



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

Etude Sociodémographique, Clinique et Paraclinique de la Sclérose En Plaques

Présenté et soutenu par : MECHIRAH Bahia
MESSELA Meriem

Le : 08 juillet 2021

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : AKLIL Badiaa

grade : Maitre de conférences Classe B

Rapporteur : MESSAOUDI Sabar

grade : Maitre de conférences Classe B

Examinatrice : ARIBI Boutheyna

grade : Maitre de conférences Classe B

*Année universitaire
2020-2021*



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine 1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

Etude Sociodémographique, Clinique et Paraclinique de la Sclérose En Plaques

Présenté et soutenu par : MECHIRAH Bahia
MESSELA Meriem

Le : 08 juillet 2021

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : AKLIL Badiaa

grade : Maitre de conférences Classe B

Rapporteur : MESSAOUDI Sabar

grade : Maitre de conférences Classe B

Examinatrice : ARIBI Boutheyna

grade : Maitre de conférences Classe B

*Année universitaire
2020-2021*

Dédicace

A mes parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, nila profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant mon chemin.

A mes frères

*Je dédie ce travail à mes frères **ABDE SALAM & ABDE RAHMAN** Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour Vous êtes ma force et mon courage dans la vie.*

*Merci également à toutes les personnes qui ont contribué, de prêt ou de loin à ce travail. Spécialement à **monsieur BOUTOUMOU.S** je tiens à exprimer ma **profonde reconnaissance et gratitude pour votre soutien et encouragement.***

***A la mémoire de mes grands-parents paternelle et maternelle** Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son vaste paradis.*



MECHIRAH Bahia

Dédicace

Avec l'aide du Dieu, Le Tout-Puissant, je pu achever ce modeste travail que je dédie :

À ma chère mère REDJAH Zoubeida :

Autant de phrases et d'expression ne sauraient exprimer ma gratitude. Tes conseils, ta patience sans fin, ton encouragement, tes sacrifices. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté

À mon cher père MESSELA Sebti

A l'homme que je dois ma réussite, mon bonheur, et tout le respect, rien au monde ne vaut les efforts fournis pour mon éducation et mon bien-être. Ce travail est le fruit de tos sacrifices consentis pour ma réussite. Merci pour tout papa.

À la mémoire de mes grands-parents paternels et maternels

Puisse dieu les accueillir dans son vaste paradis

Fatima , Aicha(M), Aicha(R), Amor , Mohamed El Saleh.

À Mon frère : Zaki

À Ma meilleure amie : BOUGHERARA Ines

À Toutes la famille MESSALA & REDJAH

À Mes tantes : Akila, Djahida, Hayet, Badia, Fatima el zohra, Warda.

À Mes oncles : Ramdane, Nourdine, Abelkader, Mohamed El Cherif, Ahmed, Lahcen, Mohamed el said et leurs femmes.

À Mes cousines : Wafa, Rayen, Racha, Malek, Yousra et Lina

À Mes cousins : Aissam, Karim, Abdeldjalil, Islem et Yanis.

À : Mr BOULEKZAZ Sebti & Mme MECHATI Chahinez

*Je dédie ce travail à mon encadreur **Dr MESSAOUDI Sabar** de m'avoir dirigé pour faire cette thèse de fin d'études et m'avoir fait bénéficier de son expérience et de ses précieux conseils.*



MESSELA Meriem

Remerciements

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

*A Notre Encadreur de thèse **Dr MESSAOUDI Sabar***

Nous vous adressons le grand remerciement d'abord de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, pour vos aides tout le long de ce mémoire... pour votre disponibilité, votre patience et vos remarques avisées et vos conseils. MERCI infiniment

*A Notre Présidente de Thèse **Dr AKLIL Badiaa***

On vous remercie de nous faire l'honneur d'accepter de juger ce travail. Pour toutes les connaissances que vous avez partagées et pour votre disponibilité, on tenait à vous témoigner toute notre gratitude.

*A Notre Examinatrice de thèse **Dr ARIBI Boutheyra***

On vous remercie de nous avoir fait l'honneur d'examiner de ce travail, pour votre disponibilité, Nous vous exprimons notre profonde gratitude.

*Au **Professeur FEKRAOUI** Médecin chef de service
de neurologie du CHU de Constantine*

*A **Dr SERRADJ** Maitre Assistante*

au sein du service de Neurologie CHU de Constantine

Nous voudrions vous exprimer nos sincère remerciement de nous avoir permis de faire le stage pratique de notre thèse de mémoire Master 2 en Immunologie au niveau du service de neurologie du CHU de Constantine, pour votre disponibilité, de nous avoir fournir les informations utiles dans notre travail. Nous vous exprimons notre profonde gratitude.

*A **Monsieur BOUDERSSA Nabil** Ingénieur du Laboratoire de Biochimie*

*Au **Doyen de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie,***

*A **Mr MADACI** Chef du département de la biologie animale
et toute l'équipe du département.*

On espère que notre travail a été à la hauteur de vos attentes.

Veillez agréer mesdames et messieurs dans ce travail, l'expression de notre haute considération et notre profond respect.

Dédicaces	
Remerciements	
Sommaire	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	01
Partie Bibliographique	
Chapitre I : Physiologie du Système Nerveux Central.....	03
I.1. Le Système Nerveux Central (SNC).....	03
I.1.1. Définition du Système Nerveux (SN).....	03
I.1.2. Anatomie du Système Nerveux Central.....	04
I.1.2.1. Encéphale.....	05
a. Cerveau.....	05
b. Tronc cérébral.....	06
c. Cervelet.....	06
d. Liquide Céphalo-Rachidien (LCR).....	07
e. Les méninges.....	07
I.1.2.2. Moelle épinière.....	08
I.1.3. Physiologie du Système Nerveux Central.....	08
I.1.3.1. Structure et fonction d'un neurone.....	08
I.1.3.2. Rôle de la myéline.....	09
I.1.3.3. Cellules gliales.....	10
I.1.4. Barrière Hémato-Encéphalique (BHE).....	12
I.2. Le Système Immunitaire (SI).....	13
Chapitre II : La Maladie de la Sclérose En Plaques.....	14
II.1. Généralités sur la Sclérose en Plaques (SEP).....	14

II.1.1. Définition de la sclérose en plaque.....	14
II.1.2. Histoire de la maladie.....	14
II.1.3. Epidémiologie dans le monde et en Algérie.....	15
II.1.3.1. La SEP dans le monde.....	15
II.1.3.2. La SEP en Algérie.....	16
II.1.4. Etiologies.....	17
II.1.4.1. Facteurs génétiques.....	17
II.1.4.1.1. Système HLA.....	18
II.1.4.1.2. Régions non HLA.....	19
II.1.4.2. Facteurs infectieux.....	19
II.1.4.2.1. Hypothèse du mimétisme moléculaire.....	19
II.1.4.2.2. Hypothèse rétrovirale.....	19
II.1.4.3. Facteurs environnementaux.....	20
II.1.4.3.1. Vitamine D et système immunitaire.....	20
II.1.4.3.2. Le tabac.....	22
II.1.4.3.3. Le stress.....	23
II.1.4.3.4. Surpoids et obésité.....	23
II.1.4.3.5. Les vaccins.....	23
a. Vaccin contre l'hépatite B.....	23
b. Vaccin contre le Human papillomavirus HPV: Gardasil.....	24
II.2. Physiopathologie.....	25
II.2.1. Immunopathologie de la SEP.....	25
II.2.1.1. Activation des cellules en périphérie.....	26
II.2.1.2. Rupture et passage de la BHE.....	28
II.2.1.3. Réactivation des cellules immunitaires.....	29
II.2.1.4. La remyélinisation spontanée.....	35
II.2.2. Formes cliniques.....	35
II.2.3. Symptômes.....	38
II.2.4. Effets de la grossesse sur la maladie.....	40
II.2.5. Handicap.....	41
II.2.5.1. Mesure de la progression de la maladie.....	41

II.2.5.2. Progression de l'handicap.....	42
II.2.6. Diagnostic.....	42
II.2.6.1. Critères cliniques.....	42
II.2.6.2. L'imagerie par résonance magnétique (IRM).....	43
II.2.6.3. Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR).....	44
II.2.6.4. Diagnostic différentiel.....	45
Chapitre 3 : Traitements de la Sclérose En Plaques.....	46
III.1. Stratégies thérapeutiques.....	46
III.1.1. Traitements actuels.....	46
III.1.1.1. Traitements des poussées.....	46
III.1.1.1.1. La corticothérapie.....	46
III.1.1.1.2. Plasmaphérèse.....	46
III.1.1.2. Traitements de fond.....	47
III.1.1.2.1. Les traitements de première ligne.....	47
a. Interférons-bêta.....	47
b. Acétate de glatiramère (Copaxone®).....	48
c. Teriflunomide (Aubagio®).....	48
d. Diméthyle fumarate/BG 12 (Tecfidera®).....	49
III.1.1.2.2. Les traitements de deuxième ligne.....	49
a. Natalizumab (Tysabri).....	49
b. Fingolimod "FGD" (Gilenya®).....	50
c. Alemtuzumab (Lemtrada®).....	50
III.1.1.2.3. Les traitements de troisième ligne.....	50
a. Mitoxantrone (Elsep).....	50
III.1.2. Nouvelles perspectives et traitements à venir.....	52
III.1.2.1. Stratégie immunomodulatrice /immunosuppressive.....	52
a. Ocrélizumab (Ocrevus®).....	52
b. Cladribine (Mavenclad®).....	52
c. Siponimod (BAF312).....	52
d. Simvastatine.....	52
e. Diroximel fumarate.....	53
III.1.2.2. Stratégie de remyélinisation et de neuroprotection.....	53

III.1.2.2.1. Stratégie de remyélinisation.....	53
a. Remyélinisation endogène.....	53
b. Remyélinisation exogène.....	54
III.1.2.2.2. Neuroprotection.....	55
a. Amiloride, Ibudilast, Riluzole.....	55
b. Fumarate de quétiapine.....	55
III.2. Prise en charge pluridisciplinaire de la maladie.....	55
III.2.1. Education thérapeutique (ETP).....	55
III.2.2. Rééducation et activité physique adaptée.....	56
III.2.2.1. Rééducation.....	56
III.2.2.2. Activité physique.....	56
III.2.3. Les conseils hygiéno-diététiques.....	56
Partie Pratique	
I. Patients et méthodes.....	58
I.1. Objectif.....	58
I.2. Patients.....	58
I.2.1. Critères d'inclusion.....	58
I.2.2. Critères d'exclusion.....	58
I.3 Méthode.....	59
I.3.1. Analyse des données.....	59
I.3.2. Etude des variables.....	59
1. Paramètres sociodémographique.....	59
2. Paramètres Para-clinique.....	59
3. Paramètres clinique.....	59
II. Résultats et discussion.....	60
1. Paramètres sociodémographiques.....	60
1.1. L'année.....	60

1.2 Sexe.....	60
1.3 Age.....	62
1.4. Région.....	63
1.5. Mariage Consanguin.....	63
1.6. Antécédents personnels.....	64
1.7. Antécédents familiaux.....	66
1.8. Tabagisme.....	67
1.9. Profession.....	68
2. Paramètres Para-cliniques.....	69
2.1. Motif de consultation.....	69
2.2. Apparition des symptômes.....	70
3. Paramètres Cliniques.....	71
3.1. Durée d'hospitalisation.....	71
3.2. Patients sous traitements ou non.....	72
3.3. EDSS.....	72
Conclusion et perspectives.....	74
Références bibliographiques.....	76
Annexes.....	90
Résumé	
Abstract	
ملخص	

Ac	Anticorps
Ag	Antigène
AMM	Autorisation de la Mise sur le Marché
APC	Antigen Presenting Cells
ATU	Autorisation Temporaire d'utilisation
BCR	B Cell Receptor
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BHE	Barière Hémato-Encephalique
CMH/MHC	Complexe Majeur d'histocompatibilité / Major Histocompatibility Complex
Cp	Comprimés
CPA	Cellules Présentatrice d'antigène
CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
CSN	Cellule Souche Neurale
DC	Dendritic Cell
EAE	Encéphalomyélite Auto-Immune Expérimentale
EBV	Epstein-Barr Virus
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ETP	Education Thérapeutique
FGF-2	Fibroblast Growth Factor
HERV	Human Endogenous Retrovirus
HHV 6	Human Herpes Virus 6
HLA	Human Leucocyte Antigen
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPV	Human Papillomavirus
HTA	Hypertension Artérielle
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
IFN	Intérféron
IFN b-1a	Interféron Béta 1a
IFN b-1b	Interféron Béta 1b
IgG	Immunoglobulines de Type G
IL 10	Interleukine 10
IL 17	Interleukine 17
IL 2	Interleukine 2

IL 23	Interleukine 23
IL 6	Interleukine 6
IL 7	Interleukine 7
IMD	Immunomodulateur
IMS	Immunosuppresseur
iNOS	Oxyde Nitrique Synthase
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LB	Lymphocyte B
LCR	Liquid Céphalo-Rachidien
LCS	Liquid Cérébro-Spinal
LEMP	Leuco-Encéphalite Multifocale Progressive
LFA-1	Leucocyte Function Associated Antigen-1
LINGO-1	Leucine Rich Repeat and Immunoglobulin-Like Domain-Containing Protein 1
LT CD4	Lymphocyte T CD4
LT CD8	Lymphocyte T CD8
LTreg	Lymphocyte T Régulateur
MMP	Métalloprotéases Matricielles
MS	Multiple Sclerosis
MSRV-Env	Multiple Sclerosis Retrovirus Envelope Protein
NK	Natural Killer
NO	Oxyde Nitrique
NORB	Névrite Optique Rétrobulbaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAMPs	Pathogen Associated Molecular Patterns
PBM	Protéine Basique de la Myéline
Perf-IV	Perfusion Intraveineuse
PRR	Patterns Recognition Receptors
PSA-NCAM	Polysialic Acid Neural Cell Adhesion Molecule
RANTES	Regulated Upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted
S1PR	Sphingosine -1-Phosphate
SB	Substance Blanche
SCI	Syndrome Clinique Isolé
SEP	Sclérose en Plaques

SEP-PP	Sclérose en Plaques Primaire Progressive
SEP-RR	Sclérose en Plaques Récurrente-Rémittente
SEP-SP	Sclérose en Plaques Secondairement Progressive
SI	Système Immunitaire
SN	Système Nerveux
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
SRI	Syndrome Radiologiquement Isolé
TCR	T Cell Receptor
Th 1	Lymphocyte T Auxiliaire (Th) produit l'interleukine 2
Th 17	Lymphocyte T Auxiliaire (Th) produit l'interleukine 17
Th 2	Lymphocyte T Auxiliaire (Th) produit de l'interleukine 4
TLR 4	Toll Like Receptor 4
TNF	Tumor Necrosis Factors
TNF	Tumor Necrosis Factors
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VDR	Vitamin D Receptor
VLA-4	Very Late Activation Antigen-4
ZSV	Zone Sous-Ventriculaire

Figure 01 : Le système nerveux.....	04
Figure 02 : Les composants du système nerveux central.....	05
Figure 03 : Coupe axiale du cerveau.....	06
Figure 04 : Schéma d'un neurone.....	09
Figure 05 : Développement et différenciation de la cellule de Schwann sous le contrôle de facteurs de transcription.....	10
Figure 06 : Les différents types de cellules gliales.....	11
Figure 07 : La myélinisation d'axones par les oligodendrocytes.....	12
Figure 08 : Prévalence de la SEP dans le monde en 2012.....	15
Figure 09 : Cartographie génétique du système HLA.....	18
Figure 10 : Relation entre la latitude, l'exposition aux rayons UVB et la prévalence régionale de la SEP pour 100000 habitants parmi les agriculteurs français.....	21
Figure 11 : Actions de la Vitamine D sur le système immunitaire.....	22
Figure 12 : Physiopathologie de la SEP.....	25
Figure 13 : La pathogénèse de la SEP.....	26
Figure 14 : Mécanismes d'activation des cellules auto-réactives.....	27
Figure 15 : Les voies de différenciation des lymphocytes T.....	27
Figure 16 : Activation des cellules immunitaires en périphérie.....	28
Figure 17 : Passage des lymphocytes activés à travers la BHE.....	29
Figure 18 : Activation des lymphocytes T.....	29
Figure 19 : Mécanismes sous-jacents aux modifications synaptiques dans la SEP.....	30
Figure 20 : Différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes T helper....	32
Figure 21 : Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la sclérose en plaques.....	33
Figure 22 : Rôle des lymphocytes T régulateurs dans l'EAE.....	34
Figure 23 : Mécanismes de compensation des lésions axonales.....	35
Figure 24 : Différentes formes évolutives de sclérose en plaques.....	36
Figure 25 : Taux annualisé de poussées pour chaque trimestre dans l'année avant la grossesse, pendant la grossesse, et dans les deux années suivant l'accouchement.....	40
Figure 26 : Echelle EDSS : échelle de cotation du handicap (EDSS).....	41

Figure 27 : Evolution de la sclérose en plaques.....	42
Figure 28 : IRM cérébrale en T2 (a) et T1-gadolinium (b).....	43
Figure 29 : IRM médullaire en séquence pondérée T2 (C) et T1 gadolinium (D).....	44
Figure 30 : Représentation des bandes oligoclonales d'IgG au cours de la sclérose en plaques (type 2).....	44
Figure 31 : Structure chimique des interférons bêta.....	47
Figure 32 : Mécanismes d'action de l'interféron bêta.....	48
Figure 33 : Mode d'action du natalizumab dans la SEP.....	49
Figure 34 : Répartition des patients selon les années.....	60
Figure 35 : Pourcentage des patients selon le sexe.....	61
Figure 36 : Répartition des patients selon l'âge.....	62
Figure 37 : Répartition des patients selon l'origine géographique (Wilayas).....	63
Figure 38 : Pourcentage des patients issus/non d'un mariage consanguin.....	63
Figure 39 : Répartition des patients selon leurs antécédents personnels.....	64
Figure 40 : Répartition des patients selon leurs antécédents familiaux.....	66
Figure 41 : Pourcentage des patients fumeurs/Non du tabac.....	67
Figure 42 : Répartition des patients selon leurs professions.....	68
Figure 43 : Répartition des patients selon le motif de consultation au CHUC.....	69
Figure 44 : Répartition des patients selon la date d'apparition des symptômes.....	70
Figure 45 : Pourcentage des patients selon la durée d'hospitalisation.....	71
Figure 46 : Pourcentage des patients sous traitements de SEP/Non.....	72
Figure 47 : Répartition des patients selon l'EDSS.....	72

Tableau 01 : Prévalence de la maladie en fonction du lien avec un parent atteint de SEP.....	17
Tableau 02 : Fréquence des diverses manifestations cliniques.....	39
Tableau 03 : Récapitulatif des traitements de fond actuellement disponibles dans la prise en charge de la SEP.....	51

Introduction

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire dégénérative chronique du système nerveux central. Elle est la plus fréquente des pathologies inflammatoires et démyélinisantes du système nerveux central. Cette atteinte inflammatoire qui a pour conséquence la destruction de la myéline, gaine protectrice des fibres nerveuses, en formant des plaques de sclérose au niveau de la substance blanche du cerveau et de la moelle épinière (Kremer *et al.*, 2010). Les symptômes varient d'un individu à l'autre, en fonction de la localisation des plaques dans le SNC, mais aussi en fonction de la forme évolutive de la maladie (Sefraoui, 2019).

Elle existe sous différentes formes cliniques, mais elle évolue généralement par épisodes de poussées-rémissions conduisant à un handicap, devenant progressivement permanent avec perte de l'autonomie (Bedrane *et al.*, 2019).

La SEP représente la première cause de handicap moteur acquis chez l'adulte. La prévalence de la maladie dans la population générale est variable en fonction des régions du monde étudiées. De plus, plusieurs études à travers le monde suggèrent que, durant les 50 dernières années, l'incidence de la maladie a augmenté, et que cette augmentation est plus rapide chez les femmes que chez les hommes (Fayemendy *et al.*, 2018).

Bien que les mécanismes du déclenchement de la pathologie ne soient pas bien élucidés, la recherche permet de comprendre de mieux en mieux les secrets de cette maladie ainsi que développer de nouveaux traitements (Calicis, 2006).

Aucun signe clinique ni para-clinique n'est spécifique de la SEP et il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de la SEP. Néanmoins, l'étude du liquide céphalorachidien (LCR) ainsi que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ont révolutionné l'approche de la maladie. Ces deux techniques concourent grandement au diagnostic sans être jamais spécifiques de la SEP (David et Boinet, 2020).

Les connaissances actuelles sur la sclérose en plaques sont encore loin d'être complètes, aucun traitement curatif n'est encore disponible pour cette pathologie. Mais de très nombreux progrès en termes de compréhension de la maladie et de stratégies thérapeutiques ont été faits ces dernières années (Vukusic, 2012).

Ce manuscrit est divisé en deux grandes parties. La première partie, est bibliographique qui a été consacrée à la présentation de la physiologie de système nerveux central, généralité de la pathologie : nous évoquerons successivement l'épidémiologie, les étiologies, la SEP dans le monde et en Algérie, la physiopathologie, la clinique, le diagnostic de la SEP, traitement et prise en charge de la maladie. La deuxième partie est la pratique qui sera consacrée à notre étude épidémiologique au niveau du service de neurologie du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC).

Le but de ce travail est d'illustrer la prise en charge variée des patients atteints de la SEP en stade évolué.

Notre étude épidémiologique, est rétrospective qui a été réalisée au sein du service de Neurologie, portée sur 113 patients atteints de SEP venant de différentes régions de l'est Algérien, diagnostiqués et traités au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC).

Afin de déterminer les méthodes adopter pour le diagnostic et le processus des traitements, Le présent mémoire est structuré de la manière suivante :

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

Partie Bibliographique

Chapitre I
Physiologie du Système
Nerveux Central

I.1. Le Système Nerveux Central (SNC)

I.1.1. Définition du Système Nerveux (SN)

Le système nerveux est un acteur important dans les événements de communication et de régulation des signaux de l'organisme. Le SN fait appel à des signaux électriques rapides et spécifiques qui entraînent dans la majorité des cas, des réponses immédiates via les effecteurs glandulaires ou musculaires (Wauth et Grant, 2015).

Le SN fonctionne généralement en trois temps :

- Premièrement, il recueille les fluctuations de l'information sensorielle de l'organisme, engendrées par des modifications corporelles internes et externes, acheminées par l'intermédiaire de millions de récepteurs sensoriels qui sont retrouvés à l'intérieur du système nerveux périphérique.
- Deuxièmement, il intègre ces messages au niveau du système nerveux central afin de déterminer les changements à apporter.
- Troisièmement, il fournit une réponse motrice pour activer les différents effecteurs (muscles ou glandes) et restaurer l'homéostasie (Léonard et Amar, 2002).
 - **Du point de vue anatomique** : le système nerveux (SN) est divisé en deux composantes principales.
 - Le système nerveux central (SNC); (en rouge sur la **Figure 01**), qui comprend l'encéphale et la moelle épinière.
 - Le système nerveux périphérique (SNP); (en bleu sur la **Figure 01**), qui est situé à l'extérieur de la cavité crânienne et du canal rachidien. Il est constitué des nerfs issus de ces premières structures (Jouaud, 2016).
 - **Histologiquement** : la myélinisation de fibres nerveuses s'effectue par les cellules de Schwann dans le SNP et par les oligodendrocytes dans le SNC. Sur le plan fonctionnel, le SNP présente une étonnante capacité de régénération axonale, la repousse étant réprimée dans le SNC (Riche, 2006).

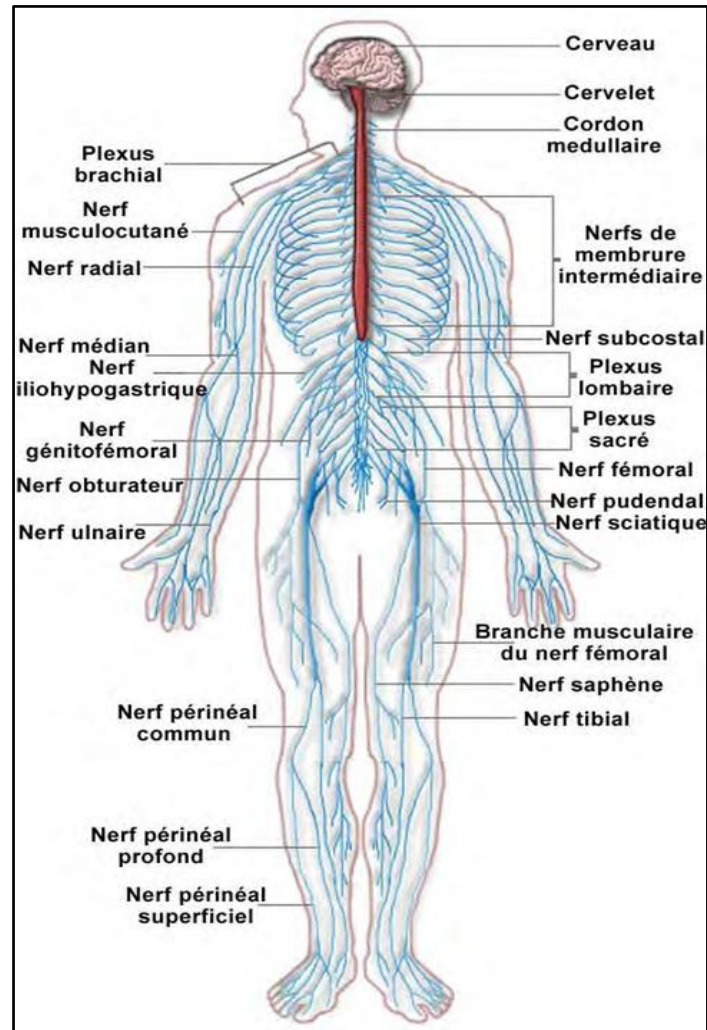


Figure 01 : Le système nerveux : le système nerveux périphérique (en bleu) et le système nerveux central est constitué du cerveau et du cervelet (en rose) et de la moelle épinière (en rouge) (Hervé, 2010).

I.1.2. Anatomie du Système Nerveux Central (SNC)

Le SNC est un ensemble extrêmement complexe qui comprend l'encéphale et la moelle épinière. Il assure l'élaboration, l'intégration et la coordination des signaux nerveux il est donc bien protégé : l'encéphale est fermé dans le crane, et la moelle épinière est entourée par les vertèbres (Gahéry, 2021) (**Figure 02**).

En coupe histologique le SNC a la particularité de présenter deux type de tissus appelé **substance** (ou matière) **grise (SG)** et **substance blanche (SB)**. La substance grise est très vascularisée. Elle comporte sensuellement les corps cellulaires, les dendrites et des neurones. Alors que la substance blanche est moins vascularisée et comporte plutôt des faisceaux d'axones myélinisés et des oligodendrocytes (Jaouën,2017).

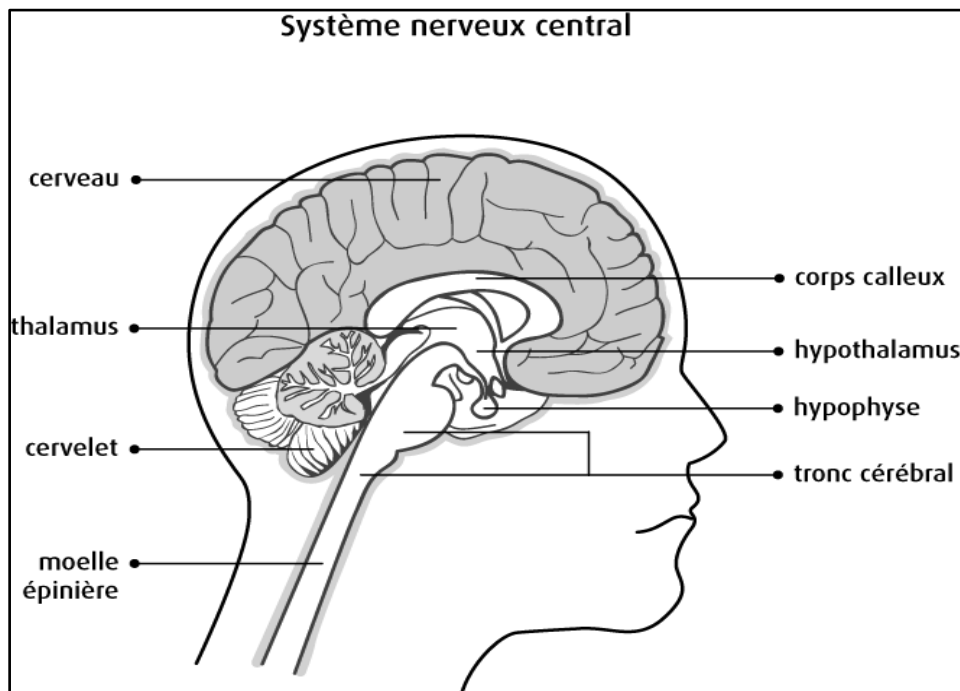


Figure 02 : Les composants du système nerveux central (Claude et Pfrieger, 2003).

I.1.2.1 Encéphale

Il centralise et traite les signaux recueillis par les capteurs biologiques de l'environnement, il pilote l'ensemble des actions volontaires et certaines involontaires du corps. Chez l'humain, il est de plus le siège de la pensée créative. Il comprend trois parties : le cerveau (télencéphale et diencéphale), le tronc cérébral et le cervelet (Gahéry, 2021).

a. Cerveau

- **Télencéphale** : est partagé en deux hémisphères symétriques droit et gauche par la fissure longitudinale et unis sur le corps calleux constitué des faisceaux d'axones inter-hémisphériques. Sa surface est irrégulière, creusée par des sillons profonds et constants qui délimitent des circonvolutions appelées aussi gyri. La couche périphérique du cerveau, appelée cortex cérébral est constituée principalement de faisceaux d'axones myélinisés qui donnent à la structure l'aspect de SB. Le cortex est le siège de la perception, et de la coordination des mouvements volontaires (Kerloch, 2018).
- **Diencéphale** : comporte l'épi-thalamus, le thalamus et l'hypothalamus :
 - L'épi-thalamus intervient dans le contrôle des fonctions végétatives comme le sommeil. Le thalamus est la structure charnière du cerveau qui unit le télencéphale et

le tronc cérébral. Pratiquement toutes les fibres nerveuses ascendantes (sensitives) passent par le thalamus qui fait office de centre de relais et de tige de l'information nerveuse (Math *et al.*, 2008).

- L'hypothalamus est impliqué dans la régulation du **système nerveux végétatif** de la faim et de certaines émotions (Jaouën, 2017) (**Figure 03**).

