'absence de marqueur de diagnostic spécifique, il faut chercher les arguments cliniques, para-cliniques et l'atteinte sera confirmée en milieu spécialisé neurologique [126].

Le diagnostic de sclérose en plaques nécessite de démontrer la double dissémination spatiale et temporelle des lésions et d'éliminer les diagnostics différentiels [127].

Les critères de Mc Donald (utilisé pour la pose du diagnostic) ont été élaborés pour la première fois en 2001, puis révisés en 2005, 2010 et récemment en 2017 [128] [129] [130].

I. Les critères cliniques :

Le diagnostic clinique repose sur 2 critères principaux :

Dissémination spatiale : les nouveaux critères diagnostiques permettent de définir la dissémination spatiale soit cliniquement soit avec l'aide des examens complémentaires. La démonstration clinique d'une atteinte de deux sites différents du SNC est suffisante. En l'absence d'arguments cliniques [81].

Dissémination temporelle : dans les formes rémittente récurrente de la maladie, elle est définie cliniquement (deux épisodes neurologiques dont le début est espacé d'au moins 1 mois) ou par l'intermédiaire de la répétition de l'IRM [81].

II.L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Depuis l'introduction et les révisions ultérieures des critères du Mc Donald pour le diagnostic de la sclérose en plaques, l'utilisation de l'IRM s'est accélérée [131].

L'IRM représente le teste para-clinique le plus important pour détecter la présence de la sclérose en plaques chez un patient [132]. Elle permet la visualisation des lésions responsables des symptômes, leur taille, leur localisation, l'intensité de leur signal renseignent sur leur nature [133].

III. Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR) :

La réalisation de LCR est dans le but d'éliminer une autre affection ou afin de montrer la présence d'une inflammation locale lorsque les résultats de l'IRM sont insuffisants ou atypiques [81]

L'augmentation du nombre de leucocytes ainsi que la concentration d'immunoglobulines dans le LCR sont en faveur du diagnostic de la sclérose en plaques en outre, une synthèse intrathécale d'IgG est retrouvée chez 90 % des patients de sclérose en plaques, sous forme de bandes oligoclonales (BOC) par ponction lombaire. Elle peut manquer au début et apparaître par la suite [134] [135] [136].

Les anomalies observées dans le LCR ne sont pas spécifiques de la sclérose en plaques aussi, la présence de BOC peut se retrouver dans d'autres pathologies : neuromyéélite optique (10 à 15%), lupus, maladie de Behçet, neurosarcoïdose (20 à 50 %), neuro-syphilis (90 %), encéphalite à VIH, maladie de Lyme (80 %) [81] [135]. Des méthodes quantitatives (calcul de

l'index IgG, diagramme de Reiber) permettent la mise en lumière d'une synthèse intrathécale d'IgG pour évaluer l'état de perméabilité de la barrière hémato-méningée et hémato-encéphalique et par des méthodes qualitatives (recherche de BOC d'IgG par isoélectrofocalisation (IEF) dans le LCR) [127] [137].

L'examen du LCR est important pour le diagnostic différentiel et il doit être réalisé chez tous les malades qui ont une sclérose en plaques suspectée [134].

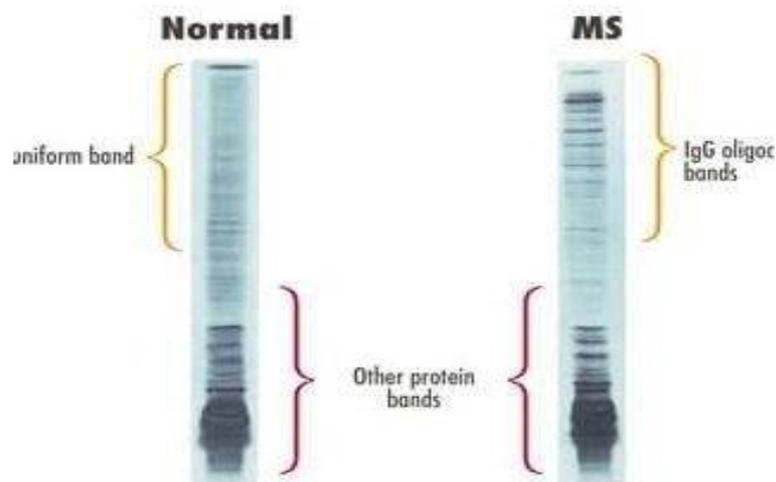


Figure 18: présence de bandes oligoclonales d'IgG retrouvées uniquement dans LCR d'un individu souffrant de sclérose en plaques [138].

IV. Potentiels évoqués :

Renseignent sur le fonctionnement des nerfs et notamment sur la vitesse de conduction de l'influx électrique [133].

Chapitre VI : Traitement de la sclérose en plaques

Les traitements de la sclérose en plaques peuvent être divisés en trois catégories: Le traitement des poussées, les traitements de fond (DMT) et les traitements symptomatiques [139].

I. Le traitement des poussées:

Le traitement des poussées de sclérose en plaques repose sur la prescription de doses élevées de corticoïdes (Méthylprednisolone = Solumédrol®) [140], qui sont utilisé pour réduire la gravité et la durée de la poussée [81].

II. Traitements de fond (DMT) :

Les médicaments modificateurs de la maladie (DMT) (tableau 1) sont définis comme des agents pharmacologiques qui affectent le taux de rechute, l'accumulation d'invalidité et les résultats radiologiques [141].

II.1. Immuno-modulateurs :

II.1.1. Bêta-interféron :

L'IFN β est un médicament immunomodulateur [142]. Là, l'IFN β -1b (Betaseron) a été le premier médicament utilisé pour réduire la fréquence des rechutes cliniques. Ensuite, utilisé deux autres formules d'interféron bêta (IFN β -1a) (Avonex et Rebif) pour prévenir l'accumulation d'invalidité [143].

II.1.2. Acétate de glatiramère (AG) :

L'AG est un polymère qui comprend une séquence aléatoire des quatre acides aminés (acide glutamique, alanine, tyrosine et lysine). Son mécanisme d'action exact est inconnu, mais le médicament a de nombreux effets immunomodulateurs, y compris la suppression de l'activation des cellules T ainsi que l'induction et l'activation des LT suppresseurs [144] [145].

II.2. Anticorps monoclonaux :

II.2.1. Natalizumab (NTZ) :

Le NTZ (Tysabri®) est un anticorps monoclonal humanisé anti-intégrine $\alpha 4$; qui se lie sélectivement à la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$ exprimées à la surface des lymphocytes et des monocytes [146] [147]. L'anticorps a été développé pour empêcher les cellules T activées de se fixer aux cellules endothéliales [148].

II.2.2. Alemtuzuma (ALZ) :

L'ALZ est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le CD52 [149] [150], qui est principalement exprimée sur les LT et LB, les monocytes, les macrophages, les granulocytes,

éosinophiles et cellules NK [150] [151]. L'ALZ provoque une déplétion et un repeuplement des LB et LT [152], avec une récupération progressive commençant un mois après l'administration [153].

II.3. Immunosuppresseurs :

II.3.1. Mitoxantrone :

La mitoxantrone (MX) est un agent cytotoxique [154] antinéoplasique [155], actif sur les cellules prolifératives et non prolifératives, inhibant à la fois la réplication de l'ADN et la synthèse de l'ARN [156]. De plus, la mitoxantrone inhibe l'activité enzymatique de la topoisomérase II [154]. Il a des propriétés immunosuppressives en réduisant le nombre de cellules B et en augmentant l'activité inhibitrice des cellules T [154].

II.4. Thérapies orales

Les médicaments oraux appropriés sont nécessaires pour éviter les événements indésirables liés à l'injection et potentiellement pour améliorer l'acceptabilité et l'observance du traitement [157].

Le **fingolimod**, le **tériflunomide** et le **fumarate de diméthyle** peuvent être utilisés pour traiter la sclérose en plaques de forme récurrente. Ces médicaments peuvent être pris par voie orale. Le fingolimod et le fumarate de diméthyle augmentent également le risque de leuco-encéphalopathie multifocale progressive, bien que ce risque soit beaucoup plus faible qu'avec le natalizumab [158].

