



Université Constantine 1 Frères Mentouri

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتورى

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Sclérose en plaques et facteurs de risque

Présenté par :

Le : 25/06/2025

Bourbia Ikbal Nour Errahmenne

Bouhdjila Ayoub

Jury d'évaluation :

Président : Gharzouli Razika (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Benhizia Hayet (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Co-Encadrant : Benhamada Samia (MA- CHU Constantine).

Examinateur(s) : Bensouilah F.Zohra (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Remerciements

*A notre encadrant de mémoire de fin d'étude, le Dr. **BENHIZIA HAYET***

Nous vous remercions sincèrement pour votre encadrement tout au long de ce travail, ainsi que pour la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant ce sujet. Merci pour tout ce que vous nous avez transmis, pour vos conseils toujours pertinents, et pour la richesse de nos échanges au fil de ce parcours. Vos encouragements constants depuis notre semestre .

Avec vous nous ont apporté force et assurance. Enfin, nous vous adressons toute notre gratitude pour avoir su nous transmettre votre curiosité et votre passion pour la génétique.

Aux membres du jury

*Au président du jury, le Dr **GHARZOULI RAZIKA***

Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour avoir accepté de présider le jury de cette soutenance. Nous vous remercions sincèrement pour le temps et l'attention que vous avez consacrés à l'évaluation de notre travail. C'est pour nous un grand honneur de pouvoir bénéficier de votre expertise et de vos précieux conseils.

Nous sommes également très heureux de remercier le Dr Benhammada, neurologue au CHU de Constantine, pour sa précieuse collaboration et son aide inestimable. Nous tenons à lui exprimer notre profonde reconnaissance et notre sincère gratitude pour son aide précieuse.

Nos remerciements vont au Dr Bensouilah F. Zohra pour avoir accepté d'examiner notre travail. Nous lui sommes reconnaissants pour le temps qu'elle y a consacré et l'attention portée à notre mémoire.

*À l'attention du Dr **BECHKRI Sakina** et de Madame **BOULDJADJ Rima**,
Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour l'aide précieuse que vous nous avez apportée tout au long de notre travail.*

Dédicace

Je tiens tout d'abord à remercier ALLAH le tout puissant et miséricordieux

Je dédie se modeste travail :

A mon très cher père :

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Ta patience sans fin, ta compréhension et tes encouragements sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. 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 et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

Je te garderai Éternellement dans mon Cœur.

A ma très chère mère :

Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à Mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour

Mes très chères adorables sœurs Youssra, Aya et cher frère :

Mohamed al Mehdi qui m'a soutenu et encouragé. Je leurs souhaite tout le bonheur du monde.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon très cher binôme et ami Bourbiaa Ikbal :

Qui m'a soutenu j'ai partagé des Moments inoubliables pendant et dehors du travail.

A mes amis que j'ai vécus avec elles des bons moments : Akram et Ilyes

Je le dédie aussi à mes adorables amis et collègues avec qui j'ai partagé les

Meilleurs moments dans l'université de Constantine et à toutes les personnes Que j'aime.

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

Dédicace

À mon cher père **Mohamed Salah** :

Pour ton amour, ta sagesse, ta patience et tes innombrables sacrifices. Tu as toujours cru en moi. Que Dieu te protège et te récompense pour tout ce que tu as fait.

À ma chère mère **Souad** :

Source infinie de tendresse, de force et de prières. Merci pour ton soutien inconditionnel, tes mots rassurants et ton amour pur qui m'accompagnent à chaque instant de ma vie.

À mes sœurs **Malak** et **Ibtihal**, et à mes frères **Diae, Ouadie, Raid, Alaa et Jaoued** :

Pour votre amour fraternel, votre soutien et vos encouragements tout au long de mon parcours.

À mes grands-parents, **Bachir (Allah yerrahmou)** et **Yakouta**,

Et à mon oncle et mes tantes, **Saliha** et **Sabah**, pour leur bienveillance et leur amour.

À ma compagne de cœur **Oumaima** :

Merci pour ton amour, ta présence constante et ton soutien dans toutes les étapes de ce projet.

À Mon amie et ma sœur **Mariem** :

Merci pour ta gentillesse, ton amitié sincère et ton énergie positive.

À mes amis intimes **Wassim, Salamo et Poll** :

Pour votre présence fidèle, votre écoute, votre énergie positive et votre soutien indéfectible.

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir portée dans les moments les plus difficiles.

À mes amis de la faculté **Timou, Hamza, Yasser et Ayoub** :

Merci pour les souvenirs partagés, l'entraide, les rires, et tous ces instants qui resteront gravés dans mon cœur.

À tous les membres de ma famille, proches ou éloignés,

Merci pour vos encouragements, vos prières et vos belles pensées. Chacun de vous a contribué, à sa manière, à cette réussite.

Ce travail vous est dédié avec tout mon amour et ma plus profonde gratitude.

Bourbia Ikbal Nour Errahmenne

Résumé

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique affectant le système nerveux central, caractérisée par une démyélinisation progressive. Dans cette pathologie, le système immunitaire de l'individu reconnaît à tort la gaine de myéline, qui entoure et protège les neurones, comme un corps étranger. Cette réaction auto-immune déclenche une réponse inflammatoire conduisant, à long terme, à la dégénérescence neuronale.

Cette étude porte sur 175 patients atteints de SEP (49 hommes et 126 femmes) originaires de différentes régions de l'Est algérien, tous diagnostiqués et suivis au sein des centres hospitalo-universitaires (CHU) de Constantine et de Batna.

Les résultats montrent une prédominance féminine (72 %), avec une atteinte majoritaire chez les 20–30 ans. La forme rémittente-récurrente est la plus fréquente (63 %). L'analyse met en évidence le rôle des facteurs génétiques (consanguinité, antécédents familiaux) associés à des facteurs environnementaux (déficit en vitamine D, faible exposition solaire, tabagisme). Une PCR ciblant le gène HLADRB1*15:01 a été réalisée chez 12 patients. Cette étude souligne l'importance d'une approche multidisciplinaire pour comprendre et mieux gérer cette pathologie dont la morbidité est lourde et parfois invalidante.

Mots-clés : sclérose en plaque (SEP), facteurs de risque, PCR, gène HLADRB1*15:01

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease affecting the central nervous system, characterized by progressive demyelination. In this pathology, the individual's immune system mistakenly recognizes the myelin sheath, which surrounds and protects neurons, as a foreign body. This autoimmune reaction triggers an inflammatory response leading, in the long term, to neuronal degeneration. This study focuses on 175 patients with MS (49 men and 126 women) from different regions of Eastern Algeria, all diagnosed and monitored at the university hospital centers (CHU) of Constantine and Batna.

The results show a female predominance (72%), with a majority of cases in the 20-30 age group. The relapsing-remitting form is the most frequent (63%). The analysis highlights the role of genetic factors (consanguinity, family history) associated with environmental factors (vitamin D deficiency, low sun exposure, smoking). A PCR targeting the HLADRB1*15:01 gene was performed on 12 patients. This study highlights the importance of a multidisciplinary approach to understand and better manage this pathology, which has significant morbidity and can sometimes be debilitating.

Keywords: multiple sclerosis (MS), risk factors, PCR, HLADRB1*15:01 gene

ملخص

هو مرض مناعي ذاتي مزمن يؤثر على الجهاز العصبي المركزي، يتميز بإزالة الميالين (SEP) التصلب المتعدد التدريجية. في هذه الحالة المرضية، يتعرف الجهاز المناعي للفرد بشكل خاطئ على غلاف الميالين، الذي يحيط ويحمي الخلايا العصبية، كجسم غريب. تؤدي هذه الاستجابة المناعية الذاتية إلى استجابة التهابية تؤدي، على المدى الطويل، إلى التكيس العصبي

تتناول هذه الدراسة 175 مريضاً مصاباً بالتصلب المتعدد (49 رجلاً و126 امرأة) من مناطق مختلفة في شرق الجزائر، في قسنطينة وباتنة (CHU) جميعهم تم تشخيصهم ومتابعتهم في المستشفيات الجامعية

تظهر النتائج هيمنةً نسائيةً (72%)، مع إصابة الأغلبية في الفئة العمرية 20-30 عاماً. الشكل المتكرر المتقطع هو الأكثر شيوعاً (63%). تبرز التحليل دور العوامل الوراثية (القرابة، التاريخ العائلي) المرتبطة بالعوامل البيئية (نقص فيتامين د، الذي يستهدف الجين (PCR) التعرض المنخفض لأشعة الشمس، التدخين). تم إجراء تفاعل البوليميراز المتسلسل على 12 مريضاً. تسلط هذه الدراسة الضوء على أهمية نهج متعدد التخصصات لفهم وإدارة هذه HLADRB1*15:01 الحالة المرضية التي تتميز ببعض مرضي تقيي وحياناً تعيق الحياة.

الكلمات الرئيسية : التصلب المتعدد، التصلب اللوحي، عوامل الخطر، تفاعل البوليميراز المتسلسل HLA-DRB1*15:01

Table des matières

Remerciements et dédicaces	Page
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	1

Chapitre 1 : Le système nerveux et la sclérose en plaques

1. Anatomie générale du système nerveux	4
1.1 Le système nerveux central	4
1.2 Le système nerveux périphérique.....	5
1.3 Structure et fonction du neurone	6
1.3.1 Rôle de la myéline	7
1.3.2 Cellules gliales	8
1.4 Barrière hémato-encéphalique.....	9
1.5 Le liquide céphalorachidien	10
2. Sclérose en plaques	11
2.1 Historique et définition de la SEP	11
2.2 Formes de la sclérose en plaques	13
2.2.1 Syndrome cliniquement isolé.....	13
2.2.2 SEP récurrente-rémittente	14
2.2.3 SEP secondairement progressive	14
2.1.1 SEP progressive primaire.....	14
2.3 Symptômes de la sclérose en plaques	15
2.3.1 Troubles de la sensibilité.....	15

2.3.2 Troubles visuels	15
2.3.3 Troubles moteurs.....	15
2.3.4 Fatigue.....	15

Chapitre 2 : Épidémiologie et étiologie de la SEP

1 Epidémiologie	16
1.1 Sclérose en plaques dans le monde	16
1.2 Sclérose en plaques en Afrique	18
1.3 Sclérose en plaques au Maghreb	18
2. Étiologie.....	20
2.1 Facteurs génétiques	20
2.2 Facteur infectieux.....	21
2.2.1 Hypothèse du mimétisme moléculaire.....	21
2.2.2 Hypothèse de double TCR	21
2.2.3 Hypothèse rétrovirale.....	22
2.3 Facteurs environnementaux	24
2.3.1 Vitamine D	24
2.3.2 Le tabac	26
2.3.3 Obésité	26
2.3.4 Les virus.....	29

Chapitre 3 : Composante génétique de la SEP

1. Facteurs génétiques	30
1.1 Système HLA	31
1.2 Les régions non-HLA.....	33
2. Gènes impliqués.....	35
2.1 Gène HLA-DRB1.....	35
2.2 Gènes du système immunitaire et inflammation	35
2.3 Gènes liés à la réparation de la myéline et des cellules gliales	36

2.4 Gènes liés à la réponse immunitaire innée	37
2.5 Autres facteurs génétiques	37
3. Interactions gènes-environnement	38
3.1 Facteurs environnementaux	38
3.1.1 Infections virales	38
3.1.2 Exposition à la vitamine D	38
3.1.3 Tabagisme	39
3.1.4 Alimentation et microbiote intestinal	39
3.1.5 Pollution de l'air et autres toxines environnementales	40

Chapitre 4 : Partie pratique

1. Patients et méthodes	41
1.1 Cadre de l'étude	41
1.2 Population d'étude	41
1.2.1 Critères d'inclusion et de non inclusion	41
1.3 Questionnaire et consentement	42
1.4 Exploitation des données recueillies via les questionnaires	42
1.5 Prélèvement sanguin pour l'extraction de L'ADN	43
1.6 Contrôle de la qualité de l'ADN extrait	43
1.7 Polymérase Chain Reaction (PCR)	44
1.8 Conservation des ADNs purifiés	44

Chapitre 5 : Résultats et discussion

1. Etude statistique	45
1.1 Etude univariée	45
1.1.1 Répartition selon le sexe	45
1.1.2 Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge	46
1.1.3 Répartition selon la wilaya de résidence	47
1.1.4 Répartition selon la durée de la maladie	48

1.1.5 Répartition selon le phénotype de la SEP	49
1.1.6 Répartition des patients en fonction du taux de vitamine D	51
1.1.7 Répartition des patients en fonction de l'amélioration après la prise de vitamine D51	
1.1.8 Répartition des patients en fonction de vaccination contre l'hépatite B	52
1.1.9 Répartition des patients en fonction de Tabagisme.....	53
1.1.10 Répartition des patients en fonction de l'obésité	54
1.1.11 Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux	54
1.1.12 Répartition des patients en fonction des maladies sous-jacentes	56
1.2 Etude moléculaire.....	58
1.2.1 Interprétation des résultats observés sur le gel :	59
Conclusion	61
Perspectives	63
Annexes	75

Liste des figures

Figure 1. Coupe transversale de la moelle épinière humaine montrant la localisation de la substance grise et de la substance blanche	5
Figure 2. Représentation du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP)	6
Figure 3. Représentation du neurone et ses constituants.	7
Figure 4. Atteintes des neurones dans la SEP	8
Figure 5. Physiopathologie de la SEP	10
Figure 6. Les différents modes évolutifs de la Sclérose en Plaques	14
Figure 7. Confiance des données de la sclérose en plaques	16
Figure 8. Prévalence mondiale de la sclérose en plaques	18
Figure 9. Mécanismes possibles d'activation des lymphocytes T auto-réactifs en périphérie immunitaire	22
Figure 10. Effets médiés par HERV-w sur les cellules myéloïdes	23
Figure 11. Actions de la vit D sur le système immunitaire	25
Figure 12. Obésité principaux mécanismes pouvant engendrer un dysfonctionnement Immunitaire	28
Figure 13. Illustration du risque de contracter la sclérose en plaques en fonction du degré de parenté avec un individu déjà atteint	31
Figure 14. Cartographie génétique du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) situé sur le chromosome 6	32
Figure 15. Le locus 6p21 associé à la sclérose en plaques. Le gène HLA-DRB1*15 01 est associé à la plus grande prédisposition à la sclérose en plaques	33
Figure 16. Illustration d'un polymorphisme nucléotidique unique (SNP).	34
Figure 17. Contrôle de qualité de l'ADN extrait par électrophorèse	44
Figure 18. Répartition selon le sexe du patient.	46
Figure 19. Répartition selon la tranche d'âge.	47
Figure 20. Répartition selon la wilaya de résidence.	48
Figure 21. Répartition selon la durée de la maladie.	49
Figure 22. Répartition selon le phénotype de la SEP.	50
Figure 23. Répartition des patients en fonction du taux de vitamine D.	51
Figure 24. Répartition en fonction de l'amélioration après la prise de vitamine D.....	52
Figure 25. Répartition des patients en fonction de vaccination contre l'hépatite B	53

Figure 26. Répartition des patients en fonction de tabagisme.	53
Figure 27. Répartition des patients en fonction de l'obésité	54
Figure 28. Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux.	55
Figure 29. Répartition des patients en fonction de consanguinité.	56
Figure 30. Répartition des patients en fonction des maladies sous-jacentes	57
Figure 31. Profile électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène HLA-DRB1*15 :01 sur gel d'agarose à 1,7%	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Récapitulatif des facteurs de risque de la SEP des 29 patients CHU Constantine.....	57
Tableau 2. Matériel et réactifs nécessaires à la solubilisation de l'ADN	81
Tableau 3. Préparation du mélange réactionnel PCR (version simplifiée)	82
Tableau 4. Paramètres thermiques et temporels des cycles de PCR	86