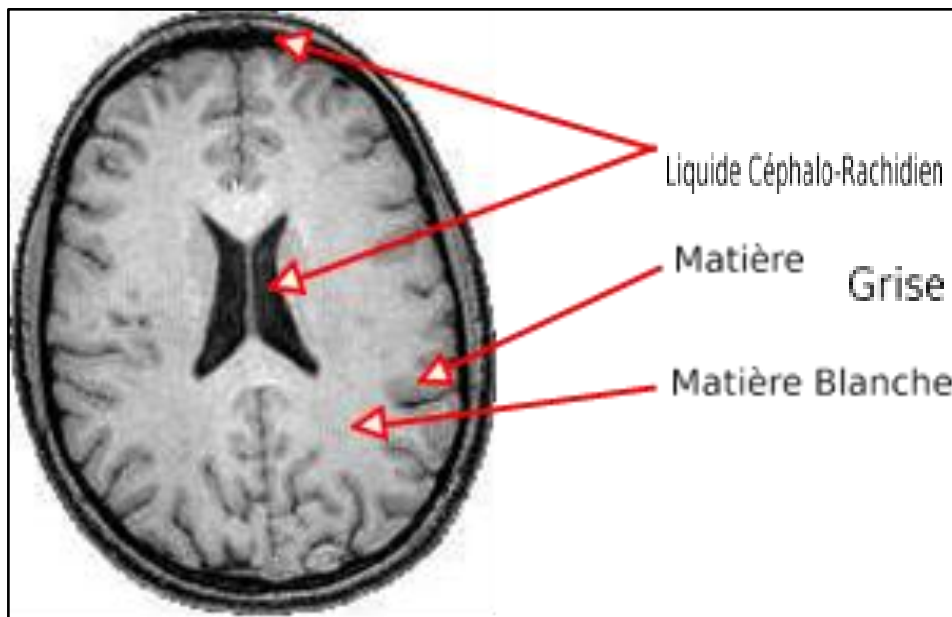


Figure 03 : Coupe axiale du cerveau (Jaouën, 2017).

b. Tronc cérébral

Situé sous le diencéphale à la verticale, le tronc cérébral se décompose en trois parties : le mésencéphale, le pont (ou le métencéphale avec le cervelet) et le myélocéphale ou bulbe rachidien. C'est le centre de passage des voies motrices et sensibles entre la moelle épinière, le cervelet et le télencéphale via le thalamus. C'est aussi le lieu d'origine de 10 à 12 paires de nerfs crâniens, il est donc impliqué dans la motricité et la sensibilité de la tête, la déglutition l'audition et la vision. Le tronc cérébral est aussi impliqué dans le contrôle de l'équilibre (mésencéphale) et il est responsable de la déglutition de la respiration et le rythme cardiaque (myélocéphale) (Laplanche, 2012).

c. Cervelet

Enfin le cervelet situé en dessous du cerveau à l'arrière du tronc cérébral, est essentiel dans le contrôle moteur. S'il n'est pas à l'origine des mouvements volontaires il constitue à la coordination la synchronisation et la précision reliées au tronc cérébrales par le pont avec lequel il constitue le métencéphale (Jaouën, 2017).

d. Liquide Céphalo-Rachidien (LCR)

L'espace sub-arachnoïdienne cérébrale et spinale, ainsi que les ventricules cérébraux et le canal central de la moelle spinale contiennent le liquide cérébro-spinal (LCS) ou anciennement appelé (LCR). C'est un liquide incolore, transparent secrété essentiellement par les plexus choroïde au niveau des ventricules qui s'écoule de son lieu de production vers l'espace sub-arachnoïdien ou il est diffusé dans l'ensemble du SNC jusqu'à l'extrémité e la moelle épinière. Sa circulation (5cm/sec) est activée par le mouvement respiratoire, les battements de cils des épendymocytes et la différence de pression entre circulation artérielle et veineuse (Louveau *et al.*,2015). Il est résorbé par voie lymphatique et veineuse au niveau des granulations arachnoïdiennes. Outre son action antigravitaire, le LCR protège le SNC des chocs contre les parois osseuses pendant les mouvements de la tête et des à-coups provoqués par les battements cardiaque. Il assure également le transport des éléments nutritifs des neurones et l'élimination de leurs déchets métaboliques liés à l'activité neuronale (Benchouche,*et al.*,2019).

e. Les méninges

Outre la protection osseuse, le télencéphale et la moelle épinière sont inclus dans les méninges composées de trois membranes successives : dure mère, arachnoïde et pie mère depuis la périphérie vers le parenchyme (Sakka et Chazal, 2005).

- **La dure mère** : en contacte directe avec le crâne et les vertèbres, et une membrane fibreuse et résistante. Autour de l'encéphale. Elle est constituée de deux couches externe et interne, la couche externe adhère aux parois crâniennes, alors que la couche interne est adjacente à l'arachnoïde cloisonne la cavité crânienne avec ses prolongements. Les deux couches forment un espace interstitiel virtuel qui contient les sinus veineux. La dure mère spinale ne comporte qu'une seule feuille qui enveloppe la moelle et les racines des nerfs spinaux. Elle est séparée de la paroi du canal vertébrale par l'espace épidual (ou péri-dural) qui contient de la graisse, des artères, des veines, des vaisseaux lymphatiques et les fibres qui la fixent au canal vertébral (Cantin, *et al.*, 2014).
- **L'arachnoïde** : est la membrane intermédiaire des méninges, c'est une membrane conjonctive avasculaire qui enveloppe le cerveau, le cervelet et la moelle épinière. Elle est séparée à la dure-mère par l'espace sub-durale et de la pie-mère par l'espace sub-arachnoïdienne (Rannouet *et al.*,2004).

- **La pie-mère :** fine et transparente est intimement appliquée contre la surface du parenchyme dont elle épouse la forme. Très vascularisée, elle est composée d'un feuillet interne qui adhère à la surface du parenchyme et des vaisseaux dont les capillaires qu'elle accompagne sur tout leur parcours. Le feuillet externe est le miroir de l'arachnoïde et se prolonge avec les trabécules arachnoïdiennes (Jaouën, 2017).

I.1.2.2. Moelle épinière :

Le tronc cérébral se prolonge par la moelle épinière qui peut être vue comme une extension du système nerveux centrale le long de l'axe du corps. C'est donc le passage des principales voies motrices et sensitives. Elle assure la conduction de l'information entre le cerveau et le système nerveux périphérique qui depuis la moelle épinière dessert l'ensemble du corps via les nerfs. Dotée d'un canal central qui prolonge le quatrième ventricule, elle présente une organisation inverse de celle du télencéphale : la SG central est entourée de SB périphérique. Le tissu myélinisé est superficiel, accessible pour l'imagerie optique, la moelle épinière est donc idéale pour l'étude de la myéline. Sur coupe transversale, la SG a la forme d'un H avec deux colonnes antérieures et deux postérieures. A l'extrémité de ces colonnes se trouvent les antérieures racines des nerfs spinaux qui convergent au niveau de ganglions dorsaux (Vallat et Mathis, 2017).

I.1.3. Physiologie du Système Nerveux Central (SNC)

I.1.3.1. Structure et fonction d'un neurone

Le neurone est l'unité morphologique et fonctionnelle du SN. Précisément décrit par Ramon y Cajal récompensé par le prix Nobel en 1906. Il est constitué d'un corps ou soma qui contient le noyau cellulaire et les organelles, de dendrites qui reçoivent l'information provenant de neurones voisins et d'un axone qui conduit activement cette information à destination d'autres neurones. Les dendrites forment à destination d'autres neurones. Les dendrites forment un réseau qui véhicule l'influx vers le soma. L'axone est unique et il conduit l'influx depuis le soma vers d'autre neurone ou vers des cellules effectrices. À l'extrémité de l'axone l'information est transmise grâce à une synapse électrochimique (López-Muñoz *et al.*, 2006).

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

La réception, le traitement et la transmission des signaux nerveux par les neurones se font par voie électrique et chimique. Les impulsions électriques (ondes d'activité électrique, aussi appelées potentiels d'action), transmettent des signaux d'une extrémité du neurone à l'autre (depuis les dendrites jusqu'à la terminaison axonale), Alors que la transmission d'un neurone à l'autre à travers la synapse se fait grâce à des substances messagères chimiques appelées neurotransmetteurs (Purves *et al.*, 2004) (**Figure 04**).

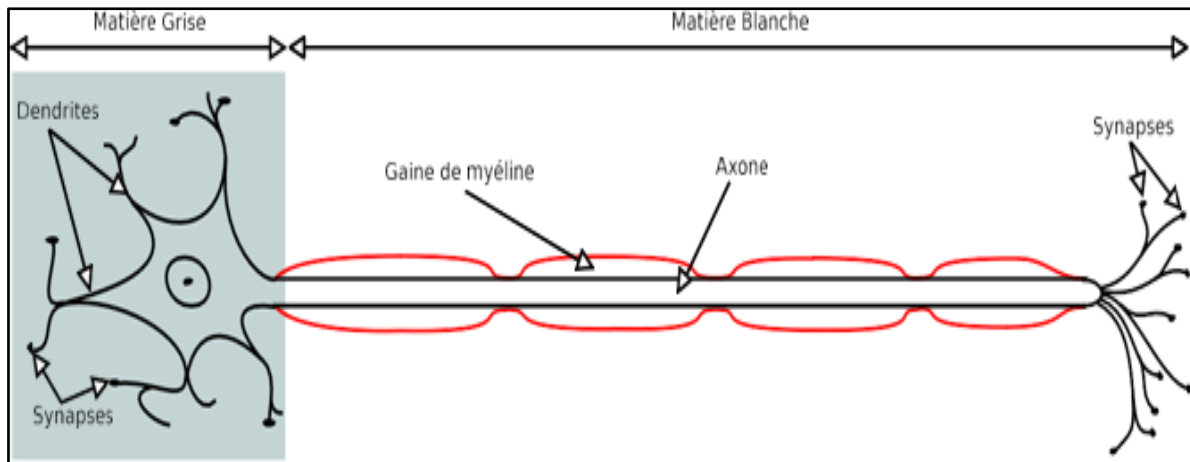


Figure 04 : Schéma d'un neurone (Hervé, 2010).

I.1.3.2. Rôle de la myéline

La plupart des axones du SNC sont entourés d'une gaine de myéline. La myéline est un isolant électrique qui améliore la transmission des flux nerveuse grâce à cette gaine, la transmission neuronale est plus rapide et plus efficace (Coulon *et al.*, 2009).

Les cellules de Schwann sont les seules cellules gliales représentées dans le SNP. Elles dérivent des crêtes neurales, migrent avec les futurs nerfs, se multiplient et se différencient grâce à certains facteurs de contrôle produits par l'axone. Leur rôle est majeur, leurs fonctions multiples, allant du guidage de la croissance axonale à la myélinisation et aux processus de dégénérescence-régénération axonale (Houtaudet *et al.*, 2009) (**Figure 05**).

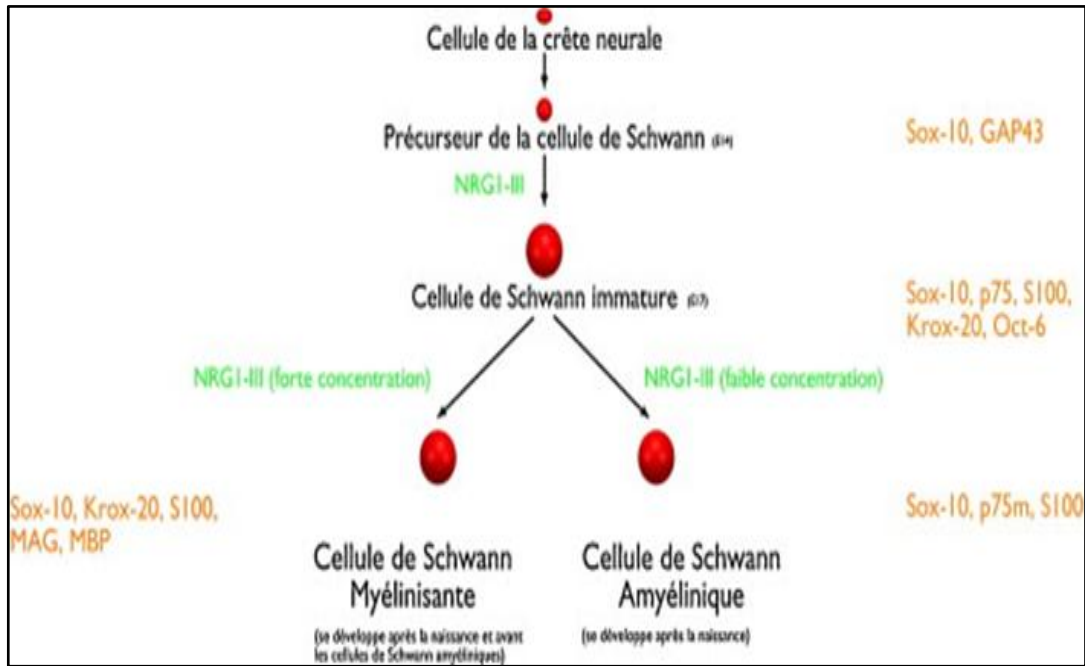


Figure 05 : Développement et différenciation de la cellule de Schwann sous le contrôle de facteurs de transcription. Selon différentes concentrations de neurégulines (Rigoard *et al.*, 2009).

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

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

Dans la SEP, la myéline présente dans le SNC est attaquée par les cellules du système immunitaire (SI) et la déstructuration de la segmentation de l'axone empêche la conduction saltatoire, ce qui ralentit la vitesse de conduction de l'influx nerveux (Brassat, 2010).

I.1.3. Cellules gliales

Les cellules gliales assurent la nutrition et le soutien des neurones et jouent un rôle dans l'établissement de nouvelles connexions. Elles occupent les espaces laissés vacants par les neurones et isolent physiquement les neurones en formant la Barrière hémato-encéphalique (BHE). Elles participent également à la défense du tissu cérébral en cas d'agression et isolent les neurones entre eux et gèrent les échanges avec le LCR (Hervé, 2010) (**Figure 06**).

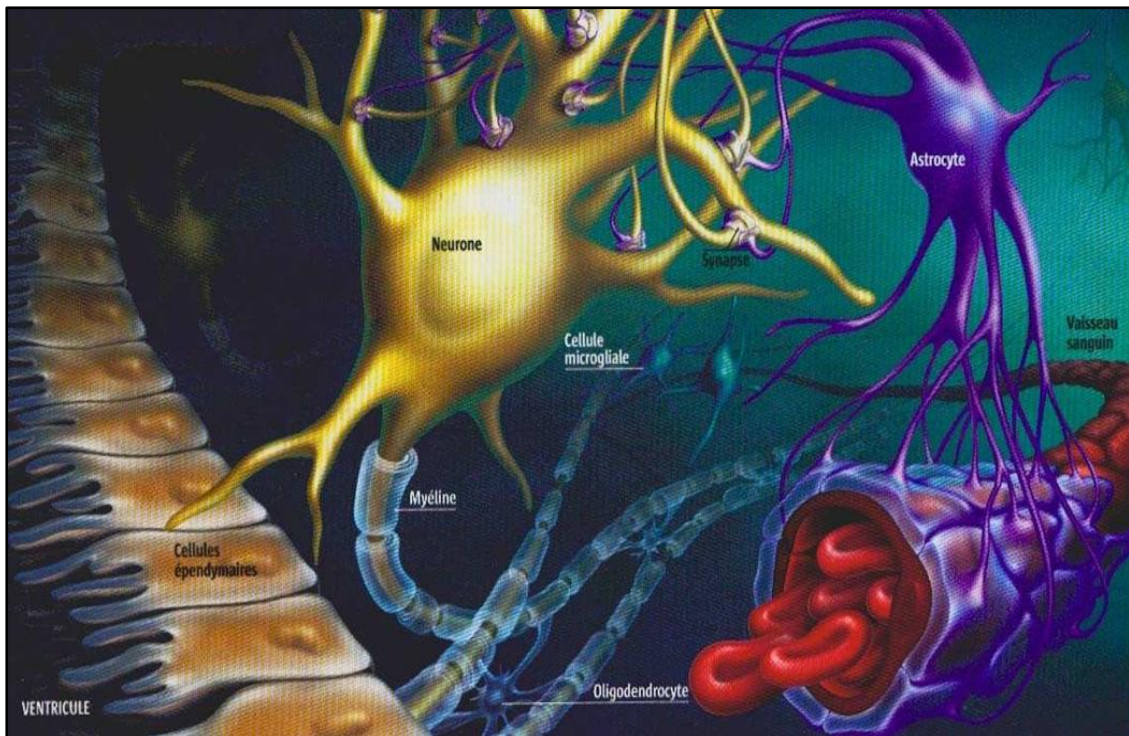


Figure 06 : Les différents types de cellules gliales (Hervé, 2010).

Il existe quatre types de cellules gliales (**Figure 06**) : les cellules micro gliales, les astrocytes, les cellules épendymaires et les oligodendrocytes ;

- **Les cellules micro gliales** : peuvent se déplacer et servent à éliminer des débris cellulaires. Elles produisent différentes molécules qui peuvent protéger l'organisme mais qui peuvent également être toxiques.
- **Les astrocytes** : captent les éléments nutritifs grâce à des pieds astrocytaires entourant les vaisseaux sanguins du cerveau. Ils fournissent ainsi l'énergie nécessaire aux cellules nerveuses. Ils servent également de support au sein du SNC et participent à la couche interne de la BHE.
- **Les cellules épendymaires** : constituent la paroi des cavités contenant le LCR et gèrent les échanges entre le LCR et le SNC.
- **Les oligodendrocytes** : servent à créer et entretenir la gaine de myéline. Les oligodendrocytes peuvent myéliniser plusieurs parties d'un même axone ou d'axones différents (**Figure 07 a. et b.**). Cette aptitude permet un gain de place considérable mais la perte d'un oligodendrocyte affecte du même coup plusieurs axones. La gaine de

myéline est formée grâce à l'enroulement compact de la membrane des prolongements des oligodendrocytes (**Figure 07**). Cette structure permet à l'axone d'améliorer sa conductivité pour l'influx nerveux (Oguievetskaia et Goutebroze, 2006).

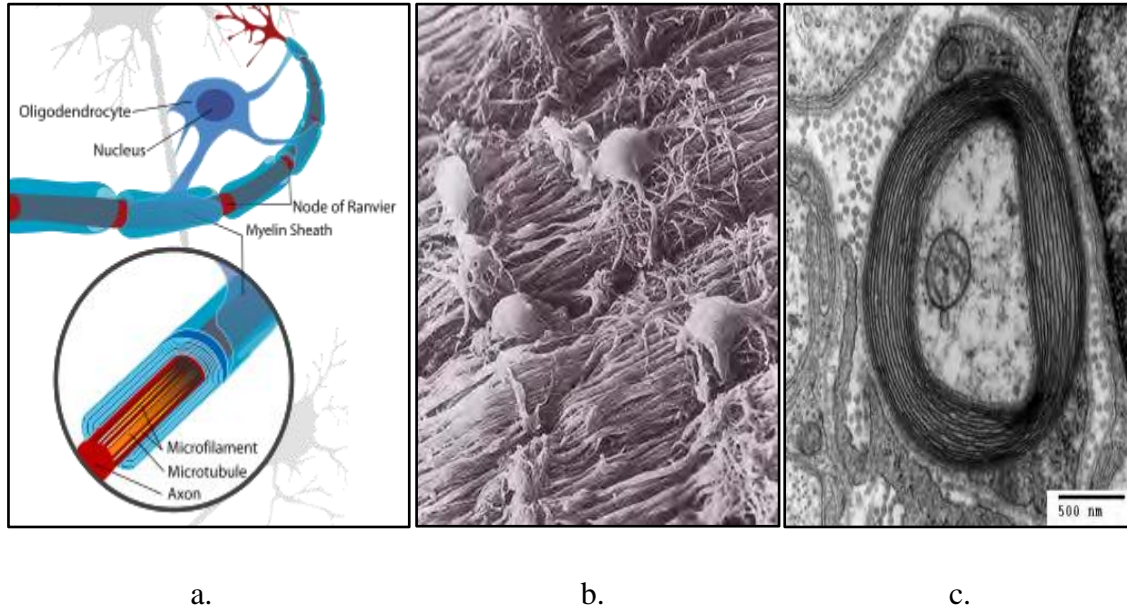


Figure 07 : La myélinisation d'axones par les oligodendrocytes : (a) un oligodendrocyte (en bleu) s'étend et entoure les axones voisins, (b) oligodendrocytes sur un réseau de fibre au microscope électronique, (c) gaine de myéline vue au microscope électronique en transmission (Hervé, 2010).

I.1.4. Barrière Hémato-Encéphalique (BHE)

Elle est constituée d'un ensemble de cellules, la BHE est présente au niveau des artérioles, des capillaires et des veinules du SNC (Bechmann, 2007; Fournier, 2017). C'est un système biologique complexe composé de trois éléments essentiels : de cellules endothéliales, de périactes (sous les lames basales) et d'astrocytes qui intervient dans son induction à la maintenance de ses caractéristiques physiologiques et ultra structurales (Copin et Gasche, 2003).

Elle joue un rôle de filtre et s'oppose à la pénétration de substances toxiques et d'agents pathogènes dans le SNC. Son intégrité, et donc son rôle sélectif sont altérés dans la SEP. (Sefraoui, 2019).

I.2. Système immunitaire (SI)

En conditions normales, la fonction première du SI est de protéger l'organisme contre les agressions d'éléments extérieurs pathogènes. Il assure la discrimination entre le « soi » et le « non soi », c'est-à-dire entre ce qui appartient à l'organisme et ce qui lui est étranger.

Le complexe majeur d'histocompatibilité CMH (Major Histocompatibility Complex), appelé HLA (Human Leucocyte Antigen) chez l'humain, et H-2 chez la souris, est la clef de l'immunité cellulaire et de la communication entre les cellules qui travaillent à la protection de l'organisme contre des agressions (Fürst, 2008). Il s'agit d'un ensemble de protéine jouant un rôle essentiel dans la discrimination entre le « soi » et le « non soi » et codée par des gènes extrêmement polymorphes. Le polymorphisme de ces gènes est tel qu'il est impossible de trouver deux versions identiques entre individus de la même espèce. Ce complexe établit donc l'identité du « soi », responsable du rejet des allogreffes (Dumont, 2018). On distingue trois classes de gènes du CMH :

- **Les molécules codées par le CMH/HLA de classe I (CMH/HLA I) :** sont des glycoprotéines membranaires exprimées par presque toutes les cellules de l'organisme. Elles ont donc un rôle de vitrine de la cellule car elle présente en permanence le contenu protéique de la cellule au SI, en particulier aux lymphocytes T CD8.
- **Les molécules codées par les gènes de CMH/HLA de classe II (CMH/HLA II) :** sont exprimées essentiellement par les « cellules présentatrices d'antigènes CPA » ou (Antigen Presenting Cells : APC) (Duprat et al., 2005). Elles présentent de petits fragments de la digestion de pathogènes phagocytés. Plusieurs types de peptides peuvent être présentés par une molécule de CMH II donnée. Ces fonctions de présentation sont assurées par les phagocytes professionnels de **la réponse immunitaire innée** (macrophages, microglie, cellules dendritiques et neutrophiles). Les complexes CMH II/antigènes sont reconnus par les cellules de **la réponse adaptative**, en particulier, les LT CD4, qu'ils activent.
- **Les molécules codées par les gènes de CMH classe III (CMH/HLA III) :** codent pour des molécules qui n'interviennent soit dans la reconnaissance moléculaire des antigènes du « non soi » les plus courants (molécule du complément) soit dans la signalisation chimique permettant de moduler les réponses immunitaires innées et adaptatives (cytokine, TNF...) (Nasarre, *et al.*, 2005).

Chapitre II
La Maladie de la Sclérose
En Plaques

II.1. Généralités sur la SEP

II.1. 1. Définition de la sclérose en plaque

« Sclérose » : puisque elle entraîne une dégénérescence des tissus dans les régions atteintes du cerveau et de la moelle épinière.

« En plaques » : car elle s'attaque au cerveau et à la moelle épinière en plusieurs endroits (Azouni, 2015).

C'est une pathologie inflammatoire chronique qui affecte le système nerveux central. Elle a été définie en 1868 par J-M Charcot .Cette maladie auto-immune est associée à un phénomène neurodégénératif qui se manifeste généralement à des intervalles imprévisibles appelés « crises aiguës » ou « poussées (Goudot *et al.*, 2019).

Dans la SEP, la myéline est la cible du processus pathologique. En effet, il existe une réaction inflammatoire qui va dégrader cette gaine de myéline, c'est la démyélinisation. Elle se caractérise par des poussées inflammatoires à l'origine d'une démyélinisation par plaques au sein de la substance blanche du système nerveux central en entraînant des perturbations dans la transmission de l'influx ce qui va provoquer les symptômes observés dans la maladie. Parallèlement à cette démyélinisation, s'associe assez invariablement une atteinte axonale, c'est la neurodégénérescence (Lévy-Chavagnat, 2011).

La prise en charge de la SEP s'attache à traiter les poussées lorsqu'elles surviennent, à en prévenir leurs survenues, à ralentir la progression du handicap, et à soulager les différents troubles associés (Naib, 2017).

II.1. 2. Histoire de la maladie :

L'histoire de la sclérose en plaques débute au XIXème siècle. La première synthèse anatomoclinique de la SEP est le fruit du travail de Charcot et Vulpian observant depuis 1862 certains trembleurs. Et le terme « sclérose en plaques » fut utilisé pour la première fois en 1866 par ces deux médecins français.

En 1884, Pierre Marie pense que la SEP pourrait avoir une origine infectieuse.

En 1934, le modèle de la maladie auto-immune émerge à l'institut de Rockefeller de New York.

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

La première monographie sur « the multiple sclerosis » est écrite par Mac Alpine, Compston et Lumsden en 1955 et déclarée en 1965 autant que maladie auto-immune (Kerschen, 2010).

II.1.3. Epidémiologie dans le monde et en Algérie

II.1.3.1. La SEP dans le monde

On compte que près de 2.3 millions de personnes dans le monde atteintes de la SEP. Selon Kurtzke, la prévalence de la SEP décroît dans chaque hémisphère lorsqu'on s'approche de l'équateur. Il a identifié trois zones :

- **Zone de forte prévalence** (dite à haut risque, $> 30/100.000$) se situant au-dessus de 40° de latitude nord et 30° de latitude sud : nord de l'Europe, des Etats-Unis , Canada, sud de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande (Sefraoui, 2019).

Exemple : Amérique du nord ($140/100.000$ habitants) (Naib, 2017).

- **Zone de moyenne prévalence** ($5-30/100.000$) englobant le sud de l'Europe et le pourtour méditerranéen ainsi que le sud des Etats-Unis et le nord de l'Australie (Sefraoui, 2019).

Exemple : Europe ($108/100000$ habitants) (Naib, 2017).

- **Zone de faible prévalence** ($<5/100.000$) plus au sud : Asie, Amérique du Sud, Afrique noire (Sefraoui, 2019).

Exemple : Asie de l'Est ($2,2/100000$ habitants), Sahara Africain ($2,1/100000$ habitants) (Naib, 2017).

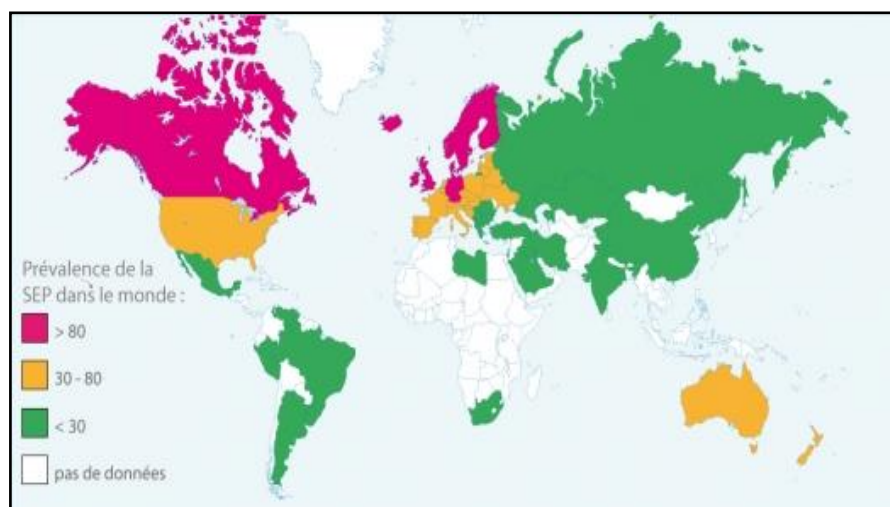


Figure 08 : Prévalence de la SEP dans le monde en 2012 (Naib, 2017).

La prévalence médiane globale de la SEP a augmenté de 30/1.00.000 habitants en 2008 à 33/100.000 habitants en 2013, selon un rapport de la fédération internationale de la SEP (Naib, 2017).

En Europe en particulier, un gradient de prévalence nord-sud a été décrit pour la distribution de la maladie : élevé dans le nord, bas dans le sud. Le Maroc fait partie des pays de fréquence modérée de 6.000 à 8.000 personnes atteintes, dont uniquement 2.000 suivent un traitement avec une prévalence de 20 cas/100.000 habitants (Sefraoui, 2019).

Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes avec un sex-ratio de 1 homme pour 3 femmes. Cette augmentation de l'incidence chez les femmes semble être due à des différences physiologiques, notamment hormonales.

La maladie débute chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans dans 70% des cas (Zalc *et al.*, 2014).

➤ **Mortalité dans la SEP**

Selon les études épidémiologiques, 70-88 % des patients restent vivants 25 ans après le début clinique de la maladie, et le temps médian de la mort survenue varie de 24 ans à plus de 45 ans (Benbakhta *et al.*, 2015).

II.1.3.2. La SEP en Algérie

L'Algérie est considérée comme une zone à faible risque :

- La première étude en Algérie était faite en 1983, elle portait sur 218 cas (130 hommes /88 femmes), la prévalence de la maladie était de 8,9/100 00 habitants.
- Une deuxième étude était publiée par l'équipe du Pr Arezki à Blida en 2005, puis en 2012 ou la prévalence de la maladie a nettement augmenté (20,1/100 000 h). (Drai et Arezki, 2012).
- Une étude a été faite en 2010 et publiée à l'occasion du congrès mondial de Neurologie à Marrakech 2011, portant sur 70 patients atteints de SEP tous originaires du nord d'Algérie a déterminé que le système HLA le plus fréquent en Algérie chez les patients atteints de SEP est le système HLA DRβ1*15 (Attal *et al.*, 2011).

II.1.4. Etiologies

La SEP est une maladie multifactorielle, dont l'origine précise n'est pas encore élucidée. Elle semble associée à des facteurs géographiques, génétiques et environnementaux (Fontaine *et al.*, 2007).

II.1.4.1. Facteurs génétiques

Il existe notamment des formes familiales qui restent cependant rares (environ 10%).

Tableau 01 : Prévalence de la maladie en fonction du lien avec un parent atteint de SEP
(Brassat, 2010)

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

Ces données montrent bien qu'il existe une augmentation du risque dans les familles :

* Le risque de développer une SEP est deux fois plus important chez les femmes que chez les hommes.

* Les études ont montré qu'aucun gène significatif n'a été décrit sur le chromosome X (Vukusic, 2012).

* Chez les jumeaux homozygotes, le taux de concordance maximale est de 25%, la prévalence est de 2,75% si l'un des parents est atteint, 4% si la fratrie est touchée (cette incidence est de 0,1% en population générale) (Fromont, 2014).

II.1.4.1. 1. Système HLA

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) ou en anglais Human Leucocyte antigen (HLA) est constitué de glycoprotéines permettant au système immunitaire de reconnaître le soi et non-soi. Le CMH est codé par des gènes organisés en trois régions définissant les trois classes de molécules.

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

- HLA classe I: comprend 3 gènes: HLA-A, HLA-B, HLA-C.
- HLA classe II: comprend 3 gènes: HLA-DP (gènes DPA et DPB), HLA-DQ (DQA et DQB) et HLA-DR (DRA et DRB1).
- HLA classe III: ne renferme pas de gènes intervenant dans la présentation antigénique (Muller, 2017).

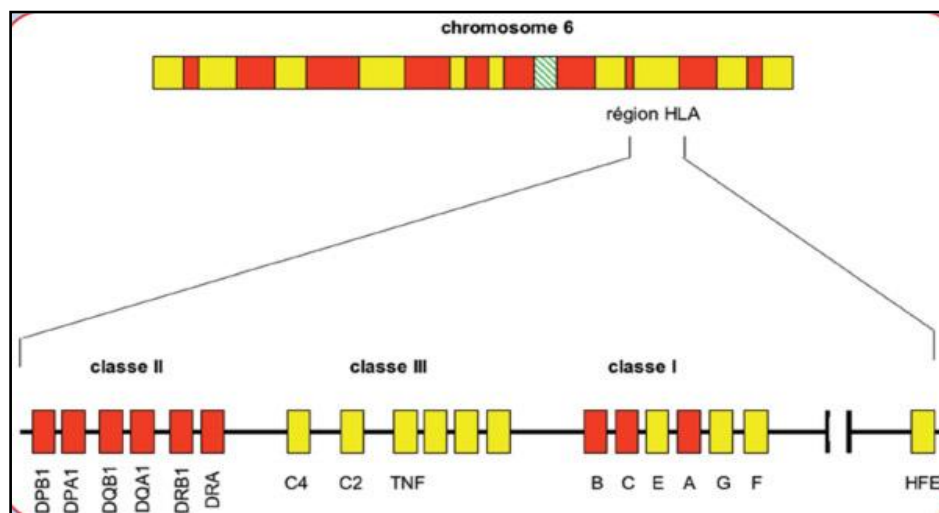


Figure 09 : Cartographie génétique du système HLA (Naib, 2017).