Tableau 1. Traitements de fond (DMT) [159] [5].

| Médicament | Approbation | Indication | Médicament | Approbation | Indication |
|--|-------------|--------------------------|------------------------------|-------------|--------------------------------|
| Thérapeutique de base IFN- β -1b (Betaferon / Betaseron) | 1993 | CIS SEP-RR SEP- SP | Natalizumab (Tysabri) | 2007 | Très actif SEP-RR |
| IFN- β -1a (Avonex) | 1997 | CIS SEP-RR | Fingolimod (Gilenya) | 2011 | SEP-RR |
| Acétate de glatiramère (Copaxone) | 1997 | CIS SEP-RR | Mitoxantrone | 2002 | Très actif SEP-RR SEP-SP |
| IFN- β -1a (Rebif) | 2002 | CIS SEP-RR SEP-SP | Diméthylfumarate (Tecfidera) | 2013 | SEP-RR |
| Tériflunomide (Aubagio) | 2013 | SEP-RR | Alemtuzumab (Lemtrada) | 2001 | SEP-RR |

III. Traitements symptomatiques de la sclérose en plaques:

La sclérose en plaques peut avoir un large éventail de symptômes qui peuvent être traités sur une base individuelle. Les médicaments peuvent être utilisés pour traiter des symptômes secondaires tels que la fatigue, dépression, la spasticité, la douleur, et le dysfonctionnement de la vessie comme indiqué dans le tableau 2 [160].

Tableau 2. Traitement symptomatique de la sclérose en plaques [161].

| Symptôme | Traitements |
|--------------------------------|---|
| Fatigue | Modafinil, amantadine, stimulants, ISRS |
| Dépression | ISRS, IRSN, bupropion, psychothérapie |
| Difficulté à marcher | La dalfampridine (Ampyra) |
| Nystagmus | Baclofène, clonazépam, gabapentine, mémantine |
| Spasticité | Baclofène (oralement ou via des pompes intrathécales), Zanaflex, benzodiazépines, toxine botulique. |
| Dysfonctionnement de la vessie | Oxybutynine, térazosine, desmopressine, toxine botulique intravésiculaire type A, auto-cathétérisme |
| Douleur ou paresthésies | AINS, anticonvulsivants, antidépresseurs, chirurgie de la trijumeau névralgie |
| Tremblement | Anticonvulsivants, propranolol, clonazépam, stimulation cérébrale profonde |
| Dysfonction sexuelle | Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (sildénafil) |

*Deuxième partie : la
partie pratique*

I. Patients et méthodes

L'objectif de notre travail est d'effectuer une étude épidémiologie sur la sclérose en plaque au niveau service de neurologie de l'hôpital CHU de Constantine. Il s'agit d'une étude descriptive réalisée sur les dossiers de patients atteints de sclérose en plaques diagnostiqués et traités dans ce service.

Vu les conditions imposées par l'épidémie COVID19, nous n'avons pas pu achever notre étude pour cette raison nous présentant uniquement les patients enregistré durant la période de 2015 à 2019

I.1. Population d'étude :

La population de l'étude comprend tous les patients atteints de sclérose en plaques examinés au moins une fois au niveau du Service de Neurologie du CHU de Constantine.

I.2. Critères d'inclusion :

- Tout âge.
- Patients résidant à Constantine et dans d'autres wilayas voisines.
- Hospitalisation ou consultation au service de neurologie entre 2018 et 2019.

I.3. Les paramètres épidémiologiques :

- Age.
- Sexe.
- les antécédents personnels.
- les signes de débuts.
- les signes de dernières
- les maladies associées.

II. Résultats :

II.1. Répartition des cas selon le sexe :

L'étude a été réalisée sur 113 dossiers de patients atteints de sclérose en plaques. L'analyse des dossiers montre une nette prédominance féminine avec un sexe ratio (femme/homme) de 1,40. Parmi les 113 patients, 66 sont des femmes (58 %) et 47 sont des hommes (42 %) (Figure19).

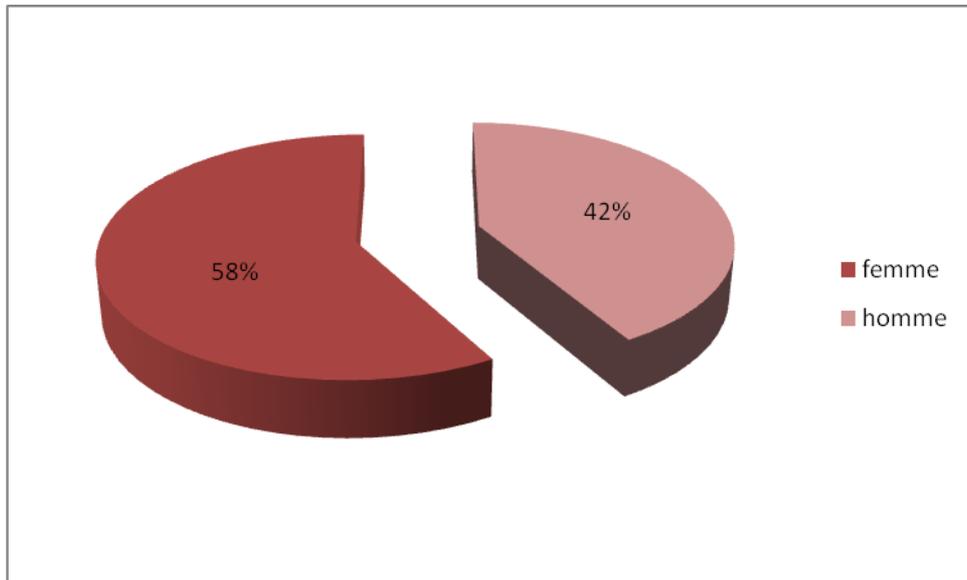


Figure 19 : Répartition selon le sexe.

II.2. Répartition des cas selon l'âge:

Au moment du diagnostic initial l'âge des patients varie entre 14 et 72 ans, avec un pic de fréquence dans la tranche d'âge (20-40) ans (61,06 % des cas), suivis de la tranche d'âge (40-60) ans (28,31% des cas). Le groupe des patients ayant déclaré la sclérose en plaques avant l'âge de 20 ans ne représente que 7,96% des cas, tandis que ceux de plus de 60 ans ne représentent que 2,65% des cas (Figure20).

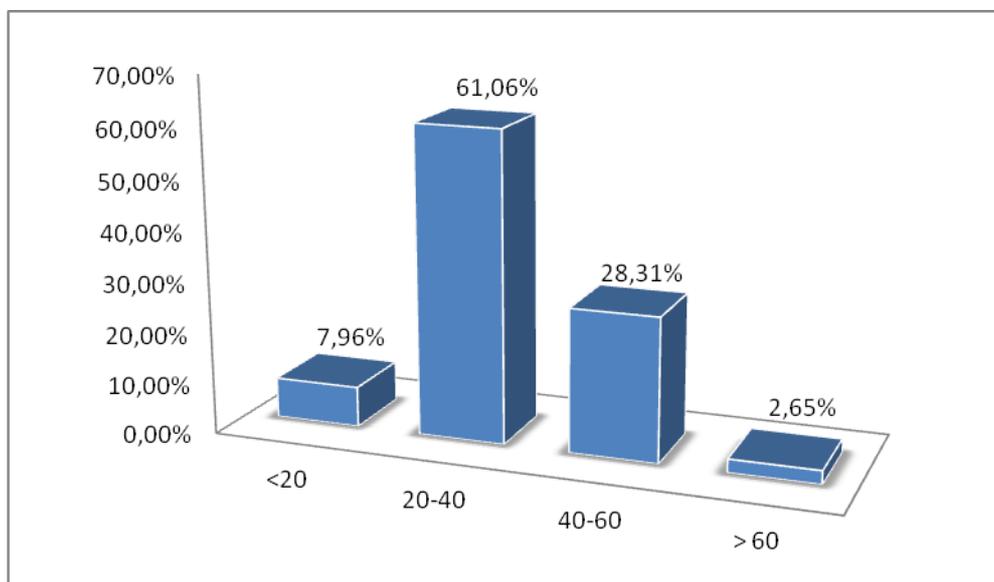


Figure 20 : Répartition des patients selon l'âge au moment de diagnostic.

II.3. Répartition des cas selon l'âge de début :

Les résultats indiquent que la majorité des patients (74,48%) présentent les premiers symptômes de la maladie entre 20 et 40 ans. 14,28 % des patients présentent les symptômes avant l'âge de 20 ans alors que 12,24% des cas montrent une sclérose en plaques tardif survenant entre l'âge de 40-60 ans (Figure21).