Liste des abréviations

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

BHE : barrière hémato-encéphalique

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

DBP : D-Blinding Protein

EBV : Epstein-Barr virus

EDSS : Expanded Disability Status Scale

ENV : Envelope

GWAS : Genome-Wide Association Study

HLA : Humain Leucocyte Antigène

HERV : rétrovirus endogène humain

HSV : Herpès simplex

IL : interleukine

IL2RA : interleukine 2 receptor alpha

IL7RA : interleukine 7 receptor alpha

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IFN : Interféron

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

LCR : liquide céphalorachidien

MAI : Maladies auto-immunes

MBP : Myelin Binding Protein

NO : Monoxyde d'azote

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

OPCs : Les précurseurs des oligodendrocytes

SEP : Sclérose en Plaque

SEP-PP : Sclérose en Plaque Progressive-Primaire

SEP-RR : Sclérose en Plaque Récurrente-Rémittente

SEP-SP : Sclérose en Plaque Secondaire Progressive

SCI : Syndrome Clinique Isolé

SNC : système nerveux central

SNP : système nerveux périphérique

TCD8 : lymphocyte T cytotoxique

TCR : récepteur des lymphocytes T

TGF- β : Transforming Growth Factor beta

Th1 : Lymphocyte T Helper 1

Th2 : Lymphocyte T Helper 2

Th17 : Lymphocyte T Helper 17

TLR4 : Récepteur de type péage 4

TNF : Tumor Necrosis Factor

T reg : lymphocyte T régulateur

VDR : le récepteur nucléaire à la vitamine D

VIH : virus de l'immunodéficience humain

Introduction

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique chronique d'origine autoimmune qui touche le système nerveux central, caractérisée par une dégradation progressive de la myéline, une substance qui enveloppe et protège les fibres nerveuses. Cette pathologie complexe touche principalement les jeunes adultes et sa prévalence est en constante augmentation à l'échelle mondiale. Maladie sérieuse, lourde et parfois invalidante, la SEP continue de croître, tandis que ses causes demeurent largement inconnues. Bien que l'étiologie de la SEP soit encore partiellement élucidée, il semble que des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques jouent un rôle crucial dans son apparition (Basset, 2021 ; CNRS, 2024).

La SEP se manifeste par une multitude de symptômes et prend des formes évolutives variées, allant de la forme rémittente-récurrente à la forme progressive primaire. Les études épidémiologiques ont mis en évidence des tendances significatives concernant la prévalence de la maladie, la distribution des différentes formes évolutives de la SEP et les facteurs de risque associés. Les recherches menées par Lublin et al. (2014) ; que Browne et al. (2014) ; Giovannoni & Lublin (2024), ont révélé que la forme rémittente-récurrente est prédominante, confirmant ainsi une tendance observée à l'échelle mondiale. De plus, les travaux de De Willer, Ebers et Sawcer Ont souligné l'importance des antécédents familiaux et des facteurs génétiques dans la susceptibilité à la SEP ou de la maladie et à sa prédisposition.

Les facteurs environnementaux peuvent aussi influencer le développement de la SEP. La vitamine D en particulier, joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du système immunitaire. Munger et al. (2006) ont établi une corrélation significative entre des niveaux insuffisants de vitamine D et un risque accru de SEP. Cette carence pourrait expliquer la prévalence plus élevée de la SEP dans les régions éloignées de l'équateur, où l'exposition au soleil est limitée.

Parallèlement à la vitamine D, des facteurs infectieux tels que les virus, en particulier le virus d'Epstein Barr, ont été identifiés comme des déclencheurs potentiels de la SEP. Ascherio et Munger (2007) ont suggéré que l'infection par ce virus pourrait jouer un rôle important dans l'activation du processus auto-immun chez les individus génétiquement prédisposés.

Sur le plan épidémiologique, la SEP présente une distribution géographique inégale. Les pays situés à des latitudes plus élevées, notamment en Europe du Nord, au Canada et en Nouvelle-Zélande, enregistrent des taux de prévalence plus élevés par rapport aux régions équatoriales. Des taux de prévalence appréciable ont été rapportés dans certains pays

Introduction

européens comme la Belgique et la France 80-200/100,000 (L'Atlas, 2023). La prévalence de la sclérose en plaques en France a augmenté d'environ 30 % au cours des 10 ans par rapport à 2012 (Pierret et al., 2024).

Dans les pays du Maghreb tels que la Tunisie et le Maroc. 15-40/100,000 (Yacoubi, 2024). En Algérie, bien que les données épidémiologiques soient limitées, une augmentation progressive du nombre de cas a été observée. Selon une étude menée par Gouider et al. (2020) et Sellal & Boughrara (2025), la prévalence de la SEP en Algérie est estimée à environ 15- 40 pour 100 000 habitants, ce qui reflète une tendance à la hausse et souligne l'importance de la recherche et de la sensibilisation dans cette région.

Les multiples dimensions de la sclérose en plaques (SEP) – englobant les aspects génétiques, les influences environnementales et infectieuses, ainsi que son épidémiologie à l'échelle mondiale et régionale – mettent en évidence la complexité de cette maladie. Cela souligne également l'importance d'adopter une approche multidisciplinaire pour appréhender pleinement ses mécanismes sous-jacents.

Ce mémoire se concentre sur l'analyse des facteurs de risque associés au développement de la SEP, en mettant en lumière les dernières avancées de la recherche dans ce domaine. En particulier, il explore le rôle crucial de la génétique, qui peut influencer la susceptibilité à la maladie. Des études ont montré que des variations dans certains gènes, notamment ceux impliqués dans la réponse immunitaire, peuvent augmenter le risque de développer la SEP. De plus, des facteurs environnementaux, tels que l'exposition à des agents infectieux ou des carences en vitamine D, interagissent avec la prédisposition génétique, créant un tableau complexe de la maladie.

Le manuscrit est structuré en cinq chapitres complémentaires :

- Le premier chapitre présente l'anatomie du système nerveux central, essentielle à la compréhension de la sclérose en plaques.
- Le deuxième chapitre aborde l'épidémiologie et les causes possibles de la maladie.
- Le troisième chapitre traite de l'implication des facteurs génétiques.
- Le quatrième chapitre décrit les patients inclus dans l'étude ainsi que les méthodes utilisées.

Introduction

- Le cinquième chapitre expose les résultats obtenus concernant les facteurs de risque et la mise au point et l'optimisation d'un protocole de PCR permettant l'étude du gène *HLA-DRB1*.

Enfin, une conclusion générale résume les principaux acquis de cette étude et des perspectives pour la poursuite des recherches sur cette maladie.

Chapitre 1

*Le système nerveux et la
sclérose en plaques*

1. Anatomie générale du système nerveux

Le système nerveux est un réseau complexe et hautement spécialisé qui permet à l'organisme de percevoir son environnement, de traiter les informations et de coordonner des réponses adaptées. Il contrôle aussi bien les fonctions conscientes (comme le mouvement volontaire) que les fonctions automatiques (comme la respiration ou le rythme cardiaque).

Le système nerveux joue un rôle fondamental dans la régulation de l'homéostasie, l'intégration des stimuli sensoriels, la motricité, la cognition, la mémoire, les émotions et la conscience. Cette organisation repose sur une structure bien définie et interconnectée, que l'on divise classiquement en deux grandes parties fonctionnelles et anatomiques : le système nerveux central, qui est le centre de traitement et d'intégration de l'information et le système nerveux périphérique, qui relie le SNC aux organes, muscles et glandes du corps (Segondy, 2020).

1.1 Le système nerveux central

Le système nerveux central est Formé de l'encéphale, (cerveau, du tronc cérébral et du cervelet), et la moelle épinière. Le SNC est le centre où arrivent les informations, où sont traitées les données et d'où partent les influx nerveux de commande. Il assure la transmission entre le cerveau et le reste du corps des informations sensitives et motrices. Il est également le centre nerveux des réflexes (Segondy, 2017). IL est divisé en deux zones bien visibles :

- La substance blanche, située sur la partie externe de moelle épinière, constituée de fibres nerveuses, appelées axones, qui établissent des connexions entre les neurones dans le cortex et relient également différentes régions du cerveau et de la moelle épinière. Elle abrite des cellules de soutien, les oligodendrocytes, qui sont responsables de la production de myéline. La myéline confère à la substance blanche sa couleur blanche distinctive (Figure 1) (Maiese, 2024).
- La substance blanche agit comme le réseau de câblage et de communication. Son rôle est la transmission des signaux nerveux. De plus, il contient des réseaux de faisceaux d'axones qui transportent les informations sensorielles des différentes parties du corps vers le cerveau (faisceaux ascendants) et qui transmettent les signaux moteurs du cerveau vers les muscles (faisceaux descendants) (Maiese, 2024).
- La substance grise constitue la partie centrale de la moelle épinière, Composée de corps cellulaires neuronaux, de dendrites, d'axones, de cellules gliales, prenant la forme d'un

Chapitre 1 : Le système nerveux et la sclérose en plaques

papillon. Divisée en cornes antérieures, souvent appelées cornes ventrales, abritent les neurones moteurs qui transmettent les informations vers les muscles, entraînant ainsi des mouvements. En revanche, cornes postérieures, (dorsales). Contient les nerfs sensitifs, responsables de la transmission des informations sensorielles provenant d'autres régions du corps le long de la moelle épinière jusqu'au cerveau (Figure 1) (Maiese, 2024).

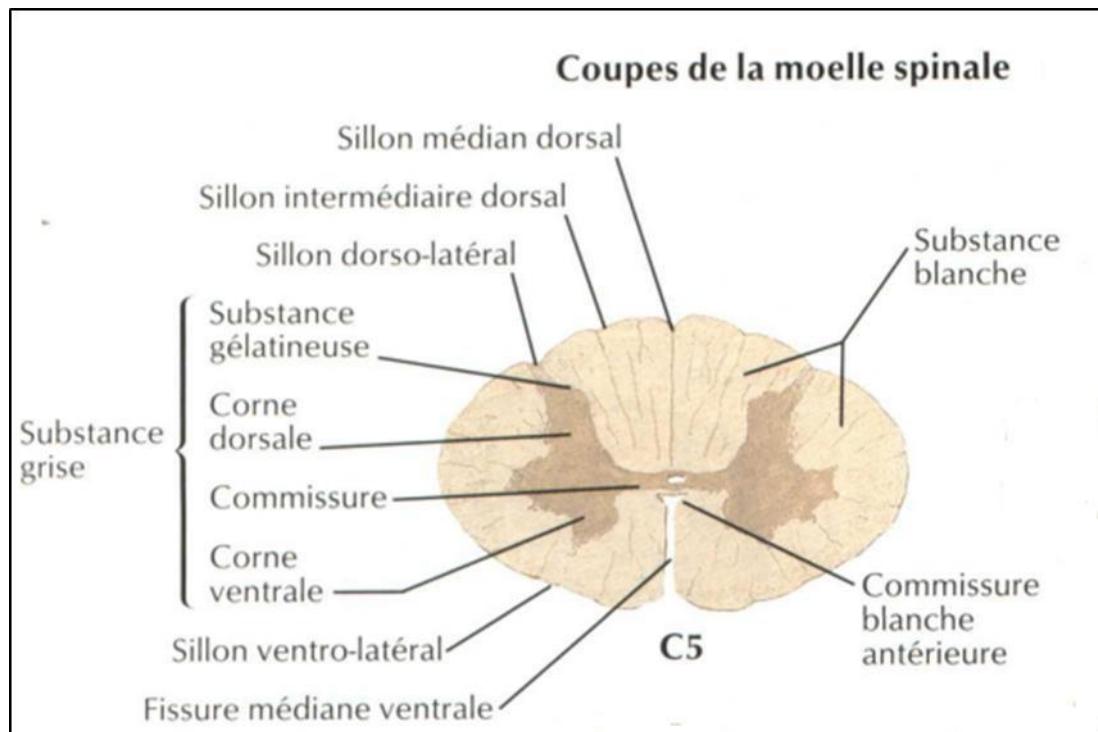


Figure 1. Coupe transversale de la moelle épinière humaine montrant la localisation de la substance grise et de la substance blanche (Masson, 2019).

1.2 Le système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique SNP est constitué d'un grand nombre de fibres nerveuses regroupées en faisceaux. Chaque fibre nerveuse est un prolongement cytoplasmique d'un neurone entouré d'une gaine protectrice : la gaine de myéline. Il est formé de nerfs qui partent du SNC, se ramifient et le relient aux organes sensoriels, aux muscles et aux glandes. On distingue :

- Les nerfs crâniens, reliés à l'encéphale, et transmettent les informations sensorielles, notamment le toucher, la vision, le goût, l'odorat et l'ouïe. Les nerfs crâniens sont cruciaux pour le bon fonctionnement des systèmes sensoriels et moteurs, jouant un rôle clé dans la communication entre le cerveau et le reste du corps (Figure 2).

Chapitre 1 : Le système nerveux et la sclérose en plaques

- Les nerfs rachidiens, appelés nerfs spinaux, sont des structures essentielles du (SNP). Ils émergent de la moelle épinière et sont responsables de la transmission des informations entre le (SNC) et le reste du corps, jouant un rôle crucial dans les fonctions sensorielles, motrices et réflexes (Moore et al., 2018).

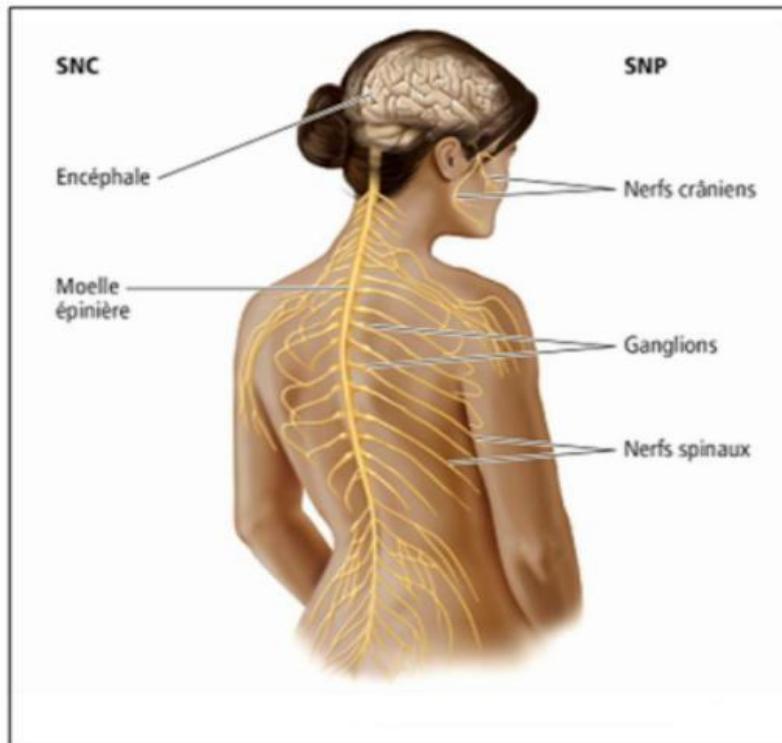


Figure 2. Représentation du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP)
(Ostéodacieuse, 2024)

1.3 Structure et fonction du neurone

Le neurone est l'unité structurale et fonctionnelle de base du SNC et de la cellule nerveuse (Maiese, 2024). Il participe à l'élaboration et à la transmission des influx nerveux. Il se compose d'un corps cellulaire et de prolongements : les dendrites d'une part, et le cylindraxe (axone) d'autre part (Figure 3) (Larousse, 1990).