L'association entre la SEP et le système HLA classe II (HLA DR 15) est fortement associée au sexe féminin (66,6%),

- L'allèle HLA DRB1 est associé à la SEP en Europe du nord;
- L'allèle HLA DRB1*15 est associé à une progression de la maladie et un niveau d'handicap élevé.
- L'allèle HLA DRB1*08 était plus fréquent chez les patients de SEP rémittente et un faible niveau d'invalidité.

- D'autres gènes semblent impliqués dans la susceptibilité de la SEP. C'est le cas des gènes HLA classe I (HLA-A*0301) qui prédispose la pathologie (Mohammadi *et al.*, 2016).

II.1.4.1. 2. Régions non HLA

D'autres gènes sont suspectés d'être impliqués dans la SEP :

- Les gènes codant pour le récepteur de l'interleukine 7 (IL7-R/CD 127) car ils favorisent la maturation et la prolifération lymphocytaires.
- L'interleukine 2 (IL2-R/CD 25).
- L'interleukine-10 (IL-10) qui est une cytokine anti-inflammatoire qui contrôle l'inflammation en inhibant la synthèse de plusieurs cytokines produites par les macrophages.

Cependant, la prédisposition génétique ne suffit pas, à elle seule, à déclencher une SEP (Leva, 2017).

II.1.4.2. Facteurs infectieux

II.1.4.2.1. Hypothèse du mimétisme moléculaire

La théorie du mimétisme moléculaire repose sur le fait que certains antigènes d'un agent infectieux viral ou bactérien peuvent partager des épitopes communs avec des antigènes du soi. Ainsi, lorsqu'un virus qui exprime un peptide ayant une séquence d'acides aminés similaire à celle d'une protéine du soi, infecte les cellules de l'organisme, celui-ci va alors déclencher une réponse immunitaire à la fois contre cet antigène viral et contre son propre antigène (auto-antigène) (Gruslin, 2002)

A ce jour, le virus pour lequel les arguments les plus solides ont été démontrés est le virus de la mononucléose infectieuse : « Epstein-Barr Virus » (EBV). Le virus EBV présente des similitudes avec la protéine basique de la myéline. Cela semble induire une confusion du système immunitaire, qui s'est développé pour neutraliser le virus, mais qui par similitude attaquerait la myéline (Brassat, 2010).

II.1.4.2.2. Hypothèse rétrovirale

L'hypothèse rétrovirale consiste à penser que des rétrovirus endogènes seraient impliqués dans la pathogénèse de la SEP. Les rétrovirus endogènes humains, Human Endogenous Retrovirus (HERV), peuvent être intégrées de façon stable au génome de

l'homme grâce à leurs ADN. Lors d'infections par des rétrovirus exogènes, ils sont capables de s'intégrer dans le génome de la cellule infectée pour se répliquer. En général, les rétrovirus infectent les cellules somatiques comme ils peuvent infecter des cellules germinales (transmission à la descendance) et devient ainsi un rétrovirus endogène (Adoue et Joffre, 2020).

Hervé Perron et ses collaborateurs ont montré que la protéine d'enveloppe de ce rétrovirus (MSRV-Env : multiple sclerosis retrovirus envelope protein) activait le système immunitaire en stimulant la production de cytokines pro-inflammatoires, en agissant sur le récepteur TLR4 (Toll Like Receptor 4) et son co-récepteur CD14, et inhibait la différenciation de cellules précurseurs d'oligodendrocytes chez les personnes atteintes de SEP (De Nayer *et al.*, 2017).

La protéine MSRV-Env a été retrouvée dans le sérum de 73% des patients atteints de SEP (Barbe, 2012).

Ces travaux ont conduit à la mise en place d'essais cliniques utilisant un anticorps monoclonal dirigé contre cette protéine d'enveloppe, l'anticorps GnbAC1, «X. Traitements futurs » (Azouni, 2015).

II.1.4.3. Facteurs environnementaux

II.1.4.3.1. Vitamine D et système immunitaire

La vitamine D provient de l'alimentation et de la supplémentation, mais surtout de l'exposition aux ultraviolets B (UVB).

L'ensoleillement est une des hypothèses qui pourrait expliquer ce gradient nord-sud, le déficit en vitamine D, lié à un plus faible ensoleillement, pourrait ainsi expliquer la fréquence deux à trois fois plus élevée de la maladie en Europe du nord (Terrier *et al.*, 2012).

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

- La fréquence de malades augmente avec la latitude donc avec une plus faible exposition au soleil.
- La prévalence est moins élevée chez les personnes qui vivent dans des pays à hautes latitudes mais qui possèdent un taux sanguin élevé en vitamine D (Ascherio *et al.*, 2010) (**Figure 10**).

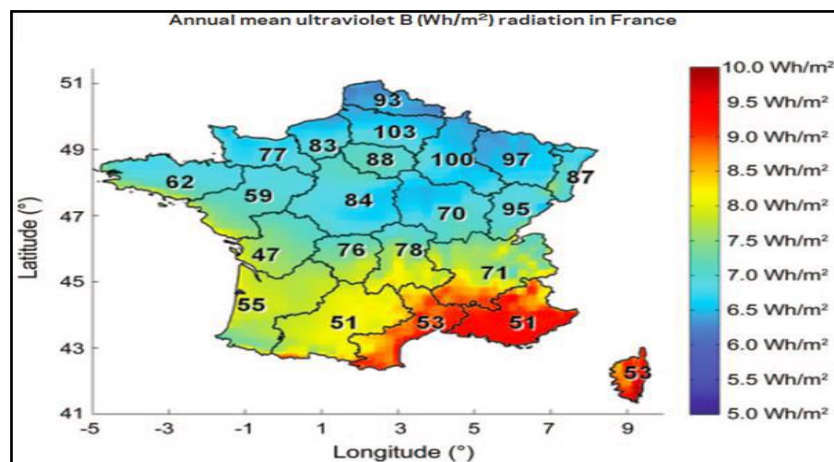


Figure 10 : Relation entre la latitude, l'exposition aux rayons UVB et la prévalence régionale de la SEP pour 100000 habitants parmi les agriculteurs français (Orton *et al.*, 2011).

- **Rôle de la Vit D dans le système immunitaire :** la vitamine D est un comme protecteur de la survenue de la SEP. Les cellules dendritiques, les LT et les LB et le SNC expriment le récepteur nucléaire à la vitamine D (VDR).

Elle agit sur :

- Les cellules dendritiques en diminuant l'expression des molécules du CMH II et des molécules de costimulation comme CD40, CD80 et CD86.
- Les lymphocytes :
 - Elle empêche la différenciation des LT naïfs en lymphocytes Th1 et Th17,
 - Elle diminue l'expression d'interféron γ (IFN γ) et d'IL-17, cytokines secrétées par les lymphocytes Th1 et Th7,
 - Elle diminue la synthèse d'IL-12 et d'IL-23 pro-inflammatoires,
 - Elle favorise la différenciation des LT naïfs en LTrégradeurs et
 Elle favorise l'augmentation de la production d'IL10 anti-inflammatoire (IL-10) (**Figure 11**) (Schoindre *et al.*, 2012)

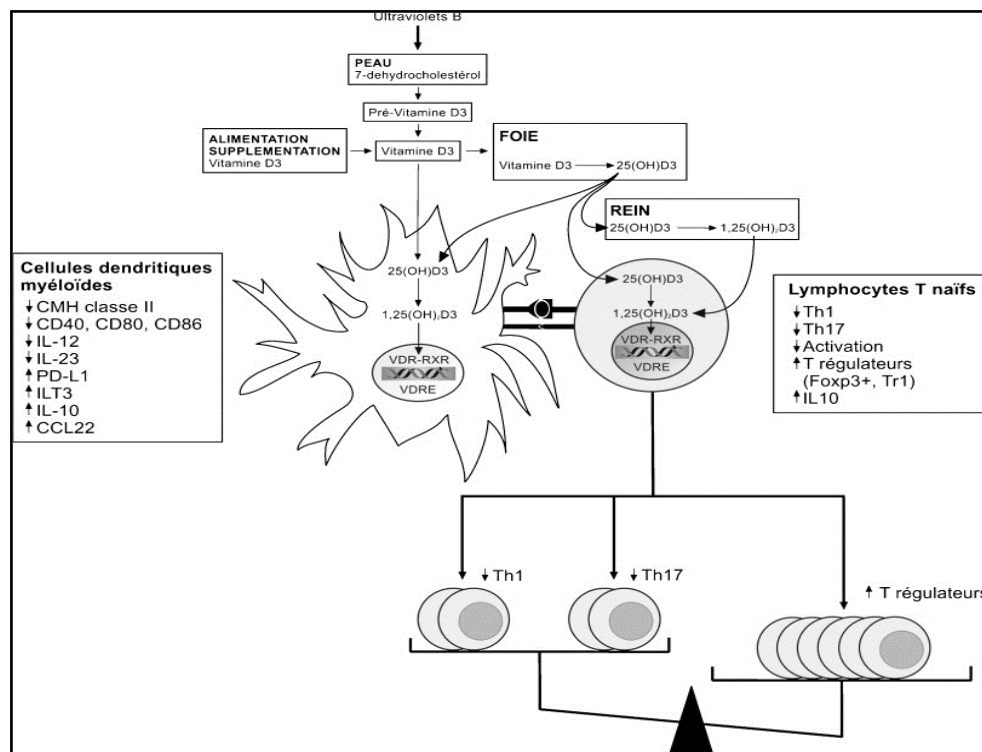


Figure 11 : Actions de la Vitamine D sur le système immunitaire (Schoindre *et al.*, 2012)

L'exposition au soleil, le taux sanguin de la vitamine D, la supplémentation en vitamine D semblent diminuer les poussées chez les patients atteints de SEP rémittente (Koch *et al.*, 2013). Actuellement, les données ne sont pas suffisantes pour permettre de conseiller aux patients de prendre de la vitamine D (Giraud et Diot, 2013; Allal *et al.*, 2017; Goujon *et al.*, 2017).

II.1.4.3.2. Le tabac

On ne connaît actuellement pas l'action exacte du tabac dans la SEP. On admet cependant que la nicotine serait capable de modifier la perméabilité de la BHE (Encinas *et al.*, 2005).

D'après une étude suédoise, il y aurait un risque d'avoir une SEP augmenté de 40 % chez les fumeuses et de 80 % chez les fumeurs. Ce risque apparaîtrait pour une consommation de moins de 5 paquets par année, c'est-à-dire que le risque de SEP augmente avec le nombre de paquets de tabac consommés (Hedstrom *et al.*, 2011). Ce risque persisterait jusqu'à 5 années après son arrêt. Toutefois, l'effet néfaste du tabagisme diminue lentement après l'arrêt du tabac (Salzer *et al.*, 2013).

En conclusion, plusieurs études ont montré que le tabagisme actif favoriserait le déclenchement de la SEP. Quant au tabagisme passif peut accroître le risque de SEP durant l'enfance (Laplaud *et al.*, 2006).

II.1.4.3.3. Le stress

Le stress est un facteur incriminé aussi bien dans le déclenchement ainsi que dans les poussées de la SEP. Les résultats d'une étude tunisienne portée sur un groupe de 59 patients a mis en évidence une corrélation positive entre le nombre d'évènements stressants et le nombre de poussées (Saied *et al.*, 2014).

II.1.4.3.4. Surpoids et obésité

L'obésité crée l'environnement optimal pour les maladies auto-immunes. L'inflammation interne développée chez les personnes obèses est susceptible d'aggraver la progression de la pathologie. Des expériences menées sur des souris atteintes de SEP ont montré que leur paralysie s'est améliorée après un régime méditerranéen (Mahmoud *et al.*, 2015).

II.1.4.3.5. Les vaccins

a. Vaccin contre l'hépatite B

Plusieurs études réalisées entre 1999 et 2003 concluent sur l'absence de liens entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de la SEP (Ascherio *et al.*, 2001; De Stefano *et al.*, 2003). En Colombie Britannique (province du Canada) ont analysé la survenue éventuelle de SEP chez des enfants, avant et après avoir été vaccinés contre l'hépatite B. Parmi les 270 000 vaccinés entre 1992 et 1998, 5 ont déclaré une SEP. Cette étude n'a pas montré d'augmentation d'incidence de la SEP après vaccination contre l'hépatite B (Sadovnick *et Scheifele*, 2000).

Seule une étude, publiée en 2004 met en évidence une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la SEP. En effet, les conclusions de cette étude ne portent que sur 11 cas de SEP survenue chez des patients adultes vaccinés contre l'hépatite B (Hernan *et al.*, 2004).

Ainsi, après une analyse approfondie, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale a conclu que « les données et les arguments présentés par Hernán et

al. étaient insuffisants pour soutenir l'hypothèse d'une association entre vaccination contre l'hépatite B et SEP (Azouni, 2015).

b. Vaccin contre le Human papillomavirus HPV: Gardasil

Le débat sur les vaccins et la SEP a été relancé avec la mise sur le marché du Gardasil® en 2006, vaccin HPV préconisé chez l'adolescente afin de prévenir le cancer du col de l'utérus, lésions génitales précancéreuses (col de l'utérus, vulve et vagin) et verrues génitales externes (condylomes).

En France, deux vaccins HPV sont disponibles :

- Un vaccin quadrivalent (Gardasil®)
- Un vaccin bivalent (Cervarix®)

En France, il est recommandé pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et de 15 à 19 ans, 15 cas de maladies auto-immunes ont été enregistrées au cours de la septième année de commercialisation du Gardasil®, dont 5 affections démyélinisantes dans les 21 jours suivant l'administration du vaccin. Cependant, aucune étude n'a montré une association significative entre les maladies étudiées, notamment la SEP, et le vaccin papillomavirus (Sutton *et al.*, 2009).

II.2. Physiopathologie

La physiopathologie de la SEP reste inconnue. Elle fait intervenir un mécanisme immuno- pathologique au sein du SNC ciblant des antigènes de la myéline. Parmi les différents éléments mis en jeu, l'inflammation focale du système nerveux par les lymphocytes entraîne une démyélinisation localisée appelée "plaque", responsables d'une altération de la conduction nerveuse. Ces plaques sont caractérisées par la présence d'un infiltrat inflammatoire essentiellement composé de macrophages et de LT. Cette démyélinisation s'associe assez invariablement à une atteinte axonale à des degrés variables selon les lésions (Magy, 2018).

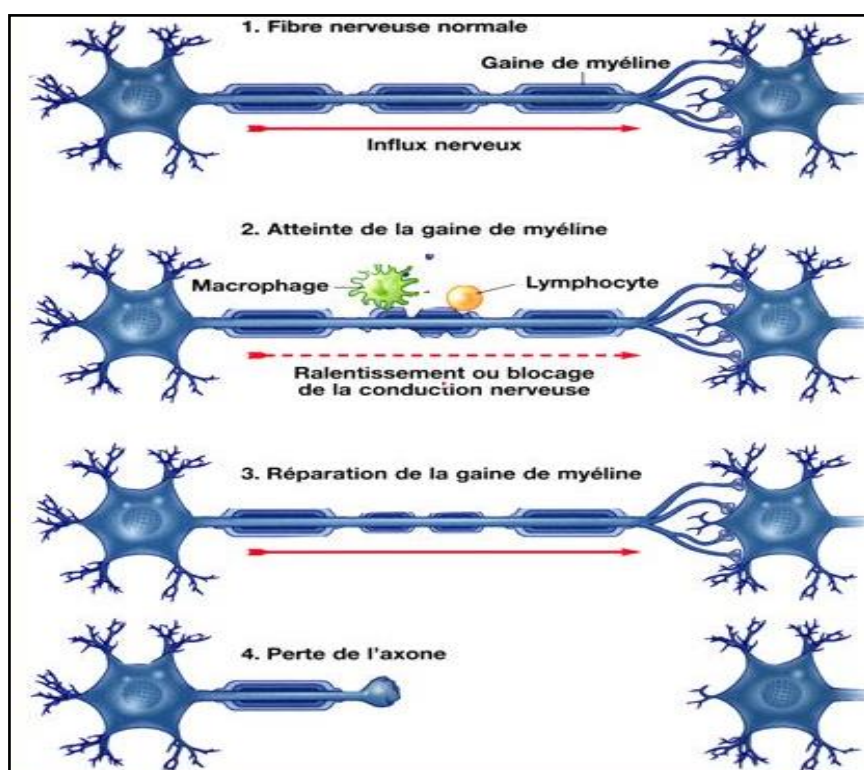


Figure 12 : Physiopathologie de la SEP (Naib, 2017).

II.2.1. Immunopathologie de la SEP

La SEP est une maladie auto-immune chronique dont l'organisme n'est plus capable de distinguer ses propres cellules des cellules externes.

Dans la SEP, La myéline fabriquée par les oligodendrocytes dans le SNC, constitue une gaine protectrice et isolante, entourant l'axone, qui accélère la conduction de l'influx nerveux. Le système immunitaire attaque la myéline qui est donc reconnue comme auto-antigène en formant des plaques de démyélinisation au

sein de la substance blanche, responsables d'une altération de la conduction nerveuse (Salou *et al.*, 2013).

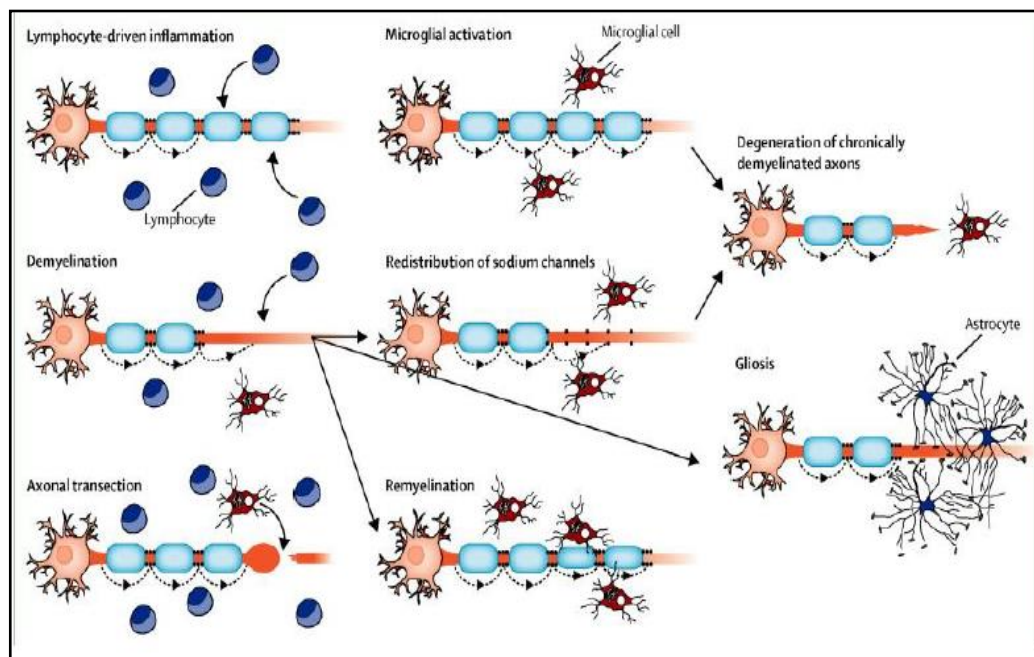


Figure 13 : La pathogénèse de la SEP (Azouni, 2015).

Selon l'aspect histologique on distingue :

- Des plaques récentes/actives : où le processus de démyélinisation est en cours, caractérisées par des infiltrats de LT (CD8 et CD4) activés, de macrophages, d'une gliose réactionnelle (réaction des astrocytes) et d'un oedème témoignant de la rupture de la BHE.
- Des plaques anciennes/chroniques : non actives, où le processus de démyélinisation est terminé caractérisés par la perte d'oligodendrocytes, une gliose cicatricielle et une perte axonale (Zéphir, 2017).

II.2.1.1. Activation des cellules en périphérie

Deux hypothèses concernant l'activation des cellules auto-réactives :

- La première hypothèse est celle du mimétisme moléculaire ou «cross-réactivité» entre l'agent infectieux et des cellules du soi. Les virus responsables sont l'EBV (Epstein Barr Virus) et l'HHV6 (Human Herpes Virus 6).
- L'autre hypothèse est celle des doubles TCR (T Cell Receptor). Selon cette dernière, un virus activerait des cellules immunitaires possédant 2 TCR : un

dirigé contre le virus et l'autre contre un antigène du soi (Ouallet et Brochet, 2004).

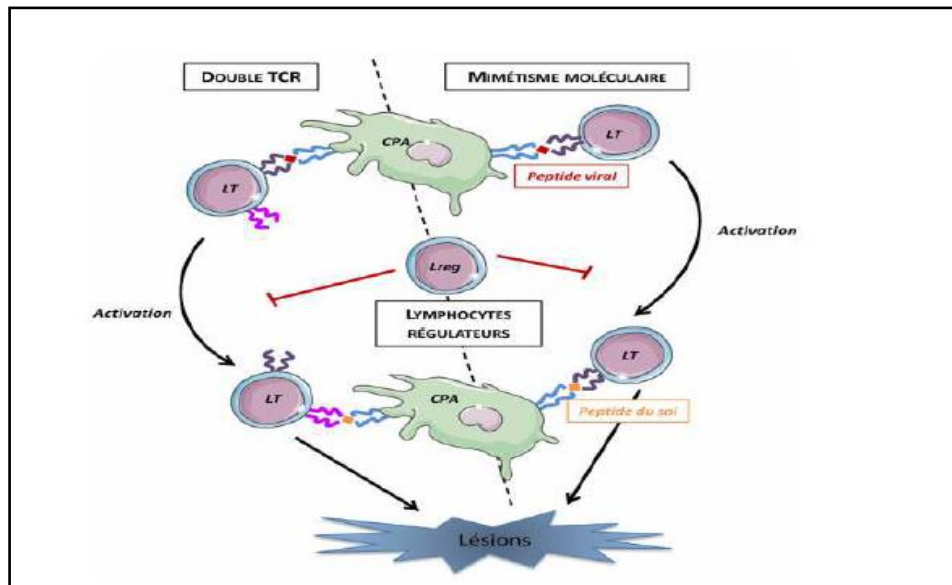


Figure 14 : Mécanismes d'activation des cellules auto-réactives (Ouallet et Brochet, 2004)

Le SNC est un endroit immuno-privilegié ; lors des poussées de SEP, la BHE est fragilisée et partiellement détruite. Cette fragilisation facilite alors le passage des cellules immunitaires activées.

Dans les organes lymphoïdes secondaires, les molécules de CMH des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) interagissent avec les récepteurs TCR des LT (lymphocyte T) afin de leur présenter l'antigène. Après cette reconnaissance, les LT vont être activées et se différencier en (Th1, Th2 et Th17), et produiront eux-mêmes différents types de cytokines (Canoui et Launay, 2019).

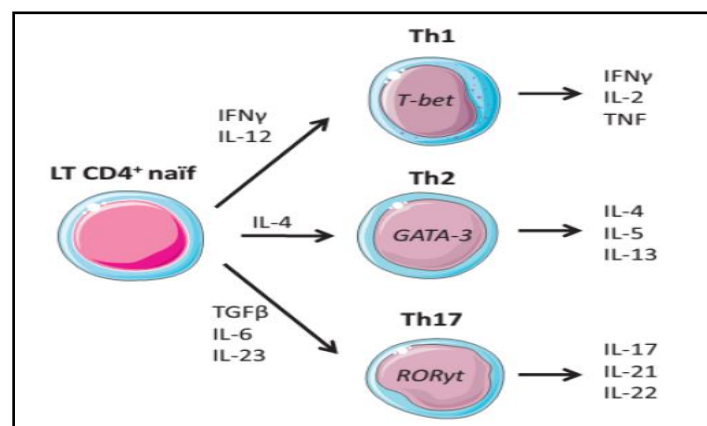


Figure 15 : Les voies de différenciation des lymphocytes T (Ouallet et Brochet , 2004)

L'activation des LB (lymphocyte B) repose sur la reconnaissance de l'Ag par le BCR (B cell receptor). Une fois activées, ces cellules pourront traverser la BHE et atteindre le SNC.

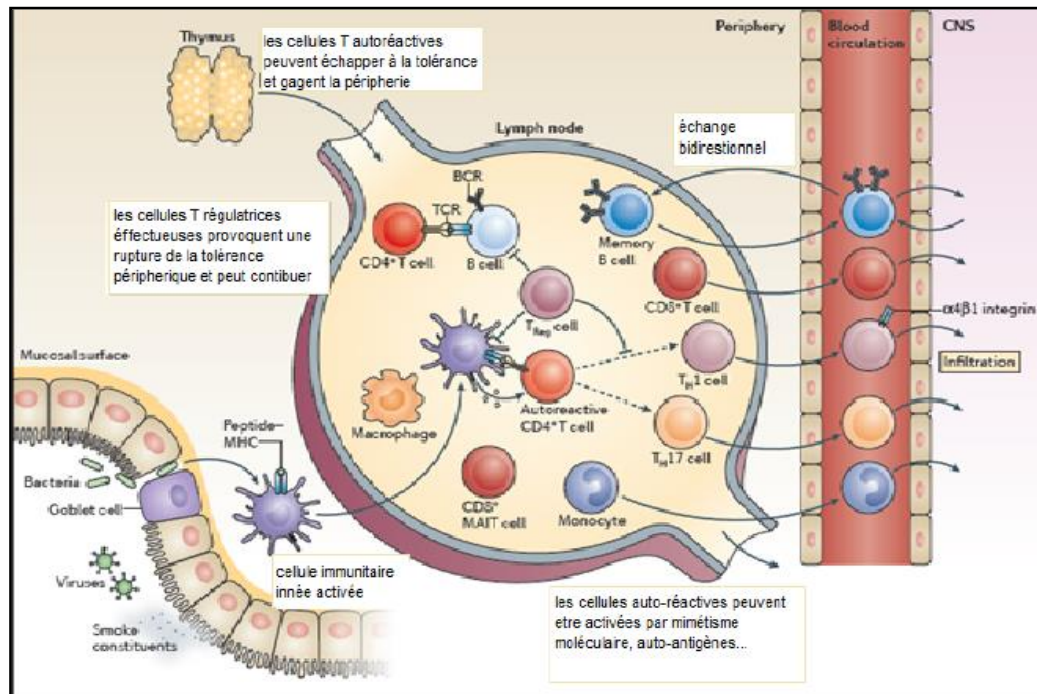


Figure 16 : Activation des cellules immunitaires en périphérie (Dendrou, 2015)

A l'heure actuelle, on ne sait pas pourquoi ces LT sont pathogènes seulement chez les patients. Une hypothèse explicative serait alors un défaut de régulation périphérique (Sefraoui, 2019).

II.2.1.2. Rupture et passage de la BHE

Le SNC est un organe immunoprivilégié car la BHE protège le système nerveux des invasions d'agents pathogènes et limite le passage des cellules immunitaires entre le sang périphérique et le SNC, ceci s'effectue à travers les jonctions serrées de la BHE. En effet, en situation physiologique, on retrouve très peu de cellules immunitaires au niveau extra vasculaire dans le SNC (Lincot et Guillemoles, 2007).

Lors des poussées de SEP, la BHE est fragilisée (par ouverture des jonctions serrées) et partiellement détruite. La migration des LT à travers la BHE s'effectue en trois étapes : roulement, adhésion et migration, qui mettent en jeu différentes molécules adhésives (Naib, 2017). La première étape fait intervenir les sélectines présentes à la fois sur les lymphocytes et les cellules endothéliales. Les lymphocytes

vont ensuite adhérer et migrer à travers la BHE grâce aux intégrines, LFA-1 (leucocyte function associated antigen-1) et VLA-4(very late activation antigen-4), qui vont se fixer respectivement à ICAM (intercellular adhesion molecule) et VCAM (vascular cell adhesion molecule) des cellules endothéliales (**Figure 17**). Les LT peuvent ainsi traverser l'endothélium et atteindre le parenchyme cérébral sous l'action de chimiokines (Berthelot et Laplaud, 2008).

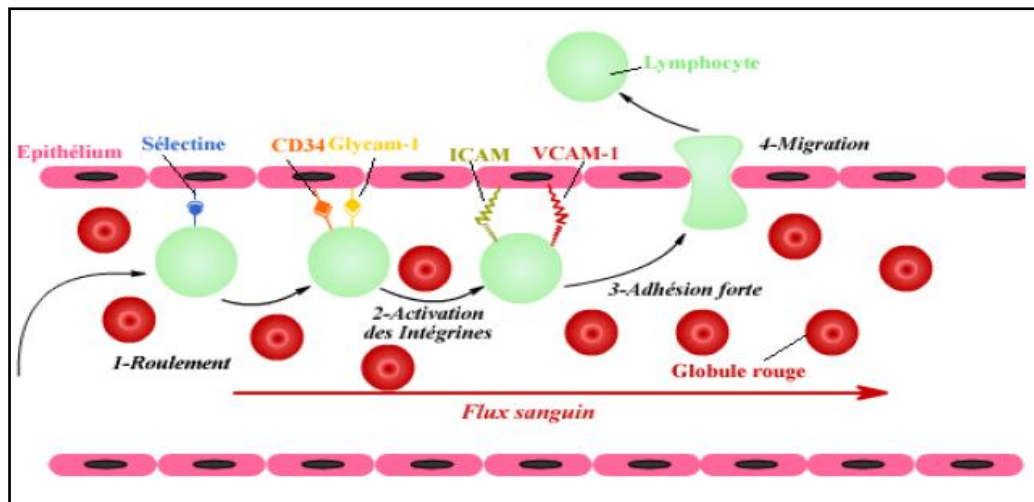


Figure 17 : Passage des lymphocytes activés à travers la BHE (Azouni, 2015).

II.2.1.3. Réactivation des cellules immunitaires

Une fois dans le SNC, le lymphocyte doit rencontrer une CPA (cellules microgliales, macrophages), exprimant un auto-antigène à l'intérieur d'un sillon, formé par les molécules CMH II. L'interaction du complexe tri-moléculaire formé de l'auto-antigène, du CMH et d'un TCR, induit une prolifération clonale des cellules T « immigrantes » (Bergereau, 2010).

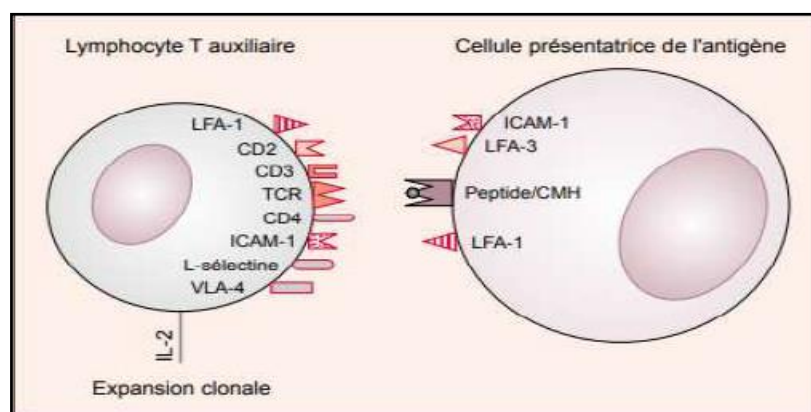


Figure 18 : Activation des lymphocytes T (Hartung *et al.*, 1995).

Après cette reconnaissance, les LT s'activent. Suite à cette activation, ils vont se différencier en (Th1, Th2 et Th17), et produiront eux-mêmes différents types de cytokines, induisant la cascade inflammatoire (Jaoudeh *et al.*, 2020).

Des cytokines et des chimiokines vont activer les cellules microgliales et macrophages résidents, qui sécrètent alors des enzymes protéolytiques (de type MMP), et surexpriment la forme inductible de la nitric oxide synthase (iNOS) permettant ainsi la synthèse de monoxyde d'azote (NO) et de radicaux libres (anion superoxyde), ce qui entraîne une souffrance axonale et une démyélinisation (Azouni, 2015).