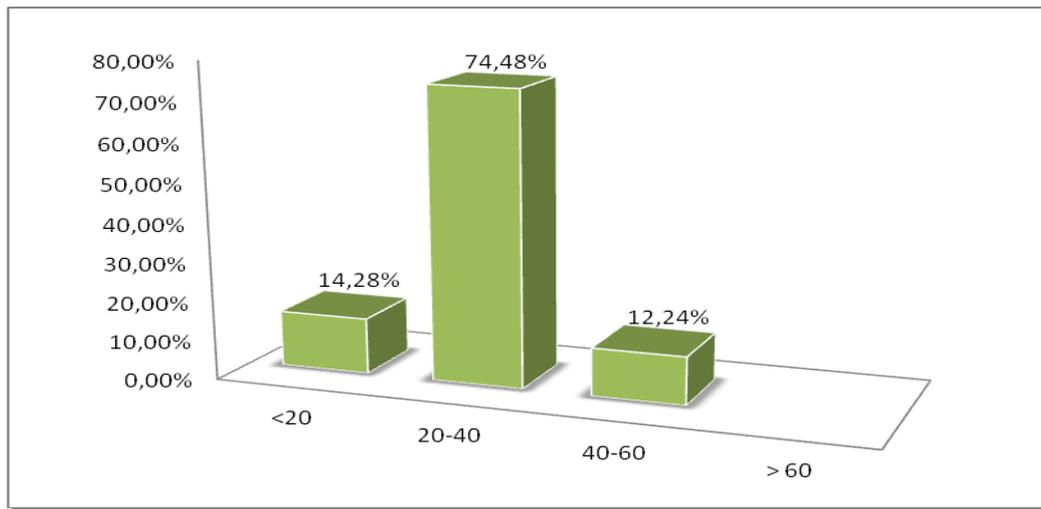


Figure 21 : Répartition des patients selon l'âge de début.

II. 4. Répartition des patients selon les antécédents personnels:

Nos résultats montre que 92 patients n'ont pas d'antécédents, ce qui correspond à 81,41 % des cas ; et 21 des patients ont des antécédents personnels : chirurgicales (4,42%), anémie (2,65 %), diabète, rhinite allergique et myopie (1,76 %) (Figure22).

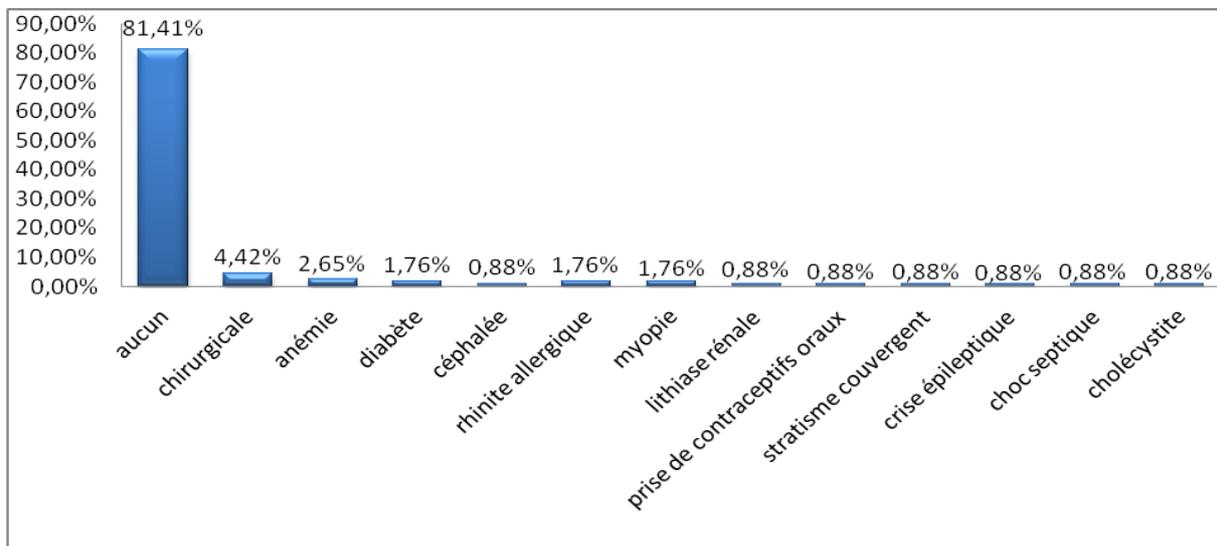


Figure 22 : la fréquence des cas selon les antécédents personnels.

II.5. La répartition des patients selon les signes de débuts :

Les troubles moteurs étaient les symptômes les plus courants initialement chez nos patients (60,17%), suivis des troubles visuelle (19,46%), des troubles de l'équilibre (17,69%) et des troubles sensitifs (3,53 %) (Figure23).

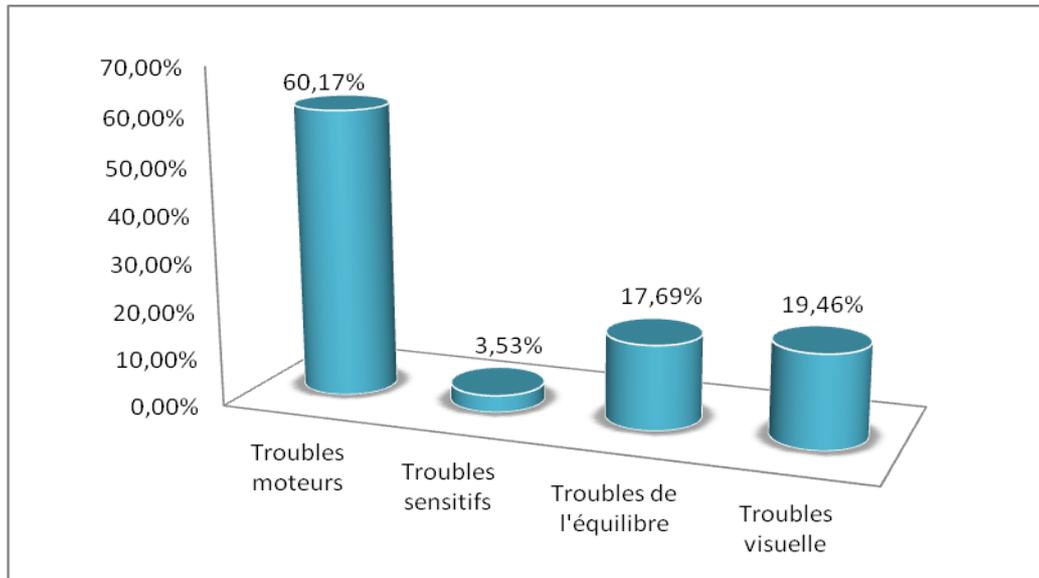


Figure 23: répartition des patients selon les signes de débuts.

II.6. La répartition des patients selon les signes de dernières :

Les troubles moteurs étaient présents chez la plupart de nos patients (28,31%), suivis des troubles visuelle (9,73%), des troubles de l'équilibre (7,07%) et des troubles sensitifs (3,53) %) (Figure24).

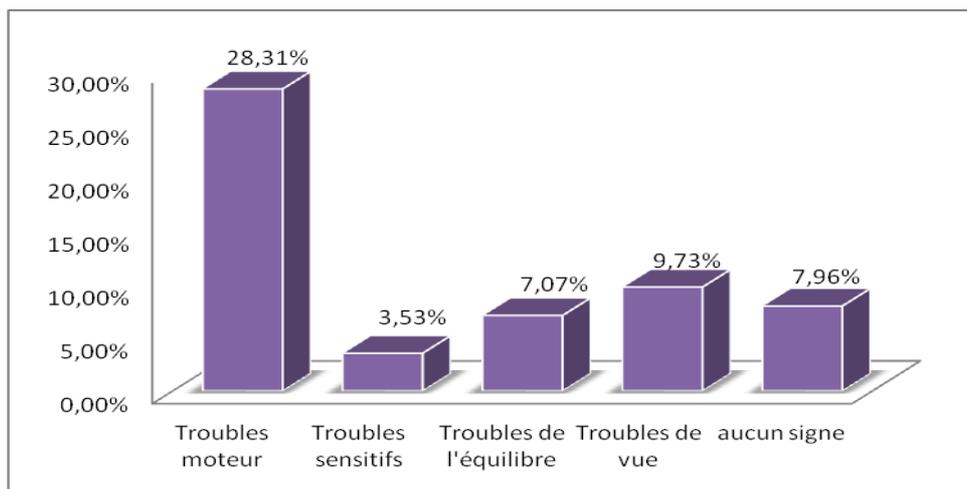


Figure 24: répartition des patients selon les signes de dernières.

II.7. La répartition des patients selon les maladies associées :

Nos résultats montrent que 109 patients n'ont pas des maladies associées, ce qui correspond à 96,46 % des cas(Figure25).