- Vens-Wagner et al. (2010), des dendrites, qui sont des expansions responsables de la réception des signaux afférents provenant de l'environnement, ainsi qu'un unique axone, qui joue un rôle clé dans la transmission des signaux efférents. La transmission de l'information par le neurone repose sur des mécanismes électriques et chimiques. Les neurones communiquent entre eux au niveau des synapses, qui sont les zones de contact permettant le

transfert d'informations entre deux neurones ou entre un neurone et une autre cellule (Alloprof, 2020).

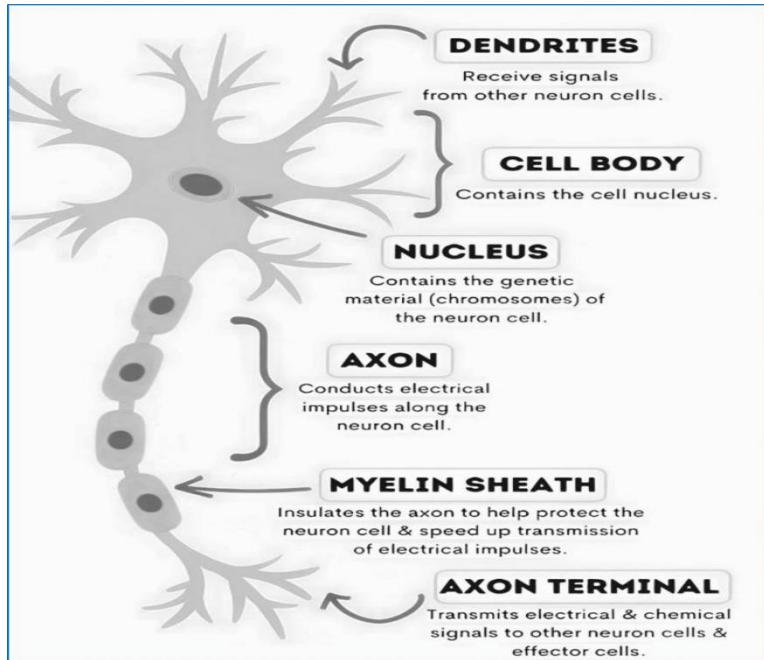


Figure 3. Représentation du neurone et ses constituants (Laval, 2016).

1.3.1 Rôle de la myéline

La myéline est une substance protoplasmique très riche en lipides entourant le prolongement cylindraxile de certaines cellules nerveuses. Elle donne aux nerfs et à une partie de la substance cérébrale son aspect blanc. Elle forme, autour des cylindraxes, une gaine de lamelles concentriques, doublée dans le SNP par la gaine de Schwann. Dans le SNC, seule la gaine de myéline entoure les fibres nerveuses (substance blanche) (Larousse, 1990).

La myéline joue un rôle crucial dans le système nerveux en agissant comme une gaine isolante autour des axones des neurones. Elle permet d'augmenter la vitesse de propagation de l'influx nerveux, facilitant ainsi la transmission rapide des signaux électriques entre les neurones. Il est désormais évident que la myéline ne se limite pas à un simple isolant statique, mais constitue une structure dynamique, jouant un rôle essentiel dans la régulation du fonctionnement du système nerveux (Figure 4). (Klingseisen et al., 2018).

La gaine de myéline permet de transmettre le signal nerveux beaucoup plus rapidement que s'il n'y avait pas de gaine de myéline. Elle permet également de protéger les fibres nerveuses

Chapitre 1 : Le système nerveux et la sclérose en plaques

(axones) Lorsque la gaine de myéline est détruite dans le cadre de la sclérose en plaques, il y a un ralentissement voire une interruption de la transmission du signal nerveux, mais surtout sur le long terme, un risque de perte irréversible de neurone (neurodégénérescence). Pour prévenir cette perte de neurones, la réparation de la gaine de myéline (remyélinisation) doit intervenir bien en amont de la perte de neurones (Wargny, 2024 ; Louapre 2024).

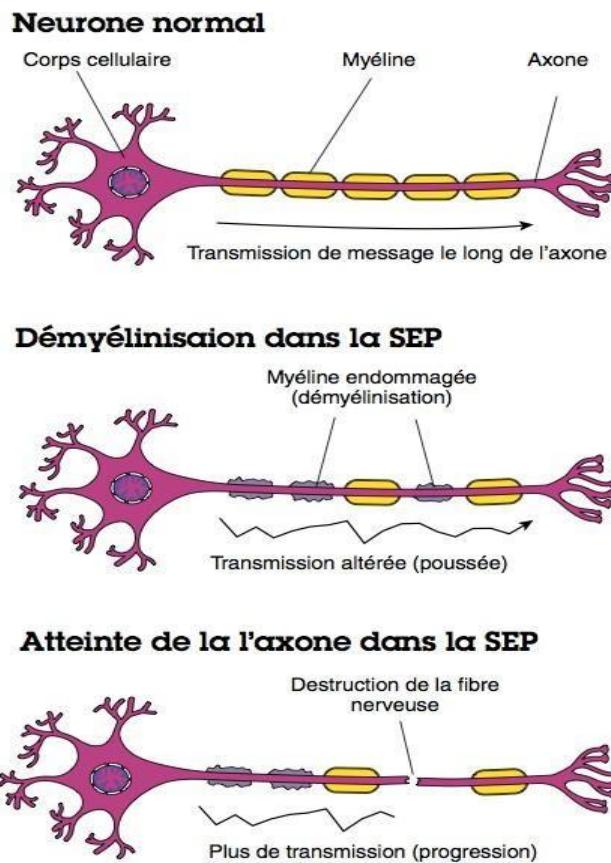


Figure 4. Atteintes des neurones dans la SEP (ARSEP 2025)

1.3.2 Cellules gliales

Les cellules gliales, ou névrogliie, sont des cellules non neuronales du système nerveux, présentes à la fois dans le (SNC) et (SNP). Contrairement aux neurones, elles ne transmettent pas l'influx nerveux, mais elles assurent diverses fonctions de soutien indispensables à la survie et au bon fonctionnement des neurones.

Elles participent également à la nutrition des neurones, à la régulation du milieu extracellulaire, à la défense immunitaire du système nerveux et à la réparation des tissus nerveux après une lésion. Leur bon fonctionnement est donc crucial pour l'intégrité du système nerveux, et leur dysfonctionnement est impliqué dans plusieurs maladies

Chapitre 1 : Le système nerveux et la sclérose en plaques

neurologiques, dont la sclérose en plaques. Ces cellules sont différentes des cellules nerveuses et ne produisent pas d'impulsions électriques. Dans le cadre de la myélinisation, deux types de cellules gliales spécialisées sont impliquées :

- Les cellules de Schwann dans le SNP responsables de la myélinisation des axones, ce qui améliore la conduction nerveuse,
- Les oligodendrocytes dans le SNC formant la gaine de myéline autour des axones, protégeant ainsi les neurones et facilitant la transmission des signaux (Maiese, 2024).

Les altérations de la myéline sont responsables de nombreuses pathologies, notamment la sclérose en plaques.

1.4 Barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique (BHE) joue un rôle essentiel dans la protection du cerveau. D'après Maiese (2024), elle est constituée de cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins du cerveau, permettant à certaines substances d'y accéder tout en bloquant d'autres. Cette barrière est nécessaire, car dans le cerveau, contrairement à la plupart des autres parties du corps, les cellules formant les parois des capillaires sont hermétiquement scellées, protégeant ainsi le cerveau des dommages causés par les toxines et les infections. Étant donné que la barrière hémato-encéphalique contrôle les substances pouvant pénétrer dans le cerveau, des éléments comme la pénicilline, de nombreux médicaments de chimiothérapie, certaines substances toxiques et la plupart des protéines ne peuvent pas y accéder. En revanche, des substances telles que l'alcool, la caféine et la nicotine peuvent facilement traverser cette barrière.

Certains médicaments, comme les antidépresseurs, sont spécifiquement conçus pour franchir ce seuil. Certaines substances nécessaires au cerveau, comme le glucose et les acides aminés, ne traversent pas aisément la barrière entre le sang et le cerveau. Cependant, cette barrière possède des systèmes de transport qui permettent à certaines substances d'atteindre les tissus cérébraux. En cas d'inflammation cérébrale, comme cela peut se produire lors de certaines infections ou tumeurs, la barrière hémato-encéphalique devient plus perméable. Lorsque cela se produit, certaines substances (comme certains antibiotiques) qui ne peuvent normalement pas pénétrer dans le cerveau sont alors capables de le faire. (Figure 5).

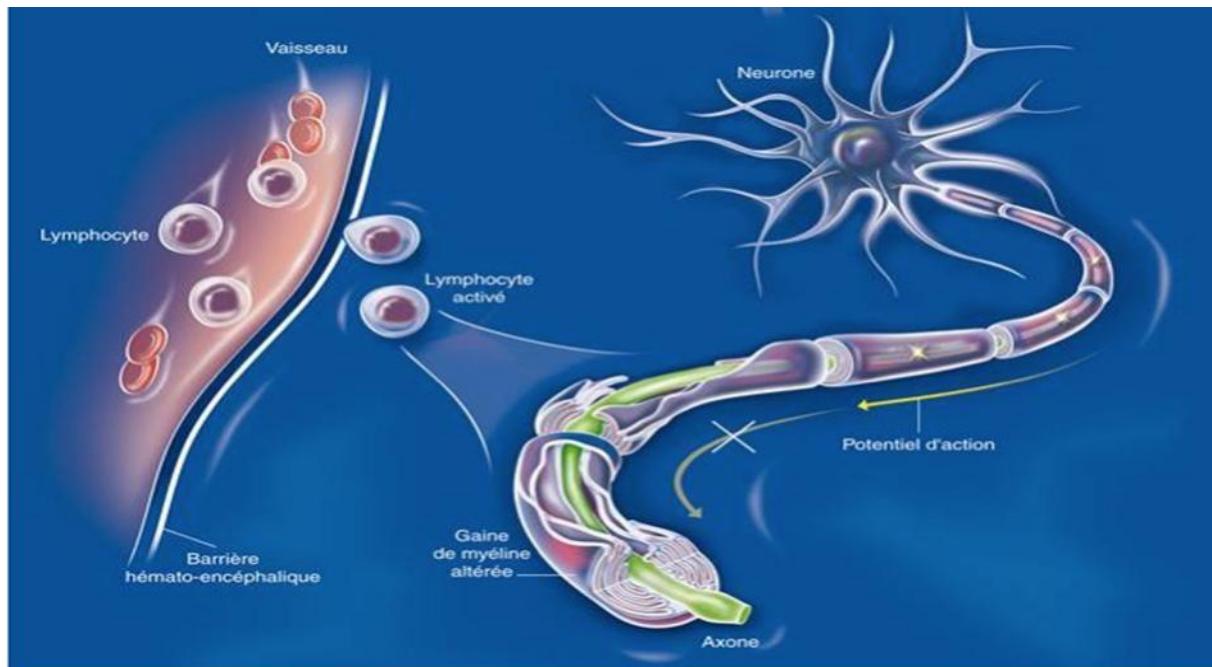


Figure 5. Physiopathologie de la SEP (Inserm, 2020).

1.5 Le liquide céphalorachidien

L'espace situé entre l'arachnoïde et la pie-mère, connu sous le nom d'espace sous-arachnoïdien, sert de conduit pour le liquide céphalorachidien (LCR), qui joue un rôle crucial dans la protection du cerveau et de la moelle épinière. Le LCR protège le cerveau contre les chocs violents et les blessures mineures, tout en facilitant l'élimination des déchets cérébraux. Ce liquide est contenu dans un réseau de cavités cérébrales appelées ventricules. Il est produit par des cellules spécialisées qui tapissent ces ventricules. Le liquide pénètre dans le cerveau le long des vaisseaux sanguins et s'écoule sur sa surface, entre les méninges. Il est ensuite absorbé par les cellules de soutien (cellules gliales) et distribué dans le cerveau, remplissant les espaces internes, notamment les quatre ventricules cérébraux. Par la suite, le liquide quitte le cerveau pour rejoindre les vaisseaux sanguins du corps. Lorsque le liquide céphalorachidien circule dans le cerveau, il élimine les protéines et autres déchets issus des tissus cérébraux. Ce processus d'élimination se produit principalement pendant le sommeil, ce qui met en évidence l'importance de ce dernier (Maiese, 2024).

2. Sclérose en plaques

2.1 Historique et définition de la SEP

Jean Cruveilhier a identifié les symptômes de cette maladie. Au XIXe siècle, cette pathologie était désignée sous les termes de "Sclérose en plaques" ou de "Sclérose en îlots". Le terme de sclérose en plaques a été utilisé pour la première fois en 1866 par le français Vulpian. Elle est qualifiée de sclérose en raison de son impact sur la rigidification des tissus localisés dans les zones affectées du cerveau et de la moelle épinière, formant des plaques, du fait de leur attaque à plusieurs niveaux du cerveau et de la moelle épinière (Casadebaig, 2012).

Les premières apparition de la sclérose en plaques ont été notées dès le 14ème siècle. Il s'agit d'une femme hollandaise née en 1380 présentant des symptômes tels que des fourmillements, des palpitations, des faiblesses dans les jambes et des troubles oculaires, qui pourraient être associés à la SEP, ainsi qu'une jeune islandaise à la deuxième moitié du 19é siècle , d'après Dr Charcot a fait une description précise des lésions observées sur le plan clinique et anatomique, et a utilisé pour la première fois le terme "sclérose en plaques".

Avant la Première Guerre mondiale, la sclérose en plaques était attribuée à une origine bactérienne ou infectieuse. C'est Pierre Marie, un des élèves de Charcot, qui a formulé cette théorie : la réaction inflammatoire du système nerveux constatée chez les patients était attribuable à une infection (Pujol, 2000).

Après la Première Guerre mondiale, la théorie d'une origine vasculaire a progressivement supplanté la théorie infectieuse. Elle avance l'hypothèse selon laquelle les lésions de la sclérose en plaques sont induites par des facteurs circulatoires, en particulier d'origine veineuse. Par la suite, grâce aux avancées en biologie, le concept d'une maladie auto-immune a été préféré ; la sclérose en plaques serait associée à une réponse immunitaire dirigée contre le cerveau.

Après la Seconde Guerre mondiale, l'hypothèse d'une origine infectieuse est à nouveau envisagée. Dans les années 60 et 70, l'hypothèse prédominante était que l'auto-immunité pouvait être déclenchée par un virus.

Au cours des dernières décennies, les progrès en immunologie et en génétique ont conduit à l'identification de facteurs de prédisposition génétique et à une meilleure caractérisation des mécanismes de lésions cérébrales (HautecSur, 2016).

Chapitre 1 : Le système nerveux et la sclérose en plaques

Dans les années 1920, de nombreux aspects de la sclérose en plaques étaient identifiés mais il manquait une classification systématique des connaissances, (Walter, 1930), il a systématiquement classé toutes les hypothèses émises concernant les causes jusqu'à son décès en 1966. En 1944, le professeur Derek Denny-Brown identifia les structures neuronales impliquées dans les déficits neurologiques associés à la sclérose en plaques. À l'aide d'expériences, il a pu démontrer que lorsqu'une fibre nerveuse est endommagée, elle perd sa capacité à transmettre des impulsions électriques au muscle associé. On peut donc conclure que la démyélinisation d'un nerf entraîne un blocage de la conduction.

En 1972, Halliday et ses collègues ont mis en place la méthode électrophysiologique des potentiels évoqués visuels (PEV) afin de permettre un examen non invasif du nerf optique.