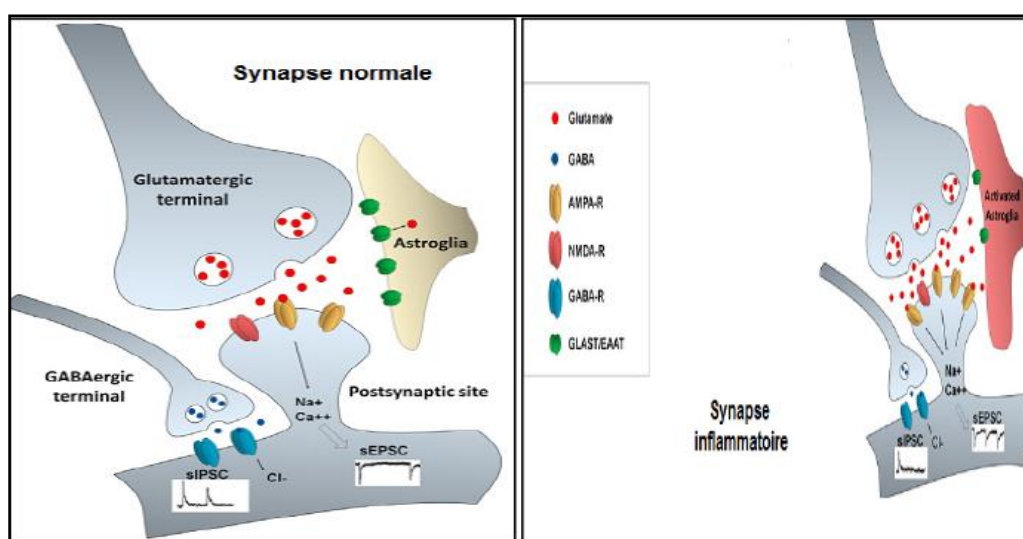


Figure 19 : Mécanismes sous-jacents aux modifications synaptiques dans la SEP

(Stampanoni *et al.*, 2017).

Synapse normale : l'équilibre normal entre la transmission excitatrice et la transmission inhibitrice est réglementée par la synthèse, libération et recapture des neurotransmetteurs. Synapse inflammatoire : chez les patients atteints de SEP, les cytokines induisent une excitotoxicité avec une augmentation de la transmission glutamergique, la recapture du glutamate par les astroglies est modifiée.

La cascade inflammatoire s'intensifie par la sécrétion de chimiokines (comme RANTES " Regulated Upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted " et IL10) par les cellules microgliales et macrophagiques, qui permettent le recrutement de LT CD8⁺ et LB qui produisent des anticorps (IgG) dirigés contre la myéline contribuant ainsi à sa destruction via le complément (Ouallet et Brochet, 2004).

Les acteurs majeurs de la maladie :

➤ **LT CD4+ helper (Lymphocytes T 4 helper)**

L'implication de ces LT CD4+ est renforcée par le lien génétique entre la SEP et les molécules CMH II présentes à la surface des CPA. En effet, les chercheurs ont découvert des gènes de susceptibilité : les gènes du CMH II, notamment le HLA DRB1-1501, qui serait fortement associée à la maladie (Bergereau, 2010).

En périphérie, la CPA, notamment la cellule dendritique (DC), est activée par des Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs), reconnus comme des «signaux danger» par des récepteurs spécifiques du système immunitaire inné, les Patterns Recognition Receptors (PRR) dont la famille Toll-Like. Elle active ensuite le LT via trois signaux : la reconnaissance TCR/CMH-peptide, les molécules de co-stimulation CD80/CD86 avec CD28 et le signal cytokinique. En fonction du signal reçu, le précurseur LT helper (LTh0) se différencie selon quatre voies : LTh1, LTh2, LTh17 et LTreg (LTreg induit) (Régent *et al.*, 2009,) (**Figure 20**). Ces différenciations sont contrôlées par les cytokines produites par les cellules de l'immunité innée, comme l'IL 12 ou l'IFN γ .

Deux sous populations impliquées dans la SEP :

- **Th1 (par les NK) :** sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (IFN "Interféron", TNF" facteur de nécrose tumorale"), qui vont libérer des molécules néfastes à la myéline (radicaux libre, NO, protéase) induisant l'apoptose des oligodendrocytes humains (Samson *et al.*, 2011).
- **Th 17 :** induit l'EAE (encéphalomyélite auto-immune expérimentale) chez l'animal. La quantité des LT producteurs d'IL17 est plus importante chez les patients par rapport aux témoins, ainsi que l'IL 23 sécrétée par les Th17 semble également avoir un rôle central (Naib, 2017).

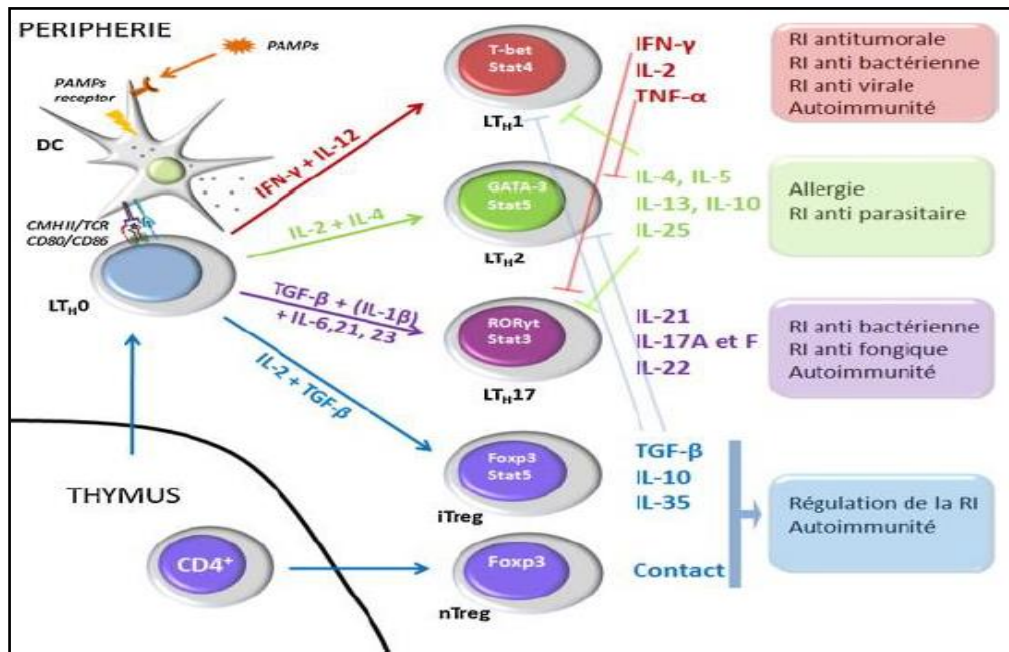


Figure 20 : Différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes T helper (Samson *et al.*, 2011).

➤ LT CD8+(Lymphocytes T 8)

Dotés de pouvoir cytotoxique, ils font des lésions au sein du système nerveux central. Pour exercer leur effet cytolytique, les LT CD8+ doivent reconnaître les peptides antigéniques associés au CMH I, qui sont présentés à la surface des CPA. Or, en condition inflammatoire et pathologique, les neurones, astrocytes et oligodendrocytes expriment le CMH I, ce qui en fait des cibles potentiels pour la lyse par les LT CD8+. De plus, les LT CD8+ des patients présentent le CD 161 et le CCR6 (récepteur de chimiokine 6) essentiels dans le passage de la BHE (Bergereau, 2010).

➤ LB et AC (Lymphocytes B et Anticorps)

Plusieurs observations suggèrent l'implication du système humoral dans la physiopathologie de la SEP (De Masson *et al.*, 2016). Ils sont responsables de la présentation antigénique aux LT, induisent une production de l'IFN γ par les LT CD4+ en réponse à une stimulation par des antigènes de la myéline. Notamment la présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines G (IgG) retrouvées dans le LCR de 95% des patients. Ainsi, les structures lymphoïdes "limphoïde-like", essentiellement localisées dans les zones corticales, sont probablement des éléments dominants de l'inflammation dans les phases progressives de la maladie (Von Büdingen *et al.*, 2011; Disanto *et al.*, 2012) (**Figure 21**).

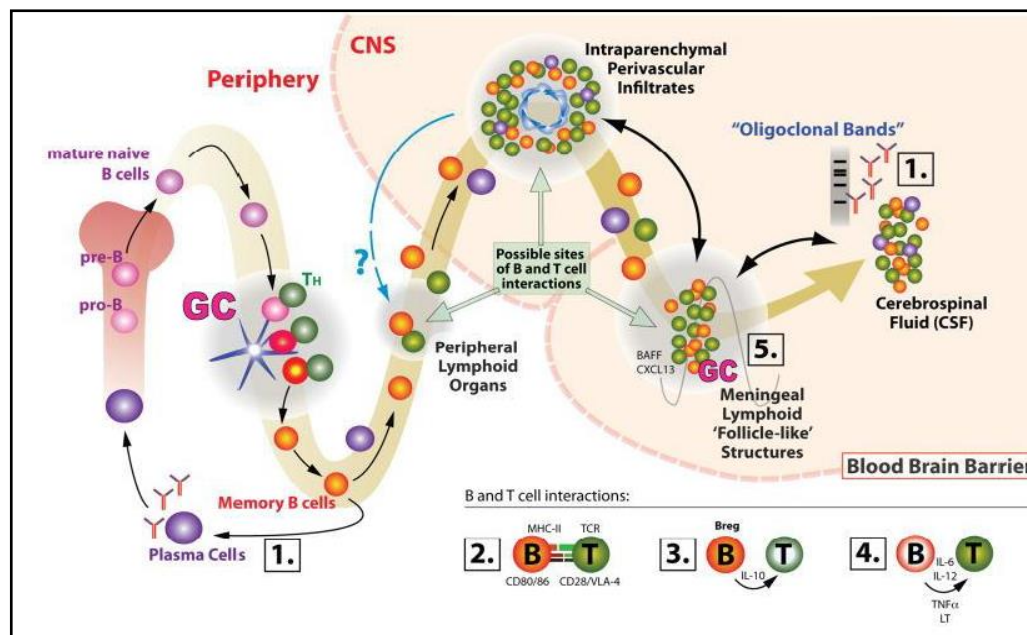


Figure 21 : Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la sclérose en plaques (Von Büdingen *et al.*, 2011).

La figure 20 résume les connaissances actuelles du développement, de la migration et du rôle des LB dans la SEP. Après activation par l'antigène, les cellules B peuvent soit se différencier en plasmocytes sécrétant des anticorps, soit se différencier en cellules B mémoires :

- Les cellules B mémoires présentent rapidement et efficacement l'antigène aux LT lors d'une réponse secondaire et se différencier en plasmocytes.
- Les LB activent ainsi les LT auto-réactifs pénètrent ensuite dans le SNC.

On rend compte que la composante immunitaire humorale existant dans tous les stades de la maladie, expliquant ainsi l'intérêt des anticorps anti-CD20, comme le rituximab et l'ocrelizumab, dans le traitement de la SEP (Azouni, 2015).

➤ LTreg (Lymphocytes régulateurs)

Les lymphocytes T régulateurs (LT CD4+) sont des cellules suppressives caractérisés par la présence du marqueur extracellulaire CD25 et du facteur de transcription FoxP3. Ces cellules sont retrouvées dans le LCR des patients SEP (Siri *et al.*, 2012).

Dans le modèle animal EAE, des études ont montré que ces cellules pouvaient contrôler le développement de l'EAE (**Figure 22**). Il a également été montré que l'action suppressive des LTreg était médiée par l'IL-10 (secrété par les LB

régulateurs), cytokine anti-inflammatoire (**Figure 22**) qui favorisent aussi l'activation des plasmocytes, qui synthétisent localement des anticorps dirigés contre la myéline. Ces auto-anticorps peuvent également pénétrer le SNC par rupture de la BHE et participent au processus de démyélinisation en activant le complément (Venken *et al.*, 2010).

Donc, ces cellules T régulatrices ont indiscutablement un rôle capital dans le développement de la SEP (Gothié et Pouysségur, 2002).

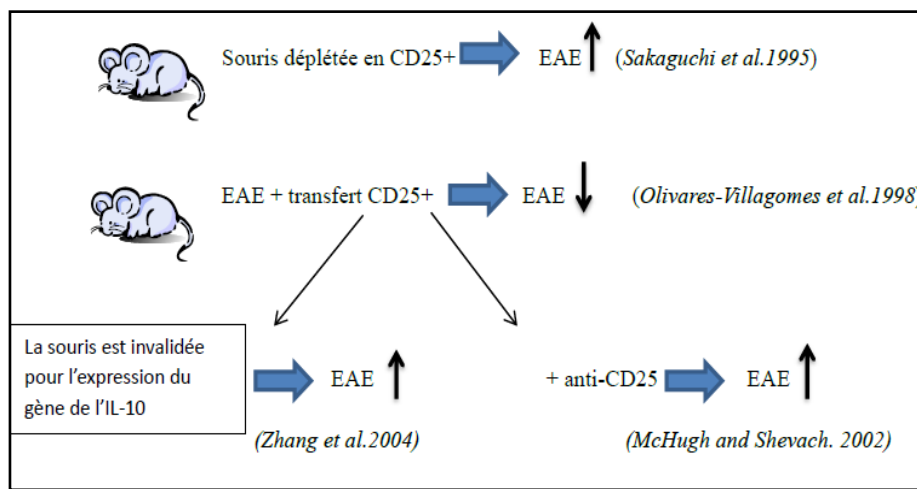


Figure 22 : Rôle des lymphocytes T régulateurs dans l'EAE (Azouni, 2015).

Dans un modèle d'EAE, lorsque la souris est déplétée en marqueur CD25, on observe une augmentation de l'intensité de l'EAE. Dans une autre étude, on a transféré des marqueurs CD25+ aux souris et on a observé une diminution de l'EAE. Lorsque ces mêmes souris sont invalidées pour l'expression du gène de l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire sécrétée par les LTreg, on note une augmentation de l'EAE. De même, lorsqu'on ajoute des anticorps anti-CD25 on observe une augmentation de l'EAE. Ces résultats prouvent ainsi l'implication des LTreg dans la suppression de l'EAE via l'expression du marqueur CD25 et la sécrétion d'IL-10.

➤ Les auto-antigènes impliqués

Plusieurs auto-antigènes ont été détectés dans le sang et le LCR des patients atteints de SEP sans que l'on puisse trouver d'anticorps spécifique. Ce sont principalement des épitopes de la myéline. Il a également été montré que les LB sécrétant des anticorps anti-MBP étaient plus nombreuses dans le LCR des patients que des témoins.

En effet, les chercheurs ont trouvé la présence d'anticorps anti-KIR4.1 (KIR4-1 ; canal potassique) chez 186 sujets parmi 397 patients atteints de SEP. Il semblerait que ces anticorps activent le complément et induisent une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (Ouallet et Brochet, 2004).

II.2.1.4. La remyélinisation spontanée

Les phases de rémission dans la SEP sont le reflet d'un mécanisme au cours duquel les gaines de myéline sont reformées et la conduction saltatoire restaurée : c'est la remyélinisation. Les LT et LB des patients atteints de SEP peuvent produire des facteurs neurotrophiques, tel que le BDNF « Brain-Derived Neurotrophic Factor", dans le but de réparer les lésions engendrées (myéline lésée et axone non atteints). Ce phénomène, qui est généralement plus actif dans la SEP-RR, peut aussi avoir lieu durant la phase progressive de la maladie (Jagot et Davoust, 2017).

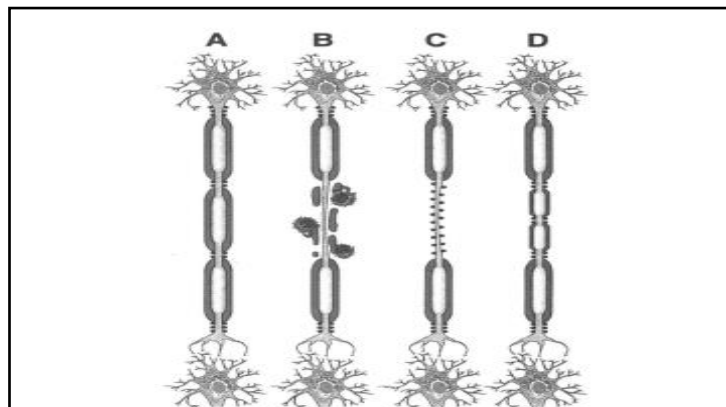


Figure 23 : Mécanismes de compensation des lésions axonales (Joy et Johnston, 2001)

(A) Fibre normalement myélinisée.

(B) Démyélinisation par un processus inflammatoire conduisant à une redistribution des canaux sodiques voltage-dépendant qui crée un bloc de conduction (C).

(D) Remyélinisation permettant la restauration de la conduction nerveuse et la rémission clinique.

II.2.2. Formes clinique

Deux événements de bases :

- **La poussée** : la SEP se révèle par une poussée dans environ 85 % des cas. Une poussée est la traduction de l'inflammation qui apparaît pendant plus de 24

heures. Habituellement les signes de poussées s'installent en quelques heures et persistent de quelques jours à deux ou trois semaines. En général, la régression est totale au début de la maladie. Par contre, au bout de quelques années l'évolution des séquelles neurologiques peuvent apparaître (Brochet, 2008).

- **La progression :** la progression est définie comme l'aggravation continue, de symptômes neurologiques. Une fois commencée, elle ne s'interrompt plus et est donc une cause majeure de handicap chez les patients atteints de SEP.

La SEP se caractérise par une alternance de phases « d'emballements » du système immunitaire, suivie d'une accalmie, caractérisée par une diminution de l'attaque de la myéline (phase de repos : phase de rémission), épisode durant lequel le système nerveux tente de cicatrifier et ainsi de limiter les séquelles durables.

Quatre formes cliniques principales de SEP peuvent être définies en fonction de la combinaison de ces deux événements de base (la poussée et la rémission). (Lanotte *et al.*, 2015).

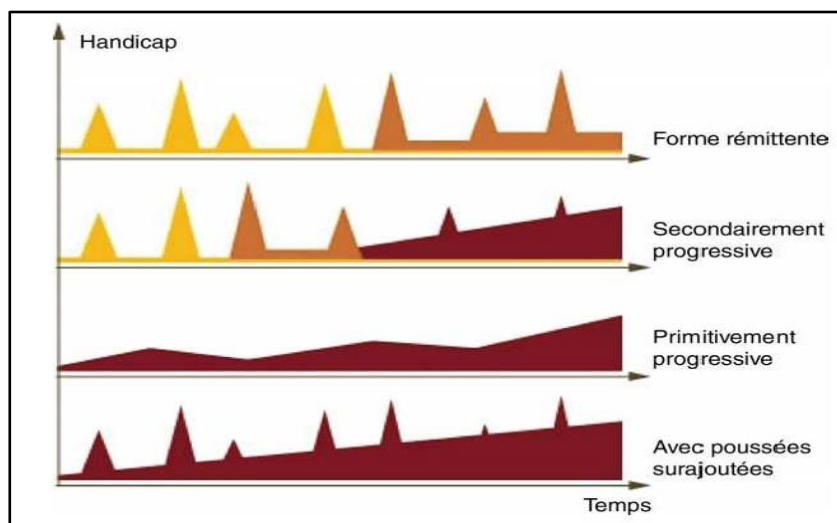


Figure 24 : Différentes formes évolutives de sclérose en plaques (Brochet *et al.*, 2017).

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

Cette forme est caractérisée par une alternance de phases présentant des symptômes aigus (rechutes et rémissions). Il n'y a pas de progression de la maladie pendant la période incluse entre deux rechutes. Elle peut évoluer vers une forme secondairement progressive (Magy, 2009).

➤ **La forme secondairement progressive (SP)**

Cette forme survient chez les patients ayant débuté par une forme rémittente, apparaissant après 10 ou 20 ans d'évolution. Au fil du temps, la dégradation de l'état physique en constante d'augmentation. Finalement, les poussées deviennent moins fréquentes et la sclérose en plaques passe à un stade de dégradation continue. (Leclercq *et al.*, 2014).

➤ **La forme primaire progressive (PP)**

Cette forme est caractérisée par une progression continue de la maladie dès son début avec, des périodes de stabilité. Elle concerne 10 à 15 % des patients en début de SEP. Ces patients présentent un déficit des fonctions neurologiques dès le début de la maladie, sans poussée aiguë, rendant son diagnostic difficile (Sefraoui, 2019).

➤ **La forme progressive avec poussées**

Elle se manifeste pour sa part par une progression de la maladie depuis son début avec des poussées aiguës clairement identifiées, avec ou sans récupération. La progression se poursuit pendant la période comprise entre deux rechutes. Mais, quel que soit le mode d'évolution, il semble exister un seuil de progression du handicap clinique, à partir duquel débute une neurodégénérescence "programmée" (Magy, 2009).

➤ **Autres formes de la maladie**

• **Le Syndrome Clinique Isolé (SCI)**

Il se définit par l'apparition d'un premier épisode clinique évoquant une maladie neurologique inflammatoire démyélinisante du SNC. La plupart du temps, l'IRM révèle des lésions, mais à l'occasion, l'IRM est normale. Pour que l'on puisse poser un diagnostic de SCI, le neurologue doit constater des signes caractéristiques d'une poussée à l'examen neurologique (Karp, 2013).

• **Syndrôme radiologiquement isolé (SRI)**

Il implique la découverte fortuite, à l'IRM, de lésions évocatrices de SEP en l'absence de signes cliniques associés. Il est parfois assimilé à une forme asymptomatique ou préclinique de SEP (Sefraoui, 2019).

II.2.3. Symptômes

- **Troubles visuels : la névrite optique rétrobulbaire**

Les signes ophtalmologiques s'exprimant par une baisse de l'acuité visuelle, on parle de névrite optique rétrobulbaire (NORB) démyélinisante. Elle résulte de la constitution d'une plaque de démyélinisation sur les fibres du nerf optique (Balcer, 2006).

La récupération de la vision est complète dans 80 % des cas en 6 mois. Après récupération, il peut survenir à l'effort ou lors de l'augmentation de la température corporelle, une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle (Phénomène d'Uhthoff) (Sefraoui, 2019).

- **Troubles sensitifs**

Ils correspondent à des picotements, des fourmillements, des sensations d'hypoesthésie ou même d'anesthésie, des douleurs, des décharges. Le signe de Lhermitte est très évocateur : il s'agit d'une impression de décharge électrique très brève le long de la colonne vertébrale. Il témoigne d'une démyélinisation de la moelle cervicale (une atteinte médullaire cervicale) (De Sousa et Chatap, 2007).

- **Troubles moteurs**

- Atteinte de la voie pyramidale : c'est un trouble du tonus (spasticité). Les membres inférieurs sont les plus touchés et une asymétrie est parfois présente. Ceci se traduit par une difficulté à courir, ou à marcher.

- Atteinte de la voie cérébelleuse : l'atteinte du tronc cérébral ou du cervelet se traduit par une ataxie (perte du contrôle de la coordination des muscles) qui se manifeste par des troubles de coordination du mouvement, trouble de l'équilibre, une hypotonie, et une dysarthrie (Ouallet et Brochet, 2004).

- **Troubles cognitifs**

Ces troubles intéressent l'attention, la mémoire, le raisonnement, le maniement des concepts, l'abstraction, la vitesse de traitement de l'information (Sefraoui, 2019).

- **Troubles vésico-sphinctériens**

Ou troubles urinaires, sont actuellement reconnus comme l'une des causes les

plus importantes de handicap dans la SEP 80 % des patients souffrent ou souffriront d'un mauvais fonctionnement de leur vessie. Ces troubles exposent au risque d'infections urinaires répétées (Karsenty, 2012).

- **Troubles génito-sexuels**

Les troubles sexuels sont également très fréquents, jusqu'à 82 % chez l'homme et 52 % chez la femme atteint de la SEP. Les troubles de la libido, de la lubrification vaginale, de l'érection et de l'éjaculation sont loin d'être rares et sont directement liés à la maladie ou à ses conséquences (Ouallet et Brochet, 2004).

- **Troubles psychiatriques et neuropsychologiques**

On observe souvent chez les patients atteints de SEP des changements d'humeur passagers, de l'instabilité et de l'angoisse. La dépression est le trouble psychiatrique le plus courant chez les patients atteints de SEP (Mrabet *et al.*, 2014).

- **La fatigue**

Elle toucherait plus de 80% des personnes, c'est le symptôme de SEP le plus fréquent. La fatigue liée à la SEP diffère d'une fatigue transitoire éprouvée par un individu en bonne santé, elle a tendance à persister. Certains facteurs comme, la chaleur, un effort violent ou le stress, peuvent augmenter cette sensation de fatigue et il est donc recommandé de les éviter (Minden *et al.*, 2006).

Tableau 02 : Fréquence des diverses manifestations cliniques (Gallien *et al.*, 2012).

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

II.2.4. Effets de la grossesse sur la maladie

L'étude PRIMS réalisée en 1998, a permis de bousculer les aprioris sur les effets de la grossesse sur la SEP. En effet, autrefois déconseillée chez les patientes atteintes de SEP, la grossesse est aujourd'hui tout à fait envisageable. Cette étude a montré une diminution de la fréquence des poussées pendant la grossesse et essentiellement au cours du troisième trimestre et une augmentation de la fréquence des poussées lors du premier trimestre après l'accouchement chez 1/3 des patientes. Le taux de poussées diminuait ensuite au cours des deux années suivant l'accouchement (Vukusic et Confavreux, 2006) (**Figure 24**).

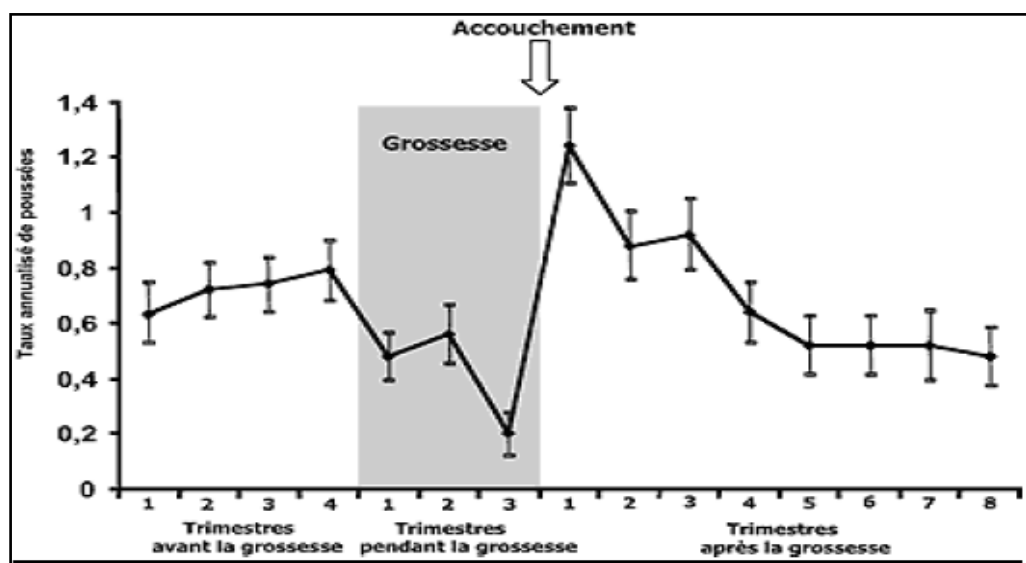


Figure 25 : Taux annualisé de poussées pour chaque trimestre dans l'année avant la grossesse, pendant la grossesse, et dans les deux années suivant l'accouchement

(Vukusic *et al.*, 2006).

Cette diminution du taux de poussées pendant la grossesse serait due à l'augmentation du taux d'hormones sexuelles. En effet, la grossesse correspond à une période pour l'organisme féminin d'acceptation immunologique du non-soi provenant des antigènes fœtaux issus du père.

- **Les œstrogènes** stimulent la sécrétion des cytokines TH2 anti-inflammatoires (IL-6, IL-10) permettant d'antagoniser les cytokines TH1 et TH17 pro-inflammatoires.
- **Quant à la progestérone**, elle permet également de favoriser le développement des LTh2 anti-inflammatoires. De plus, une augmentation des cellules T

régulatrices a été observée chez les femmes durant la grossesse (Somerset *et al.*, 2004).

En ce qui concerne l’analgésie péridurale et l’allaitement, il ne semble pas y avoir d’effets néfastes sur l’évolution du handicap et le taux de poussées en post-partum. Une étude a même montré qu’un allaitement exclusif pouvait réduire la fréquence des poussées en post-partum (Langer-Gould *et al.*, 2009).

II.2.5. Handicap

II.2.5.1. Mesure de la progression de la maladie

- **EDSS**

Les déficiences et les incapacités provoquées par la SEP sont mesurées grâce à l’échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) qui est aujourd’hui la plus utilisée, elle a été proposée en 1983 par JF Kurtzke. Elle permet de d’évaluer l’évolution du handicap grace à un examen neurologique au cours duquel huit paramètres sont évalués(SF) (Kurtzke, 1983).

Un score allant de 0 à 6 ou 7 sera donné à chaque SF. Il se mesure sur une échelle de 0 (examen normal) à 10 (décès dû à la SEP) et progresse d’un demi- point. (Annexe 01).

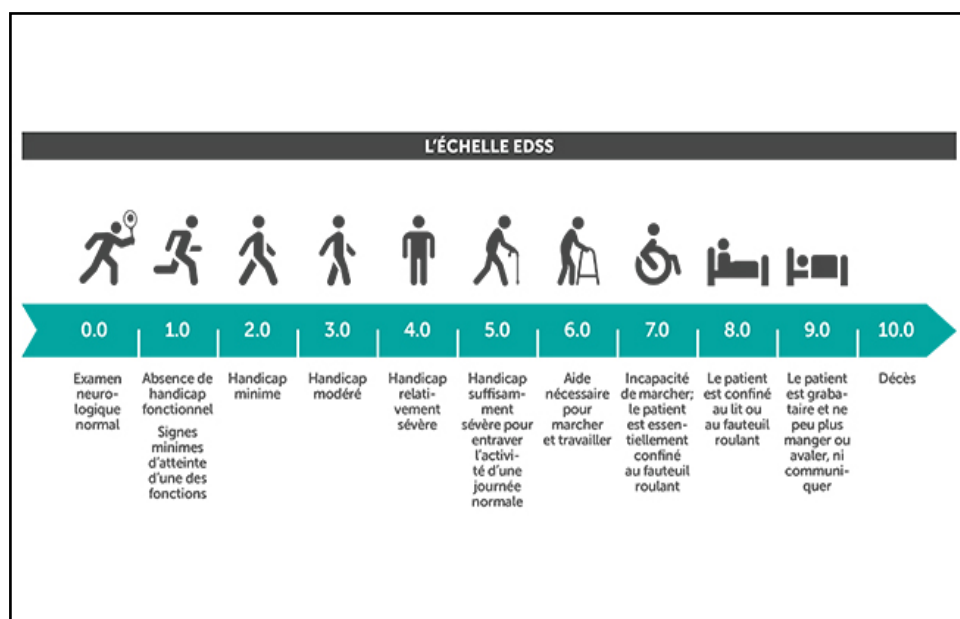


Figure 26 : Echelle EDSS : échelle de cotation du handicap (EDSS : Expanded Disability Status Scale) (Naib, 2017)

- Pour un score allant de 0 à 3, le patient est ambulateur.
- Pour un score allant de 4 à 7, le patient présente un déficit à la marche.
- Enfin, pour les scores allant de 7,5 à 10, la marche devient impossible. En plus de la marche, le déficit des membres supérieurs est pris en compte dans le calcul du score EDSS (Heinzlef, 2009).

II.2.5.2. Progression de l'handicap

Le pronostic est imprévisible pour un individu donné et la progression est très variable. Il est estimé que la moitié des patients aura une gêne à la marche après 8 ans d'évolution, avec nécessité de prendre une canne après 15 ans et un fauteuil roulant après 30 ans. L'espérance de vie est probablement peu diminuée (5 à 7 ans) au cours de la SEP (Créange et Labauge, 2009).