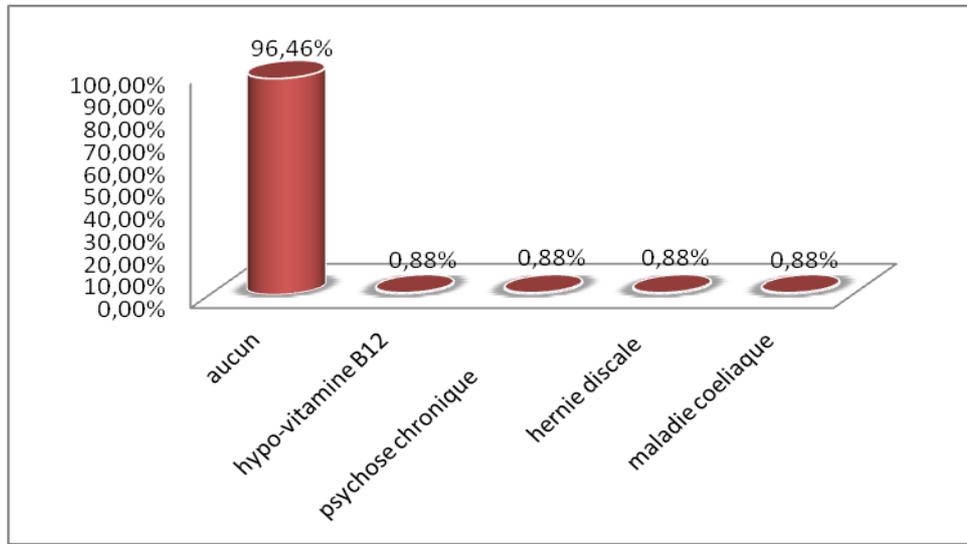


Figure 25: répartition des patients selon les maladies associées.

III. Discussion :

III.1. Répartition des cas selon le sexe :

Une nette prédominance féminine avec (58%) de femmes contre (42%) d'hommes est mise en lumière par La répartition de nos patients selon le sexe. Cette prédominance du sexe féminine existe dans la littérature : 68.7% pour Oudrer-Tabti en wilaya de Oran [162] 60% pour Akjay, Ali en Meknès [163], 66.1% pour Camara en Maroc[164] .

La prédominance féminine dans la maladie de sclérose en plaque expliquée par l'implication des hormones sexuelles dans la réponse immunitaire et la présence de récepteurs hormonaux sur les cellule immunitaire [165], en effet, des niveaux plus élevés de prolactine sont généralement associés à un risque accru de développer la maladie[166] .

Les œstrogènes à des taux plus faibles (équivalentes aux niveaux du cycle menstruel pré-ovulatoire), stimule $TNF-\alpha$, $IFN-\gamma$, production d'IL-1 et activité des cellules NK, favorisant probablement une action pro-inflammatoire [165].

La testostérone représente une hormone anti-inflammatoire naturelle, exerçant des effets suppressifs sur les réponses immunitaires humorales et cellulaires [166].

La domination féminine dans la sclérose en plaques aussi est expliquée par l'influence des chromosomes sexuels, les réponses immunitaires étaient plus encéphalitogènes dans XX par rapport à XY [167].

III.2. Répartition des cas selon l'âge:

La SEP est une maladie du sujet jeune, dans notre série la majorité des cas de la sclérose en plaques appartiennent à la tranche d'âge [20-40], qui correspond à 74,48% des cas. Nos résultats est en accord avec les données des autres séries : entre 20 et 45 ans représentaient 60% de cas pour Akjay Ali (2012) [163].

III.3. Répartition des cas selon l'âge de début :

Notre étude épidémiologiques effectuées ont permis de conclure que, la sclérose en plaque est une maladie de l'adulte jeune (Pic de fréquence entre 20-40 ans), cette étude s'accorde avec les données des autres séries : entre 20 et 39 ans représentaient 67.14% de cas pour Laajouri [168], entre 20 et 40 ans représentaient 57.85% de cas pour Camara [164].

L'âge d'apparition de la sclérose en plaques est l'un des facteurs cliniques les plus fortement associés à l'évolution de la maladie. Par conséquent, il est généralement admis qu'un âge d'apparition plus précoce est associé à une progression plus lente de l'incapacité et donc à un meilleur pronostic [169].

III.4. La répartition des patients selon les signes de débuts :

Dans notre série, les trouble moteurs constituent le mode d'entrée le plus fréquent (60.17%), cette étude est en accord avec les donné des autres études : Oudrer-Tabti (2018) [162], Akjay Ali (2012) [163] ce profil est différent de autre étude : Laajou RI (2014) où le trouble sensitifs représentent le signe le plus fréquent [168].

III.5. Répartition selon les antécédents personnels :

D'autre part, les antécédents existent chez nos patients de sclérose en plaques mentionné précédemment, sont différents avec d'autre étude. Les études rapportent des résultats très hétérogènes, difficilement comparables, avec un (LAAJOURI .S. 2014) [168], (CAMARA. D. 2017) [164], (Chouab H. 2015) [170],

Conclusion

Les dommages causés à la myéline dans le système nerveux entraînent des maladies démyélinisantes telles que la sclérose en plaques, qui est une maladie neurologique chronique. La sclérose en plaques se définit comme une maladie inflammatoire auto-immune: le système immunitaire du patient, généralement responsable de sa défense contre les infections externes, attaque la myéline du cerveau et de la moelle épinière pour des raisons encore mal connues. Elle touche le plus souvent l'adulte jeune entre 20 ans et 40 ans avec une prédominance féminine

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective de la sclérose en plaques dans la région de Constantine. À l'hôpital universitaire de Constantine, nous avons signalé 113 cas de sclérose en plaques.

Grace a cette étude analytique, nous sommes arrivés à la conclusion que la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 20 et 40 ans, avec une sex-ratio de 1,4 indiquant une nette prédominance des femmes. La sclérose en plaques est donc la première cause de l'handicap chez les jeunes.

Sur le plan clinique, les troubles moteurs, l'atteinte visuelle, les troubles de l'équilibre et l'atteinte sensitive sont les signes les plus courants conduisant au diagnostic de la sclérose en plaques.

Référence

Référence :

- 1) Bachelin C, Lachapelle F, Girard C, Moissonnier P, Serguera-Lagache C, Mallet J,... Baron-Van Evercooren A. Efficient myelin repair in the macaque spinal cord by autologous grafts of Schwann cells. *Brain*. 2005. 128(3): 540-549. <https://doi.org/10.1093/brain/awh406>.
- 2) Stys P. K. *Myelocortical multiple sclerosis: a new disease subtype? The Lancet Neurology*. 2018. 17(10): 832–834. [doi:10.1016/s1474-4422\(18\)30333-8](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30333-8).
- 3) Katsara M, Apostolopoulos V. *Editorial: Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Therapeutics. Medicinal Chemistry*. 2018. 14(2). [doi:10.2174/157340641402180206092504](https://doi.org/10.2174/157340641402180206092504).
- 4) Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. *Multiple sclerosis. Current Opinion in Neurology*. 2018. 1. [doi:10.1097/wco.0000000000000622](https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000622).
- 5) LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Multiple Sclerosis Agents. [Updated 2020 Apr 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548369/>.
- 6) Talmont F, Hatzoglou A, Cuvillier O. *La sclérose en plaques et les médicaments immuno-modulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate. Médecine/sciences*. 2020. 36(3): 243–252. [doi:10.1051/medsci/2020026](https://doi.org/10.1051/medsci/2020026).
- 7) Loma, I., & Heyman, R. *Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment. Current Neuropharmacology*. 2011. 9(3): 409–416. [Doi: 10.2174/157015911796557911](https://doi.org/10.2174/157015911796557911).
- 8) Wingerchuk DM, Carter JL. *Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies. Mayo Clinic Proceedings*. 2014. 89(2): 225–240. [doi:10.1016/j.mayocp.2013.11.002](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.002).
- 9) MEDOURI A, BELLIL I, KHELIFI D. Application of electrophoresis and western blot to detect IgG in CSF of patients with multiple sclerosis. *Front. Immunol. Conference Abstract: The First International Congress of Immunology and Molecular Immunopathology (CIMIP2014)*. 2014. [doi: 10.3389/conf.fimmu.2014.04.00012](https://doi.org/10.3389/conf.fimmu.2014.04.00012).
- 10) Thau L, Singh P. *Anatomy, Central Nervous System*. 2019.
- 11) Ghose AK, Herbertz T, Hudkins RL, Dorsey BD, Mallamo JP. Knowledge-based, central nervous system (CNS) leads selection and lead optimization for CNS drug discovery. *ACS chemical neuroscience*. 2012. 3(1):50-68. [doi:10.1021/cn200100h](https://doi.org/10.1021/cn200100h).
- 12) Segondy, M. *Atteintes du système nerveux central d'origine virale. Revue Francophone Des Laboratoires*. 2017. (495): 47–56. [doi:10.1016/s1773-035x\(17\)30322-2](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(17)30322-2).
- 13) Système nerveux [Internet]. Encyclopédie Larousse. 2018. Available from: http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/systeme_nerveux/73116.
- 14) Guérit S. *Rôles des facteurs angiogéniques dans le système nerveux central* (Doctoral dissertation, Bordeaux 1).2012.
- 15) David CL, Boinet T. Sclérose en plaques du jeune adulte. *Actualités Pharmaceutiques*. 2020. 59(593):15-19. [http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2019.12.009](https://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2019.12.009).
- 16) Poirier J. *Le système nerveux central et périphérique: formation, fonction et rôle*.