Dans les années 90 il y'a eu des progrès dans le traitement de la sclérose en plaques grâce à l'introduction de nouveaux médicaments.

En 2001, McDonald a proposé de nouveaux critères visant à améliorer la fiabilité du diagnostic de la sclérose en plaques.

Au cours du 21ème siècle, on a observé une augmentation significative du nombre de traitements pour la sclérose en plaques, présentant des mécanismes d'action variés. Dans le but d'améliorer la prise en charge des patients,

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique chronique qui se manifeste par une démyélinisation progressive au sein du système nerveux central. Le terme "sclérose" désigne la destruction progressive d'un tissu, entraînant un durcissement et une altération fonctionnelle, et est utilisé pour décrire diverses pathologies du système nerveux (Larousse, 1990).

Les premières descriptions cliniques de la SEP ont été réalisées en 1868 par Jean-Martin Charcot et Alfred Vulpian, qui l'ont définie comme une pathologie inflammatoire auto-immune affectant la substance blanche. Cette maladie se caractérise par des lésions dispersées dans le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière, sans toucher la substance grise ni les nerfs périphériques. Les lésions myélinisées entraînent des dommages aux fibres nerveuses, provoquant divers symptômes neurologiques. Toutefois, ces fibres peuvent retrouver leur fonctionnement normal après la phase active de la maladie, ce qui explique la régression des symptômes observée lors des poussées (Van Der Mei et al., 2016).

Chapitre 1 : Le système nerveux et la sclérose en plaques

La SEP est particulièrement fréquente chez les jeunes adultes, avec un début typique entre 20 et 40 ans (Tuan, 2024). Elle se caractérise par des poussées inflammatoires qui entraînent une démyélinisation par plaques, accompagnées d'une atteinte axonale progressive. La variabilité de la dissémination des lésions contribue à la diversité des manifestations cliniques, pouvant engendrer des handicaps significatifs dans la vie quotidienne des patients. Le terme "plaques" fait référence à l'hétérogénéité des lésions, tandis que le durcissement des tissus affectés justifie l'utilisation du terme "sclérose". Jean Cruveilhier a décrit les lésions anatomiques en 1835, tandis que Charcot a été le premier à établir les formes cliniques de la maladie. Actuellement, on estime que deux millions de personnes dans le monde sont atteintes de la SEP, dont 70 % sont des femmes (Sarra et al., 2020).

Il existe différents modes d'évolution, avec des aspects caractéristiques et une variabilité notable. Prédire la gravité des symptômes chez un individu qui débute la maladie est très complexe, et il peut être nécessaire d'attendre plusieurs mois, voire des années, pour évaluer la forme évolutive. Les classifications de l'évolution de la sclérose en plaques (SEP) sont basées sur les concepts de poussées et de progression, et elles se divisent en deux grandes phases (Sarra et al., 2020) :

- Une phase inflammatoire initiale associée à la forme récurrente-rémittente de la SEP (SEPRR), Giovannoni & Lublin (2024).
- Une phase de neurodégénérescence tardive aboutissant à une progression continue sans rechutes : forme secondairement progressive (SEP-SP) ou progressive primaire (SEP-PP). (Dobson et al., 2019). de plus, dernière étude de Giovannoni & Lublin (2024), c'est une Proposition d'abandonner la dichotomie RRMS/SPMS/PPMS au profit d'un continuum basé sur, L'activité inflammatoire (biomarqueurs : NFL, IgG dans le LCR) (ex-RRMS + SPMS/PPMS actives). La neurodégénérescence (atrophie cérébrale, atteinte axonale) exSPMS/PPMS non actives Giovannoni & Lublin (2024).

2.2 Formes de la sclérose en plaques

2.2.1 Syndrome cliniquement isolé

Le syndrome cliniquement isolé, ou Clinically Isolated Syndrome (CIS), représente la première manifestation de la sclérose en plaques dans 80 % des cas. Il se caractérise par une poussée clinique aiguë affectant une ou plusieurs régions du système nerveux central. Ce syndrome peut évoluer vers une forme rémittente Doshi & Chataway (2016).

2.2.2 SEP récurrente-rémittente

La sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) est la forme la plus répandue (80–85 % des cas). Elle se manifeste par des poussées aiguës suivies de rémission complètes ou partielles, sans progression du handicap. La poussée doit être d'une durée d'au moins 24h, C'est la forme la plus fréquente. (Figure 6) (Confavreux et al., 2000) Giovannoni & Lublin (2024).

2.2.3 SEP secondairement progressive

La forme secondairement progressive (SEP-SP) apparaît chez environ 25 % des patients après 10 ans d'évolution de SEP-RR, et chez 75 % après 30 ans. Dans cette phase, la maladie progresse avec ou sans poussées, entraînant un handicap permanent (Confavreux et al., 2000).

Evolution d'une SEP-RR vers aggravation progressive du handicap, indépendante des poussées (Figure 6) (Lublin et al., 2014).

2.1.1 SEP progressive primaire

La SEP progressive primaire est plus rare (10–15 % des cas), Cette forme est plus grave, et débute en moyenne un peu plus tardivement vers 40 ans. La progression est présente dès le début sans poussée ni rémission (Confavreux et al., 2000) (Lublin et al. (2014)).

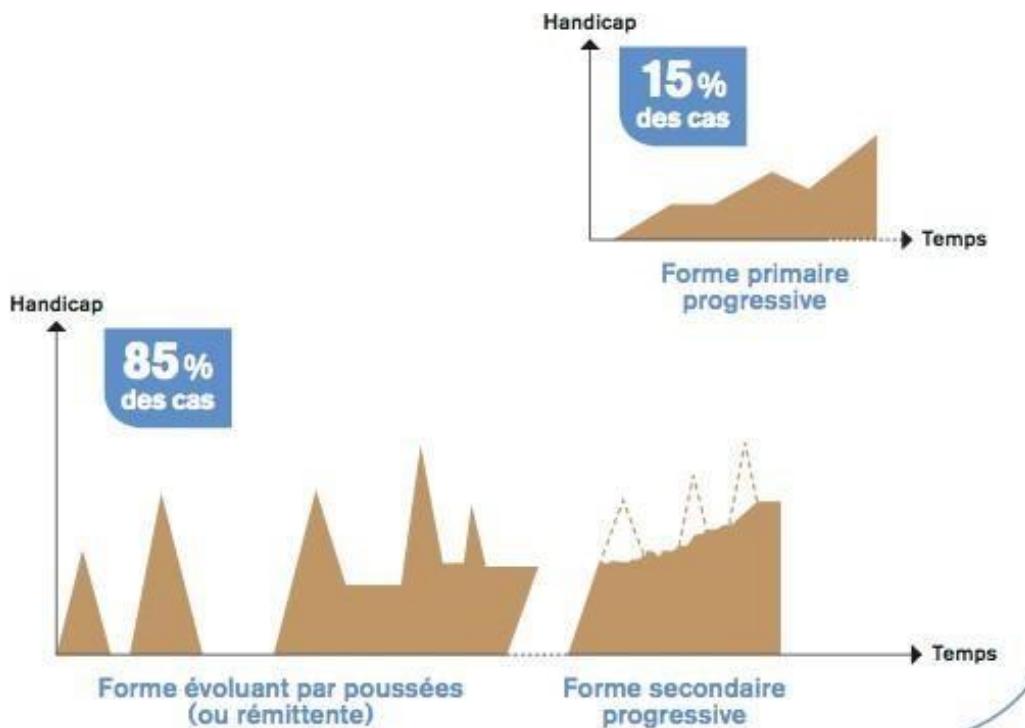


Figure 6. Les différents modes évolutifs de la Sclérose en Plaques (Lublin, 2014).

2.3 Symptômes de la sclérose en plaques

Les symptômes de la sclérose en plaques (SEP) sont très variables d'un patient à l'autre et évoluent généralement par poussées successives. Un même individu peut présenter des signes très différents au fil du temps, et certains symptômes peuvent passer inaperçus au début de la maladie. Dans environ 50 % des cas, la SEP débute par un seul symptôme révélateur, puis d'autres signes peuvent apparaître au cours de l'évolution. Les manifestations cliniques les plus fréquentes (Rubanbleu & Co 2021) :

2.3.1 Troubles de la sensibilité

Ces troubles sont souvent un signe révélateur de la maladie. Ils peuvent se manifester par des engourdissements, des sensations de fourmillements, une diminution de la perception sensorielle et l'apparition de douleurs.

2.3.2 Troubles visuels

Les troubles visuels résultent généralement d'une inflammation du nerf optique. Ils se manifestent souvent dans un seul œil et peuvent inclure une baisse de l'acuité visuelle, une vision floue, des douleurs oculaires lors du mouvement de la paupière, des anomalies du champ visuel, ou encore une vision double, appelée diplopie.

2.3.3 Troubles moteurs

Les patients peuvent ressentir une faiblesse musculaire, qui peut varier en intensité et affecter un ou plusieurs membres, en particulier les membres inférieurs, ou même une moitié du corps.

Cette faiblesse peut être accompagnée d'une raideur musculaire.

2.3.4 Fatigue

La fatigue est un symptôme fréquent et très variable. Elle peut survenir lors des poussées ou en dehors de celles-ci et est souvent l'un des symptômes les plus handicapants au quotidien. Elle peut se manifester même lors d'efforts modérés, mais elle est souvent sous-estimée par l'entourage (Rubanbleu & Co 2021).

Chapitre 2

Épidémiologie et étiologie

de la SEP

1 Epidémiologie

1.1 Sclérose en plaques dans le monde

Selon de nombreuses données épidémiologiques, notamment les recherches de (Kurtzke, 2000) la répartition mondiale peut être segmentée en trois régions caractérisées par une fréquence élevée, moyenne et faible (Figure 7) (Koutsouraki et al., 2020) (Kurtzke, 2000). Près de 2,5 millions d'individus sont touchés par cette maladie à l'échelle mondiale. La prévalence mondiale pourrait dépasser 3,5 millions d'ici 2030 si les tendances persistent (Mamadou et al., 2019).

La SEP est une maladie fréquente dans les pays développés, touchant surtout les femmes jeunes. Son incidence augmente, possiblement en lien avec des facteurs environnementaux, infectieux et hormonaux.

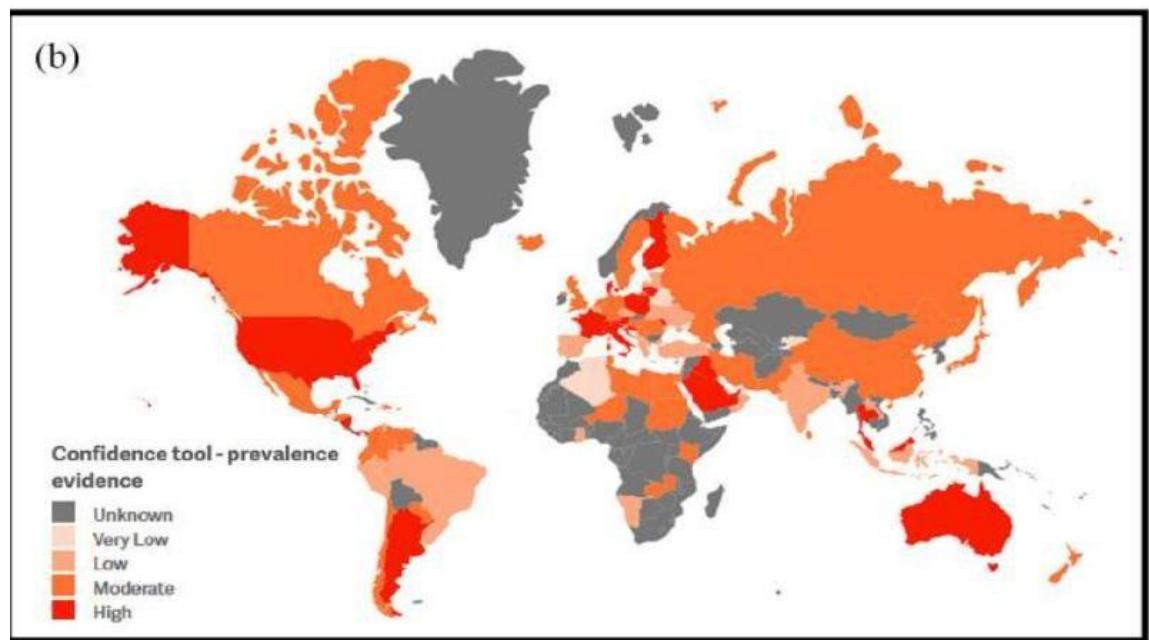


Figure 7. Confiance des données de la sclérose en plaques (ATLAS, 2020).

La sclérose en plaques se manifeste principalement chez les jeunes adultes, de 20 à 40 ans, et représente la principale source de handicap non traumatique dans cette

Chapitre 2 : Épidémiologie et étiologie de la SEP

tranche d'âge. Cette pathologie touche davantage de (75% des cas sont des femmes), avec un ratio de 3:1 à 4 :1 (3 à 4 femmes pour 1 homme) (Brassat, 2010) (ATLAS, 2020).

La prévalence mondiale de la sclérose en plaques (SEP) est estimée à 36 personnes pour 100 000, ce qui signifie qu'il y a 2,8 jusqu'à 3 millions de personnes vivant avec la SEP dans le monde. Cela équivaut à 1 personne sur 3 000 vivants avec la maladie dans le monde, Dans les pays où la prévalence est la plus élevée, jusqu'à 1 personne sur 300 est atteinte de SEP.

Cette estimation mondiale a augmenté 30% par rapport à 2,3 millions de personnes en 2013, ce qui est cohérent avec les augmentations de prévalence nationale déclarées dans certains pays au cours de cette période. Ce chiffre est supérieur à notre estimation actuelle, Car la méthode de calcul prend en compte les lacunes dans la collecte de données centrées sur les régions à faible prévalence, comme l'Asie centrale et l'Afrique. Appliquer le taux de prévalence moyen à ces pays gonflerait donc l'estimation (Atlas, 2023).

Cette maladie de démyélinisation est la plus répandue dans les pays à haut revenu, présente une prévalence mondiale variable selon les régions. Elle est particulièrement élevée en Amérique du Nord (140 cas pour 100 000 habitants) et en Europe (108 à 140 cas pour 100 000), tandis qu'elle est relativement faible en Asie de l'Est (2,2 cas pour 100 000 habitants) et en Afrique subsaharienne (2,1 cas pour 100 000). D'après le rapport de la Fédération internationale de la sclérose en plaques, l'incidence mondiale de la maladie est passée de (30 /100 000) personnes en 2008 à (33/100 000) personnes en 2013 à (36/100 000) personnes en 2020 (Leray et al., 2016) (Walton, 2020). Les pays où la prévalence était la plus élevée étaient la Suède (219/100 000 habitants), le Canada (182), la Norvège (176), l'Irlande (163) et UK (158) (Khan & Hashim 2025). San Marino (337 per 100,000), Germany (303 per 100,000) les plus élevés du monde.