II.2.6. Diagnostic

Le diagnostic de SEP n'est posé qu'après la deuxième poussée. Lors d'une première poussée, on parle de syndrome clinique isolé (CIS). L'IRM prend une place croissante dans le diagnostic comme dans les prises de décision thérapeutique (Depaz *et al.*, 2013)

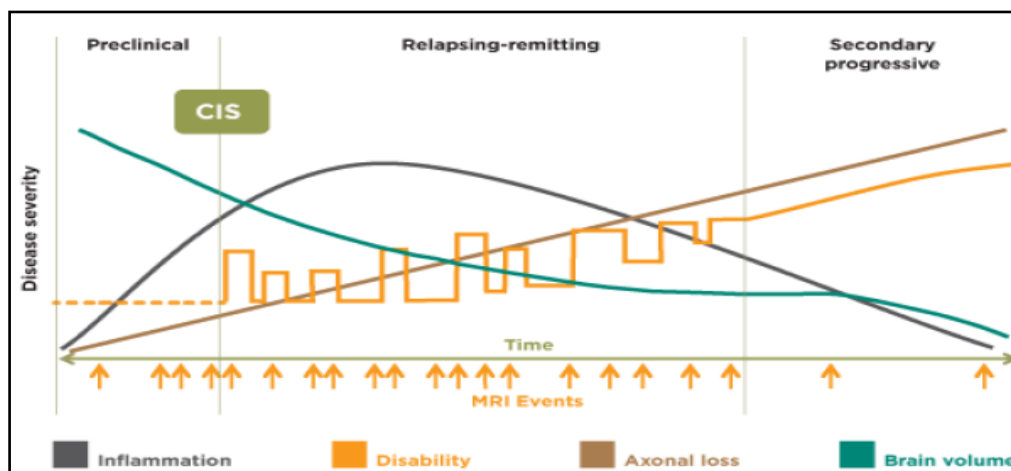


Figure 27 : Evolution de la sclérose en plaques (Azouni, 2015).

II.2.6.1. Critères cliniques

Le diagnostic clinique repose sur 2 critères principaux :

- **la dissémination des lésions dans le temps** (évolution par poussées) : correspond à la survenue d'un deuxième épisode neurologique au moins un mois après le premier.

(exemple : une névrite optique à un temps t puis un syndrome cérébelleux l'année suivante) (Depaz *et al.*, 2013).

- **la dissémination des lésions dans l'espace** : correspond à la présence d'au moins deux lésions distinctes dans le SNC (exemple : une névrite optique et un syndrome pyramidal).

La classification de McDonald est la méthode la plus utilisée pour diagnostiquer la SEP. Elle a été révisée en 2010 en intégrant les progrès de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et a été mise à jour en 2017 (**Annexe 02**) (Scherer et Dubas, 2009)

II.2.6.2. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM cérébrale voire médullaire est l'examen de choix dans le diagnostic de la SEP. Il existe plusieurs types de séquences et d'images IRM :

- Séquence T1 : les lésions sont un peu plus foncées que la substance blanche, appelées lésions hypo intenses ou « trous noirs », (La SG est grise, la SB est blanche, le LCS est noir, la graisse est blanche).

- Les séquences pondérées en T2/ FLAIR : les lésions sont hyper intenses (plus claires que la substance blanche). Ici la substance grise est plus claire que la substance blanche (la SG est blanche, la SB est grise, le LCS est blanc, la graisse est blanche).

L'IRM médullaire montre des lésions dans 74 % des formes certaines. Ainsi q'une IRM cérébrale normale ne doit pas faire éliminer l'éventualité d'une SEP, tant que la moelle épinière n'a pas été explorée (Grimaud, 2001).

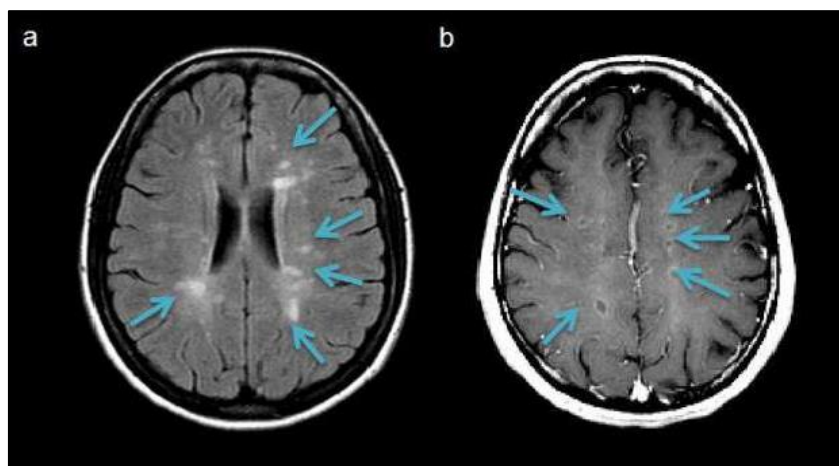


Figure 28 : IRM cérébrale en T2 (a) et T1-gadolinium (b) (Buzzard *et al.*, 2012).

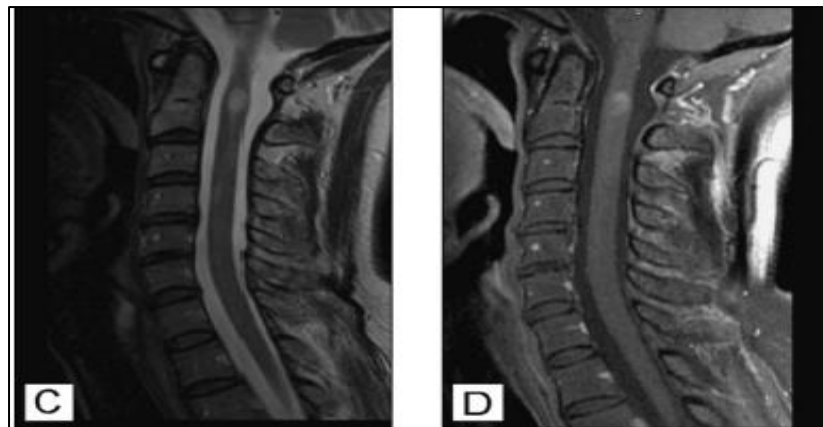


Figure 29 : IRM médullaire en séquence pondérée T2 (C) et T1 gadolinium (D)

(Freeman *et al.*, 2010).

II.2.6.3. Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR)

La SEP est caractérisée par une infiltration de la substance blanche de la moelle épinière et du cerveau par les cellules inflammatoires. Actuellement l’analyse du LCR est la seule analyse biologique faisant partie des critères diagnostiques de la SEP (Lalive *et al.*, 2011). L’exploration biochimique repose sur deux analyses :

- Une analyse quantitative des immunoglobulines et d'albumine présentes dans le LCR comparativement au sérum. Ce dosage a pour objectif d'évaluer l'état de perméabilité de la BHE (Delaroche *et al.*, 2003).
- Une analyse qualitative à la recherche de bandes oligoclonales d'immunoglobulines IgG par focalisation isoélectrique, technique de référence. (Delaroche *et al.*, 2003) (Figure 27).

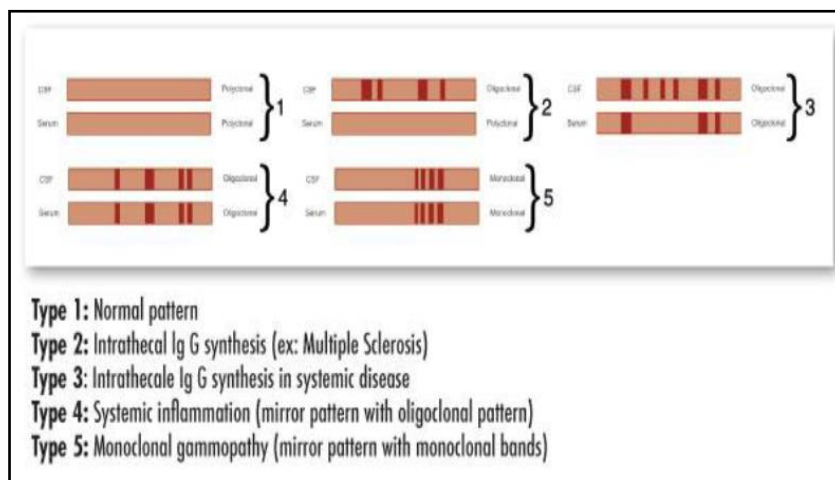


Figure 30 : Représentation des bandes oligoclonales d’IgG au cours de la sclérose en plaques (type 2) (Azouni, 2015).

L'examen du LCR montre :

- Une hyperprotéinorachie supérieure à 1g/L (N : 0,2-0,4 g/L)
- Une cytorachie (Lymphocytose) composée surtout de lymphocytes et de plasmocytes supérieure à 4 éléments/mm³ et reste inférieure à 50 éléments/mm³. (N : 0-2 éléments/mm³).
- Index IgG supérieur à 0,7 (témoin d'une synthèse intrathécale).

Toutefois, ces anomalies ne sont pas spécifiques de la SEP, elles peuvent être retrouvées dans d'autres affections inflammatoires ou infectieuses du SNC (Ouallet et Brochet, 2004).

II.2.6.5. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de SEP a pour but de diminuer la durée entre les premiers symptômes et la confirmation du diagnostic, afin notamment de pouvoir proposer un traitement le plus tôt possible.

Une atteinte diffuse du SNC peut être en rapport avec certaines vasculites, une maladie de Behçet, une sarcoïdose ou une maladie de Gougerot Sjögren. Une atteinte localisée du SNC évoluant par poussées peut amener à évoquer le diagnostic de tumeurs cérébrales ou médullaires, de lymphome primitif du SNC, de malformations vasculaires médullaires et du tronc cérébral, d'affections cérébro-vasculaires (De Broucker, 2013).

À l'inverse, une atteinte progressive du SNC peut être en rapport avec une affection dégénérative (paraplégie spastique héréditaire), une sclérose combinée de moelle par carence en vitamine B12, une atteinte infectieuse (maladie de Lyme,...) ou une affection métabolique héréditaire (adrénoleucodystrophie).

Certaines formes frontières doivent être dissociées de la SEP :

- L'encéphalomyélite aiguë disséminée correspond à une démyélinisation brutale faisant suite à une vaccination ou à une infection,

- La neuromyéélite optique de Devic est caractérisée par l'association d'une neuropathie optique sévère le plus souvent bilatérale et d'une atteinte médullaire grave (Chourkani *et al.*, 2010).

Chapitre III
Traitement de la Sclérose
En Plaques

III.1 Stratégies thérapeutique

III.1.1 Traitements actuels

Malgré les progrès de la recherche sur la sclérose en plaques, il n'y pas à ce jour, de traitements curatifs. Cependant, il existe une prise en charge de la maladie, médicamenteuse ou non, qui permet d'améliorer le quotidien des personnes atteintes de sclérose en plaques (Sefraoui, 2019).

Cette prise en charge permet 3 types d'actions en fonction de l'objectif thérapeutique recherché ;

- **Traitements de la poussée** : il s'agit de corticothérapie. Elle a pour but de diminuer l'intensité et la durée des symptômes en réduisant la durée de la réaction inflammatoire (Bourguiba *et al.*, 2018).
- **Traitements de fond de la maladie** : agissent en diminuant la fréquence des poussées et en retardant la progression du handicap. Ils sont destinés aux formes rémittentes ou secondairement progressives (Loubrieu et Magy, 2017).
- **Traitements symptomatiques** : pour atténuer les symptômes associés à la maladie, réduire la gêne quotidienne et améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de SEP (Cappe *et al.*, 2012).

III.1.1.1 Traitements des poussées

Les symptômes observés lors des poussées sont dus à un phénomène inflammatoire aigu et ne nécessitent généralement pas de traitement. Un traitement par corticoïde est possible si la poussée est longue, invalidante (Stankovic et Grateau, 2007).

III.1.1.1.a La corticothérapie

La corticothérapie à forte dose par voie intraveineuse repose sur l'administration de méthylprednisolone à la dose de 1 g en perfusion lente par jour pendant 3 à 5 jours de suite. Ainsi que, la voie orale peut être utilisée (Le Page *et al.*, 2016).

III.1.1.1.b Plasmaphérèse

Le traitement par échanges plasmatiques (plasmaphérèse) est utilisé en cas d'échec de la corticothérapie ou de persistance de séquelles après la poussée. Cela consiste à remplacer une quantité importante de plasma par de l'albumine à 4 %, produit de

substitution, grâce à un séparateur de cellules et un double abord veineux mise en place sur le patient (Brochet, 2001).

III.1.1.2 Traitements de fond

Le but des traitements de fond est de supprimer l'inflammation et ralentir l'évolution du handicap ;

III.1.1.2.1. Les traitements de première ligne

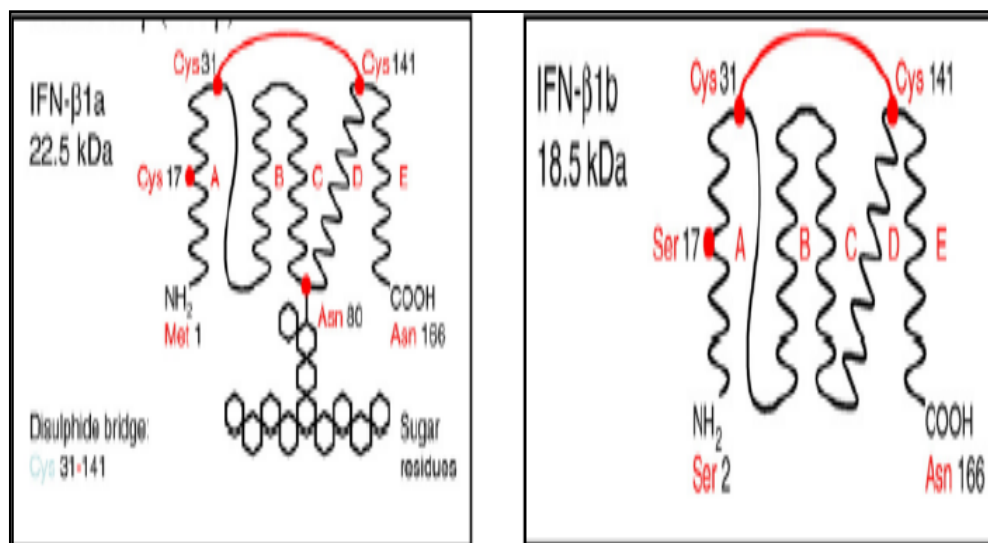
Les traitements dits de première ligne ont recours aux immuno-modulateurs par voie injectable : interférons et acétate de glatiramère et deux médicaments récents administrés par voie orale : teriflunomide et diméthyl fumarate (De Parades *et al.*, 2018).

a. Interférons-bêta

L'hypothèse de départ était qu'une infection virale pouvait être à l'origine de la SEP. Les interférons (IFN alpha, bêta et gamma), protéines produites naturellement par l'organisme et à des propriétés antivirales ont donc été testés (Naib, 2017).

L'IFN bêta naturel est une cytokine produite par les fibroblastes et les macrophages. C'est une glycoprotéine composée de 166 acides aminés. Les techniques de recombinaison génétique ont permis d'obtenir deux types d'IFN bêta recombinants :

- IFN bêta-1a (**Avonex®** 1997, **Rebif®** 1998)
- IFN bêta-1b (**Betaferon ®** 1995, **Extavia ®** 2008) (Azouni, 2015).



Fig

ure 31 : Structure chimique des interférons bêta (Vermersch *et al.*, 2002).

Mécanisme d'action

Ces traitements immunomodulateurs inhibent la présentation de l'antigène, induisent une diminution de production par les LT et leur activation inhibent la production de cytokines TH-1 pro-inflammatoires, activent la sécrétion de cytokines TH-2 anti-inflammatoires et/ou inhibent le passage de lymphocytes auto-réactifs dans le SNC en modifiant la perméabilité de la BHE (Yong *et al.*, 1998).

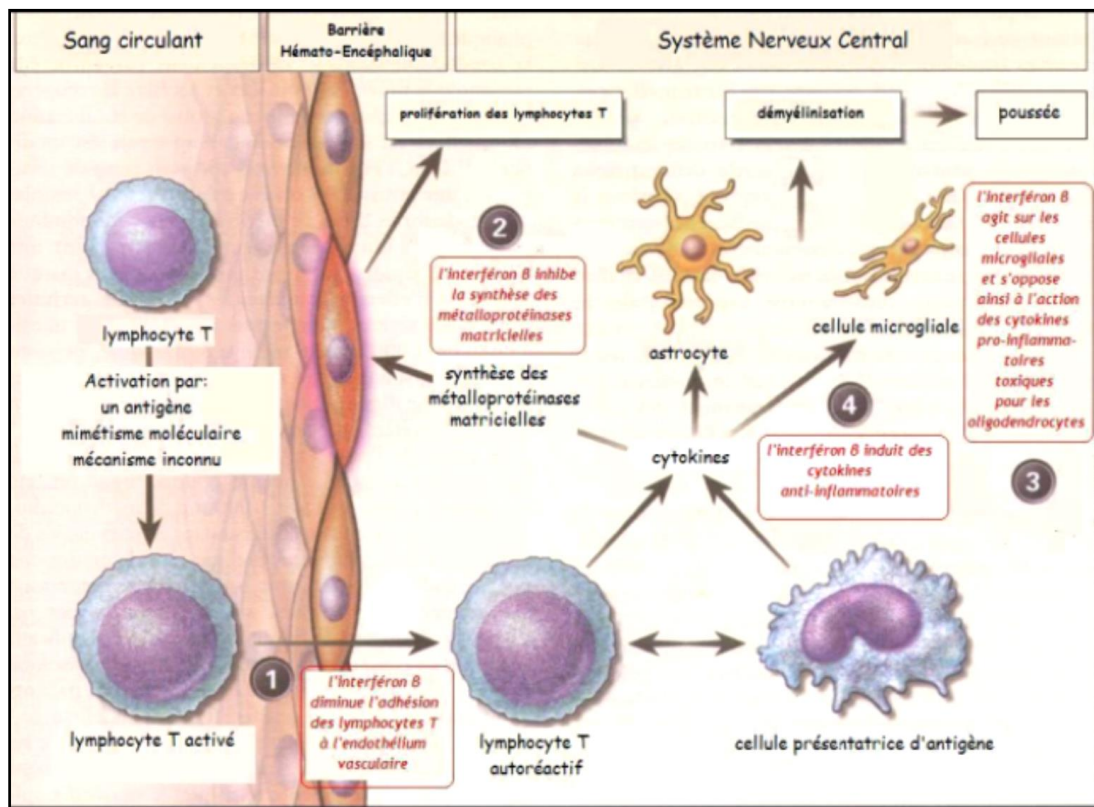


Figure 32 : Mécanismes d'action de l'interféron bêta (Naib, 2017).

b. Acétate de glatiramère (Copaxone®)

L'acétate de glatiramère est un polypeptide synthétique qui a structure proche d'un antigène majeur de la myéline (protéine basique de la myéline [PBM]) ; il est indiqué dans le traitement de la SEP récurrente (RR) chez les patients autonomes qui marchent encore seuls (Faure, 2016).

c. Teriflunomide (Aubagio®)

Le tériflunomide a été utilisé depuis plus de 10 ans dans la polyarthrite rhumatoïde, c'est un immunomodulateur doté de propriétés anti-inflammatoires. En

2013, il a reçu l'AMM pour le traitement des formes rémittentes de SEP (Sefraoui, 2019).

d. Diméthyle fumarate/BG 12 (Tecfidera®)

Le DMF est un ester de l'acide fumarique utilisé en traitement du psoriasis. Il est commercialisé en 2014 pour être utilisé dans le traitement de SEP RR (Boehncke et Brembilla, 2018).

III.1.1.2.2 Les traitements de deuxième ligne

a. Natalizumab (Tysabri)

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre un récepteur (la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines) qui est exprimé à la surface des lymphocytes activés et des monocytes. Il est utilisé en France depuis mai 2007 en monothérapie pour les formes très actives de SEP RR (Bellet, 2005).

Mécanisme d'action

Il agit en se fixant à la sous-unité $\alpha 4$ des récepteurs de surface VLA-4 des LT. Cette fixation empêche ainsi la liaison entre VLA4 et son ligand VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) exprimé à la surface des cellules endothéliales. Le natalizumab inhibe ainsi la migration des LT via la BHE, du compartiment sanguin vers le SNC, diminuant ainsi l'inflammation du SNC et l'extension des lésions (Pérennes *et al.*, 2008; Tourbah, 2008) (**Figure 33**).

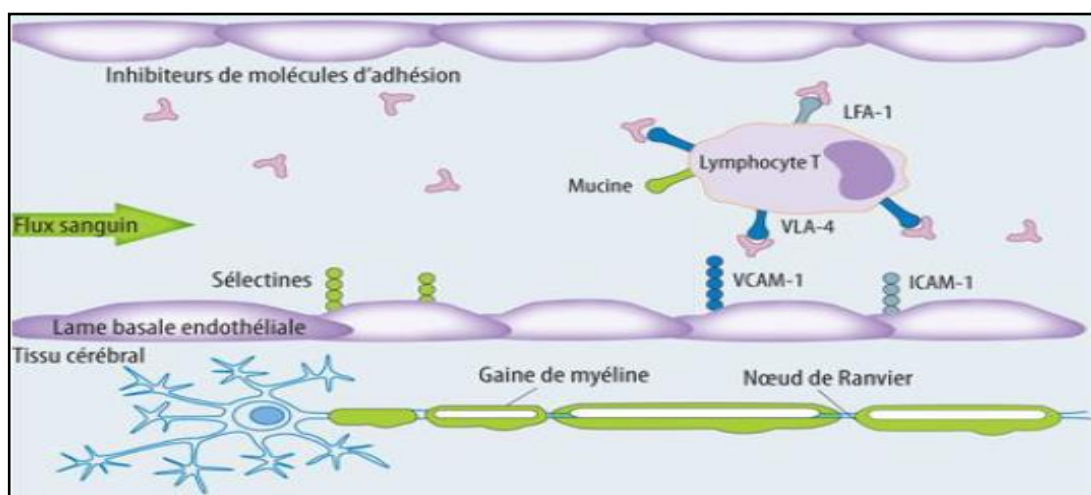


Figure 33 : Mode d'action du natalizumab dans la SEP (Vermersch et Outteryck, 2011).

La fixation du natalizumab à la sous unité a4 de la molécule VLA-4 empêche la fixation à son récepteur VCAM présents sur les cellules endothéliales de la BHE. Ainsi le LT ne peut plus adhérer aux cellules endothéliales et pénétrer dans le SNC (Vermersch et Outteryck, 2011).

b. Fingolimod "FGD" (Gilenya®)

Le fingolimod est le premier médicament d'une nouvelle classe appelée les modulateurs des récepteurs de la sphingosine -1-phosphate (S1PR) ainsi, le premier traitement de fond de SEP RR administré sous forme orale (Trad *et al.*, 2018).

c. Alemtuzumab (Lemtrada®)

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52 (CD52 : LB, LT et moins en NK) initialement développé pour le traitement des leucémies lymphocytaires chroniques B, il a prouvé son efficacité dans la SEP de forme rémittente. Il a obtenu l'AMM en France en 2013 dans la SEP-RR active (Michel, 2016).

III.1.1.2.3. Les traitements de troisième ligne

a. Mitoxantrone (Elsep)

La mitoxantrone est un immunosuppresseur antinéoplasique cytostatique. Elle a été largement utilisée comme anticancéreux. Il a reçu l'AMM en 2003 dans l'indication de : formes agressives de SEP RR (deux poussées avec séquelles dans l'année) ; et formes secondairement progressives qui auraient progressé de deux points d'EDSS sur un an (Brochet et Ruet, 2012).

Tableau 03 : Récapitulatif des traitements de fond actuellement disponibles dans la prise en charge de la SEP (Azouni, 2015).

Médicaments	Mécanismes d'action	Posologie et voie d'administration	Indications	Effets indésirables	Date d'AMM
IFN beta-1a (Avonex®)	IMD	30µg IM 1 fois/semaine	SEP-RR et SCI	Réactions au site d'injection, syndrome pseudo-grippal, dépression, neutropénie, thrombopénies, HTA, troubles hépatiques et thyroïdiens (microangiopathie thrombotique et syndrome néphrotique)	Mai 1997
IFN beta-1a Rebif®)	IMD	22-44µg SC 3 fois/semaine	SEP-RR et SCI	Idem que avonex	Mai 1998
IFN beta-1b (Betaferon®, Extavia®)	IMD	250µg SC tous les 2 jours	SEP-RR, SEP-SP avec poussées surajoutées et SCI	Idem que avonex	Nov. 1995
Acétate de glatiramère (Copaxone®)	IMD	20mg SC 1 fois/jour	SEP-RR et SCI	Réactions au site d'injection, dyspnée, sensation de constriction thoracique.	Janv. 2002
Fingolimod (Gilenya®)	IMS	1 cp de 0.5mg/jour	SEP-RR très actives	Infections des voies aériennes, céphalées, bradycardies, œdèmes maculaires, infections opportunistes, cancers cutanés, un cas de LEMP récemment décrit	Mars 2011
Teriflunomide (Aubagio®)	IMD	1 cp de 14mg/jour	SEP-RR	Rhinopharyngites, céphalées, diarrhées, troubles hépatiques, alopecie légère	Aout 2013
Diméthylfumarate (Tecfidera®)	IMD	1 cp de 120mg 2 fois/jour pendant 7 jours puis 1 cp de 240mg 2 fois/j	SEP-RR	Bouffées congestives, troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, douleurs abdominales)	Janv. 2014
Natalizumab (Tysabri®)	Ac monoclonal anti-VLA-4	Perfusion de 300mg IV toutes les 4 semaines	SEP-RR très actives	Réactions d'hypersensibilité avec Ac anti-natalizumab, infections opportunistes (herpétiques), troubles hépatiques, cancer, LEMP.	Juin 2006
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Ac monoclonal anti-CD52	1 ^{er} cycle : perf IV de 12mg/jour pendant 5 jours 2 ^{ème} cycle 1 an plus tard : perf IV 12mg/jour pendant 3 jours	SEP-RR actives	Infections voies respiratoires et urinaires, lymphopénie, leucopénie, affections auto-immunes (thyroïdites, thrombopénies)	Sept. 2013
Mitoxantrone (Elselp®)	IMS et IMD	12mg/m2 IV 1 fois/mois pendant 6 mois	Formes agressives de SEP-RR et SEP-SP	Nausées, vomissements, alopecie, toxicités cardiaque et hématologique.	Oct. 2003

IMD : immunomodulateur, IMS : immunosuppresseur, cp : comprimés, perf IV : perfusion intraveineuse, Ac : anticorps, HTA : hypertension artérielle, LEMP : leuco-encéphalite multifocale progressive.

III.1.2. Nouvelles perspectives et traitements à venir

III.1.2.1. Stratégie immunomodulatrice /immunosuppressive

Parmi les molécules candidates pour des essais cliniques futurs ; (Sefraoui, 2019).

a. Ocrélizumab (Ocrevus®)

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement les LB exprimant le CD20 en entraînant leurs déplétions.

Les résultats de cet essai, publiés dans la revue *New England Journal of Medicine* (Montalban *et al.*, 2017).

b. Cladribine (Mavenclad®)

Mavenclad®, est un immunosuppresseur qui agit en ciblant sélectivement les LB et LT, puis en procédant une reconstitution lymphocytaire, sans suppression continue du système immunitaire. Il a obtenu son AMM le 22 août 2017. C'est le premier traitement oral de courte durée (2 semaines/an pendant 2 ans).

Une étude d'extension a évalué l'efficacité à long terme de Mavenclad® sur deux années supplémentaires (Etude CLARITY) (Giovannoni, 2017).

c. (BAF312)

Siponimod, est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (SIP), Il prévient l'activation des LB et LT, et leur libération à partir des ganglions lymphatiques et du thymus, dans la circulation sanguine, puis dans le cerveau et la moelle épinière.

La société pharmaceutique Novartis a récemment publié les résultats d'EXPAND dans le célèbre journal *The Lancet* le 22 mars 2018 (Gergely *et al.*, 2012).

d. Simvastatine

La simvastatine est un médicament hypocholestérolémiant utilisé pour le traitement des maladies vasculaires. Il aurait aussi des effets anti-inflammatoires et protégeraient les nerfs des lésions.

Plusieurs essais cliniques ont été lancés MS-STAT (Chataway *et al.*, 2014) et MS-STAT2 (Chan *et al.*, 2017) et, pour examiner l'effet de simvastatine.

e. Diroximel fumarate

Aussi connu sous : BIIB098 ou ALKS 8700, Des résultats provisoires de l'étude de phase 3 EVOLVE-MS-1 ont été présentés à la réunion annuelle de l'American Academy of Neurology de 2018. L'essai continue de recruter des participants et devrait être achevé en 2020 (Sefraoui, 2019).

III.1.2.2. Stratégie de remyélinisation et de neuroprotection**III.1.2. 2.1. Stratégie de remyélinisation**

Elle vise à restaurer la conduction et protéger l'axone, deux voies sont possibles ;

a. Remyélinisation endogène

Il s'agit d'amplifier les capacités de réparation spontanée de la myéline, naturellement insuffisantes (Azouni, 2015) :

- **L'Opicinumab (anti-LINGO-1)**

LINGO-1 est protéine transmembranaire exprimée par les cellules précurseurs d'oligodendrocytes et axones, elle inhibe la myélinisation. L'anticorps anti-LINGO-1 favorise la neuroprotection et la remyélinisation chez les personnes atteintes de SEP.

Des stratégies expérimentales sont en cours de développement (Etudes cliniques de phase II baptisées RENEW et SYNERGY (Mi *et al.*, 2005; Mi *et al.*, 2007).

- **Molécules PSA-NCAM (Polysialic Acid Neural Cell Adhesion Molecule)**

En effet, ils ont observé qu'après blocage des molécules PSA-NCAM qui sont exprimées à la surface de l'axone démyélinisé, il y avait une augmentation des fibres myélinisées. Ils suggèrent ainsi que cette molécule pouvait être un des facteurs inhibiteur de la remyélinisation au cours de la SEP (Charles *et al.*, 2002; Lubetzki, 2008).

- **Mobilisations des cellules souches neurales endogènes (CSN endogènes)**

Les cellules souches neurales (CSN) sont localisées dans la zone sous ventriculaire (ZSV) des ventricules latéraux, elles possèdent des caractéristiques uniques (prolifération, différenciation, migration) particulièrement adaptées à des stratégies de réparation du système nerveux.

Au vu des résultats de plusieurs études, les CSN sont capables de se différencier en oligodendrocytes. Cependant, il reste nécessaire d'améliorer le potentiel migratoire de ces cellules, en utilisant des facteurs de croissance tels que le FGF-2 (fibroblast growth factor) qui semble augmenter les capacités de prolifération, de migration et de différenciation des CSN en oligodendrocytes (Daynac, 2013).

b. Remyélinisation exogène

- **Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont des cellules souches adultes, présentes dans la moelle osseuse et le sang. Elles sont capables de produire toutes les cellules présentes dans le sang et le système immunitaire. Elles peuvent être injectées au patient dans le but de restaurer les systèmes hématopoïétiques et immuns : « Un Reset du système immunitaire » (Créange *et al.*, 2008).

- **Greffe de cellules souches mésenchymateuses autologues**

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont des cellules souches adultes multipotentes (peuvent produire plusieurs types de cellules spécialisées du corps). Elles sont notamment présentes dans la moelle osseuse, le tissu osseux, le tissu musculaire et le tissu adipeux. Des recherches ont suggéré qu'elles seraient capables de stimuler les mécanismes endogènes de réparation (remyélinisation) (Bourin et Sensebé, 2005).

D'autres, suggèrent qu'elles pourraient « rééduquer » les cellules immunitaires pour qu'elles n'attaquent pas les cellules nerveuses (Vomscheid, 2009).