- 17) Ohana M, Moser T, Moussaoui A, Kremer S, Carlier R. Y, Liverneaux P, Dietemann J.-L. *Imagerie actuelle et future du système nerveux périphérique. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 2014. 95(1) : 19–29. [doi:10.1016/j.jradio.2013.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jradio.2013.03.006).
- 18) Vens-Wagner G, Le AP, Driss T. Brain imaging: towards a more detailed knowledge of the central nervous system. *Biologie aujourd'hui*. 2010. 204(4):321-31.[doi:10.1051/jbio/2010027](https://doi.org/10.1051/jbio/2010027).
- 19) Ludwig PE, Reddy V, Varacallo M. Neuroanatomy, Neurons. [Updated 2020 May 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441977/?log\\$=activity](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441977/?log$=activity).
- 20) Kalogirou, S. A. *Designing and Modeling Solar Energy Systems. Solar Energy Engineering*. 2014. 583–699. [doi:10.1016/b978-0-12-397270-5.00011-x](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-397270-5.00011-x).
- 21) Hanig J, Negi G. Myelin: Structure, Function, Pathology, and Targeted Therapeutics. In: *Handbook of Developmental Neurotoxicology* 2018. (pp. 33-52). Academic Press. [doi:10.1016/b978-0-12-809405-1.00004-3](https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809405-1.00004-3).
- 22) Nickel M, Gu C. Regulation of Central Nervous System Myelination in Higher Brain Functions. *Neural Plast*. 2018:6436453. [doi: 10.1155/2018/6436453](https://doi.org/10.1155/2018/6436453).
- 23) Nave KA, Werner HB. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014. 30:503-533. [doi:10.1146/annurev-cellbio-100913-013101](https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100913-013101).
- 24) Klingseisen A, Lyons DA. Axonal regulation of central nervous system myelination: structure and function. *The Neuroscientist*. 2018.24(1):7-21. [doi:10.1177/1073858417703030](https://doi.org/10.1177/1073858417703030).
- 25) Northern V Community College by Kerry B, Sarah C, Sean D, Shakia P and Ashley V. MULTIPLE SCLEROSIS; [Internet]. Available from: https://www.tes.com/lessons/YQYuO7IcMFd_qg/multiple-sclerosis.
- 26) Harty BL, Coelho F, Pease-Raissi SE, Mogha A, Ackerman SD, Herbert AL, Gereau RW, Golden JP, Lyons DA, Chan JR, Monk KR. Myelinating Schwann cells ensheath multiple axons in the absence of E3 ligase component Fbxw7. *Nature communications*. 2019.10(1):1-2.
- 27) Schwann Cells and Oligodendrocytes [Internet]. Dreamstime .Available from: <https://www.dreamstime.com/stock-photo-schwann-cells-oligodendrocytes-differentiation-myelinated-axons-unlike-form-segments-myelin-sheaths-numerous-neurons-image47565249>.
- 28) Fields RD .Myelin formation and remodeling. *Cell*. 2014. 156(1-2):15-7. [doi: 10.1016/j.cell.2013.12.038](https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.038).
- 29) Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/>.
- 30) FROMONT A. Epidémiologie de la Sclérose en Plaques en France [Internet]. Université de Bourgogne; 2012 [cité 15 mars 2017]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00959610/>.
- 31) Lassmann H. *Multiple Sclerosis Pathology. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2018, 8(3), a028936. [doi:10.1101/cshperspect.a028936](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936).

- 32) COLLEGE DES ENSEIGNANTS DE NEUROLOGIE. Sclérose en plaques [Internet]. 2016 [cité 15 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/sclerose-plaques>.
- 33) Collège des enseignants en neurologie. Item 125 – Sclérose en plaques. Abrégés connaissances et pratique. Elsevier Masson. 2010-2011. P 349-357. Lien URL: http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_125/site/html/cours.pdf.
- 34) Ghasemi N, Razavi S, Nikzad, E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell journal*. 2017. 19(1): 1–10. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>.
- 35) Site Internet de l'Institut de Biologie du développement de Marseille, El Waly B et al. Promoting Myelin Repair through In Vivo Neuroblast Reprogramming. *Stem Cell Reports* .2018. 10: 1492-1504.
- 36) Vaincre ensemble la SEP [Internet]. Fondation pour l'Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques (ARSEP). 2018. Available from: <https://www.arsep.org/>.
- 37) Démyélinisation [Internet]. Available from: <https://www.alamyimages.fr/photos-images/d%C3%A9my%C3%A9linisation.html>.
- 38) Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis—a review. *European journal of neurology*. 2019. 26(1):27-40. [doi:10.1111/ene.13819](https://doi.org/10.1111/ene.13819).
- 39) Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *International review of psychiatry*. 2010. 22(1):2-13. <https://doi.org/10.3109/09540261003589216>.
- 40) Kurtzke, J. F. Epidemiology of multiple sclerosis. Does this point toward an etiology? *Lectio Doctoralis. Journal of Neurological Sciences*. 2000. 21(6), 383–403. [DOI:10.1007/s100720070055](https://doi.org/10.1007/s100720070055).
- 41) Mamadou Z, Daouda MT, Assadeck H, Heinzlef O. Épidémiologie de la sclérose en plaques en Afrique Subsaharienne: revue systématique. *revue neurologique*. 2019. 175:S45-102.
- 42) Qui est touché par la sclérose en plaques. L'équipe MIPSEP. Available from: http://www.mipsep.org/sep_qui_est_touche.php#top.
- 43) Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La presse médicale*. 2010. 39(3):341-348.
- 44) Multiple Sclerosis International Federation. ATLAS OF MS 2013. Lien URL: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
- 45) Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. *Epidemiology of multiple sclerosis. Revue Neurologique*. 2016. 172(1) : 3–13. [doi:10.1016/j.neurol.2015.10.006](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006).
- 46) Gouider R, Mrabet S, Sidhom Y, Kacem I, Lubetzki C, Papeix C. Spécificités de la Sclérose en plaques chez les maghrébins: Rôle des facteurs environnementaux et génétiques. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2020. [doi:10.1016/j.banm.2019.09.003](https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.09.003).
- 47) Moreau T, Fromont A. La sclérose en plaques. 2014. *Terrain*, 1 : 3.
- 48) Michiels Y. Connaissances actuelles sur la sclérose en plaques. *Actualités Pharmaceutiques*. 2018. 57(573) : 24-25.

- 49) Horwitz MS, Sarvetnick N. "Virus et auto-immunité." *Annales de l'Institut Pasteur/Actualites*. Elsevier Masson.1996. 7(2) :81-86.
- 50) Salou M, Ngonon AE, Garcia A, Michel L, Laplaude DA. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Revue de médecine interne*. 2013. 34(8): 479-486.
- 51) Grandi N, Tramontano E. HERV envelope proteins: physiological role and pathogenic potential in cancer and autoimmunity. *Frontiers in microbiology*. 2018 .9: 462.
- 52) Küry P, Nath A, Créange A, Dolei A, Marche P, Gold J,...and Perron H. Human endogenous retroviruses in neurological diseases. *Trends in molecular medicine* .2018. 24(4): 379-394.
- 53) Medina J, Chrvet B, Leblanc P, Germe R, Horvat B, Marche PN, Perron H. Des séquences rétrovirales endogènes dans le génome humain peuvent jouer un rôle physiologique ou pathologique. *médecine/sciences*. 2017. 33(4): 397-403.
- 54) Gruchot J, Kremer D, Küry P. Human endogenous retroviruses: ammunition for myeloid cells in neurodegenerative diseases? *Neural Regeneration Research*. 2020. 15(6): 1043.
- 55) Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH,...and Edan G. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014. 71(3):306-314.
- 56) Avasarala J, Zachariah P. Vitamin D deficiency in multiple sclerosis: should testing and treatment be based on racial background? *J Neurol Sci*. 2015. 358(1-2):417-418.
- 57) Gelfand JM, Cree BAC, McElroy J, Oksenberg J, Green R, Mowry EM,...and Green AJ. Vitamin D in African Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2011. 76(21):1824-30.
- 58) Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL,...and Waubant E. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Annals of Neurology*. 2010. 67(5):618-624.
- 59) Pierrot-Deseilligny C, Sourberbielle JC. Contribution of vitamine D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Therapeutic advance in neurological disorders*. 2013, 6(2): 81-116.
- 60) O’Gorman C, Lucas R, Taylor B. Environmental risk factors for multiple sclerosis: a review with a focus on molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*.2012. 13(9): 11718-11752.
- 61) COSTA S N. "Sclérose en plaques et vitamine D: évidences épidémiologiques, aspects cliniques et rôle immuno-modulateur de la vitamine D dans l’expression de la maladie. 2014.