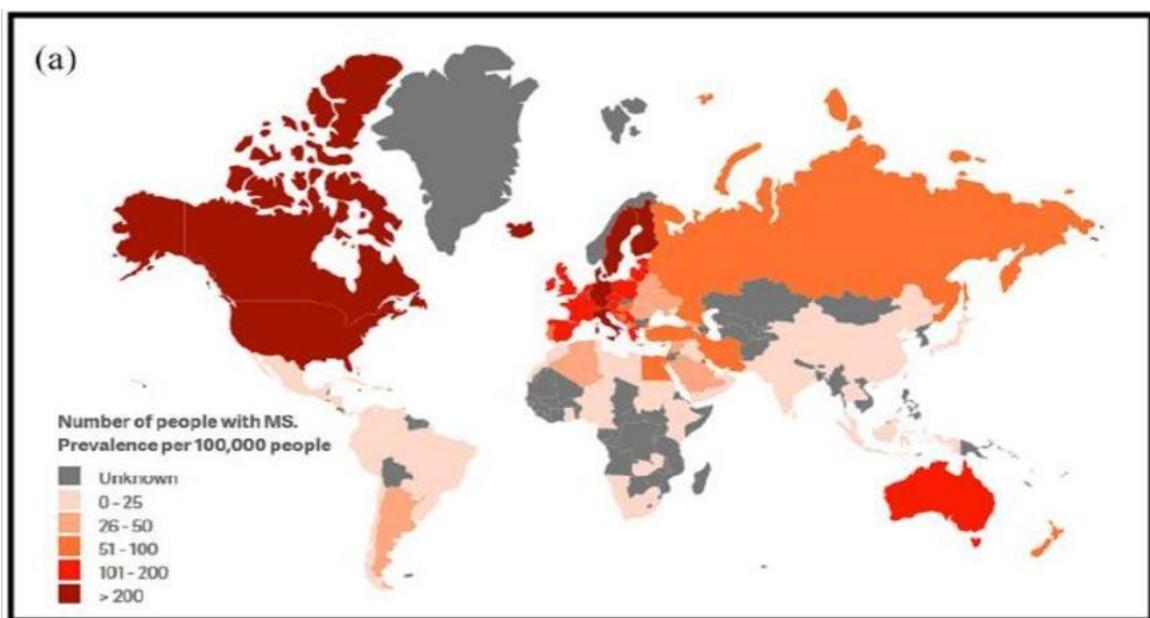


Figure 8. Prévalence mondiale de la sclérose en plaques (ATLAS, 2020).

1.2 Sclérose en plaques en Afrique

Certaines recherches confirment la présence de la SEP en Afrique. L'absence et la limitation des infrastructures neurologiques dans de multiples zones de l'Afrique subsaharienne n'ont pas facilité la réalisation d'études spécifiques sur la sclérose en plaques. Même si l'origine exacte de la SEP n'est pas encore définie, plusieurs faits épidémiologiques ont été clairement identifiés. Certaines études ont confirmé une hausse de l'incidence de la sclérose en plaques avec l'accroissement de la latitude, ainsi que le rôle prépondérant des facteurs environnementaux et génétiques, Infections (EBV) et carence en vitamine D (Dupont, 2023).

1.3 Sclérose en plaques au Maghreb

Au cours des dernières décennies, l'épidémiologie de la sclérose en plaques a subi d'importantes modifications à travers le monde, y compris en Afrique du Nord. Effectivement, cette région a évolué d'une zone à faible prévalence à une zone à prévalence moyenne de (15-40/100 000) voire élevée, en l'espace de quarante ans. En

Chapitre 2 : Épidémiologie et étiologie de la SEP

1977 en Tunisie, les premières études sur la fréquence de la SEP ont révélé des taux relativement faibles d'environ (3,34 pour 100 000) habitants. En 1985, une étude a estimé que la prévalence de la maladie à Kélibia, qui est située au nord-est de la Tunisie, était de (9 /100 000) habitants. Cependant, selon la recherche (Ammar et al., 2000) sur les patients atteints de SEP à Tunis entre 1974 et 2000, la prévalence ajustée était évaluée (15- 20/100 000). Le Maroc se situe dans une région de prévalence moyenne, avec un taux avoisinant les 20 pour 100 000. Dans le cas de la Libye, on note qu'une unique recherche publiée en 1985 a signalé une prévalence d'environ (5,9/100 000) (Gouider et al., 2020).

Le rapport femmes/hommes varie selon les pays dans la région du Maghreb. Dans les recherches récentes, la présence féminine était l'élément dominant. Environ sur une période de trente ans en Tunisie, le ratio hommes-femmes a évolué de (1,25/1 à 2,34/1). Au Maroc, deux recherches effectuées en 2014 ont révélé des rapports avoisinant (1,7- 2,1/1), autre étude. Pendent 2010-2020. Prévalence de (20 à 34,5/100 000) habitants et Âge moyen de 32 ans, avec un ratio 2.5 (Aidi et al., 2021)

En Algérie Au cours des dernières décennies, la sclérose en plaques a montré des transformations importantes sur le plan épidémiologique, tant au niveau mondial qu'en Afrique du Nord. Effectivement, en l'espace d'environ quarante ans, cette zone a évolué d'une région à faible prévalence à une région de moyenne ou haute prévalence. En 1984, en Algérie, le taux de sclérose en plaques s'élevait à 10 cas pour 100 000 habitants. À l'heure actuelle, on constate une prévalence d'environ 40 pour 100 000 dans certaines zones (41,5 pour 100 000 à Tlemcen et 39,5 pour 100 000 à Blida), ce qui la positionne comme une région où la maladie est très répandue (Gouider et al., 2020). Ainsi l'étude menée par (Sellal & Boughrara 2025) montre une augmentation progressive du nombre de cas a été observée. Une prévalence de la SEP en Algérie Classé en zone de risque modéré est estimée à environ 15-40 pour 100 000

habitants, avec un ratio 2,6 ce qui reflète une tendance à la hausse et souligne l'importance de la recherche et la sensibilisation dans notre pays.

2. Étiologie

2.1 Facteurs génétiques

La sclérose en plaques n'est pas une condition héréditaire, cependant, elle implique un contexte de prédisposition génétique. La majorité se situe chez les vrais jumeaux, représentant 25%. Dans la population générale, la sclérose en plaques à une prévalence de 0,1 % ; elle s'élève à 2,75 % lorsqu'un parent est diagnostiqué et grimpe à 4 % si un frère ou une sœur en est atteint. 10 % des cas de sclérose en plaques sont de forme familiale. C'est une maladie polygénique qui implique des gènes associés à la réponse immunitaire Moreau & Fromont (2014). Un chapitre est entièrement consacré aux impliqués dans la déclaration de la SEP

L'allèle HLA-DRB1, qui se trouve sur le chromosome 6p21, est considéré comme l'un des principaux candidats à la vulnérabilité à la sclérodème en plaques. Cette variante génétique a un impact sur l'âge de début des symptômes, l'évolution de la maladie et le degré d'incapacité chez les patients. Les patients porteurs de cet allèle présentent fréquemment une forme progressive de la maladie, liée à un degré d'incapacité plus élevé. En revanche, les patients porteurs de cet allèle présentent une forme plus courante, généralement liée à un pronostic favorable et à un taux d'incapacité réduit. Ces allèles influencent également les variations des indices d'IgG et des bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien, suggérant ainsi un lien entre la génétique et l'activité immunitaire dans le système nerveux central (Michiels, 2018).

Les régions non-HLA, comme IL7RA et IL2RA, jouent également un rôle important dans la susceptibilité génétique aux maladies auto-immunes et à d'autres conditions immunologiques. IL7RA code pour la chaîne alpha du récepteur de

Chapitre 2 : Épidémiologie et étiologie de la SEP

l'interleukine 7, une cytokine qui est vitale pour le développement et la pérennité des lymphocytes. IL2RA, synthétisé par les lymphocytes activés, joue un rôle essentiel dans la modulation de la réponse immunitaire. Les variations génétiques présentes dans ces gènes peuvent fonctionner comme des biomarqueurs pour anticiper la susceptibilité à certaines maladies et proposer des cibles pour les thérapies immunomodulatrices. Dans l'ensemble, IL7RA et IL2RA jouent un rôle essentiel dans la régulation de la réponse immunitaire et la susceptibilité aux maladies (Michiels, 2018).

2.2 Facteur infectieux

2.2.1 Hypothèse du mimétisme moléculaire

Les chercheurs observent une « cross-réactivité » entre la protéine basique de la myéline (MBP) et l'antigène d'un agent pathogène, les lymphocytes T qui identifient ces deux antigènes pourraient être stimulés en périphérie lors d'une infection. Cela pourrait leur permettre de franchir la Barrière Hémato-encéphalique et provoquer une inflammation au sein du Système Nerveux Central (Horwitz & Sarvetnick 1996). Dans le contexte de la sclérose en plaques, les agents infectieux fréquemment mentionnés sont : HSV, EBV, l'adénovirus et le virus de la grippe. D'autres recherches indiquent que des lignées de cellules T dérivées de patients souffrant de sclérose en plaques réagissent à la MBP et à une séquence du coronavirus respiratoire 229E humain (Figure 9) (Horwitz & Sarvetnick 1996).

2.2.2 Hypothèse de double TCR

Les cellules LT possèdent deux TCR, l'un reconnaissant un épitope viral et l'autre spécifique de la MBP de la myéline, ce qui déclenche une réponse auto-immune (Salou et al., 2013) (Figure 9).

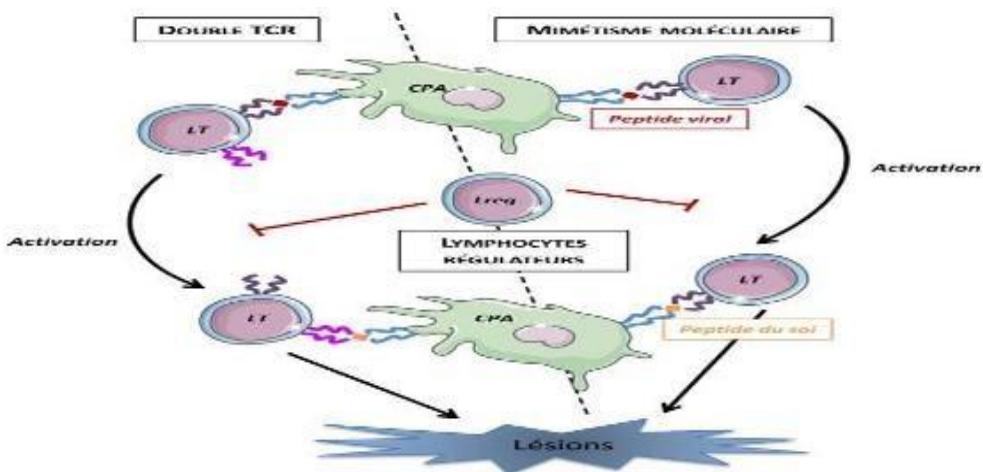


Figure 9. Mécanismes possibles d'activation des lymphocytes T auto-réactifs en périphérie immunitaire (Salou et al., 2013).

2.2.3 Hypothèse rétrovirale

Un élément crucial de la famille HERV était initialement désigné sous le nom de rétrovirus lié à la sclérose en plaques (Grandi & Tramontano 2018). Il est possible que trois rétrovirus endogènes humains, HERV-H, HERV-K et HERV-W, soient anormalement représentés ou exprimés dans le contexte de la sclérose en plaques (Küry et al., 2018). Le génome à ARN du HERV pourrait représenter près de 8% de notre ADN en se reconvertisant en provirus à ADN bicanal et en s'insérant durablement dans le patrimoine génétique humain.

Les rétrovirus endogènes humains, bien qu'ils soient « dormants » dans des conditions physiologiques et ayant la capacité d'être exprimés, peuvent être « réactivés » par des éléments environnementaux qui stimulent leur expression, comme les virus de la famille des herpès virus. Cette activation peut donc entraîner l'expression de protéines pathogènes telles que les protéines d'enveloppe (Medina et al., 2017).

Chapitre 2 : Épidémiologie et étiologie de la SEP

La protéine HERV-W ENV a la capacité de stimuler les récepteurs Toll-like receptor 4 et le groupe de différenciation 14 (Figure 10) au sein des monocytes humains, entraînant ainsi une production de cytokines pro-inflammatoires. De plus, il a été prouvé que la protéine ENV stimule les cellules dendritiques pour promouvoir la différenciation des cellules T auxiliaires de type 1 (Gruchot et al., 2020).

Ils ont récemment prouvé que la protéine ENV entraîne l'expression de cytokines proinflammatoires et d'oxyde nitrique dans ces cellules, tout en diminuant les facteurs antiinflammatoires et neuroprotecteurs. De plus, la protéine ENV stimule une interaction physique entre les cellules microgliales et les axones myélinisés, provoquant une fuite de protéines intraaxonales et myéliniques (Gruchot et al., 2020).

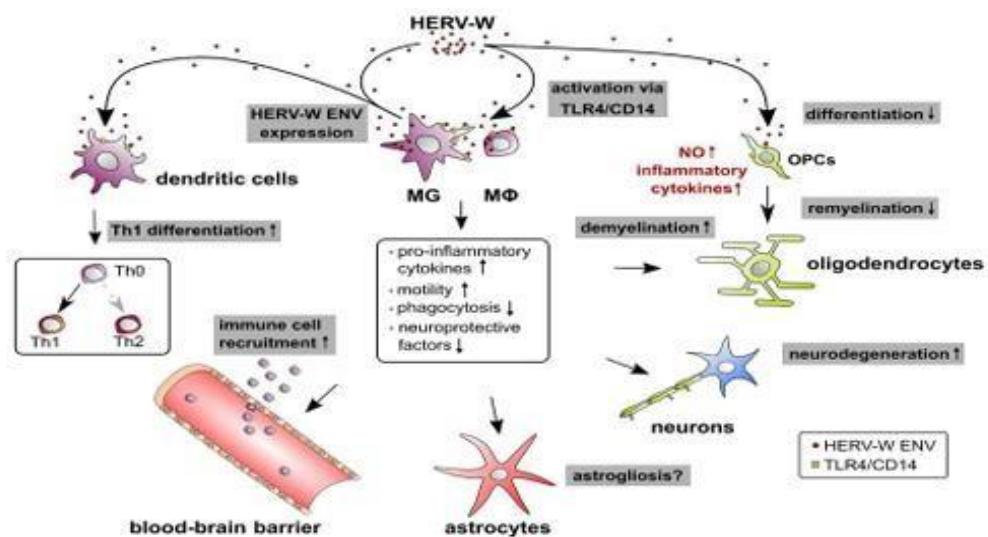


Figure 10. Effets médiés par HERV-w sur les cellules myéloïdes (Gruchot et al., 2020).

Cette image synthétise la provenance et les impacts moléculaires constatés de HERV-W sur les cellules myéloïdes, ainsi que son influence sur les cellules neurales du système nerveux central. Les origines cellulaires des particules ou des protéines HERV-W sont représentées par les bases de flèches (points rouges), tandis que les

Chapitre 2 : Épidémiologie et étiologie de la SEP

apices de flèches signalent les effets sur divers types de cellules. Les récepteurs TLR4 / CD14 sont indiqués en jaune faible. Les processus modulés sont indiqués dans des zones de couleur grise, les molécules et processus myéloïdes régulés sont présentés au centre du panneau, tandis que les molécules régulées dans les cellules non myéloïdes apparaissent en rouge. Il reste à déterminer si la microglie et les macrophages réagissent au HERV-W de façon autonome et/ou paracrine. CD14 : Cluster de Différentiation 14 ; HERV-W : Virus Endogène Rétrohumain W ; MG : Microglie ; M ϕ : Macrophage ; NON : Oxyde Nitrique ; OPC : Cellules Progénitrices Oligodendrogliales ; Th : Cellule T Auxiliaire ; TLR4 : Récepteur de Type Toll 4 (Gruchot et al., 2020).