- **MD1003 (biotine à fortes doses)**

Le MD1003 est un composé proche de la famille de la biotine (appelée aussi vitamine H ou B8). C'est un médicament expérimental qui pourrait favoriser la myélinisation et renforcer l'apport d'énergie dans la transmission des impulsions neurales. Il est administré à la dose de 300 mg par jour. Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation d'AMM, son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) (Sefraoui, 2019).

Des résultats d'une étude MS-SPI sont très encourageants pour le traitement de la SEP progressives (Sedel *et al.*, 2015).

III.1.2. 2.2 Neuroprotection

Mais il arrive que la myéline ne puisse être régénérée, entraînant ainsi la détérioration des axones démyélinisés. La neuroprotection s'impose alors dans la prise en charge de la SEP permettant de préserver l'intégrité des axones et d'empêcher sa dégénérescence (Faure, 2016).

a. Amiloride, Ibutilast, Riluzole

L'étude MS-SMART (Multiple Sclerosis-Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial), qui a pour but d'évaluer l'efficacité de plusieurs molécules dans le but de ralentir l'atrophie cérébrale chez les personnes atteints traitement de SEP SP. (Zhornitsky *et al.*, 2013).

b. Fumarate de quétiapine

Le fumarate de quétiapine est un antipsychotique utilisé dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires. Or, des études récentes ont révélé que la quétiapine favoriserait la réparation de la myéline. En plus, elles peuvent traiter les symptômes tels que la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil, présents dans la SEP (Magalon-Bingenheimer *et al.*, 2013).

III.2 Prise en charge pluridisciplinaire de la maladie

Les traitements symptomatiques sont toujours primordiaux dans la prise en charge de la maladie, Ainsi, les patients ont besoin d'être aidés, tant sur le plan médical, physique et psychologique (Antoine *et al.*, 2010).

III.2.1 Education thérapeutique (ETP)

L'éducation thérapeutique d'un patient est définie pour la première fois en 1996 par l'OMS comme suit : l'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leurs vies avec une maladie chronique (Grange et Allenet, 2013).

III.2.2 Rééducation et activité physique adaptée

III.2.2.1 Rééducation

La rééducation de la SEP est un traitement complémentaire du traitement médical prescrit par les neurologues. Quand apparaît une gêne quotidienne, l'indication d'une prise en charge en milieu spécialisé doit être discutée (David et Boinet, 2020) :

- **Kinésithérapie** : elle est liée au « syndrome de fatigue invalidant ». Elle doit être axée sur un nombre limité d'exercices, alternant avec des périodes de repos. Elle n'est efficace qu'en dehors des poussées évolutives (Sultana *et al.*, 2011).
- **L'ergothérapie** : L'ergothérapie se définit comme le traitement par le geste, l'activité et le travail. Celle-ci travaille la force musculaire, les préhensions, la coordination et le contrôle du geste. Elle est souhaitable lorsqu'un gêne apparaît aux membres supérieurs ou lorsqu'il existe un retentissement sur l'autonomie quotidienne (Vuagnat *et al.*, 2012).
- **Orthophonie** : La rééducation orthophonique ne prend pas en charge que les troubles du langage. Après un bilan précis, les problèmes d'élocution, de contrôle du souffle, les troubles de la mémoire, de l'attention, la déglutition peuvent bénéficier d'une prise en charge adaptée en orthophonie (Flamand-Roze *et al.*, 2012).

III.2.2.2 Activité physique

Il est conseillé de varier les activités d'endurance, de renforcement musculaire et d'équilibre mais l'important est de pratiquer une activité physique pour des courtes durées d'exercices (20 à 30 min) afin de limiter la fatigabilité (Guedin, 2017).

III.2.3. Les conseils hygiéno-diététiques

Avoir une bonne hygiène de vie permet d'améliorer la qualité de vie, en diminuant les inconvénients causés par certains symptômes de la maladie. Un élément important sera l'arrêt du tabagisme, une alimentation équilibrée et la lutte contre un surpoids éventuel, le maintien d'une activité physique régulière, un apport suffisant en vitamine D, un rythme de vie régulier en évitant le stress et les situations stressantes et en assurant des heures de sommeil en suffisance (Faure, 2016).

Une alimentation saine, variée et équilibrée : permettent d'éviter les carences alimentaires, la prise de poids, la constipation et les infections urinaires et lutter contre le surpoids éventuel :

- Consommer plus d'aliments issus des végétaux et privilégier les acides gras oméga 3, limiter les produits laitiers et la consommation de graisses saturées et la réduction des apports caloriques.
- Augmenter les apports de vitamine D : exposez-vous au soleil 15 à 20 minutes par jour (bras et visage) et consommez des aliments riches en vitamine D (Laroche *et al.*, 2015).
- En cas de constipation, il est conseillé d'éviter les aliments favorisant la constipation (riz, carottes, banane, chocolat) et de privilégier les aliments riches en fibres (légumes verts, pain complet). Une hydratation régulière et suffisante (environ 2 litres par jour) et une activité physique (marche) sont recommandées est également recommandée, permettent d'accélérer le transit. Conseiller au patient de se présenter à la selle régulièrement tous les jours à la même heure, surtout le matin après le petit-déjeuner après avoir bu un grand verre d'eau froide (Pillon, 2010).
- En cas de troubles urinaires, conseiller au patient de boire 1.5 litres de liquide par jour, répartis depuis le lever jusqu'à deux heures avant le coucher, en évitant les boissons diurétiques le soir (thé, café, alcool). Pour limiter le risque de survenue d'infections urinaires, utiliser des savons à pH neutre pour la toilette intime et éviter le port de vêtements serrés.
- Fournir des conseils liés au traitement : Lors d'un traitement par corticoïdes par exemple il faut diminuer, voire supprimer la consommation de sel et de produits salés ainsi que le sucre (en fonction de la prescription médicale) (Roquilly et Asehnoune, 2019).

Partie Pratique

Patients et Méthodes

I. Patients et Méthodes

I.1. Objectif

Il s'agit d'une étude rétrospective faite sur des dossiers des malades qui présentaient une SEP diagnostiqués et traités au sein du service de neurologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC) sur deux années successives (2017 et 2018); du 01 Janvier 2017 jusqu'au 31 Décembre 2018.

Selon les registres de l'hôpital, on a trouvé 242 patients qui ont été présentés pour consultation au CHUC durant les deux années mentionnées ci-dessus ; 219 cas en 2017 et 23 cas en 2018. Mais par manque de dossiers et à cause de la Pandémie du Covid 19 on a pu collecter que 113 patients. Donc il s'agit d'une étude rétrospective qui a été effectuée que sur 113 patients.

Les sources des différentes données recueillies sur les dossiers des patients étaient les observations médicales dans le service, les résultats des examens et les fiches de suivi des deux années sur une période d'un mois (Mai 2021).

I.2. Patients

La population de l'étude a été recrutée parmi les patients suivis au sein du service de neurologie du CHUC, tout âge a été confondu. Au cours de leur prise en charge, ces patients ont bénéficié d'une réalisation du bilan standard pour l'observation de différentes constantes biologiques, l'évaluation de l'état générale, diagnostiqué de SEP et hospitalisés si nécessaire (**Annexe 03**).

I.2.1. Critères d'inclusion

- Diagnostic SEP posé selon les critères de McDonald 2010 (**Annexe 02**).
- Hospitalisation ou consultation au service de Neurologie, du 01 janvier 2017 au 31 Décembre 2018.

I.2.2 Critères d'exclusion

Au moment du diagnostic initial les patients peuvent présenter des lésions cérébrales et des signes neurologiques, mais ces lésions ne sont pas spécifiques à la SEP et peuvent être confondues avec signes pour d'autres maladies. Donc nous avons exclus dans notre étude tous

les patients qui ont une suspicion de SEP et tous les fichiers contenant des informations manquantes et incomplètes.

I.3 Méthodes

I.3.1 Analyse des données

L'analyse statistique des paramètres sociodémographiques, paracliniques et cliniques ont été réalisés à l'aide de logiciels statistiques (Excel stat).

I.3.2 Eude des variables

Les paramètres analysés dans notre étude ont été les suivants :

1. Paramètres Sociodémographiques

- ✓ Année.
- ✓ Sexe.
- ✓ Age.
- ✓ Région.
- ✓ Mariage consanguin.
- ✓ Les antécédents personnels et familiaux.
- ✓ Tabagisme.
- ✓ Travail.

2. Paramètres Para-cliniques

- ✓ Motif de Consultation.
- ✓ Apparition des symptômes.

3. Paramètres cliniques

- ✓ Durée d'hospitalisation.
- ✓ Patients sous traitement de SEP.
- ✓ EDSS.

Résultats et Discussion

1. Paramètres sociodémographiques

Il s'agissait d'une étude rétrospective effectuée sur 113 patients, qui a consisté à analyser des données des cas diagnostiqués et traités de SEP durant les deux années respectives du 01 Janvier 2017 jusqu'au 31 Décembre 2018 au niveau du service de Neurologie de CHU de Constantine (CHUC).

Nous essayons de préciser les caractéristiques principales des paramètres sociodémographiques, paracliniques et cliniques de la SEP, dans le but d'infirmier ou d'affirmer les résultats déjà décrits dans la littérature.

1.1. L'année

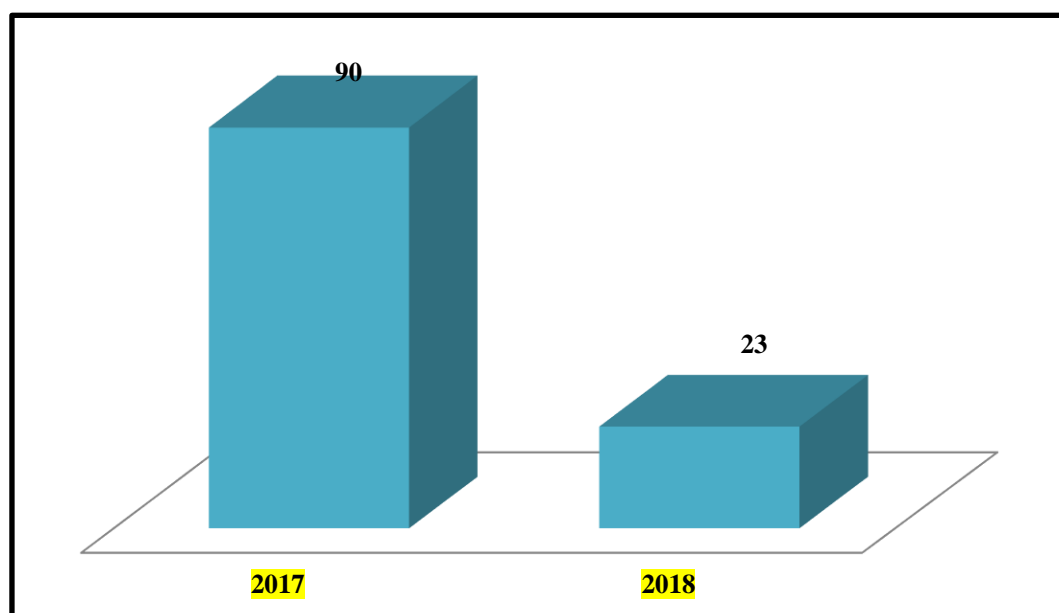


Figure 34 : Répartition des patients selon les années.

Au moment d'analyse initiale des registres des années 2017 et 2018, La population d'étude, comprend 90 patients en 2017 et 23 patients en 2018. On observe qu'il a eu un grand nombre de patients qui ont été présenté pour la consultation au niveau du CHUC durant l'année 2017.

1.2. Sexe

Parmi les **113 patients**, **82** étaient des femmes soit **73%** de la population étudiée et **31** étaient des hommes soit **27%**, avec un sexe ratio Femme /Homme de **2.64**.

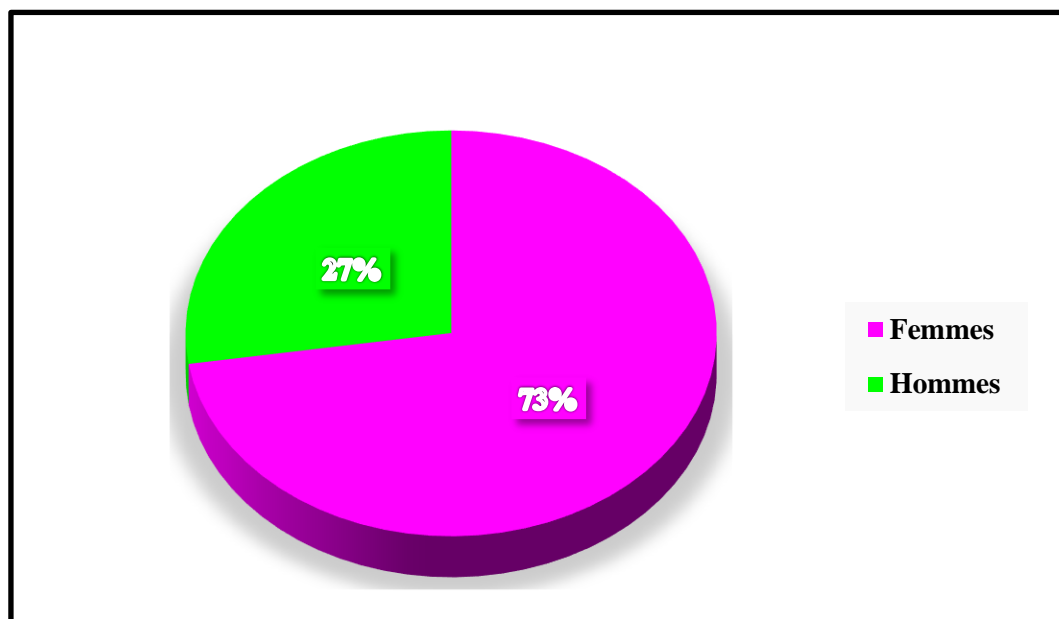


Figure 35 : Pourcentage des patients selon le sexe.

La prédominance féminine dans cette maladie est également retrouvée par la plupart des auteurs (Somerset *et al.*, 2004; Greiner, 2013; Laajouri, 2014; Zalc 2014).

Elle est peut être expliquée par l'influence des facteurs hormonaux sur le système immunitaire. En effet, les **œstrogènes** par exemple, stimulent la réponse immunitaire humorale alors que la **progestérone** et les **androgènes** exercent un effet supprimeur sur la réponse immunitaire (Cutolo *et al.*, 2006).

Les œstrogènes stimulent la sécrétion des cytokines TH2 anti-inflammatoires (IL-6, IL-10) permettant d'antagoniser les cytokines TH1 et TH17 pro-inflammatoires. On donne l'exemple d'un taux élevé d'œstrogènes, comme au cours de la grossesse ou l'organisme féminin accepte immunologiquement le non-soi provenant des antigènes fœtaux issus du père. Cette augmentation d'œstrogènes conduit à la diminution de la fréquence des poussées chez les patients atteints de SEP (Vukusic et Confavreux, 2006). **La progestérone**, permet également de favoriser le développement des LTh2 anti-inflammatoires (Somerset *et al.*, 2004).

Quant à la testostérone chez l'homme qui favorisent la voie TH1 pro-inflammatoires peut être protectrice dans l'auto-immunité (Somerset *et al.*, 2004). Des souris précurseurs de testostérone ont été injectés à des souris femelles, aucun effet clair n'a pu être obtenu à des niveaux physiologiques. Cependant, le traitement de remplacement de la testostérone de l'EAE (Encéphalomyélite allergique expérimentale) a montré que la testostérone était protectrice (Palaszynski *et al.*, 2004).

Les résultats des différents écrits scientifiques, sont plus pour une prédominance du sexe féminin.

1.3. Age

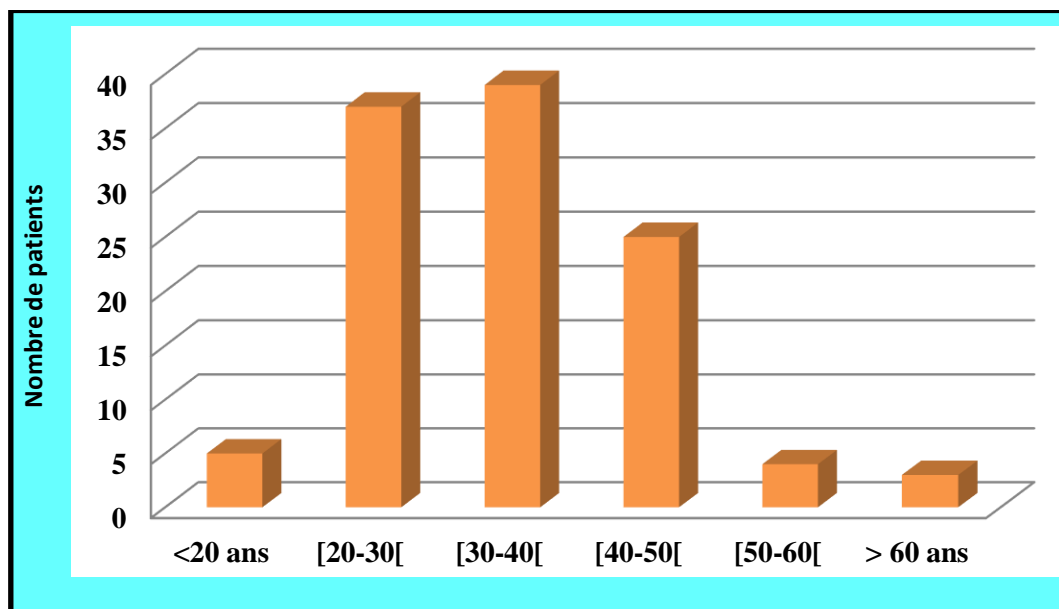


Figure 36 : Répartition des patients selon l'âge.

Les patients étudiés pour les 2 sexes sont variés entre 17 et 60 ans ou plus, on constate que le pic de la fréquence de la maladie se situe dans les deux tranches d'âge : [20-30[et [30-40[. Ce qui correspond à 37 patients pour la tranche d'âge de [20-30[avec un pourcentage de 33%, et 39 patients pour la tranche d'âge de [30-40[avec un pourcentage de 34%, ce qui nous donnera la totalité de 67% pour les deux tranches d'âge et ceci a dépassé les 50% des cas étudiés. Cela indique que la moyenne d'âge de la survenue de la SEP dans cet échantillonnage, était comprise entre 20 et 40 ans. Ce qui signifie que la SEP est une maladie qui touche l'adulte jeune, selon notre résultat.

Notre étude épidémiologique élaborée a permis de conclure que, la SEP est une maladie de l'adulte jeune qui apparait généralement entre 20 et 40 ans, ce qui a été **en convergence** avec les résultats de (Greiner, 2013; Laajouri, 2014; Zalc 2014) qui ont conclut les mêmes résultats.

Mais d'autres études (Magy, 2009) trouvent que la première apparition des manifestations neurologiques se situe entre 15 et 50 ans.

1.4. Région

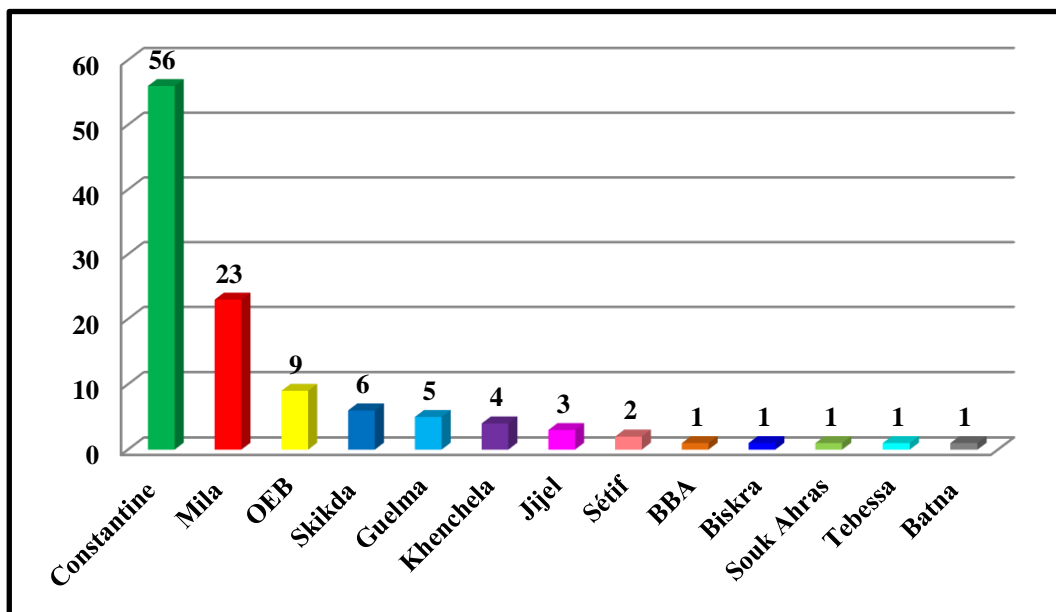


Figure 37 : Répartition des patients selon l'origine géographique (Wilayas).

Après l'analyse des fiches d'observation des patients on a observé que, La plupart des patients sont venus de Constantine (56 patients) car le CHUC se situe dans leur ville. On a remarqué aussi que l'hôpital a reçu 23 patients venus de la wilaya de Mila et ça peut être du à la proximité géographique à la wilaya de Constantine. Par contre y'avait peu de patients qui ont été présentés pour consultation au niveau du CHUC pour le reste des wilayas.

1.5. Mariage Consanguin

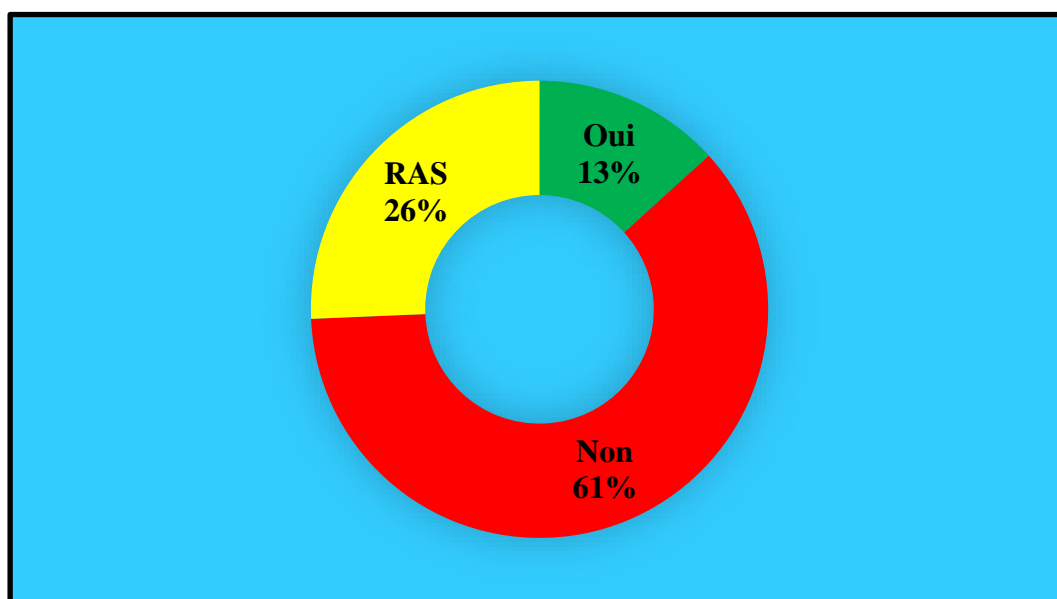


Figure 38 : Pourcentage des patients issus/non d'un mariage consanguin.

Notre étude **se converge** avec (Vukusic, (2012) qui a montré qu'aucun gène significatif n'a été décrit sur le chromosome X et ceci est présent avec un pourcentage de 61% de patients issus d'un mariage non consanguin.

Par contre d'autres études trouvent que le taux de récurrence familiale de SEP est d'environ 20 % mais ce risque diminue lorsque le degré de parenté s'éloigne (Compston, 1999).

Cependant, la prédisposition génétique ne suffit pas, à elle seule, à déclencher une SEP.

1.6. Antécédents personnels

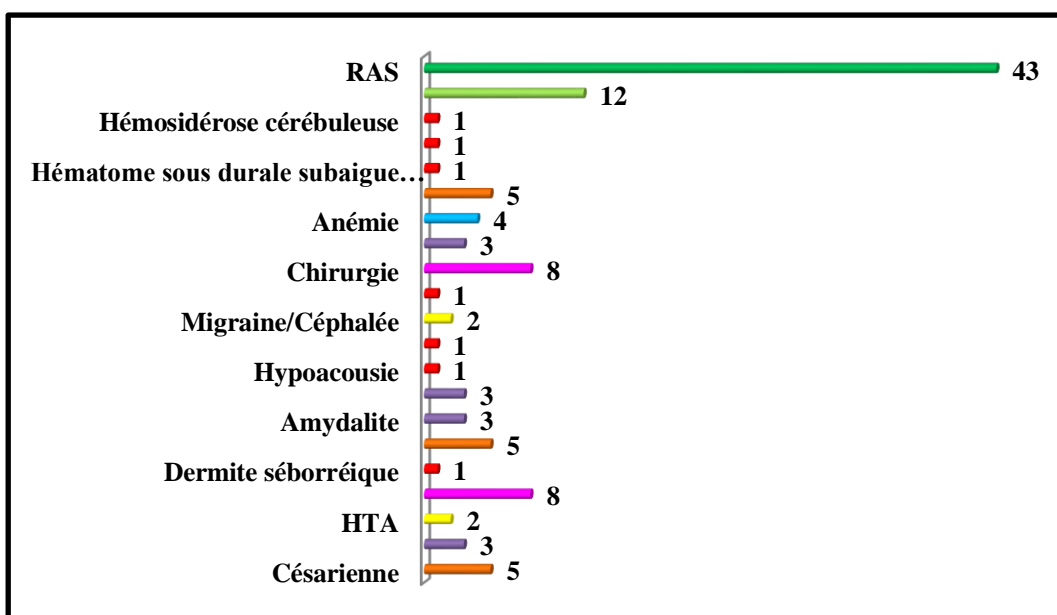


Figure 39 : Répartition des patients selon leurs antécédents personnels.

Après l'analyse des fiches des patients on note que :

Les médecins n'avaient rien à signaler concernant les antécédents personnels chez 43 patients. Donc on suppose que, soit qu'ils n'ont vraiment rien trouvés durant les commémoratifs, soit qu'ils ont juste oubliés de les mettre. 12 patients avaient différents problèmes donnant l'exemple de : l'arthrose, arthrites, fractures, kyste synoviale, vésicules biliaire enflammée non opérée (cholécystite).....etc. 8 patients qui ont subis différentes chirurgies et 8 d'autres ont une myopie.

On observe aussi qu'un nombre de 10 femmes ont subis soit un avortement ou bien une césarienne durant leurs accouchements ont été présentées au CHUC juste quelques mois ou quelques années après ces événements ce qui est **convergen**ts avec (Vukusic et Confavreux,

2006) qui ont montré qu'ils avaient une diminution de poussée au cours de la grossesse dues à l'augmentation des hormones sexuelles (œstrogènes) et peut être même reste en continuité jusqu'aux deux années qui suivent l'accouchement. On remarque aussi que 5 patients avaient une carence en vitamine B12 ce qui nous permet de poser une hypothèse concernant la relation de cette vitamine et la SEP ?!

En effet que ce résultat **nous tire vers les mêmes résultats** de (Abalan, 1992; Bagur *et al.*, 2017) ; qui ont montré une corrélation négative entre la concentration en vitamine B12 et le score EDSS (Expanded Disability Status Scale), les conséquences neuropsychiatriques essentielles qui résultent de cette carence et que la vitamine B12 joue un rôle majeur dans le système nerveux central et dans la constitution de la gaine de myéline des fibres nerveuses. Ainsi que 5 personnes étaient anémiques ce qui prouve aussi les résultats de (Bagur *et al.*, 2017) qu'il existe une relation entre l'alimentation et la prédisposition à la SEP. En outre qu'on a 3 patients pour chacune des maladies : thyroïdite, amygdalite, allergie et diabète. 2 patients avaient de l'HTA et 2 autres une migraine et le reste des cas avaient des différents problèmes (Hémorragie cérébrale, Phlébite, hématome, troubles psychiatriques, crises épileptiques, hypoacousie, et de la dermite séborrhéique).

Mais, à ce niveau, d'autres études (Fayemendy *et al.*,) sont **contradictoires** et certains suggèrent qu'il n'y aurait pas de corrélation entre l'apparition de la maladie, la durée des symptômes et le type de handicap qu'elle génère et la vitamine B12 et que les données sont insuffisantes pour préciser la prévalence ou l'incidence des altérations du statut nutritionnel des patients, mais la sclérose en plaque peut exposer au risque de dénutrition, le surpoids pourrait concerner une part importante des patients, et l'obésité être moins fréquente qu'en population générale. Les causes de dénutrition lors de la sclérose en plaque sont multiples.

Les résultats des différents écrits scientifiques, dans ce sens, divergent mais ils sont plus pour que la grossesse diminue le taux de poussée chez les patients SEP d'un côté et d'un autre, que certains nutriments pourraient améliorer le quotidien des malades et réduire le risque de rechute ce qui nous va aboutir à proposer un traitement par complément de Vit B 12 chez les personnes atteints de SEP.

1.7. Antécédents familiaux

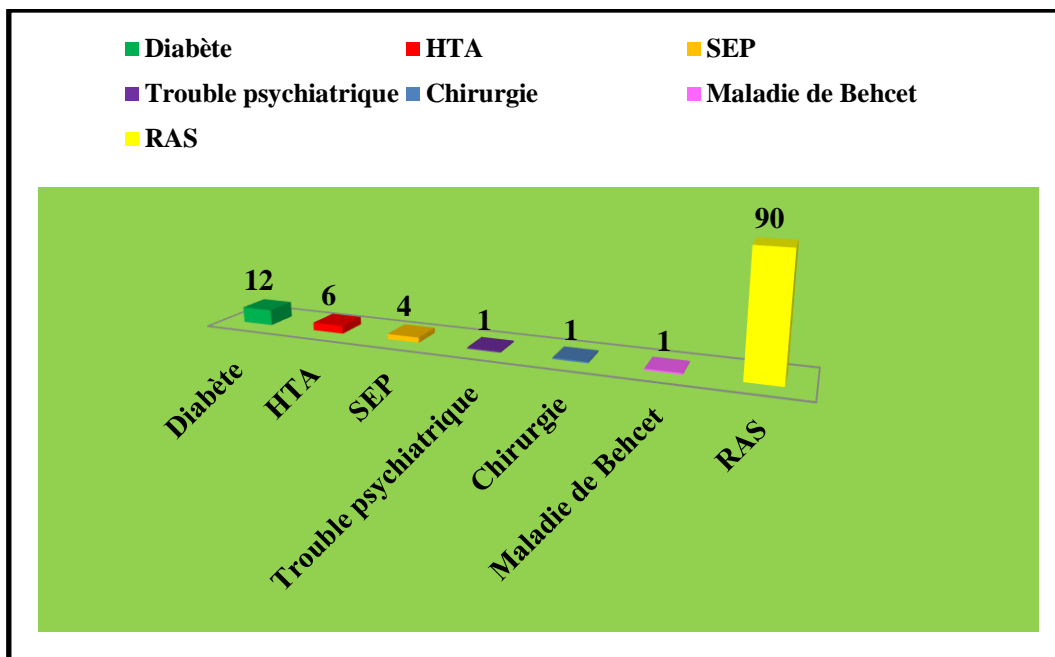


Figure 40 : Répartition des patients selon leurs antécédents familiaux.

Concernant les antécédents familiaux, on a enregistré la présence diabète chez 12 patients (10%) et de l'HTA chez 6 patients (5%). 4 cas avaient eu déjà de la SEP présente dans leurs familles. le reste représente 1(1%) cas pour chacune de trouble psychiatrique, des chirurgies, la présence de maladie de Behcet. Tandis que y'avaient 90 (78%) cas rien à signaler.