- 62) Kamen DL, TANGPRICHA V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *Journal of molecular medicine*. 2010. 88(5): 441-450.
- 63) suis un Patient J, and suis un Proche J. Le système nerveux central (SNC) est l'ensemble formé par le cerveau....
- 64) Fromont A. Tabac et Sclérose En Plaques. *Les courriers de la SEP*. 2011. 129: 5-7.
- 65) Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmunity reviews*. 2014. 13(9): 981-1000.
- 66) Sidhom Y, Maillart E, Montcel ST, Kacem I, Lubetzki C, Gouider R, Papeix C. Fast multiple sclerosis progression in North Africans: both genetics and environment matter. *Neurology*. 2017. 88(13):1218-1225.
- 67) Mokry LE, Ross S, Timpson NJ, Sawcer S, Davey Smith G, Richards JB. Obesity and multiple sclerosis: a mendelian randomization study. *PLoS medicine*. 2016. 13(6): e1002053.
- 68) Vukusic S. Prévenir la sclérose en plaques: un objectif réaliste? *Revue Neurologique*. 2012. 168(11): 836-845.
- 69) Yamina N. Sclérose en plaques: physiopathologie et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la pathologie en stade avancé .2017.
- 70) Higue-van S, F. Prise en charge globale de la sclérose en plaques. 2016.
- 71) Ouallet JC, Brochet B. *Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. EMC – Neurologie*. 2004. 1(4): 415–457. [doi:10.1016/j.emcn.2004.05.002](https://doi.org/10.1016/j.emcn.2004.05.002).
- 72) Hoballah N. La sclérose en plaques: histoire, physiopathologie et thérapeutiques actuelles. 2018.
- 73) Richard M. La sclérose en plaques, perspectives thérapeutiques: étude des signaux calciques intracellulaires de la lignée oligodendrogliale au cours de la remyélinisation chez la souris. 2017.
- 74) Blein C, Chamoux C, Reynaud D, Lepage V. Diversité des prises en charge des patients atteints de sclérose en plaques entre régions françaises. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2018. 66(6) : 385-394.
- 75) Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Le point sur la sclérose en plaques. *Kinésithérapie, la revue*. 2012.12(125) : 17-22.
- 76) Kwiatkowski A. "Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques." *Pratique Neurologique-FMC*. 2019. 10(2): 118-125.
- 77) Brochet B, De Sèze J, Lebrun-Frenay C, Zéphir H, Defer G. La sclérose en plaques- Clinique et thérapeutique. Elsevier Health Sciences. 2017.

- 78) Fred D Lublin, Professeur de Neurologie, titulaire de la Chaire de la Famille Saunders, Centre pour la SP Corinne Goldsmith Dickinson, Faculté de médecine Mont Sinai, New York, É.-U. Introduction aux formes évolutives de la SEP.2009. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/MS-in-focus-14-Disease-courses-French.pdf>
- 79) Magy L. La sclérose en plaques, première maladie invalidante de l'adulte jeune. *Actualités Pharmaceutiques*. 2018. 57(573) : 20-23.
- 80) Magy L. *La sclérose en plaques. Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*. 2009. 5(19) : 14–19. doi:10.1016/s1769-7344(09)70013-7.
- 81) Tourbah, A. Sclérose en plaques. EMC. *Traité de Médecine AKOS*. 2010. 5(1) : 1–8. Doi: 10.1016/S1634-6939(10)523196.
- 82) Nurieva RI, Chung Y. Understanding the development and function of T follicular helper cells. *Cellular & molecular immunology*. 2010. 7(3) : 190-197.
- 83) Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scandinavian journal of immunology*. 2011. 74(1) : 1-13.
- 84) Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, Tubridy N, Mills KHG. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2010. 162(1): 1-11.
- 85) Samson M, Lakomy D, Audia S, Bonnotte B. Les lymphocytes TH17: différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine. *La Revue de médecine interne*. 2011.32(5): 292-301.
- 86) Schoindre Y, Benveniste O, Costedoat-Chalumeau N. Vitamine D et auto-immunité. *La Presse Médicale*. 2013.42(10) : 1358-1363.
- 87) Siri A, de Boysson H, Boursier G. Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4+. *médecine/sciences*. 2012. 28(6-7): 646-651.
- 88) Bernard F, Romano A, Granel B. Lymphocytes T régulateurs et maladies auto-immunes systémiques: lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde et syndrome de Gougerot-Sjögren primaire. *La Revue de médecine interne*. 2010.31(2) : 116-127.
- 89) Regev K, Weiner HL. Immune Dysregulation in Multiple Sclerosis. In *Translational Neuroimmunology in Multiple Sclerosis* Academic Press. 2016. 15-27.
- 90) El Bakkouri J, Aadam Z, Ailal F, Alj HS, Bousfiha AA. Le déficit immunitaire humoral: mieux le connaître pour mieux le prendre en charge. *The Pan African Medical Journal*. 2014. 18.
- 91) Stevenson EV, Alexander JS, Yun JW, Becker F, Gonzalez-Toledo E, Minagar A. Mechanisms of blood–brain barrier disintegration in the pathophysiology of multiple sclerosis. In *Multiple Sclerosis*. Academic Press. 2016. 393-413.

- 92) Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MA, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED, ... & Alatorre-Jiménez MA. Role of the blood–brain barrier in multiple sclerosis. *Archives of medical research*. 2014. 45(8): 687-697.
- 93) Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud PO. Implication de la barrière hématoencéphalique dans la physiopathologie des maladies neurologiques: Partie II. *revue neurologique*. 2009.165(12) : 1010-1022.
- 94) Setiadi A, Korim WS, Elsaafien K, Yao ST. The role of the blood–brain barrier in hypertension. *Experimental physiology*. 2018.103(3) : 337-342.
- 95) Hembury A. *Barrière hémato-encéphalique humaine et endothéline 1: régulation des transporteurs ABC et des cytokines inflammatoires* (Doctoral dissertation). 2008.
- 96) Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*. 2006. 52(1): 61-76.
- 97) Dhib-Jalbut S, Arnold DL, Cleveland DW, Fisher M, Friedlander RM, Mouradian MM, ... & Yong, V. W. Neurodegeneration and neuroprotection in multiple sclerosis and other neurodegenerative diseases. *Journal of neuroimmunology*. 2006. 176(1-2): 198-215.
- 98) Chitnis T, Weiner HL. CNS inflammation and neurodegeneration. *The Journal of clinical investigation*. 2017. 127(10): 3577-3587.
- 99) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Medical progress. *Multiple Sclerosis*. *The New England Journal of Medicine*. 2000. 343(13): 938-952.
- 100) Marinelli C, Bertalot T, Zusso M, Skaper SD, Giusti P. Systematic review of pharmacological properties of the oligodendrocyte lineage. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016. 10: 27.
- 101) Chamberlain KA, Nanescu SE, Psachoulia K, Huang JK. Oligodendrocyte regeneration: Its significance in myelin replacement and neuroprotection in multiple sclerosis. *Neuropharmacology*. 2016. 110: 633-643.
- 102) Benkada H, Mebtoul M. Implication associative et travail de santé des personnes atteintes de sclérose en plaques et de leurs proches à Oran (Algérie). *Insaniyat/إنسانيات Revue algérienne d'anthropologie et de sciences sociales*. 2018. (80-81) : 35-53.
- 103) Zalc B. Sclérose en plaques (SEP). In: INSERM. 2014 et 2015. Disponible à l'adresse: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>.
- 104) Heinzlef O. *Handicap moteur*. *Revue Neurologique*. 2009. 165: S163–S166. Doi: 10.1016/s0035-3787(09)72129-0.
- 105) Les symptômes de la SEP [Internet]. Fondation Charcot Stichting. 2017. Available from: <https://www.fondation-charcot.org/fr/livre-sclerose-en-plaque-charcot/sclerose-en-plaques-symptomes>.