2.3 Facteurs environnementaux

2.3.1 Vitamine D

Il est manifestement apparent qu'un lien existe entre l'hypovitaminose D et la physiopathologie des maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques. Effectivement, une hausse du taux de 25-OH vitamine D conduit à une réduction de l'activité de la sclérose en plaques et à un ralentissement du taux de progression (Ascherio et al., 2014). Un niveau bas de 25(OH) D pourrait être un indicateur d'une progression précoce d'un syndrome cliniquement isolé vers une sclérose en plaques clairement définie. Toutefois, le statut de la vitamine D peut varier d'une population à l'autre et cette règle ne peut pas être appliquée uniformément à toutes les populations (Avasarala et al., 2015) (Gelfand et al., 2011).

Les chercheurs observent une corrélation inverse entre le faible niveau de 25-OH vit D dans le plasma et le niveau de handicap évalué à l'aide de l'EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Mowry et al., 2010).

Chapitre 2 : Épidémiologie et étiologie de la SEP

En particulier, les LT et les LB peuvent exprimer des récepteurs de la vitamine D (VDR). Cela soutient l'idée que la vitamine D joue un rôle dans la régulation du système immunitaire (Pierrot et al., 2013) (Gorman et al., 2012).

La vitamine D aurait un effet bénéfique sur la régulation des lymphocytes T (Treg) en rétablissant un équilibre entre les Th2 (qui ont une action protectrice) et les Th1 (qui ont une

action agressive), contribuant ainsi à la réduction de l'inflammation (COSTA, 2014) (figure 11).

En outre, la vitamine D joue un rôle crucial dans la bataille contre les affections aiguës, tout en empêchant simultanément l'émergence de maladies auto-immunes et d'inflammations chroniques (Kamen et all., 2010).

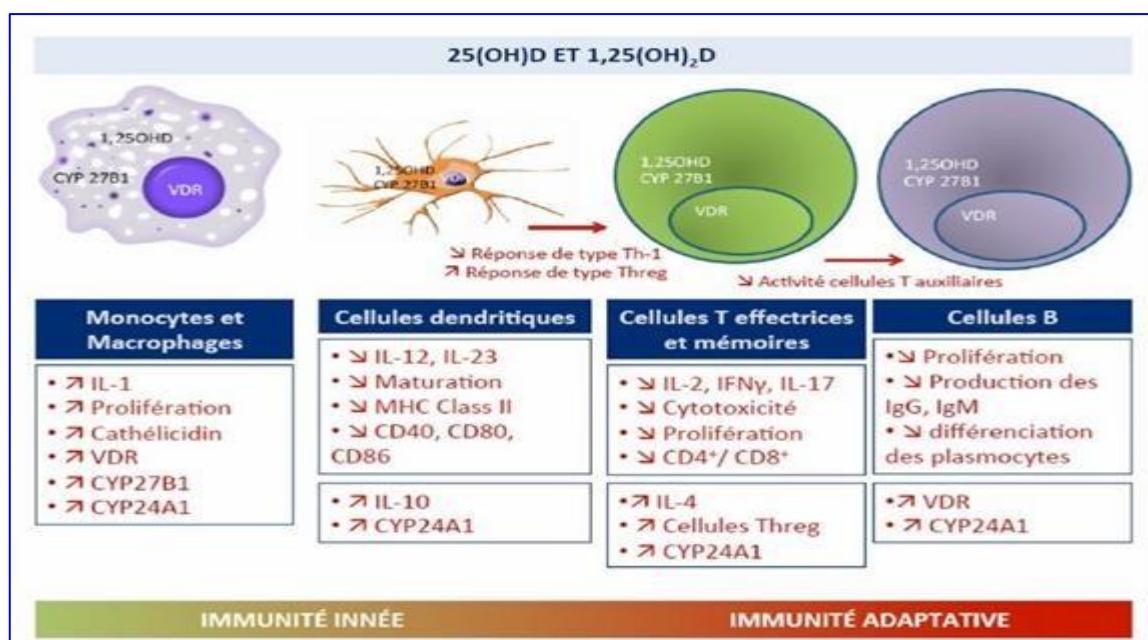


Figure 11. Actions de la vit D sur le système immunitaire, (Gholamreza et al., 2023)

2.3.2 Le tabac

Des recherches ont été réalisées pour vérifier si le tabagisme peut provoquer une sclérose en plaques. Habituellement, les fumeurs présentent environ 1,51 fois plus de risques de contracter cette maladie par rapport aux non-fumeurs.

Ce risque concerne aussi les individus exposés à la fumée de tabac ambiante. Des recherches ont démontré une hausse proportionnelle du risque de développement de la maladie selon la durée d'exposition passive à la cigarette fumée par leurs parents chez des individus diagnostiqués avec une sclérose en plaques avant l'âge de seize ans (Medina et al., 2017).

Les processus par lesquels le tabac contribue à la sclérose en plaques sont ambigus et complexes étant donné que le tabac renferme plus de 1000 composants chimiques. Tout est une question de quantité et de durée d'exposition, certains de ces éléments sont ou immunomodulateurs. La nicotine aurait le potentiel de moduler et modifier la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, facilitant ainsi la traversée des lymphocytes et des éléments toxiques pour la myéline vers le cerveau. De plus, on pense que la nicotine pourrait déclencher la production de NO (monoxyde d'azote) endogène, contribuant ainsi à la dégénérescence axonale. Finalement, certains composés cyanurés contribueraient à la dégradation de la gaine de myéline (Fromont, 2011).

2.3.3 Obésité

Le tissu adipeux, considéré comme un organe endocrine, est essentiel pour le stockage de l'énergie inerte et la libération d'une vaste gamme de médiateurs solubles connus sous le nom d'adipokines ou d'adipocytokines, dont une grande partie présente une action proinflammatoire. Cela comprend des cytokines comme l'interleukine-6, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ainsi que des molécules spécifiques telles que la leptine et l'adiponectine (Versini et al., 2014).

Chapitre 2 : Épidémiologie et étiologie de la SEP

Le développement futur de la sclérose en plaques est favorisé par l'obésité durant l'adolescence. Elle a un impact néfaste sur la progression de la maladie et la réaction au traitement chez les adultes (Sidhom et al., 2017). Par ailleurs, des recherches ont indiqué qu'un indice de masse corporelle (IMC) élevé influence le système immunitaire en induisant une condition pro-inflammatoire. On a suggéré que les hormones issues du tissu adipeux, comme la leptine et l'adiponectine, pourraient avoir un rôle à jouer.

Intermédiaire, établissant un possible lien mécanique entre l'obésité et le danger de la sclérose en plaques (Mokry et al., 2016).

Les cellules Th17 produisent l'IL-17 qui, selon certaines études, jouerait un rôle dans le processus pathologique des maladies auto-immunes. On a récemment rapporté que l'obésité pourrait favoriser la génération de cellules Th17, ce qui accroît le danger des affections autoinflammatoires telles que la sclérose en plaques et la colite (Versini et al., 2014).

L'accroissement des adipokines découle de l'expansion du tissu adipeux, elle est également à l'origine d'une réaction pro-inflammatoire et d'un déséquilibre Treg/Th17, favorisant une surproduction de lymphocytes Th17 (Versini et al., 2014).

Les niveaux d'AIM dans le sang s'élèvent en présence de l'obésité. En premier lieu, l'AIM déclenche la lipolyse, ce qui génère des acides gras saturés. Ce processus va aussi influencer le tissu adipeux en encourageant l'infiltration des macrophages M1 pro-inflammatoires. De surcroît, les acides gras saturés sont capables d'activer le NLRP3 qui produit ensuite l'IL-1 β et l'IL-18, tous deux jouant un rôle dans la genèse des maladies auto-immunes. Par ailleurs, l'AIM crée des complexes immunitaires avec des auto-réactivités IgM naturelles associées à des autoantigènes, ce qui favorise leur conservation dans les cellules dendritiques folliculaires. L'exposition ultérieure

Chapitre 2 : Épidémiologie et étiologie de la SEP

des cellules B folliculaires à l'auto-antigène entraîne la production d'auto-anticorps IgG (Versini et al., 2014).

L'obésité pourrait entraîner une hausse des lymphocytes Th17, un groupe associé à la pathogenèse des maladies médiées par le système immunitaire (Versini et al., 2014).

Le mode de vie occidental est partiellement responsable de l'obésité et peut aussi provoquer une dysbiose, c'est-à-dire une modification du microbiote intestinal, qui entraîne une modulation des réponses immunitaires en dehors de l'intestin et un déséquilibre ultérieur entre Th17 et Treg (Versini et al., 2014).

L'obésité peut également entraîner une carence en vitamine D, ce qui conduit à une croissance des lymphocytes TH17, des lymphocytes B produisant des anticorps et à un réduction des lymphocytes T régulateurs (Versini et al., 2014) (Figure 11).

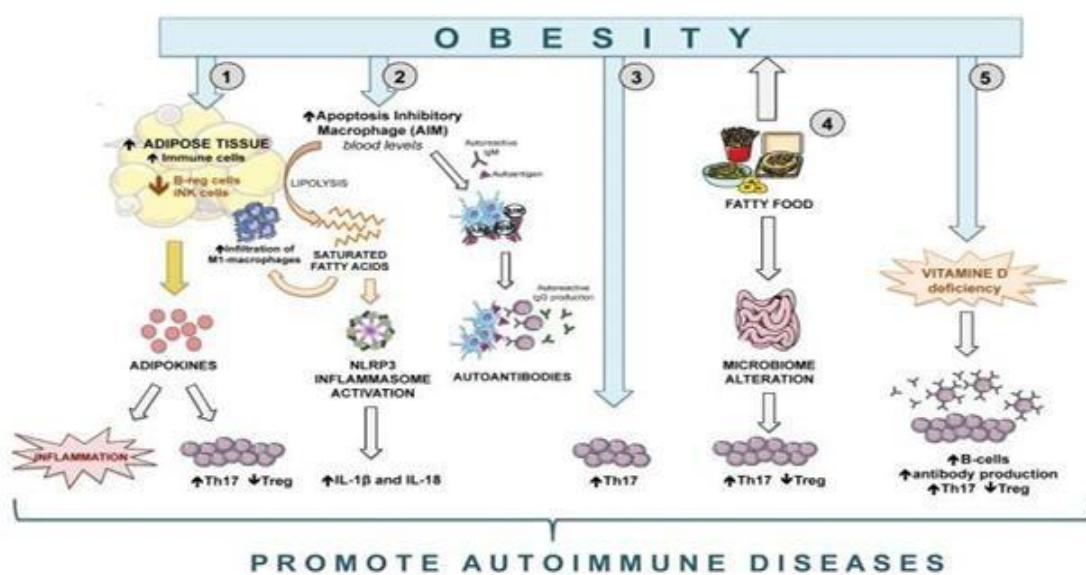


Figure 12. Obésité principaux mécanismes pouvant engendrer un dysfonctionnement immunitaire (Versini et al., 2014).

2.3.4 Les virus

Virus d'Epstein-Barr (EBV) ; Parmi tous les virus soupçonnés d'être liés à l'apparition de la sclérose en plaques, c'est le virus EBV qui bénéficie des preuves épidémiologiques les plus robustes (Vukusic, 2012).

Chapitre 3

Composante génétique de la

SEP

1. Facteurs génétiques

La sclérose en plaques n'est pas une maladie génétique au sens conventionnel. Elle ne se transmet pas directement à la descendance selon les lois de Mendel, que ce soit de manière récessive ou dominante. Il n'existe pas de gène unique défectueux qui, en entraînant une perte de fonction, serait responsable de la maladie transmise de manière héréditaire d'une génération à l'autre.

La sclérose en plaques résulte de l'interaction de plusieurs gènes. La maladie peut survenir en l'absence de mutations de nombreux gènes. Ils se présentent sous différentes formes fréquentes au sein de la population générale, appelées polymorphismes.

Ces gènes interagissent avec des facteurs environnementaux pour accroître la susceptibilité à la maladie. C'est ainsi que l'on évoque la notion de prédisposition génétique en interaction avec des variables environnementales, ces dernières étant plus complexes à évaluer (Parienté, 2019).

Il est facile d'évaluer le risque de développement d'une maladie comme la drépanocytose chez un enfant, Lorsque les deux parents présentent une mutation génétique, le risque de transmission à leur progéniture est de 25 %. Ce n'est pas aussi clair pour la Sclérose en plaques : plus de 200 gènes différents ont été identifiés comme étant associés à la maladie, cependant, chacun d'eux ne présente qu'un faible risque.

L'exemple le plus significatif sur l'impact de la génétique sur l'apparition de la sclérose en plaques concerne les jumeaux monozygotes, qui partagent le même matériel génétique. Lorsqu'un des jumeaux est affecté par la sclérose en plaques (SEP), il existe une probabilité d'environ 20 % à 25 % que l'autre jumeau le soit également.

Chapitre 3. Composante génétique de la SEP

Si la sclérose en plaques était une maladie strictement génétique, alors soit les deux jumeaux la développeraient, ne soit aucun des deux ne la développerait (Dan, 2021).

Les gènes responsables peuvent être situés soit dans une région génétique du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain, également appelé Human Leucocyte Antigen (HLA), soit dans une région non-HLA.

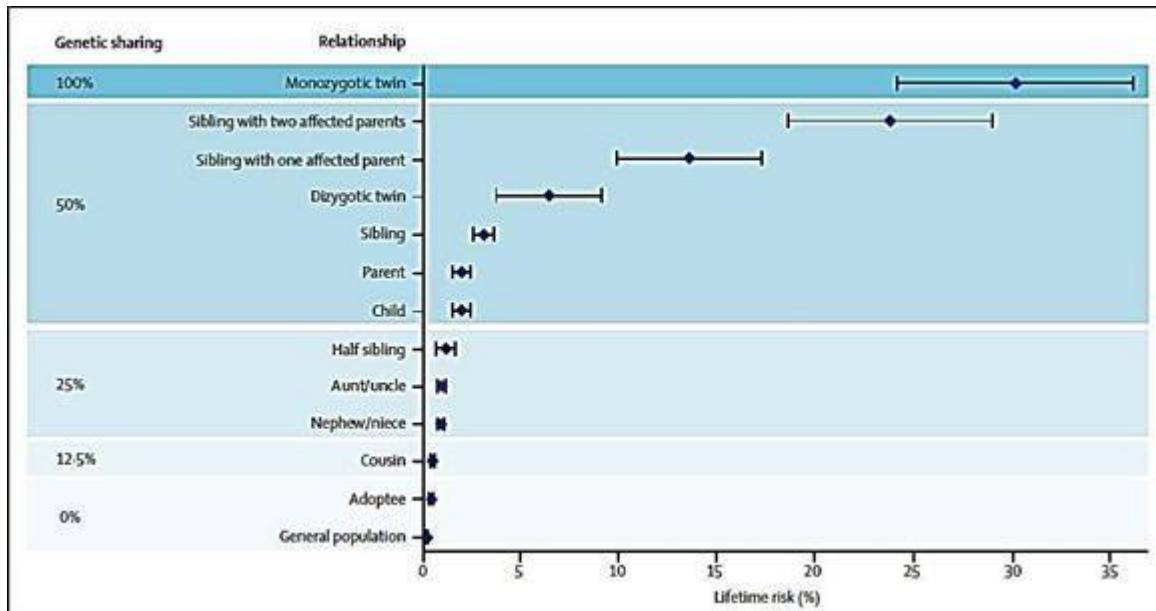


Figure 13. Illustration du risque de contracter la sclérose en plaques en fonction du degré de parenté avec un individu déjà atteint (Compston & Coles 2008).

1.1 Système HLA

Le lien entre le système HLA et la prédisposition génétique à la sclérose en plaques a été établi dès les années 70 (Fontaine, 1998). Le système de l'Antigène Leucocytaire Humain (HLA), également connu sous le nom de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'homme, constitue un élément essentiel du système immunitaire et est régulé par des gènes localisés sur le chromosome 6 (Figure 14). Le code génétique des molécules de surface cellulaires spécialisées dans la présentation des peptides antigéniques au récepteur des lymphocytes T (TCR) est impliqué.