Nos résultats **se convergent** avec l'étude de (Brassat, 2010), (Fromont, 2014) et (Bourokba *et al.*, 2015). Cette dernière est étude cas/Témoin, incluant 24 patients atteints de sclérose en plaques issus de 13 familles, suivis au niveau du service de neurologie du CHU Annaba (Algérie). Cette étude a conclut que les formes familiales de sclérose en plaques sont rares, représentent environ 20 % des cas. Il a été remarqué une augmentation significative de la fréquence des allèles DRB1*01, DRB1*07 chez les patients algériens atteints de SEP familiale. Sachant que cette étude devrait être réalisée à plus grande échelle, elle met en évidence pour la première fois le rôle possible de marqueurs génétiques différents dans la prédisposition à la SEP dans la population algérienne.

Dans le même sens une autre étude (Bedrane *et al.*, 2018) a été réalisée pour la première fois dans l'ouest de l'Algérie sur une période de 12 ans dont tous les patients ayant des antécédents de SEP-F ont été inclus. Elle a montré que l'atteinte parents/enfants était

retrouvée dans 11,3 %, frère/sœurs dans 17,7 %, tante/oncle dans 37 %. Et que a forme familiale de la SEP était plus sévère, EDSS 6 était atteint plus rapidement dans la SEP-F (12 ans) alors que dans la forme sporadique (17 ans).

Par contre il existe d'autres études (Vukusic, 2012) qui ne trouve aucune prédisposition génétiques à la SEP.

1.8. Tabagisme

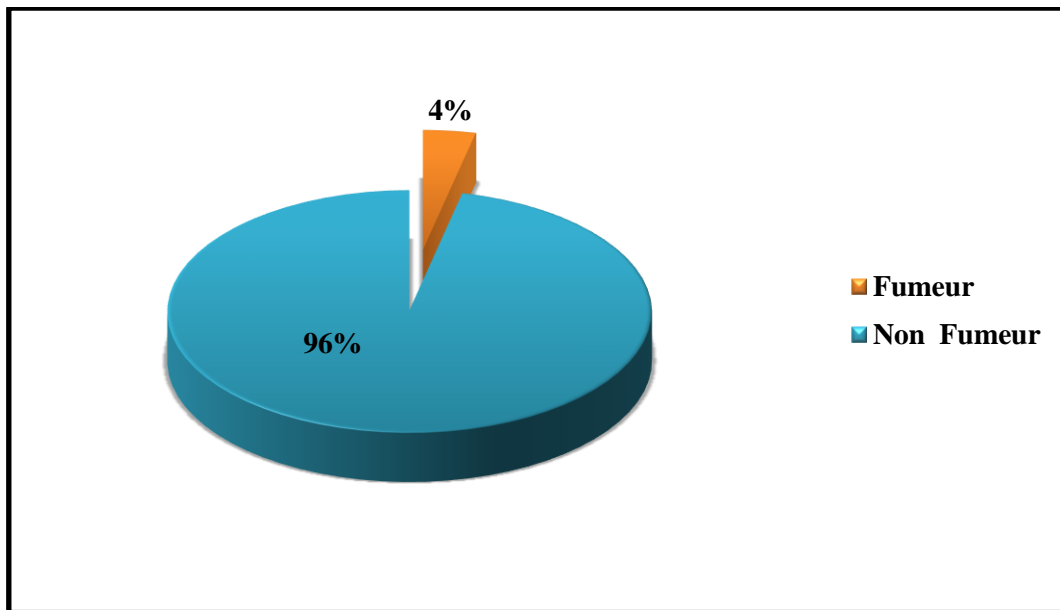


Figure 41 : Pourcentage des patients fumeurs/Non du tabac.

Selon les fiches des patients 96% des cas présentés au CHUC n'étaient pas des fumeurs (ses), tandis que juste 4% étaient des fumeurs.

On note **une convergence** avec l'étude suédoise de (Hedström *et al.*, 2009) qui a montré que le tabac suédois à chiquer est différent de celui des États-Unis dans le sens qu'il s'agit d'une poudre humide pour prise orale, que l'utilisateur n'a pas besoin d'expectorer et que l'utilisation du tabac à chiquer suédois n'était pas associé à un risque élevé de SEP. Ces résultats pourraient signifier que la nicotine n'est pas la substance responsable du risque accru de SEP parmi les fumeurs.

Par contre nos résultats **s'oppose** à ceux de (Encinas *et al.*, 2005; Laplaud *et al.*, 2006; Di Pauli *et al.*, 2008; Hedstrom *et al.*, 2011; Salzer *et al.*, 2013; Poorolajal *et al.*, 2017) qui ont montré que le tabagisme actif favoriserait le déclenchement de la SEP et présente un facteur de risque de la maladie et peut même accélérer la progression de la maladie vers

l'handicap. Il existe même un rapport entre la «dose cumulative» (la durée pendant laquelle les gens ont fumé) et le risque de SEP.

1.9. Profession

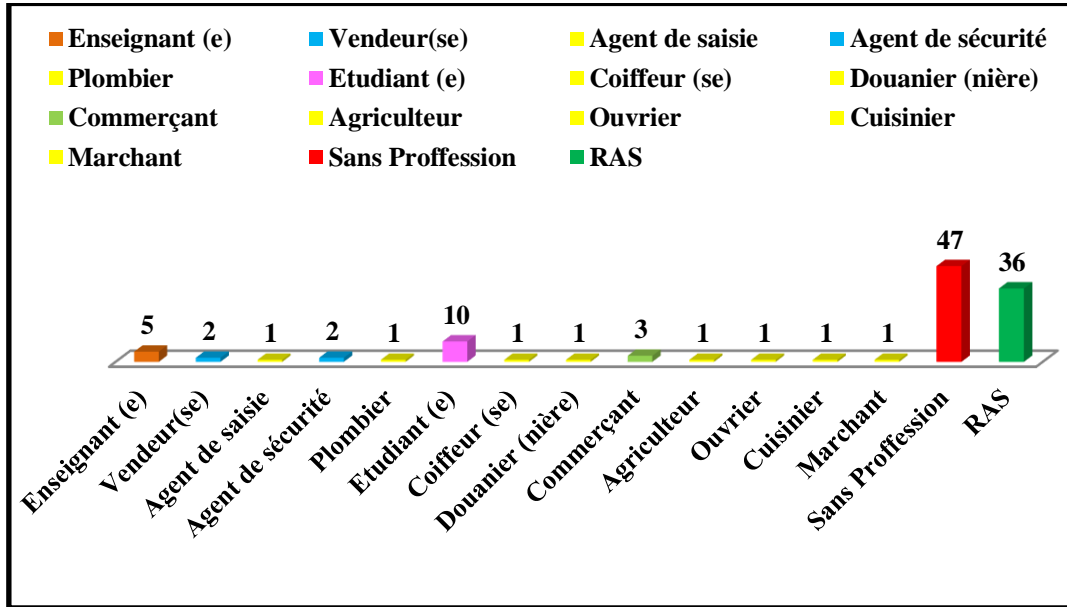


Figure 42 : Répartition des patients selon leurs professions.

On remarque que la plupart des cas étaient sans professions (47 cas), 36 RAS, 10 étudiants et 5 enseignants. Le reste étaient peu et pratiquaient différentes professions.

En effet que tous les domaines d'activité sont ouverts aux personnes atteintes de la SEP. Cependant, on suppose que certaines conditions de travail comme des horaires décalés, surcharge du travail, les stations debout fréquentes, le mode de vie, le régime alimentaire, le stress.....peuvent avoir des impacts négatifs sur la maladie notamment en augmentant la fatigue.

1. Paramètres Para-cliniques

2.1. Motif de consultation

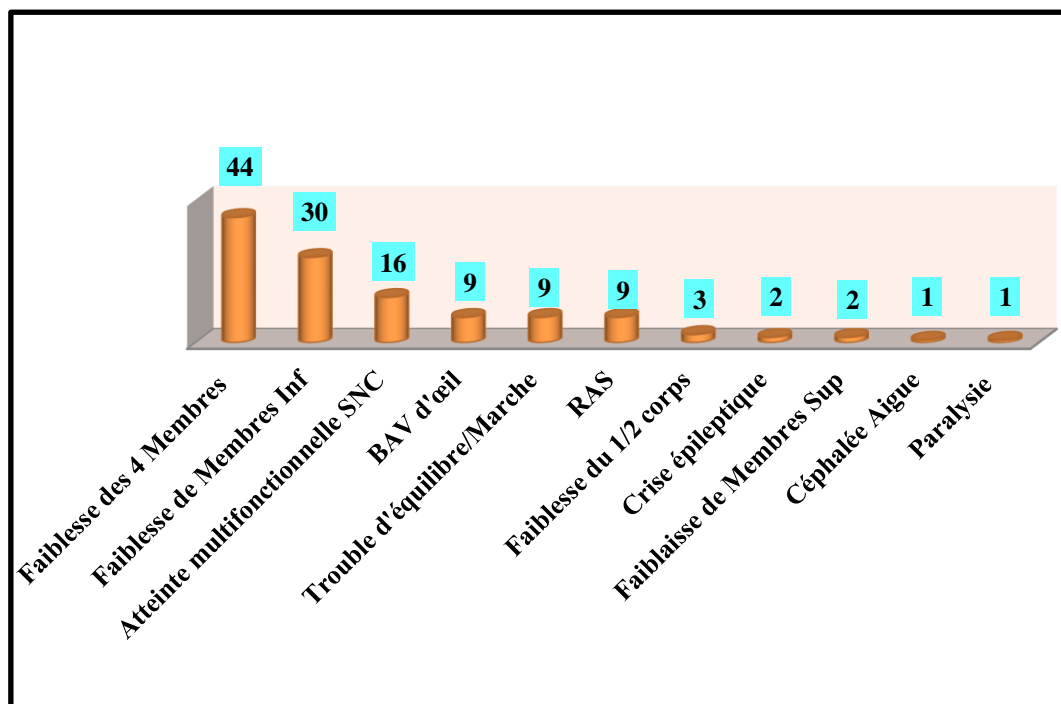


Figure 43 : Répartition des patients selon le motif de consultation au CHUC.

Selon les fiches des patients, la plupart ont été présentés pour la consultation soit pour une faiblesse des 4 membres (44 cas) ou bien faiblesse des membres inférieurs (30 cas) contrairement aux membres supérieurs (2 cas), 16 cas avaient une atteinte multifonctionnelle du SNC, 9 ont présenté une BAV d'œil et 9 avaient des troubles d'équilibre/marche.

Nos résultats sont **en convergence** avec la plupart des études (Ouallet et Brochet, 2004; Balcer, 2006; Bardel *et al.*, 2019). La première montre une baisse de l'acuité visuelle et les deux dernières montrent l'atteinte des deux voies pyramidales (membres inférieurs) et cérébelleuse (troubles d'équilibre) et donc l'existence d'une altération des processus de la préparation motrice chez les patients atteints de SEP.

2.2. Apparition des symptômes

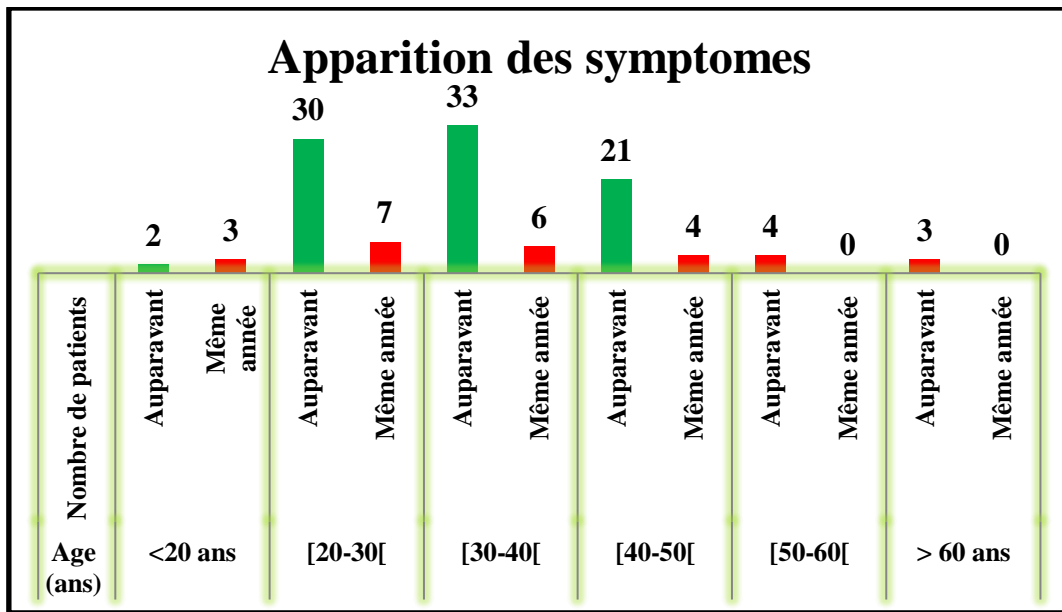


Figure 44 : Répartition des patients selon la date d'apparition des symptômes.

Selon les résultats précédents, On a dit que les patients étudiés pour les 2 sexes sont variés entre 17 et 60 ans ou plus, on a constaté que le pic de la fréquence de la maladie se situe dans les deux tranches d'âge : [20-30[et [30-40[. En effets on remarque que ces catégories d'âges la plupart des cas ont eu des symptômes auparavant, 30 cas dans la catégorie de [20-30[avec un pourcentage de 27% et 33 cas dans la catégorie de [30-40[avec un pourcentage de 29 %, 21 cas dans la tranche de [40-50[avec un pourcentage de 19%.

Notre études épidémiologiques élaborées ont permis de conclure que, la SEP est une maladie de l'adulte jeune qui apparait généralement entre 20 et40 ans, ce qui a été **en convergence** avec les résultats de (Greiner, 2013; Laajouri, 2014; Zalc 2014) qui ont conclut les mêmes résultats.

Par contre nos résultats **s'opposent** à (Magy, 2009) que leurs résultats a montré que la première apparition des manifestations neurologiques se situe entre 15 et 50 ans.

3. Paramètres Cliniques

3.1. Durée d'hospitalisation

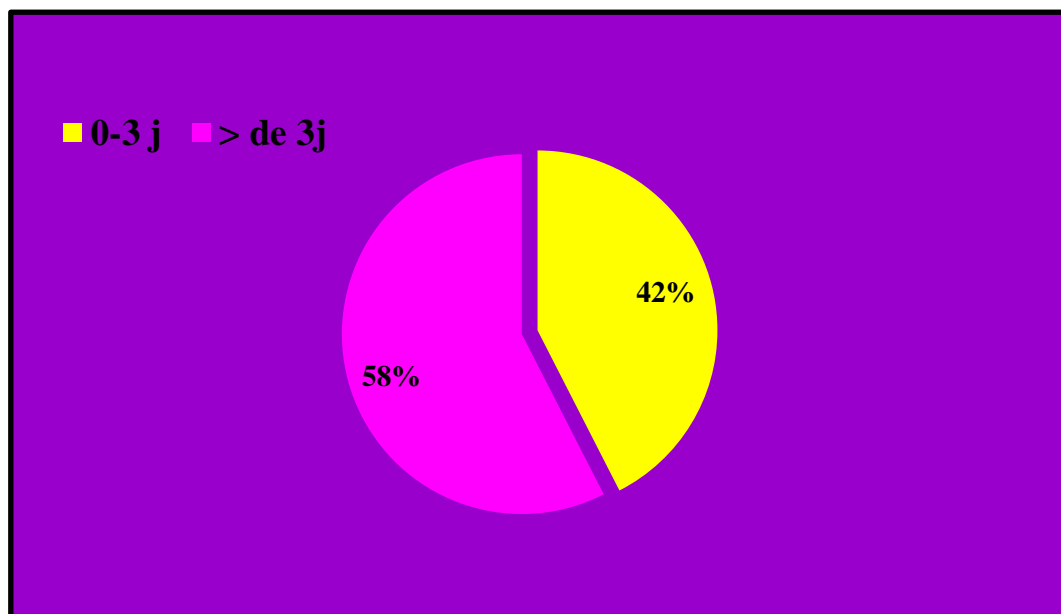


Figure 45 : Pourcentage des patients selon la durée d'hospitalisation.

Selon les archives des patients atteints de SEP au niveau du CHUC on remarque que 58 % des cas passent une durée de plus de 3 jours à l'hôpital .Tandis que 42 % passent moins de jours.

Nos résultats sont **en convergence** avec (Le Page *et al.*, 2016) qui dit que le traitement par corticoïde est possible si la poussée est longue et invalidante, pendant trois à cinq jours, et que ce traitement se fait en général à l'hôpital.

Nos résultats **s'opposent** avec l'étude de (Ferlay, 2013) qui a montré que les patients atteints de SEP sont rarement hospitalisés ou le sont pour des séjours de courte durée.

3.2. Patients sous traitements ou non

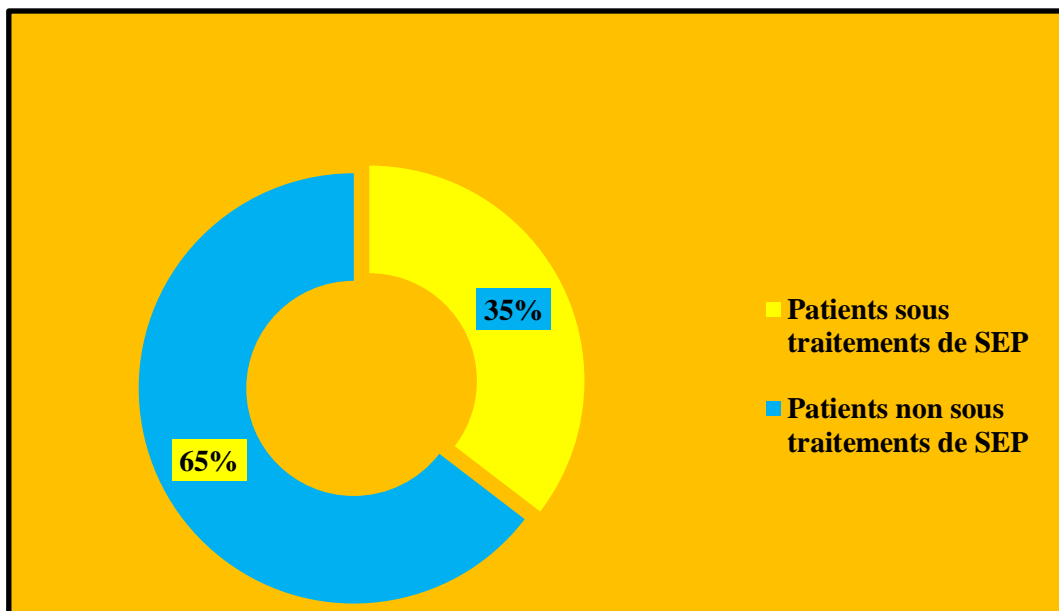


Figure 46 : Pourcentage des patients sous traitements de SEP/Non.

On note que 73 cas (65%) qui ont été présentés au CHUC, n'ont pas été sous traitement et que le diagnostic de la SEP a été pour la première fois au niveau de l'hôpital.

Par contre 40 % patients étaient déjà sous traitement (soit qu'ils suivaient en privé, soit qu'ils étaient déjà diagnostiqués dans autre hôpital et transmis vers le CHUC).

3.3. EDSS

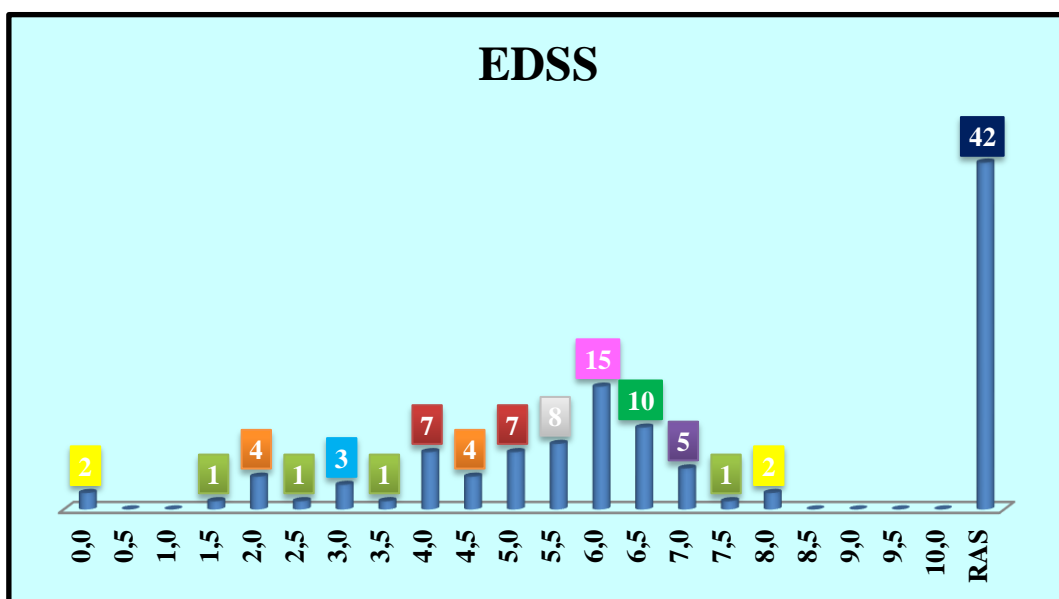


Figure 47 : Répartition des patients selon l'EDSS.

Après l'analyse des dossiers des patients on remarque qu'on a un pic de 15 patients qui ont eu un EDSS de 6, 10 patients avaient un EDSS de 6.5, 7 patients avaient un EDSS de 4 et 1 cas avec un EDSS de 7.5 et 2 cas pour un EDSS de 8.

Selon nos résultats et en comparant bien sur avec l'échelle EDSS qui permet de d'évaluer l'évolution du handicap on note que l'évolution de la maladie est indépendante d'une personne à une autre. La plupart des patients avaient une difficulté à marcher (EDSS : 4-7; 22 cas) ainsi que juste 3 cas qu'ils étaient dans un état d'handicap (EDSS : 7.5-10).

Le pronostic est imprévisible pour un individu donné et la progression est très variable et l'espérance de vie est probablement peu diminuée (5 à 7 ans) au cours de la SEP (Créange et Labauge, 2009).

Conclusion et Perspectives

Conclusion

La maladie de la SEP, est une maladie auto-immune inflammatoire chronique du système nerveux central. Elle est la première cause de l'handicap chez l'adulte jeune, elle se caractérise par des formes évolutives variables, avec des phases de rémission et de rechutes.

Le diagnostic de SEP est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques de dissémination temporelle et spatiale des lésions du SNC.

Malgré les progrès de la recherche sur la SEP, il n'y pas, à ce jour, de traitements curatifs.

De cette étude, on peut conclure que :

- ✓ La SEP touche le plus fréquemment des sujets jeunes adultes entre 20 et 40 ans, avec une prédominance du sexe féminin.
- ✓ Un nombre important de cas a été présenté au CHUC de différentes régions de l'est algérien et surtout durant l'année 2017 et précisément de wilaya de Constantine.
- ✓ Elle nécessite un examen neurologique ainsi des examens complémentaires pour confirmer le diagnostique.
- ✓ Il existe un effet positif de la grossesse pour les personnes atteints de SEP grâce aux œstrogènes qui diminuent les poussées au cours de la grossesse et ce qui a été prouvé par la présence de plusieurs femmes atteintes de SEP à l'hôpital après leurs accouchements.
- ✓ Il existe une relation entre l'alimentation et la prédisposition à la SEP que certains nutriments (Vitamine D et Vitamine B 12) pourraient améliorer le quotidien des malades et réduire le risque de rechute et de meme proposer un traitement par complément de Vit D et Vit B 12.
- ✓ Peut êtres les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la SEP mais ils ne sont pas suffisant pour déclencher une sclérose en plaques.
- ✓ Selon nos résultats la plupart des cas n'entaient pas des fumeurs ce qui exclus la relation entre le tabac et la SEP.
- ✓ L'existence d'une altération du processus de la préparation motrice chez les patients atteints de SEP (faiblesse des membres, troubles d'équilibre et de la marche).

- ✓ La maladie n'apparaît pas soudainement car il existait des signes auparavant chez les patients atteints de SEP.
- ✓ L'hospitalisation des patients dure la plupart du temps plus de trois jours ce qui signifie la persistance des poussées.
- ✓ La plupart des patients ont été diagnostiqués de SEP au niveau du CHUC.
- ✓ La maladie a un polymorphisme différent d'une personne à une autre.
- ✓ Le pronostic est imprévisible pour un individu donné et la progression est très variable et l'espérance de vie est probablement peu diminuée au cours de la SEP.

Ces paramètres doivent être confirmés et prouvés par d'autres recherches rétrospectives consacrées à l'étude de cette maladie en Algérie, spécifiquement à l'Est Algérien.

Références
Bibliographiques

1. **Abalan F. (1992).** Intérêt du dosage de la vitamine B12 et des folates en neuropsychiatrie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 7(2): 25-32.
2. **Adoue V., et Joffre O. (2020).** Les rétrovirus endogènes-Un rôle clé dans la programmation des lymphocytes T CD4. *médecine/sciences*, 36(3) : 253-260.
3. **Allal S., Bedrane Z. B., Benabadji S., Merad A., Reguig A., et al. (2017).** Sclérose en plaques et Vitamine D—Étude prospective d’une cohorte de patients au CHU de Tlemcen. *Journal of Neurology*, 173: 126.
4. **Antoine P., Quandalle S., Christophe V. (2010, May).** Vivre avec un proche malade: évaluation des dimensions positive et négative de l’expérience des aidants naturels. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 168(4): 273-282. Elsevier Masson.
5. **Ascherio A., Munger K. L., Lennette E. T., Spiegelman D., Hernán M. A., et al. (2001).** Epstein-Barr virus antibodies and risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Jama*, 286(24): 3083-3088.
6. **Ascherio A., Munger K. L., Simon K. C. (2010).** Vitamin D and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 9(6): 599-612.
7. **Attal N., Attal E., Amroni H., Draï R., Ould C. (2011)** . Association of HLA-DRB1 with susceptibility and the pattern of progression of multiple sclerosis in Algerian patients, *WCN*: 101.
8. **Azouni M. (2015).** La sclérose en plaque : Physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures. Pour l’obtention du diplôme de Docteur En Pharmacie. *Faculté de Pharmacie de Grenoble, Université Joseph Fourier*. France: 04-36-39-41-42-45-50-60-65-74-88-133-144.
9. **Bagur M. J., Murci, M. A., Jiménez-Monreal A. M., Tur J. A., Bibiloni M. M., et al. (2017).** Influence of diet in multiple sclerosis: a systematic review. *Advances in nutrition*, 8(3): 463-472.
10. **Balcer L. J. (2006).** Optic neuritis. *The New England journal of medicine*, 354: 1273-80.
11. **Barbe D. (2012).** Rôle des rétrovirus endogènes humains dans l’inflammation de l’endothélium vasculaire. Thèse de Doctorat. *Université de Grenoble*. France.
12. **Bardel B., Chalah M. A., Créange A., Lefaucheur J. P., Ayache, S. S. (2019).** Étude des altérations de la préparation du mouvement dans la sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, 175: 54.

13. **Bedrane Z. B., Saada M., Mehdi B., Merad A., Allal S., et al. (2019).** Augmentation de la prévalence de la sclérose en plaques à l'extrême ouest d'Algérie. *Revue Neurologique*, 175: 80.
14. **Bedrane Z. B., Saadi K., Reguig A., Louhibi C., Boudjelal M., et al. (2018).** Caractéristiques cliniques et profil évolutif de la sclérose en plaques familiale à l'extrême ouest d'Algérie. *Revue Neurologique*, 174: 91
15. **Bellet D., et Dangles-Marie V. (2005).** Anticorps humanisés en thérapeutique. *M/S: médecine sciences*, 21(12): 1054-1062.
16. **Benbakhta B., Tazi M., Benjaafar N., Khattabi A., Maaroufi, A. (2015).** Déterminants des délais patient et système de santé des femmes atteintes d'un cancer du sein au Maroc, 2013. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 63(3): 191-201.
17. **Bergereau E. (2010).** Rôle des LT-CD8+ dans l'auto-immunité du SNC: influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative. Thèse de doctorat. *Université Toulouse III-Paul Sabatier*. France.
18. **Berthelot L., et Laplaud D. A. (2008).** Organisation de la réponse immunitaire dans le système nerveux central. *La Lettre du neurologue*, 12(8): 236-242.
19. **Boehncke W. H., et Brembilla, N. (2018).** Fumarates–bien plus qu'un additif alimentaire. *Revue médicale suisse*, 14: 27-29.
20. **Bourguiba R., Kort Y., Abdelhedi H., Khammassi N., Cherif O. (2018).** Corticothérapie et la démargination des leucocytes: des implications pratiques?. *La Revue de Médecine Interne*, 39: 126.
21. **Bourin P., et Sensebé L. (2005).** Production des cellules souches mésenchymateuses à usage clinique. *Hématologie*, 11(6): 373-383
22. **Bourokba S., Retima A., Lakehal M., Merriche H., Guediri-Merriche S., et al. (2015).** Sclérose en plaques familiale et typage HLA: à propos de 24 patients algériens. *Revue Neurologique*, 171: 62.
23. **Brassat D. (2010).** Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La presse médicale*, 39(3): 341-348.
24. **Brochet B. (2001).** Indications thérapeutiques lors des poussées de sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, 157: 988-995.

25. **Brochet B. (2008).** Activité à long terme de l'acétate de glatiramère dans le traitement de la sclérose en plaques: état des connaissances. *Revue Neurologique*, 164(11): 917-926.
26. **Brochet B. et Ruet A. (2012).** Les traitements de fond de seconde intention dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente. *Pratique Neurologique-FMC*, 3(2): 91-99.
27. **Brochet B., Lebrun-Fréney C., de Sèze J., Zéphir H., Allart E., et al. (2017).** Signes et symptômes de la sclérose en plaques. Ed. *Elsevier Masson*. Paris, France : 3-78.
28. **Buzzard K. A., Broadley S. A., Butzkueven H. (2012).** What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis?. *International journal of molecular sciences*, 13(10): 12665-12709.
29. **Calicis F. (2006).** La transmission transgénérationnelle des traumatismes et de la souffrance non dite. *Thérapie familiale*, 27(3): 229-242.
30. **Canouï E., et Launay O. (2019).** Histoire et principes de la vaccination. *Revue des maladies respiratoires*, 36(1): 74-81.
31. **Cappe É., Wolff M., Bobet R., Adrien J. L. (2012).** Étude de la qualité de vie et des processus d'ajustement des parents d'un enfant ayant un trouble autistique ou un syndrome d'Asperger: effet de plusieurs variables socio-biographiques parentales et caractéristiques liées à l'enfant. *L'Évolution psychiatrique*, 77(2): 181-199.
32. **Chan D., Binks S., Nicholas J. M., Frost C., Cardoso M. J., et al. (2017).** Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 16(8): 591-600.
33. **Charles P, Reynolds R, Seilhean D et al. (2002).** Re-expression of PSA-NCAM by demyelinated axons : an inhibitor of remyelination in multiple sclerosis ? *Brain*, 125 : 972-1979.

34. Chataway J., Schuerer N., Alsanousi A., Chan D., MacManus D., *et al.* (2014). Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 383: 2213-2221.
35. Chourkani N., El Moutawakil B., Sibai M., Bourezgui M., Rafai M. A. *et al.* (2010). Syndrome de Goujerot-Sjögren primitif et neuromyéélite optique de Devic. *La Revue de médecine interne*, 31(9):13-15.
36. Compston A. (1999). The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 354(1390) 1623-1634.
37. Créange A., Chate A., Brouet J. C., Jaccard A., Rahmouni A., *et al.* (2008). A case of POEMS syndrome treated by autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Nature Clinical Practice Neurology*, 4(12): 686-691.
38. Créange A., et Labauge P. (2009). Handicap social des formes précoces de sclérose en plaques. *Revue Neurologique*, 165 : 167-172.
39. Cutolo M., Capellino S., Sulli A., Serioli B., Secchi M. E., *et al.* (2006). Estrogens and autoimmune diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1089(1): 538-547.
40. David C. L., Boinet T. (2020). Sclérose en plaques du jeune adulte. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(593): 15-19.
41. Daynac M. (2013). Caractérisation des facteurs de régulation de la prolifération des cellules souches neurales dans le cerveau adulte. Thèse de doctorat. Université Paris Sud-Paris XI. France.
42. De Broucker T. (2013). Complications neurologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). *Pratique neurologique-FMC*, 4(4): 213-228.
43. De Masson A., Bouaziz J. D., Battistella M., Bagot M., Bensussan A. (2016). Immunopathologie du psoriasis-From bench to bedside. *médecine/sciences*, 32(3) : 253-259.
44. De Nayer A., Masson A., Delatte B., Deseilles M., Mallet L., *et al.* (2017). Nouvelles pistes de recherche en psychopharmacologie dans le domaine de la schizophrénie. *Neurone*, 22(7) : 6-13.