- 106) Les symptômes de la sclérose en plaques [Internet]. Available from:https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/sep/sa_4124_sep_symptomes.htm
- 107) Etemadifar M, Sonbolestan SA, Goodarzi M, Sadat ZA. Bilateral optic neuritis as the presenting symptom of multiple sclerosis. *Sudan Medical Monitor*. 2016. 11(2):41-43.
- 108) Dooley MC, Foroozan R. Optic neuritis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2010. 5(3):182–7.
- 109) Multiple Sclerosis Risk After Optic Neuritis. *Archives of Neurology*. 2008. 65(6):727–732. doi:10.1001/archneur.65.6.727.
- 110) Kale N. *Management of optic neuritis as a clinically first event of multiple sclerosis. Current Opinion in Ophthalmology*. 2012. 23(6) : 472–476. doi:10.1097/icu.0b013e328358b202.
- 111) Habek M. *Evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis. Expert Review of Neurotherapeutics*. 2013. 13(3) : 299–311. doi:10.1586/ern.13.18.
- 112) Donzé C, Hautecoeur P. *Troubles sphinctériens au stade précoce de la sclérose en plaques. Revue Neurologique*. 2009. 165, S148–S155. doi:10.1016/s0035-3787(09)72127-7.
- 113) El Helou J, Makhoul J, Ghaoui N, Koussa, S. *Fatigue et sclérose en plaques : rôle des troubles du sommeil. Revue Neurologique*. 2017. 173, S197. doi:10.1016/j.neurol.2017.01.390.
- 114) Catteau A, Moreau T. La fatigue dans la sclérose en plaques, brochure destinée au patient atteint de sclérose en plaques ou à son entourage. 2008. In: Fondation ARSEP, fondation d'aide à la recherche sur la sclérose en plaques. (Consulté en 2015). Disponible à l'adresse: http://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/fatigue_sept2010.pdf.
- 115) Stanton BR, Barnes F, Silber E. *Sleep and fatigue in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal*. 2006. 12(4): 481–486. Doi: 10.1191/135248506ms1320oa.
- 116) Montel S, Spitz E, Bungener C. *Coping Strategies in Multiple Sclerosis Patients with Frontal Cognitive Disorders. European Neurology*. 2012. 68(2): 84–88. doi: 10.1159/000337905.
- 117) DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. *Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. Brain Pathology*. 2014. 25(1): 79–98. doi:10.1111/bpa.12220.
- 118) Younes M, Hill J, Quinless J, Kilduff M, Peng B, Cook S, Cadavid D., *Internet-based cognitive testing in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal*. 2007. 13(8): 1011–1019. Doi: 10.1177/1352458507077626.
- 119) Stoquart-ElSankari S, Bottin C, Roussel-Pieronne M, Godefroy, O. *Motor and cognitive slowing in multiple sclerosis: An attentional deficit? Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010. 112(3) : 226–232. doi:10.1016/j.clineuro.2009.11.017.
- 120) Brochet B. *Les douleurs au cours de la sclérose en plaques. Douleur et Analgésie*. 2003. 16(4) : 213–219. doi:10.1007/bf03014223.
- 121) Brochet B. *O17 Douleurs neuropathiques et SEP. Douleurs : Evaluation - Diagnostic – Traitement*. 2007. 8, 40. doi:10.1016/s1624-5687(07)73113-x.
- 122) Savard H. Sclérose en plaques. Fiches sur les handicaps. Trouble neurologique. 2015.

- 123) Samkoff L. M, Goodman A. D. *Symptomatic Management in Multiple Sclerosis. Neurologic Clinics*. 2011. 29(2): 449–463. doi:10.1016/j.ncl.2011.01.008
- 124) Crayton H. J, Rossman H. S. *Managing the symptoms of multiple sclerosis: A multimodal approach. Clinical Therapeutics* .2006. 28(4): 445–460. doi:10.1016/j.clinthera.2006.04.005.
- 125) LE DIAGNOSTIC ET LES SYMPTÔMES DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES [Internet]. L’Institut du Cerveau. 2006. Available from: <https://icm-institute.org/fr/sclerose-en-plaques/diagnostic-symptomes/>.
- 126) David CL, Boinet T. Sclérose en plaques du jeune adulte. *Actualités Pharmaceutiques*. 2020. 59(593) : 15-19.
- 127) Mejdoub S, Feki S, Dammak M, Farhat N, Hachicha H, Mhiri C, Masmoudi H. Performances comparatives des tests immunologiques du liquide céphalo-rachidien dans le diagnostic de la sclérose en plaques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2019. (514): 71-80.
- 128) Tienari P. EbM-Flash: Sclérose en plaques. In *Forum Médical Suisse*. EMH Media. 2019. 19(1314) :241-242.
- 129) Mc Donald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, ... & Sandberg-Wollheim M. (). Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2001. 50(1):121-127.
- 130) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll W M, Coetzee T, Comi G, ... & Fujihara K. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018. 17(2):162-173.
- 131) Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, ... & Barkhof F. MAGNIMS Consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *NATURE REVIEWS NEUROLOGY*. 2015. 11(8). 471.
- 132) Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple sclerosis: diagnosis and differential diagnosis. *Archives of Neuropsychiatry*.2018. 55(1) : S1.
- 133) Pr Catherine L. Sclérose en plaques Adapter le parcours de soins à l’hétérogénéité des chemins cliniques, Département des maladies du système nerveux Groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière, Paris.2015. (3).
- 134) Tienari P. EbM-Flash: Sclérose en plaques. In *Forum Médical Suisse*. EMH Media. 2019. 19(1314) :241-242.

- 135) Casez, O. Place de la ponction lombaire dans la SEP. *La Lettre du neurologue*. 2012. 16(2).
- 136) Depaz R, Aboab J, Gout O. Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. *La Revue de médecine interne*. 2013.34(10) : 628-635.
- 137) Tagajdid MR, Bouaiti M, Dami A, Idrissi SEM, Bouhassain S, Ouzzif Z, ... & Tellal S. Intérêt de l'immunofixation du couple LCR/sérum dans le diagnostic des maladies inflammatoires du système nerveux central. *Revue Neurologique*. 2011. 167(3) : 225-230.
- 138) Couturier N. Génétique et épigénétique de la sclérose en plaques: susceptibilité et réponse au traitement (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier). 2009.
- 139) Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine*. 2016. 16(Suppl_6), s53–s59. [doi:10.7861/clinmedicine.16-6-s53](https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s53).
- 140) LORSEP Réseau Lorrain pour la prise en charge de la Sclérose en plaques. Les traitements. Available from: <https://www.lorsep.org/la-sep/les-traitements/>.
- 141) Fenu G, Loreface L, Frau F, Coghe GC, Marrosu MG, Cocco E. Induction and escalation therapies in multiple sclerosis. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*. 2015. 14(1):26-34.
- 142) Dhib-Jalbut S, Marks S. *Interferon- mechanisms of action in multiple sclerosis*. *Neurology*. 2010. 74(1): S17–S24. [doi:10.1212/wnl.0b013e3181c97d99](https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181c97d99).
- 143) Greenberg BM, Balcer L, Calabresi PA, Cree, B, Cross A, Frohman T, Frohman E. *Interferon Beta Use and Disability Prevention in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*. *JAMA Neurology*. 2013. 70(2): 248. [doi:10.1001/jamaneurol.2013.1017](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1017).
- 144) INJECTABLES–Interférons MÉ. Médicaments pour traiter la sclérose en plaques. *Interféron*. 21(021.00):19-10.
- 145) Buzzard K, Broadley S, Butzkueven H. What Do Effective Treatments for Multiple Sclerosis Tell Us about the Molecular Mechanisms Involved in Pathogenesis? *International Journal of Molecular Sciences*. 2012. 13(12): 12665–12709. [doi:10.3390/ijms131012665](https://doi.org/10.3390/ijms131012665)
- 146) Clerico M, Artusi CA, Liberto AD, Rolla S, Bardina V, Barbero P, Mercanti SF, Durelli L. Natalizumab in Multiple Sclerosis: Long-Term Management. *Int J Mol Sci*. 2017. 18(5):940. [doi: 10.3390/ijms18050940](https://doi.org/10.3390/ijms18050940).
- 147) Wingerchuk DM, Carter JL. *Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies*. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014. 89(2): 225–240. [doi:10.1016/j.mayocp.2013.11.002](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.11.002).

- 148) Ropper AH. *Selective Treatment of Multiple Sclerosis*. *New England Journal of Medicine*. 2006. 354(9): 965–967. [doi:10.1056/nejme068002](https://doi.org/10.1056/nejme068002).
- 149) Frau J, Coghe G, Loreface L, Fenu G, Musu L, Cocco E. *Efficacy and safety of alemtuzumab in a real-life cohort of patients with multiple sclerosis*. *Journal of Neurology*. 2019. [doi:10.1007/s00415-019-09272-6](https://doi.org/10.1007/s00415-019-09272-6).
- 150) Tuohy O, Costelloe L, Hill-Cawthorne G, Bjornson I, Harding K, Robertson N,... Coles A. *Alemtuzumab treatment of multiple sclerosis: long-term safety and efficacy*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014. 86(2): 208-215. [Doi:10.1136/jnnp-2014-307721](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307721)
- 151) Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth S. *Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. 16(7): 16414–16439. [doi:10.3390/ijms160716414](https://doi.org/10.3390/ijms160716414).
- 152) Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ,... Compston, D. A.S. *Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial*. *The Lancet*. 2012. 380(9856): 1829–1839. [doi:10.1016/s0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61768-1).
- 153) Holmøy T, Fevang B, Olsen DB *et al*. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes* .2019. 12, 497. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4507-6>.
- 154) Martinelli BF, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. *Mitoxantrone for multiple sclerosis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. [doi:10.1002/14651858.cd002127.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd002127.pub3).
- 155) Neuhaus O, Kieseier BC, Hartung HP. *Therapeutic role of mitoxantrone in multiple sclerosis*. *Pharmacology & Therapeutics*. 2006. 109(1-2): 198–209. [doi:10.1016/j.pharmthera.2005.07.002](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.07.002).
- 156) Martinelli V, Radaelli M, Straffi L, Rodegher M, Comi G. *Mitoxantrone: benefits and risks in multiple sclerosis patients*. *Neurological Sciences*. 2009. 30(S2): 167–170. [doi:10.1007/s10072-009-0142-7](https://doi.org/10.1007/s10072-009-0142-7).
- 157) Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP,... Kappos L. *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *The Lancet Neurology*. 2014. 13(3): 247–256. [doi:10.1016/s1474-4422\(13\)70308-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70308-9).
- 158) Par Michael C. Levin , MD, College of Medicine, University of Saskatchewan. Sclérose en plaques (SEP). 2018.

Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/scl%C3%A9rose-en-plaques-sep-et-maladies-apparent%C3%A9es/scl%C3%A9rose-en-plaques-sep>.

- 159) Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. *Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. European Neurology*. 2014. 72(3-4): 132–141. [doi:10.1159/000360528](https://doi.org/10.1159/000360528).
- 160) Files D K, Jausurawong T, Katrajian R, Danoff R. *Multiple Sclerosis. Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2015. 42(2): 159–175. [doi:10.1016/j.pop.2015.01.007](https://doi.org/10.1016/j.pop.2015.01.007).
- 161) Howard J, Trevick S, Younger DS. *Epidemiology of Multiple Sclerosis. Neurologic Clinics*. 2016. 34(4): 919–939. [doi:10.1016/j.ncl.2016.06.016](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.016).
- 162) OUDRER-TABTI N, en Neurologie MA. PROFIL CLINICO-EPIDEMIOLOGIQUE ET EVOLUTIF DE LA SCLEROSE EN PLAQUES A ORAN.2018.
- 163) AKJAY A. La sclérose en plaques: Expérience du service de neurologie de l'hôpital militaire de Meknès, à propos de 49 cas (Doctoral dissertation).2012.
- 164) CAMARA D .PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, EVOLUTIF ET THERAPEUTOIQUE DE LA SLEROSE EN PLAQUE.2017.
- 165) Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. 2019. 156(1) : 9-22.
- 166) Gilli F, DiSano KD, Pachner AR. Sex Matters in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2020. 11.
- 167) Voskuhl RR, Sawalha AH, Itoh Y. Sex chromosome contributions to sex differences in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018.24(1):22-31.
- 168) LAAJOURI S. Profil épidémiologique, clinique et évolutif de la sclérose en plaque, à propos de 70 cas (Doctoral dissertation).2014.
- 169) Vukusic S, Confavreux C. Histoire naturelle de la sclérose en plaques. *Presse Med*. 2010. 39: 359–362. [doi:10.1016/j.lpm.2009.11.008](https://doi.org/10.1016/j.lpm.2009.11.008).
- 170) Chouab H. sclérose en plaques : expérience du service de neurologie de l'hôpital militaire Ismail de Meknès.2015.

Résumé

La sclérose en plaques (SEP), maladie démyélinisante chronique inflammatoire et dégénérative du système nerveux central, est la principale cause de handicap non traumatique chez les jeunes adultes.

L'Algérie était située dans des zones à risque faible à moyen, mais peu d'études épidémiologiques ont été effectuées dans notre pays.

L'objectif de nos travaux est d'effectuer une étude épidémiologie sur la sclérose en plaque au niveau service de neurologie de l'hôpital CHU de Constantine.

Notre étude rétrospective, réalisé au Service de Neurologie, porté sur 113 patients (47 hommes et 66 femmes) atteints de sclérose en plaques de différentes régions de l'est de l'Algérie, diagnostiqués et traités au niveau de l'Hôpital CHU de Constantine , enregistré de 2015 à 2019.

Dans Notre étude, les paramètres épidémiologiques montrent une prédominance féminines, soit 58% des cas avec un sexe ratio de 1,40 et un pic dans la tranche d'âge (20 – 40 ans), soit 61,06 % des cas. Les déficits moteurs est l'un des signes fonctionnels les plus courants.

La sclérose en plaques est la principale cause de handicap moteur acquis chez les jeunes adultes.

Mots clés : Sclérose en plaque, Système nerveux central, Algérie, Epidémiologie,

Abstract

Multiple sclerosis (MS), a chronic inflammatory and degenerative demyelinating disease of the central nervous system, is the leading cause of non-traumatic disability in young adults.

Algeria was located in low to medium risk areas, but few epidemiological studies have been carried out in our country.

The objective of our work is to carry out an epidemiological study on multiple sclerosis at the level of the neurology department of the CHU hospital in Constantine.

Our retrospective study, carried out at the Department of Neurology, focused on 113 patients (47 men and 66 women) with multiple sclerosis from different regions of eastern Algeria, diagnosed and treated at the CHU Hospital of Constantine, recorded from 2015 to 2019.

In our study, the epidemiological parameters show a predominance of females is 58% of cases with a sex ratio of 1.40 and a peak in the age group (20 - 40 years), is 61.06% of cases. One of the most common functional signs is motor deficits.

Multiple sclerosis is the leading cause of acquired motor disability in young adults.

Keywords: Multiple sclerosis, Central nervous system, Algeria, Epidemiology,

Résumé arabe

التصلب المتعدد هو مرض التهابي مزمن ومزبل للميالين يصيب الجهاز العصبي المركزي ، وهو السبب الرئيسي للإعاقة غير الرضحية لدى الشباب.

تقع الجزائر في مناطق منخفضة إلى متوسطة الخطورة، ولكن تم إجراء القليل من الدراسات الوبائية في بلادنا. الهدف من عملنا هو إجراء دراسة وبائية لمرض التصلب المتعدد في قسم الأعصاب في مستشفى قسنطينة. ركزت دراستنا بأثر رجعي، التي أجريت في قسم طب الأعصاب ، على 113 مريضاً (47 رجلاً و 66 امرأة) يعانون من التصلب المتعدد من مناطق مختلفة من شرق الجزائر ، تم تشخيصهم وعلاجهم في مستشفى قسنطينة، مسجلة من 2015 إلى 2019.

في دراستنا، تُظهر المعلمات الوبائية غلبة للنساء، أي 58٪ من الحالات بنسبة جنس 1.40 وذروة في الفئة العمرية (20-40 سنة)، أي 61.06٪ من الحالات . يعد عجز الحركة من أكثر العلامات الوظيفية شيوعاً..

التصلب المتعدد هو السبب الرئيسي للإعاقة الحركية المكتسبة لدى الشباب.

الكلمات المفتاحية: التصلب المتعدد ، الجهاز العصبي المركزي ، الجزائر، علم الأوبئة،

Année universitaire : 2019/2020

présenté par : Naili Baya

Sebti Ghania

Mémoire fin de cycle pour l'obtention du Diplôme de

Master en biochimie appliqué

La sclérose en plaque
Étude épidémiologique dans la région de Constantine

Le résumé :

La sclérose en plaques (SEP), maladie démyélinisante chronique inflammatoire et dégénérative du système nerveux central, est la principale cause de handicap non traumatique chez les jeunes adultes.

L'Algérie était située dans des zones à risque faible à moyen, mais peu d'études épidémiologiques ont été effectuées dans notre pays.

L'objectif de nos travaux est d'effectuer une étude épidémiologie sur la sclérose en plaque au niveau service de neurologie de l'hôpital CHU de Constantine.

Notre étude rétrospective, réalisé au Service de Neurologie, porté sur 113 patients (47 hommes et 66 femmes) atteints de sclérose en plaques de différentes régions de l'est de l'Algérie, diagnostiqués et traités au niveau de l'Hôpital CHU de Constantine , enregistré de 2015 à 2019.

Dans Notre étude, les paramètres épidémiologiques montrent une prédominance féminines, soit 58% des cas avec un sexe ratio de 1,40 et un pic dans la tranche d'âge (20 – 40 ans), soit 61,06 % des cas. Les déficits moteurs est l'un des signes fonctionnels les plus courants.

La sclérose en plaques est la principale cause de handicap moteur acquis chez les jeunes adultes.

Mots clés : Sclérose en plaque, Système nerveux central, Algérie, Epidémiologie,**Jury d'évaluation :**

| | |
|--|---|
| Président de jury : BAH I Ahlem | MCA Université Frère Mentouri –Constantine 1 |
| Promoteur : EL OUAR Ibtissem | MCA Université Frère Mentouri –Constantine 1 |
| Co- promoteur : BENHAADA Samia | MCA Université Salah boubnider –Constantine 3 |
| Examineur : LATRECHE Asma | MCB Université Frère Mentouri –Constantine 1 |

Date de soutenance : 05/10 /2020