Chapitre 3. Composante génétique de la SEP

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité impliquées dans la présentation de l'antigène sont regroupées en deux catégories principales : le CMH de classe I et le CMH de classe II. Les molécules du CMH de classe I se trouvent sous forme de glycoprotéines transmembranaires à la surface de toutes les cellules nucléées, et sont constituées de 3 paires de gènes HLA-A, HLA-B, HLA-C. En ce qui concerne les molécules de classe II, elles sont habituellement exprimées sur les cellules présentatrices de l'antigène (lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans) et sont codées par des gènes localisés dans les régions HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR (Delves, 2021).

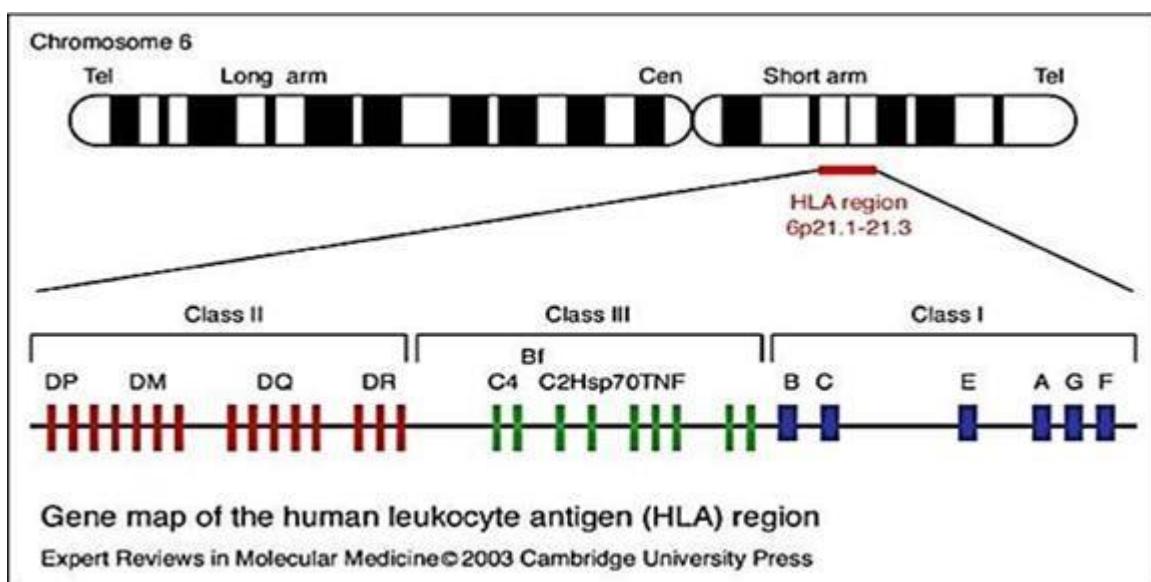


Figure 14. Cartographie génétique du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) situé sur le chromosome 6 (Patsopoulos et al., 2013).

La région HLA-DRB1 située sur le chromosome 6p21 a été établie comme le gène de susceptibilité le plus significatif pour la SEP, comme confirmé par Lindberg et al. (2010) (Figure 15).

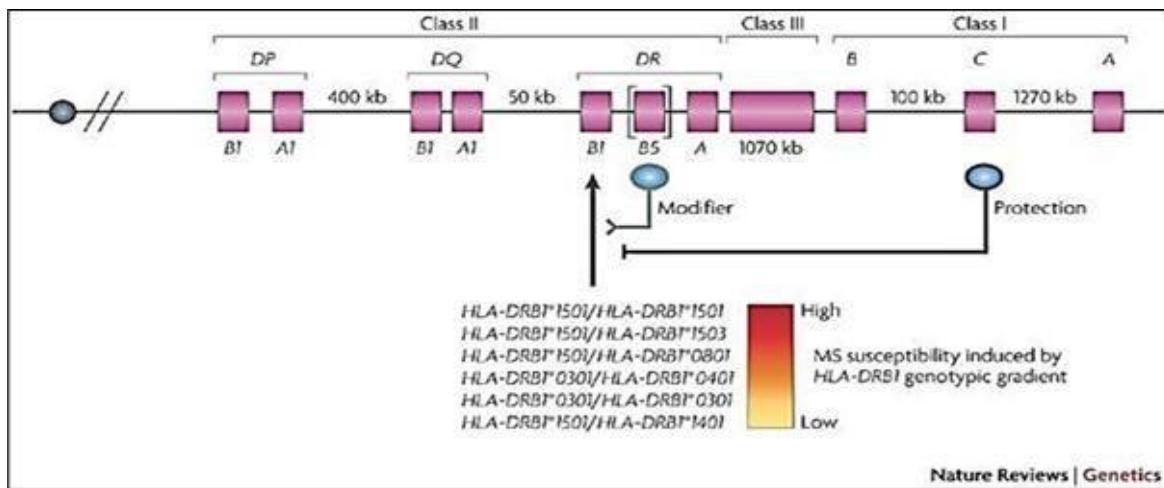


Figure 15. Le locus 6p21 associé à la sclérose en plaques. Le gène HLA-DRB1*1501 est associé à la plus grande prédisposition à la sclérose en plaques (Oksenberg et al., 2008).

1.2 Les régions non-HLA

Plusieurs régions non-HLA ont été identifiées comme des facteurs de susceptibilité génétique, telles que le gène de l'IL7RA (récepteur alpha de l'interleukine 7) et l'IL2RA (récepteur alpha de l'interleukine 2). Ces deux cytokines exercent une influence directe sur la réponse immunitaire, en particulier sur la survie et l'activation de certaines sous-populations de lymphocytes T régulateurs (Michiels, 2018).

La quantité de lymphocytes T régulateurs, caractérisés par l'expression de l'IL2RA et leur capacité à inhiber les lymphocytes T auto-réactifs, est réduite dans la circulation sanguine des patients atteints de sclérose en plaques. En revanche, on observe une augmentation de la concentration de l'IL2RA soluble, une variante de l'IL2RA (Lindberg et al., 2010). En 2011, l'International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) a rapporté les résultats d'une étude portant sur l'analyse de plus de 450 000 SNP (Single Nucléotide Polymorphismes) répartis à travers le génome, menée sur près de 10 000 patients et plus de 17 000 individus en bonne santé (Figure 16). Cette recherche a permis d'identifier 52 variants génétiques associées à la

Chapitre 3. Composante génétique de la SEP

prédisposition à la sclérose en plaques, en complément du gène du complexe HLA (Damotte, 2014).

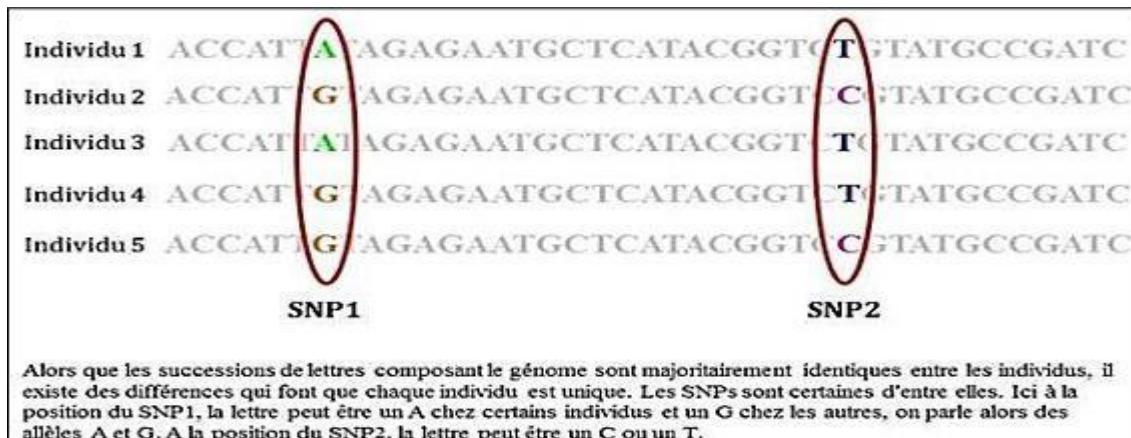


Figure 16. Illustration d'un polymorphisme nucléotidique unique (SNP)

(Damotte, 2014).

Chaque individu détient un génome composé de 3,2 milliards de nucléotides, représentés par les bases A, C, G et T. La variation entre deux individus se situe à seulement 0,1 % du génome, ce qui équivaut à environ 3 millions de nucléotides. Certaines variations observées peuvent être attribuées à des "variants" génétiques appelés SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), qui se caractérisent par la présence de deux allèles possibles à une position spécifique du génome. Dans le contexte de la sclérose en plaques, il a été observé que plusieurs de ces SNP présentent une fréquence plus élevée de l'un des deux allèles chez les patients que chez les individus en bonne santé. Ces SNPs sont désignés comme des facteurs génétiques liés à la prédisposition à la maladie. Chacun des facteurs pris isolément ne présente qu'un risque très faible de développer la maladie. En revanche, la combinaison de plusieurs de ces facteurs peut prédisposer génétiquement à la maladie.

2. Gènes impliqués

La recherche a identifié plusieurs gènes qui semblent jouer un rôle dans la prédisposition à la SEP, bien que ces gènes n'en soient pas les seules causes. Voici quelques-uns des gènes les plus étudiés :

2.1 Gène HLA-DRB1

Le gène HLA-DRB1 (Human Leukocyte Antigen -Class II, DRB1) est le gène le plus étudié dans le contexte de la SEP. Il est situé sur le chromosome 6 et joue un rôle crucial dans la présentation des antigènes au système immunitaire. En d'autres termes, il aide à activer les cellules immunitaires (comme les lymphocytes T) en leur présentant des fragments de protéines étrangères ou anormales (De Jager et al., 2009).

HLA-DRB1*1501, une variante spécifique de ce gène, le 1501, est particulièrement associée à un risque accru de SEP. Les personnes qui possèdent cet allèle ont une probabilité plus élevée de développer la maladie, bien que cet allèle seul ne suffise pas à expliquer la SEP. Il semble que cette variation aide à faciliter une réponse immunitaire anormale contre la myéline, la substance qui protège les fibres nerveuses dans le système nerveux central (SNC). D'autres variantes des gènes HLA (comme HLA-DRB1*0401) peuvent également influencer le risque, mais l'allèle 1501 est de loin le plus étudié (De Jager et al., 2009).

2.2 Gènes du système immunitaire et inflammation

IL7R (Interleukin-7 Receptor) Le récepteur Interleukin-7 joue un rôle clé dans le développement et la survie des cellules T, un type de cellule immunitaire qui est centrale dans la SEP. La mutation du gène IL7R modifie la réponse immunitaire et peut favoriser l'activation excessive des cellules T. Des études ont montré que des variantes génétiques dans IL7R sont associées à une susceptibilité accrue à la SEP, probablement en facilitant l'activation de cellules T autoréactives qui attaquent la myéline (Huang et al., 2015).

Chapitre 3. Composante génétique de la SEP

Le TNF (Tumor Necrosis Factor) est une cytokine, une petite protéine impliquée dans la régulation de l'inflammation. Il joue un rôle clé dans la réponse immunitaire et la gestion des infections, mais il est aussi impliqué dans la destruction des tissus lorsqu'il est activé de manière excessive. Des niveaux excessifs de TNF peuvent entraîner des lésions nerveuses et une inflammation dans la SEP. Il existe des gènes associés à la production du TNF, et certaines variations peuvent augmenter la susceptibilité à la SEP, particulièrement dans les formes plus inflammatoires de la maladie (Huang et al., 2015).

Le CD6 est une molécule de surface présente sur les cellules T. Elle joue un rôle dans la régulation de l'activation des cellules T. La signalisation par CD6 contribue à la communication entre les cellules immunitaires. Des recherches ont montré que les variations du gène CD6 sont associées à un risque plus élevé de SEP. Il est suggéré que CD6 pourrait influencer l'activation des lymphocytes T et leur capacité à attaquer la myéline dans le SNC (Huang et al., 2015).

2.3 Gènes liés à la réparation de la myéline et des cellules gliales

Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) est une protéine présente dans la myéline, spécifiquement sur les oligodendrocytes, les cellules responsables de la production de myéline dans le SNC. Cette protéine joue un rôle dans la stabilisation de la myéline. Des études ont montré que des réponses auto-immunes contre MOG peuvent être impliquées dans certaines formes de la SEP. Des auto-anticorps dirigés contre MOG peuvent contribuer à la démyélinisation et à la progression de la maladie (IMSGC, 2019).

Proteolipid Protein 1 (PLP1) est une protéine majeure de la myéline, responsable de sa structure et de son maintien. Elle est principalement exprimée par les oligodendrocytes. Bien que les mutations du gène PLP1 soient plus associées à des maladies rares, comme la leucodystrophie X-linked, il existe un lien indirect avec la

Chapitre 3. Composante génétique de la SEP

SEP. En cas de mutation ou de dysfonction de PLP1, la myéline peut être moins stable, augmentant ainsi le risque de démyélinisation dans la SEP (IMSGC, 2019).

2.4 Gènes liés à la réponse immunitaire innée

Tyrosine Kinase 2 (TYK2) est une enzyme qui joue un rôle dans la signalisation des récepteurs des cytokines, des protéines qui régulent les réponses immunitaires. TYK2 est impliqué dans les voies de signalisation de diverses cytokines, y compris celles qui sont activées lors d'infections virales ou d'inflammation. Des études ont trouvé que des variantes génétiques dans le gène TYK2 sont associées à un risque accru de SEP. Il est impliqué dans la signalisation de certaines cytokines pro-inflammatoires qui jouent un rôle central dans la SEP (Sospedra & Martin 2005).

Interferon Regulatory Factor 8 (IRF8) est un facteur de transcription qui régule l'expression des gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée et adaptative. Il est particulièrement important pour la maturation des cellules dendritiques et des macrophages, qui jouent un rôle clé dans la réponse immunitaire. IRF8 est impliqué dans la régulation de l'inflammation et peut influencer la manière dont le système immunitaire réagit à des stimuli. Des mutations dans IRF8 sont associées à un risque accru de maladies auto-immunes, y compris la SEP (Sospedra & Martin 2005).

2.5 Autres facteurs génétiques

Gènes associés à l'activation des lymphocytes T

Lymphocyte Function-Associated Antigen 1 (LFA-1) est une molécule d'adhésion cellulaire qui est importante pour la migration et l'activation des cellules T. Les polymorphismes dans les gènes liés à LFA-1 peuvent influencer la capacité des cellules T à attaquer la myéline.

Gènes liés à la production de vitamine D

Vitamin D Receptor (VDR), des études ont suggéré que la vitamine D pourrait jouer un rôle protecteur contre la SEP. Le gène VDR est impliqué dans la réponse du corps à la vitamine D. Certaines variantes génétiques du récepteur de la vitamine D (VDR) peuvent modifier le risque de SEP, bien que ce lien reste controversé (Sawcer et al., 2014).

3. Interactions gènes-environnement

3.1 Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont des éléments qui, combinés avec des prédispositions génétiques, peuvent jouer un rôle majeur dans le déclenchement de la SEP.

3.1.1 Infections virales

Le lien entre le virus Epstein-Barr (EBV) et la SEP est bien établi. L'infection par le virus, en particulier pendant l'enfance ou l'adolescence, est un facteur de risque majeur. Le gène HLADRB1 semble être un facteur qui détermine la manière dont l'organisme réagit à l'EBV. Les personnes avec certaines variantes de ce gène seraient plus susceptibles de développer une SEP après une infection par l'EBV. D'autres virus, comme le cytomégalovirus (CMV) et le virus de l'herpès (HHV-6), ont aussi été étudiés, mais le lien avec la SEP reste moins clair. (Munger & Ascherio 2010).