45. De Parades V., Abramowitz L., Bouchard D., Brochard C., Faucheron J. L., *et al.* (2018). L'avenir radieux de la proctologie médico-chirurgicale. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 25(2): 131-142.
46. De Sousa A., et Chatap G. (2007). La prise en charge des douleurs de la personne âgée. Intérêt des techniques non médicamenteuses. *La Revue de gériatrie*, 32(8): 613.
47. De Stefano N., Matthews P. M., Filippi M., Agosta F., De Luca M., *et al.* (2003). Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability. *Neurology*, 60(7): 1157-1162.
48. Delaroche O., Evreux B., Bigot-Corbel E. (2003). *Étude biochimique du liquide céphalorachidien dans le cadre de la sclérose en plaques. Immuno-analyse & Biologie spécialisée (IBS)*, 18: 86-91
49. Dendrou C. (2015). Immunopathology of Multiple Sclerosis. *Immunology*, 15: 545-558.
50. Depaz R., Aboab J., Gout O. (2013). Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. *Revue de Médecine Interne*, 34(10): 628-635.
51. Di Pauli F., Reindl M., Ehling R., Schautzer F., Gneiss C., *et al.* (2008). Smoking is a risk factors for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Multiple Sclérosais Journal*, 14(8), 1026-1030.
52. Disanto G., Morahan J. M., Barnett M. H. (2012). The evidence for a role of B Cells in multiple sclerosis. *Neurology*, 78: 823–832.
53. Draï R., et Arezki M. (2012). Etude clinique et Profil évolutif des patients suivis pour une Sclérose en plaques au niveau du CHU de Blida, avec une estimation de la prévalence dans la commune de Blida. Thèse de Doctorat. *Faculté de Médecine. Université d'Alger. Algérie.*
54. Encinas J. M., Manganas L., Enikolopov G. (2005). Nitric oxide and multiple sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 5: 232-238.
55. Faure S. (2016). Médicaments de la sclérose en plaques. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(554): 55-59.
56. Fayemendy P., Desport J. C., Cornu J., Ragi O., Jésus., P. (2018). Nutrition et sclérose en plaques: le point de la littérature. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 32(1), 67-80.

57. **Fayemendy P., Desport J. C., Cornu J., Ragi O., Jésus P. (2018).** Nutrition et sclérose en plaques: le point de la littérature. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 32(1): 67-80.
58. **Ferlay C. (2013).** Evaluation des besoins d'éducation thérapeutique chez les patients atteints de sclérose en plaques. Thèse de Doctorat. *Université Claude Bernard, Lyon, France*.
59. **Flamand-Roze C., Roze E., Denier C. (2012).** Troubles du langage et de la déglutition à la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux: outils d'évaluation et intérêt d'une prise en charge précoce. *Revue neurologique*, 168(5): 415-424.
60. **Fontaine B., Semana G., Clerget-Darpoux F. (2007).** Où en sont les études génétiques de la SEP?. *Revue Neurologique*, 163(6): 677-681.
61. **Freeman L., Louapre C., Galanaud D., Stankoff B. (2010).** Imagerie du système nerveux central dans la sclérose en plaques. *La Presse Médicale*, 39 : 349-358.
62. **Fromont. A. (2014).** SEP: signes de début. *La Revue du praticien*, 28(922):405-506.
63. **Gallien P., Nicolas B., Guichet A. (2012).** Le point sur la sclérose en plaques. Kinésithérapie, *la Revue*, 12 : 17-22.
64. **Gergely P., Nuesslein-Hildesheim B., Guerini D., Brinkmann V., Traebert M., et al. (2012).** The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *British journal of pharmacology*, 167(5): 1035-1047.
65. **Giovannoni G. (2017).** Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics*, 14(4): 874-887.
66. **Giraud P., et Diot E. (2013).** La vitamine D et la sclérose en plaques : étude en neurologie hospitalière non universitaire (VITASEP). *Journal of Neurology*, 169: 106.
67. **Gothié E., et Pouysségur J. (2002).** HIF-1: régulateur central de l'hypoxie. *médecine/sciences*, 18(1): 70-78.
68. **Goudot M., Solène F., Lucie H., Antoine V., Tyvaert L. (2019).** Phénotypes des épilepsies auto-immunes. *Revue Neurologique*, 175: 10.

69. Goujon C., Consigny P., Mrejen S., Bouchaud O., Rosenheim M. (2017). Vaccination et sclérose en plaques: les résultats d'une enquête Delphi. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 47(4) : S131-S132.
70. Grange L., et Allenet B. (2013). Principe et réalisation pratique de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). *Revue du rhumatisme monographies*, 80(3): 146-151.
71. Greiner M. (2013). Traitement endovasculaire et sclérose en plaques. In *Thérapeutiques endovasculaires des pathologies veineuses*: 129-140.
72. Grimaud J. T. M. (2001). IRM encéphalique et de la moelle épinière dans le diagnostic et le suivi thérapeutique de la sclérose en plaques . *La lettre du Neurologue* , 5.
73. Gruslin E. (2002). Activation de lymphocytes auto-réactifs spécifiques à la protéine basique de la myéline suite à l'infection par le coronavirus murin. Thèse de Docotrat. *Institut National de la Recherche Scientifique. Université du Québec. Canada.*
74. Guedin D. (2017). Place de la musculation dans la prise en charge de la paralysie cérébrale. *Motricité Cérébrale*, 38(4): 131-140.
75. Hartung H. P., Archelos J. J., Zielasek J., Gold R., Koltzenburg M., et al. (1995). Circulating adhesion molecules and inflammatory mediators in demyelination. *Neurology*, 45 : 22-32.
76. Hedstrom A. K., Baarnhielm M., Olsson T., Alfredsson L. (2011). Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*, 17: 788-793.
77. Hedström A. K., Bäärnhielm M., Olsson T., Alfredsson, L. (2009). Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*, 73(9), 696-701.
78. Heinzlef O. (2009). Handicap moteur. Sclérose En Plaques Reconsidérer Handicap Dès Son Apparition. . *Revue neurologique*, 165: 163-166.
79. Hernán M. A., Jick S. S., Olek M. J., Jick H. (2004). Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*, 63(5): 838-842.
80. Jagot F., et Davoust N. (2017). Les microARN. *médecine/sciences*, 33: 620-8.

81. **Jaoudeh M. B., Delignat S., Varthaman A., Lacroix-Desmazes, S. (2020).** Origine et nature de la réponse immunitaire neutralisante contre le facteur VIII thérapeutique. *médecine/sciences*, 36(4): 341-347.
82. **Joy J. E., et Johnston R. B. (2011).** Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future. Ed. *Washington DC, The National Academies Press.* Washington USA: 57.
83. **Karp J. C. (2013).** La fatigue en cancérologie: un problème majeur. *La Revue d'Homéopathie*, 4(2): 51-55.
84. **Karsenty G. (2012).** Injections de toxine botulique: une nouvelle voie thérapeutique en urologie. *Progrès en urologie*, 22(14): 892-897.
85. **Kerschen P. (2010).** La sclérose en plaques: aperçu historique. *La lettre du neurologue*, 14(2): 54-58.
86. **Koch M. W, Metz L. M, Agrawal S. M. (2013).** Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 324: 10-16.
87. **Kremer S., Holl N., Schmitt E., de Sèze J., Moser T., et al. (2010).** Imagerie des lésions médullaires non traumatiques et non tumorales. *Journal de radiologie*, 91(9): 969-987.
88. **Kurtzke J. F. (1983).** Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33 : 1444-52.
89. **Laajouri S. (2014).** Profil épidémiologique, clinique et évolutif de la sclérose en plaque, à propos de 70 cas. Thèse de Doctorat en Médecine. *Faculté de médecine et de pharmacie, Université MOHAMMED V. Rabat, Maroc.*
90. **Lalive P. H., Neuhaus O., Benkhoucha M. (2011).** Glatiramer Acetate in the Treatment of Multiple Sclerosis: Emerging Concepts Regarding its Mechanism of Action. *CNS Drugs*, 25: 401-414.
91. **Langer-Gould A., Huang S. M., Gupta R. (2009).** Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 66: 958-963.
92. **Lanotte L., Pittion S., Latache C., Epstein J., Guillemin F., et al. (2015).** Comment sont traités les patients atteints de sclérose en plaques en Lorraine? Registre Lorrain de la SEP. *Revue Neurologique*, 171: 74.

93. Laplaud D. A., Leray E., Barriere P., Wiertlewski S., Moreau T. (2006). Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. *Neurology*, 66(8): 1280-1281.
94. Laroche M., Nigon D., Gennero I., Lassoued S., Pouilles J. M., et al. (2015). Le déficit en vitamine D, très fréquent, n'entraîne qu'exceptionnellement une hyperparathyroïdie secondaire chez des sujets sains de la cinquantaine: cohorte de 526 sujets. *La Presse Médicale*, 44(7-8): 283-290.
95. Le Page E., Deburghraeve V., Veillard D., Edan G. (2016). La prise en charge des poussées de sclérose en plaques en 2016. *Pratique Neurologique-FMC*, 7(2): 166-173.
96. Leclercq E., Cabaret M., Guilbert A., Jougleux C., Vermersch P., et al. (2014). Influence de la durée d'évolution de la maladie et de l'âge sur les troubles cognitifs de patients âgés atteints d'une sclérose en plaques de forme rémittente (SEP-RR). *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 12(3): 331-338.
97. Leva G. (2017). Neuroprotection dans des modèles animaux de la sclérose en plaques: évaluation pluridisciplinaire de la capacité du XBD173, un ligand du translocator protein, à améliorer les symptômes cliniques et les marqueurs neuropathologiques. Thèse de Docotrat. *Université de Strasbourg*. France.
98. Lévy-Chavagnat D. D. (2011). La SEP, une inflammation neuronale auto-immune. *Actualités Pharmaceutiques*, 50 : 12-16.
99. Lincot D., et Guillemoles, J. F. (2007). Cellules solaires en couches minces à base de CuInSe₂. *Reflète de la physique*, (5): 16-19.
100. Loubrieu A., et Magy L. (2017). Maladies neurologiques et qualité de vie. *Actualités Pharmaceutiques*, 56(563): 20-25.
101. Lubetzki C. (2008). La sclérose en plaques : quelles possibilités de régénération ? *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, 192 : 495-506.
102. Magalon-Bingenheimer K., Magalon D., Zendjidjian X., Boyer L., Griguer Y., et al. (2013). Dépression en médecine générale. *La Presse Médicale*, 42(4): 419-428.
103. Magy L. (2009). La sclérose en plaques. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 5 : 14-19.

104. **Magy L. (2018).** La sclérose en plaques, première maladie invalidante de l'adulte jeune. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(573): 20-23.
105. **Mahmoud I., Aissi M., Younes S., Frih Ayed M. (2015).** Surpoids et obésité : facteurs de risque de la sclérose en plaques. *32ème Congrès Société Française Endocrinologie*, 76(4): 398.
106. **Mi S., Hu B., Hahm K., Luo Y., Hui E. S. K., et al. (2007).** LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nature medicine*, 13(10): 1228-1233.
107. **Mi S., Miller R. H., Lee X., Scott M. L., Shulag-Morskaya S., et al. (2005).** LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes. *Nature neuroscience*, 8(6): 745-751.
108. **Michel L. (2016).** Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique-FMC*, 7(2): 159-165.
109. **Michiels Y. (2018).** Connaissances actuelles sur la sclérose en plaques. *Actualités Pharmaceutiques*, 57: 24-25.
110. **Minden S. L., Frankel D., Hadden L., Perloff J., Srinath K. P., et al. (2006).** The SonyaSlifka Longitudinal Multiple Sclerosis Study: methods and sample characteristics. *Multiple sclerosis*, 12 : 24-38.
111. **Mohammadi N., Adib M., Alsahebfosoul F., Kazemi M., Etemadifar M. (2016).** An investigation into the association between HLA-G 14bp insertion/deletion polymorphism and multiple sclerosis susceptibility. *Journal of Neuroimmunology*, 290: 115-118.
112. **Montalban X., Hauser S. L., Kappos L., Arnold D. L., Bar-Or A., et al. (2017).** Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 376(3): 209-220.
113. **Mrabet S., Ben Ali N., Kchaou M., Belal S. (2014).** Depression in multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 170 : 700-702.
114. **Muller S. (2017).** Autophagie, auto-immunité et maladies auto-immunes. *médecine/sciences*, 33(3): 319-327.

115. Naib Y. (2017). Sclérose en plaques : physiopathologie et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la pathologie en stade avancé. Pour l'obtention du diplôme de Docteur En Pharmacie. *Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, Université de Lille 2*. France: 15-17-22-28-35-36-45-60-62
116. Orton S. M., Wald L., Confavreux C. (2011). Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology* , 76: 425-431.
117. Ouallet J. C, et Brochet B. (2004). Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurologie*, 1: 415-457.
118. Palaszynski K. M., Loo K. K., Ashouri J. F., Liu H. B., Voskuhl R. R. (2004). Androgens are protective in experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*, 146(1-2): 144-152.
119. Pérennes M, Ollivier C, Lorillon P. (2008). La sclérose en plaques, première cause non traumatique de handicap sévère acquis. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, 4(13) : 14-16.
120. Pillon, F. (2010). Savoir conseiller les laxatifs à l'officine. *Actualités Pharmaceutiques*, 492: 13.
121. Poorolajal J., Bahrami M., Karami M., Hooshmand, E. (2017). Effect of smoking on multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of public health*, 39(2): 312-320.
122. Régent A., Bussone G., Kaveri S. V. (2009). Auto-immunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie. *La Revue de médecine interne*, 30: 1-8.
123. Roquilly A., et Asehnoune K. (2019). Corticoïdes et sepsis. *Anesthésie & Réanimation*, 5(3): 186-192.
124. Sadovnick A. D., et Scheifele D. W. (2000). School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *The Lancet*, 355(9203): 549-550.
125. Saied Z., Chatti I., Nasr A., Hassine A., Ben Amor S., et al. (2014). Sclérose en plaques et stress. *Journal of Neurology*, 170: 113.

126. Salou M., Elong Ngonon A., Garcia A., Michel L., Laplaud D. A. (2013). Adaptive immunity and pathophysiology of multiple sclerosis. *La Revue de médecine interne*, 34 : 479-86
127. Salzer J., Hallmans G., Nystrom M., Stenlund H., Wadell G., et al. (2013). Smoking as a risk factor for multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal*, 19: 1022-1027.
128. Samson M., Lakomy D., Audia S. (2011). Les lymphocytes Th17: différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine. *La Revue de médecine interne*, 32: 292–301.
129. Scherer C., et Dubas F. (2009). Sclérose en plaques. *Revue Praticien*, 59: 695-701.
130. Schoindre Y., Terrier B., Kahn J. E., Saadoun D., Souberbielle J. C., (2012). Vitamine D et auto-immunité. Première partie: aspects fondamentaux. *La Revue de médecine interne*, 33(2): 80-86.
131. Sedel F., Papeix C., Bellanger A., Touitou V., Lebrun-Frenay C., et al. (2015). High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Multiple sclerosis and related disorders*, 4(2): 159-169.
132. Sefraoui M. (2019). Prise en charge médicamenteuse de la sclérose en plaques : Actualités et nouvelles stratégies. Pour l'obtention du diplôme de Docteur En Pharmacie. *Faculte de medecine Et de pharmacie, Universite MOHAMMED V de Rabat, Maroc*: 4-5-6-16-21-22-28-45-58-99-102-
133. Siri A., de Boysson H., Boursier G. (2012). Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4+. *médecine/sciences*, 28(6-7): 646-651.
134. Somerset D. A., Zheng Y., Kilby M. D., Sansom D. M., Drayson M. T. (2004). Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology*, 112(1), 38-43.
135. Stampanoni B. M., Mori F., Buttari F., Marfia G. A., Sancesario A., et al. (2017). Neurophysiology of synaptic functioning in multiple sclerosis. *Clinical Neurophysiology*, 128(7): 1148-1157.
136. Stankovic K., et Grateau G. (2007). Rhumatismes auto-inflammatoires: stratégie diagnostique et traitement. *Revue du rhumatisme*, 74(11): 945-952.
137. Sultana R., Mesure S., Le Dafniet V., Bardot P., Heurley G., et al. (2011). Sclerosi multipla e cinesiterapia. *EMC-Medicina Riabilitativa*, 18(1): 1-19.

138. Sutton I., Lahoria R., Tan I. L., Clouston P., Barnett M. H. (2009). CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(1): 116-119.
139. Terrier B., Derian N., Schoindre Y., Chaara W., Geri G *et al.* (2012). Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis research & therapy*, 14(5): 1-10.
140. Tourbah A. (2008). Utilisation du natalizumab dans la sclérose en plaques : la deuxième révolution thérapeutique. *Presse Médicale*, 37: 81-84.
141. Trad S., Bonnet C., Monnet, D. (2018). Uvéite médicamenteuse et effets indésirables des médicaments en ophtalmologie. *La Revue de Médecine Interne*, 39(9): 699-710.
142. Venken K., Hellings N., Liblau R. (2010). Disturbed Regulatory T Cell homeo- stasis in multiple sclerosis. *Trends in Molecular Medecine*, 16: 58-68.
143. Vermersch P., et Outteryck O. (2011). Leucoencéphalopathie multifocale progressive après biothérapies. *La Lettre de l'Infectiologue*, 26(3) :101-105.
144. Vermersch P., De Seze J., Ferriby D., Stojkovic T. (2002). Interférons et maladies neurologiques. *La Revue de médecine interne*, 23: 475-480.
145. Vomscheid A. (2009). La sclérose en plaque et l'évolution des traitements: Evaluation des connaissances des pharmaciens d'officine en Lorraine, et réalisation d'une fiche d'information. Thèse de doctorat. *UHP-Université Henri Poincaré*. France
146. Von Büdingen H. C., Bar-Or A., Zamvil S. S. B. (2011). Cells in Multiple Sclerosis: Connecting the Dots. *Current Opinion in Immunology*, 23: 713-720.
147. Vuagnat H., Trombert V., Donnat N. (2012). Personne âgée et escarres: prévention et traitement. *Revue Médicale Suisse*, 8: 2295-302.
148. Vukusic S. (2012). Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste ? *Revue Neurologique*, 168(11): 836-845.
149. Vukusic S., et Confavreux C. (2006). Sclérose en plaques et grossesse. *Revue Neurologique*, 162 :299-309.
150. Vukusic S., et Confavreux C. (2006). Pregnancy and multiple sclerosis: the children of PRIMs. *Clinical neurology and neurosurgery*, 108(3): 266-270.

151. Yong V. W., Chabot S, Stuve O., Williams G. (1998). Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology*, 51(3): 682-689.
152. Zalc A., Hayashi S., Auradé F., Bröhl D., Chang T., *et al.* (2014). Antagonistic regulation of p57kip2 by Hes/Hey downstream of Notch signaling and muscle regulatory factors regulates skeletal muscle growth arrest. *Development*, 141(14) : 2780-2790.
153. Zalc B. (2014). *Sclérose en plaques (SEP)*. In : INSERM. Disponible à l'adresse : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologiepsychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>.
154. Zéphir H. (2017). L'inflammation microscopique dans la sclérose en plaques: inflammation focale et inflammation diffuse. *Pratique Neurologique-FMC*, 8(4) : 197-203.
155. Zhornitsky S., Wee Yong V., Koch M. W., Mackie A., Potvin S., *et al.* (2013). Quetiapine fumarate for the treatment of multiple sclerosis: focus on myelin repair. *CNS neuroscience & therapeutics*, 19(10): 737-744

Annexes

Annexe 01 : Échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Magy, 2018).

Cotation	Caractéristiques
0,0	Examen neurologique normal (tous scores à 0)
1,0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'une des fonctions
1,5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes (score 1) d'atteinte d'au moins deux fonctions
2,0	Handicap fonctionnel minime dans une des fonctions (une fonction score 2, dans les autres 0 ou 1)
0,3	Handicap minime dans deux fonctions (deux fonctions score 2, dans les autres 0 ou 1)
3,0	Handicap fonctionnel modéré dans une fonction ou atteinte minime de trois ou quatre fonctions, mais malade totalement ambulatoire
3,5	Totalement ambulatoire ; comme 3,0 mais atteintes combinées différentes
4,0	Malade totalement autonome pour la marche (500 mètres environ sans aide ni repos), vaquant à ses occupations douze heures par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3,5
4,5	Malade autonome pour la marche (300 mètres environ sans aide ni repos), vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime. Handicap relativement sévère ou atteinte combinée de plusieurs fonctions à des scores inférieurs à 4, mais supérieurs à ceux notés en 3,5
5,0	Peut marcher seul 200 mètres sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale
5,5	Peut marcher 100 mètres seul, sans aide ni repos ; handicap fonctionnel suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale
6,0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire
6,5	Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20 mètres sans s'arrêter
7,0	Ne peut marcher plus de 5 mètres avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant (au moins douze heures par jour) ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue seul le transfert
7,5	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique
8,0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras
8,5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires
9,0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger
9,5	Patient totalement impotent ; ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer
10,0	Décès lié à la sclérose en plaques

Annexe 02 : Critères de McDonald dans la SEP (Michiels, 2018).

Présentations cliniques	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de sclérose en plaques (SEP)
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs et ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques d'une lésion ET un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	-La dissémination dans l'espace pourra être retenue si l'IRM montre au moins une lésion dans deux des quatre régions caractéristiques de SEP (périvericulaire, juxtacorticale, sous-tentorielle ¹ , médullaire ¹) ; OU si le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	-La dissémination dans le temps pourra être retenue si l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium OU si le patient présente une nouvelle poussée
1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion	-La dissémination dans l'espace pourra être retenue si l'IRM montre au moins une lésion dans deux des quatre régions caractéristiques de SEP ; ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire -La dissémination dans le temps pourra être retenue si l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium OU si le patient présente une nouvelle poussée.

Annexe 03 : Fiche d'exploitation.

P	Age	Sexe	Origine		Antécédents		Tabac	Travail	Date d'app	Hospit	Ttt	EDSS
			CNE	HORS W	F	P						
1												
2												
3												

Résumé

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante qui touche le système nerveux central. Elle a pris sa première monographie par Mac Alpine, Compston et Lumsden en 1955 et déclarée en 1965 autant que maladie auto-immune.

On compte que près de 2.3 millions de personnes dans le monde atteintes de la SEP. La prévalence médiane globale de la SEP a augmenté de 30/100.000 habitants en 2008 à 33/100.000 habitants en 2013. En Europe en particulier, un gradient de prévalence nord-sud a été décrit. L'Algérie est considérée comme une zone à faible risque. Son Origine précise n'est pas encore élucidée et aucun traitement curatif n'existait.

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée sur 113 patients, qui a consisté à analyser des données des cas diagnostiqués et traités de SEP durant les deux années respectives du 01 Janvier 2017 jusqu'au 31 Décembre 2018 au niveau du service de Neurologie de CHU de Constantine (CHUC).

Dans Notre étude, les paramètres sociodémographiques montrent une prédominance féminine, soit 73% des cas avec un sexe ratio 2.64, avec un pic dans les deux tranches d'âge : [20-30[et [30-40[. Les antécédents familiaux montrent l'existence des formes familiales de SEP (4 cas). Les paramètres para-cliniques définissent une altération du processus de la préparation motrice soit 44 patients souffrant d'une faiblesse des quatre membres tandis que 30 souffrant d'une faiblesse des membres inférieurs, 9 ont présentés des troubles d'équilibre. Ainsi que l'existence des signes précédents chez les personnes atteints de SEP avant qu'elles soient diagnostiquées au niveau du CHUC. Et en fin, les paramètres cliniques montrent que 58% des cas passent plus de trois jours à l'hôpital et 65% d'eux ont été diagnostiqués pour la première fois de SEP au sein du CHUC, tandis que 35% sont venus déjà sous traitement, 15 cas (13%) avaient un EDSS de 6 ce qui explique la rapidité de la progression et de la gravité de la maladie en diminuant l'espérance de vie.

Mots clés: Sclérose en plaques (SEP), démyélinisation, myéline, lésion inflammatoire, poussées.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory demyelinating disease that affects the central nervous system. It took its first monograph by Mac Alpine, Compston and Lumsden in 1955 and declared in 1965 as an autoimmune disease.

There are nearly 2.3 million people worldwide with MS. The overall median prevalence of MS increased from 30 / 1,000,000 inhabitants in 2008 to 33 / 100,000 inhabitants in 2013. In Europe in particular, a north-south prevalence gradient has been described. Algeria is considered as a low risk area. Its precise origin has not yet been elucidated and there is no curative treatment existed.

This is a retrospective study carried out on 113 patients, which consisted in analyzing data from diagnosed and treated cases of MS during the two respective years from January 01, 2017 to December 31, 2018 at Neurology department of university hospital center of Constantine (CHUC).

In our study, the sociodemographic parameters shows a predominance of women, 73% of cases with a sex ratio of 2.64, with a peak in the two age groups: [20-30 [and [30-40 [. The family history shows the existence of familial forms of MS (4 cases). The para-clinical parameters defines an alteration of the motor preparation process, in 44 patients suffering from weakness in all four limbs while 30 suffering from weakness in the lower limbs, 9 presented balance disorders. As well as the existence of the previous signs in people with MS before they are diagnosed at the CHUC. And finally, the clinical parameters show that 58% of cases spend more than three days in the hospital and 65% of them have been diagnosed for the first time with MS within the CHUC, while 35% have already come under treatment, 15 (15%) of cases had an EDSS of 6 which explains the rapid progression and gravity of the disease by reducing life expectancy.

Keywords: Multiple sclerosis (MS), demyelination, myelin, inflammatory lesion, relapses.

المخلص

التصلب المتعدد هو مرض التهابي مزمن ومزيل للميالين يصيب الجهاز العصبي المركزي. أخذ أول دراسة كتبها Mac Alpine و Compston و Lumsden في عام 1955 وأعلنت في عام 1965 كمرض من أمراض المناعة الذاتية.

يوجد ما يقرب من 2.3 مليون شخص حول العالم مصابون بالتصلب المتعدد. ارتفع متوسط معدل انتشار مرض التصلب العصبي المتعدد من 30 / 1,000,000 نسمة في عام 2008 إلى 33 / 100,000 نسمة في عام 2013 في أوروبا على وجه الخصوص ، تم وصف تدرج انتشار بين الشمال والجنوب . تعتبر الجزائر منطقة منخفضة المخاطر. لم يتم توضيح أصله الدقيق ولا يوجد له علاج.

تم إجراء هذه الدراسة بأثر رجعي على 113 مريضًا ، وتألقت من تحليل البيانات من الحالات التي تم تشخيصها وعلاجها من مرض التصلب العصبي المتعدد خلال العامين المعنيين من 1 جانفي 2017 إلى 31 ديسمبر 2018 على مستوى قسم طب الأعصاب في المستشفى الجامعي لمدينة قسنطينة.

في دراستنا ، تُظهر المعايير الاجتماعية والديموغرافية أن الغلبة للنساء ، أي 73٪ من الحالات بنسبة جنس 2.64 ، مع ذروة في الفئتين العمريتين: [20-30] و [30-40]. يُظهر التاريخ العائلي وجود أشكال عائلية لمرض التصلب العصبي المتعدد (4 حالات). تحدد المعلومات شبه السريرية تغييرًا في عملية التحضير الحركي ، أي أن 44 مريضًا يعانون من ضعف في جميع الأطراف الأربعة بينما يعاني 30 مريضًا من ضعف في الأطراف السفلية ، و 9 يعانون من اضطرابات في التوازن. بالإضافة إلى وجود العلامات السابقة لدى الأشخاص المصابين بالتصلب المتعدد قبل تشخيصهم في مستشفى الجامعي بقسنطينة. وأخيرًا ، تُظهر المعايير السريرية أن 58٪ من الحالات تقضي أكثر من ثلاثة أيام في المستشفى و 65٪ منها تم تشخيصها لأول مرة بمرض التصلب العصبي المتعدد داخل مستشفى قسنطينة ، بينما كان يخضع 35٪ للعلاج بالفعل قبل القدوم إلى المستشفى ، 15 حالة كان مقياس حالة الإعاقة الموسع يعادل 6 و ذلك بما يعادل نسبة 13٪ وهو ما يفسر الخطورة السريعة لتقدم المرض من خلال تقليل متوسط العمر المتوقع.

الكلمات المفتاحية : التصلب المتعدد : إزالة الميالين ، الميالين ، الإصابة الالتهابية ، الانتكاسات.

Nom et Prénom : Mechirah Bahia Nom et Prénom : Messela Meriem	Encadreur : Messaoudi Sabar
Titre : Etude Sociodémographique, Clinique et Paraclinique de la Sclérose En Plaques	
Mémoire en vue de l'obtention du diplôme : Master en Immunologie moléculaire et cellulaire	
<p>Résumé :</p> <p>La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante qui touche le système nerveux central. Elle a pris sa première monographie par Mac Alpine, Compston et Lumsden en 1955 et déclarée en 1965 autant que maladie auto-immune.</p> <p>On compte que près de 2.3 millions de personnes dans le monde atteintes de la SEP. La prévalence médiane globale de la SEP a augmenté de 30/1.00.000 habitants en 2008 à 33/100.000 habitants en 2013. En Europe en particulier, un gradient de prévalence nord-sud a été décrit. L'Algérie est considérée comme une zone à faible risque. Son Origine précise n'est pas encore élucidée et aucun traitement curatif n'existait.</p> <p>Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée sur 113 patients, qui a consisté à analyser des données des cas diagnostiqués et traités de SEP durant les deux années respectives du 01 Janvier 2017 jusqu'au 31 Décembre 2018 au niveau du service de Neurologie de CHU de Constantine (CHUC).</p> <p>Dans Notre étude, les paramètres sociodémographiques montrent une prédominance féminine, soit 73% des cas avec un sexe ratio 2.64, avec un pic dans les deux tranches d'âge : [20-30] et [30-40]. Les antécédents familiaux montrent l'existence des formes familiales de SEP (4 cas). Les paramètres paracliniques définissent une altération du processus de la préparation motrice soit 44 patients souffrant d'une faiblesse des quatre membres tandis que 30 souffrant d'une faiblesse des membres inférieurs, 9 ont présentés des troubles d'équilibre. Ainsi que l'existence des signes précédents chez les personnes atteints de SEP avant qu'elles soient diagnostiquées au niveau du CHUC. Et en fin, les paramètres cliniques montrent que 58% des cas passent plus de trois jours à l'hôpital et 65% d'eux ont été diagnostiqués pour la première fois de SEP au sein du CHUC, tandis que 35% sont venus déjà sous traitement, 15 cas (13%) avaient un EDSS de 6 ce qui explique la rapidité de la progression et de la gravité de la maladie en diminuant l'espérance de vie.</p>	
Mots clés : Sclérose en plaques (SEP), démyélinisation, myéline, lésion inflammatoire, poussées.	
Laboratoire de recherche, service, CHU, hôpital militaire, Laboratoire (faculté) : Service de Neurologie CHU de Constantine	
<p>Jury d'évaluation :</p> <p>Présidente du jury : AKLIL Badiaa grade : Maitre de conférences classe B Rapporteur : MESSAOUDI Sabar grade : Maitre de conférences classe B Examineur : ARIBI Boutheyna grade : Maitre de conférences classe B</p>	
Date de soutenance : 08 Juillet 2021	