3.1.2 Exposition à la vitamine D

La vitamine D joue un rôle crucial dans la régulation du système immunitaire. Des études ont montré que les personnes vivant dans des régions où l'exposition au soleil est faible (et donc ayant de faibles niveaux de vitamine D) ont un risque accru de développer la SEP.

Chapitre 3. Composante génétique de la SEP

Il existe une interaction entre la génétique du récepteur de la vitamine D (VDR) et les niveaux de vitamine D. Les personnes ayant des variantes génétiques spécifiques du gène VDR pourraient être plus sensibles aux effets de faibles niveaux de vitamine D, ce qui pourrait augmenter leur risque de SEP.

L'exposition à la lumière du soleil pendant l'enfance et l'adolescence semble particulièrement importante pour réduire le risque de SEP à l'âge adulte (Munger & Ascherio 2010).

3.1.3 Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque environnemental bien établi pour la SEP. Il peut non seulement augmenter le risque de développer la SEP, mais aussi accélérer sa progression. Des recherches suggèrent que le tabac pourrait interagir avec des gènes associés à la réponse immunitaire, tels que TNF et IL7R, pour augmenter l'inflammation dans le système nerveux central (Munger & Ascherio 2010).

3.1.4 Alimentation et microbiote intestinal

L'alimentation et le microbiote intestinal ont également un rôle croissant dans la SEP. Des recherches récentes montrent que des régimes alimentaires riches en graisses ou pauvres en fibres peuvent influencer la composition du microbiote intestinal, ce qui, à son tour, peut affecter la réponse immunitaire.

Une alimentation équilibrée, riche en fruits, légumes, et acides gras oméga-3 pourrait avoir un effet protecteur contre l'inflammation associée à la SEP. Des études montrent que certains microorganismes intestinaux peuvent influencer la susceptibilité génétique et moduler l'activité immunitaire dans le SNC. Des déséquilibres dans le microbiote intestinal pourraient contribuer à la démyélinisation et à la progression de la SEP (Munger & Ascherio 2010).

3.1.5 Pollution de l'air et autres toxines environnementales

La pollution de l'air, notamment les particules fines (PM2.5) et d'autres toxines environnementales, a été suggérée comme un facteur environnemental pouvant augmenter le risque de SEP, bien que les mécanismes exacts ne soient pas encore entièrement compris. L'exposition à des toxines peut potentiellement interférer avec le système immunitaire et augmenter l'inflammation dans le système nerveux central (Munger & Ascherio 2010).

Chapitre 4

Partie pratique

1. Patients et méthodes

1.1 Cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective avec analyse génétique. Elle porte sur les données de patients atteints de sclérose en plaques (SEP), prises en charge au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Constantine et au CHU de Batna. L'étude a été réalisée entre le mois d'Avril et de Mai 2025.

1.2 Population d'étude

La population étudiée comprend l'ensemble des patients des deux sexes atteints de sclérose en plaques, ayant été examinés au moins une fois dans les services de neurologie des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) de Constantine et de Batna. Au total, 29 patients ont été recensés au CHU de Constantine et 146 au CHU de Batna.

1.2.1 Critères d'inclusion et de non inclusion

Critères d'inclusion :

- Le consentement du patient a été obtenu après lui avoir fourni des explications exhaustives complètes sur place, nous autorisant ainsi à utiliser ses données cliniques et biologiques à des fins de recherche et à faire un prélèvement sanguin pour une étude génétique.
- Tout âge.
- Diagnostic de SEP confirmé.
- Patients résidant à Constantine et dans d'autres wilayas voisines.
- Acceptant de répondre au questionnaire.

Chapitre 4 : Partie pratique

- Un ou plusieurs proches de personnes de la même famille avec SEP qui acceptent de participer à l'étude génétique (parent, frère ou sœur, cousin).

Critères de non-inclusion :

- Refus du patient de participer à l'étude.
- Questionnaires incomplets ou non exploitables.

1.3 Questionnaire et consentement

Le recueil des renseignements cliniques a été effectué à l'aide d'un questionnaire qui est soit réalisé directement avec le patient présentant une SPE ou indirectement à partir des dossiers médicaux. Dans notre étude, le questionnaire utilisé comprend 5 volets :

- **Informations personnelles** : les données personnelles collectées comprennent l'âge, le sexe, la taille, le poids, la commune et la wilaya de résidence, les antécédents personnels et familiaux ainsi que des informations sur le niveau socio-professionnel.
- **Les facteurs de risque infectieux et environnementaux.**
- **Les vaccins et phénotype de SEP.**
- **Comorbidités.**

Les consentements éclairés de tous les patients ont été obtenus (Annexe 3).

1.4 Exploitation des données recueillies via les questionnaires

Une fois les données des patients récupérées, nous avons entrepris leur dépouillement, c'est-à-dire la mise en forme homogène des réponses afin de pouvoir les analyser, les comparer et en dégager des liens pertinents.

1.5 Prélèvement sanguin pour l'extraction de L'ADN

Le prélèvement du sang préconisé pour l'étude génétique se réalise au niveau du pli du coude après la pose d'un garrot. Ce prélèvement sanguin est recueilli stérilement dans un tube de type Vacutainer à EDTA (anticoagulant et un inhibiteur des nucléases) en quantité de 6 à 10 ml.

L'extraction de l'ADN est réalisée normalement sur du sang frais. Il arrive dans certains cas de non possibilité technique, que l'échantillon sanguin soit stocké pendant une semaine à +4°C.

Les étapes du protocole de l'extraction de l'ADN à partir du sang total au NaCl est détaillé en **Annexe 4**.

1.6 Contrôle de la qualité de l'ADN extrait

Sur les 29 patients du CHU de Constantine, L'extraction de l'ADN a été réalisée pour 13 d'entre eux. Toutefois, les échantillons de trois patients n'ont pas donné de résultats. Par ailleurs, il n'y a pas eu de prélèvement sanguin pour les 13 autres patients.

La qualité et l'intégrité de l'ADN extrait a été vérifiée par migration électrophorétique sur gel d'agarose à 1 %, en présence de bromure d'éthidium, soumis sous tension d'un courant électrique de 100 volts pendant 2h et visualisée sous lumière UV. Cette analyse permet, par ailleurs, d'observer une éventuelle dégradation de l'ADN survenue au cours de l'extraction.

Comme l'illustre la figure ci-dessous, l'ensemble des échantillons présente des bandes nettes, bien définies et localisées dans la partie supérieure du gel, correspondant à de l'ADN de haut poids moléculaire. L'absence de traînées sous les bandes indique que l'ADN n'est pas dégradé. Par ailleurs, la présence de bandes dans tous les puits, avec une intensité relativement homogène, témoigne d'un rendement satisfaisant et d'une extraction réussie dans l'ensemble des échantillons.



Figure 17. Contrôle de qualité de l'ADN extrait par électrophorèse

1.7 Polymérase Chain Reaction (PCR)

La PCR est une technique de biologie moléculaire qui permet de copier (amplifier) un fragment spécifique d'ADN en grande quantité, à partir d'une toute petite quantité initiale.

La recherche du gène HLA DRB1*15 01 a été réalisée par une *Polymerase Chain Reaction (PCR)* selon le protocole détaillé en Annexe 4.

1.8 Conservation des ADNs purifiés

Les tubes d'ADN sont rangés et classés selon le numéro et la date du premier jusqu'au dernier échantillon. Ils sont conservés à + 4°C jusqu'à utilisation (moins de 6 mois). La conservation des ADNs purs lorsque les analyses sont terminées, se fait à -20°C pendant 7 ans ou encore à -80°C jusqu'à 30 ans.

Chapitre 5

Résultats et discussion

1. Etude statistique

Entre avril et mai 2025, 29 patients atteints de sclérose en plaques (SEP), dont le diagnostic a été confirmé par leur médecin traitant, le Dr Benhamada, ont été inclus dans notre étude. Ces patients sont actuellement suivis et pris en charge à la polyclinique Boussouf, affiliée au CHU de Constantine. Par ailleurs, nous avons également recueilli des données à partir des dossiers médicaux de 146 patients suivis au service de neurologie du CHU de Batna.

1.1 Etude univariée

1.1.1 Répartition selon le sexe

Parmi les 175 patients atteints de sclérose en plaques (SEP) inclus dans notre étude, la répartition selon le sexe montre une prédominance féminine. En effet, 126 des patients sont de sexe féminin, soit 72 % de la population d'étude contre 49, soit 28 % du sexe masculin. Le sexe ratio femme/hommes est de 2,57.

D'après la majorité des travaux, la SEP est une maladie qui touche le plus souvent les femmes que les hommes. Nos résultats concordent avec ceux de Walton (2020) et Khan & Hashim (2025). La prédominance féminine dans ces maladies est expliquée par l'influence des facteurs environnementaux, génétiques (Chromosome X, HLA-DRB1), hormonaux (œstrogènes, androgènes).

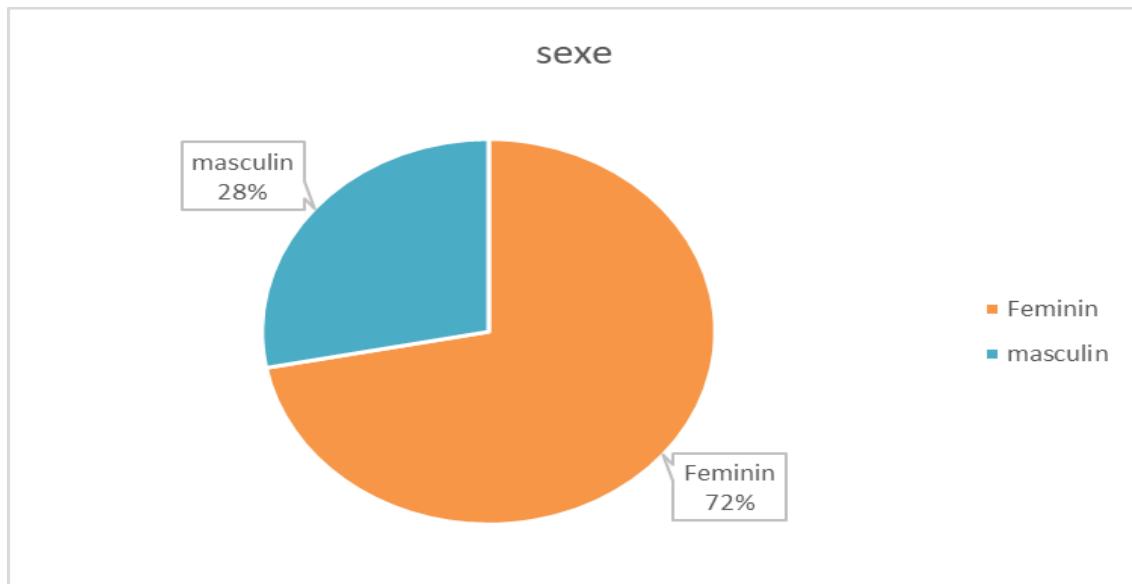


Figure 18. Répartition selon le sexe du patient.

1.1.2 Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge

Selon les résultats de notre étude, la répartition selon l'âge révèle que seuls 22 patients ont 20 ans ou moins, ce qui représente 13 % de l'ensemble de la population. 77 patients sont âgés de 21 à 30 ans, représentant 44 % de cette population, 37 patients sont âgés de 31 à 40 ans, soit 21% de la population. De plus, 24 patients ont entre 41 et 50 ans, ce qui représente 14 % des participants. Enfin, 9 patients âgés de 50 ans et plus représentent 5 % de notre population d'étude, tandis que l'âge de 6 patients reste inconnu.

Cette distribution montre une répartition relativement homogène entre les différentes tranches d'âge, avec une légère prédominance des patients âgés de 20 à 30 ans.

L'Atlas (2023), indique un âge moyen de diagnostic à 32 ans (20-50 ans) dans les pays à revenu intermédiaire. Aussi, une étude marocaine (Yacoubi, 2024) confirme un pic à 35-40 ans au Maghreb. L'étude menée par Kingwell et al. (2013) a examiné

Chapitre 5 : Résultats et discussion

l'incidence et la prévalence de la SEP en Europe. Leurs résultats ont révélé que l'âge moyen de début de la maladie se situait entre 20 et 40 ans, avec une prédominance particulière chez les jeunes adultes. Ces conclusions s'alignent en partie avec nos propres observations,

Cela peut s'expliquer par le fait que le système immunitaire des jeunes adultes et des adolescents est encore en développement, ce qui peut les rendre plus susceptibles aux dysfonctionnements. Des perturbations dans le développement ou la régulation du système immunitaire pourraient contribuer à la vulnérabilité à la SEP chez les jeunes. , tels que des infections virales, des changements hormonaux durant la puberté, obésité ou des habitudes de vie comme le tabagisme. Ces facteurs peuvent interagir avec une prédisposition génétique, augmentant ainsi le risque de développer la SEP à un jeune âge.

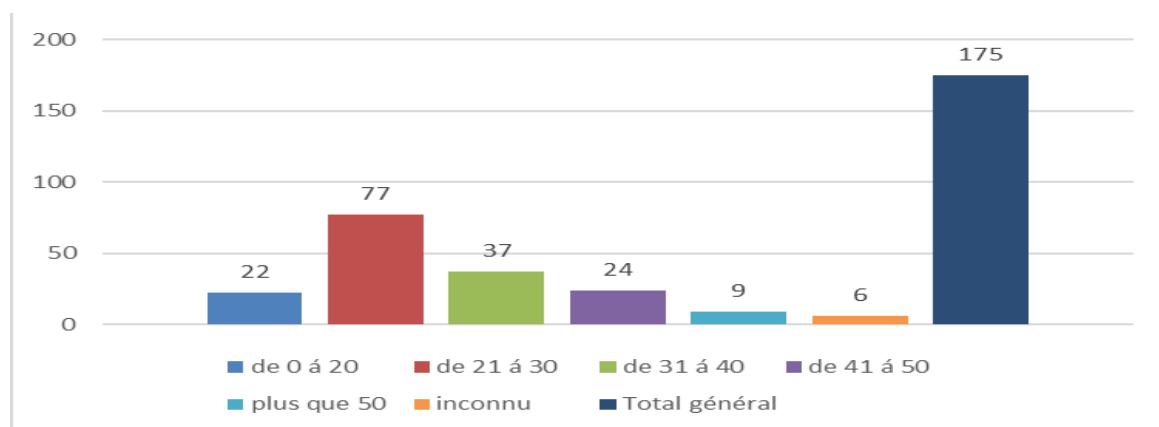


Figure 19. Répartition selon la tranche d'âge.

1.1.3 Répartition selon la wilaya de résidence

Parmi les 175 patients atteints de SEP inclus dans notre étude, la répartition par wilaya est la suivante : 136 patients proviennent de la wilaya de Batna, 5 sont originaires de la wilaya de Khenchela, un (1) de Oum El Bouaghi, trois (3) de Biskra,

Chapitre 5 : Résultats et discussion

un (1) de Tébessa, 18 de Constantine, et un (1) de Mila. Pour 10 patients, la wilaya d'origine reste inconnue. Cette distribution met en évidence une forte prédominance des patients originaires de la wilaya de Batna.

Parmi les patients inclus, 136 sont originaires de la wilaya de Batna. Ce nombre élevé s'explique par la présence d'un hôpital disposant d'un service de neurologie dans cette région.

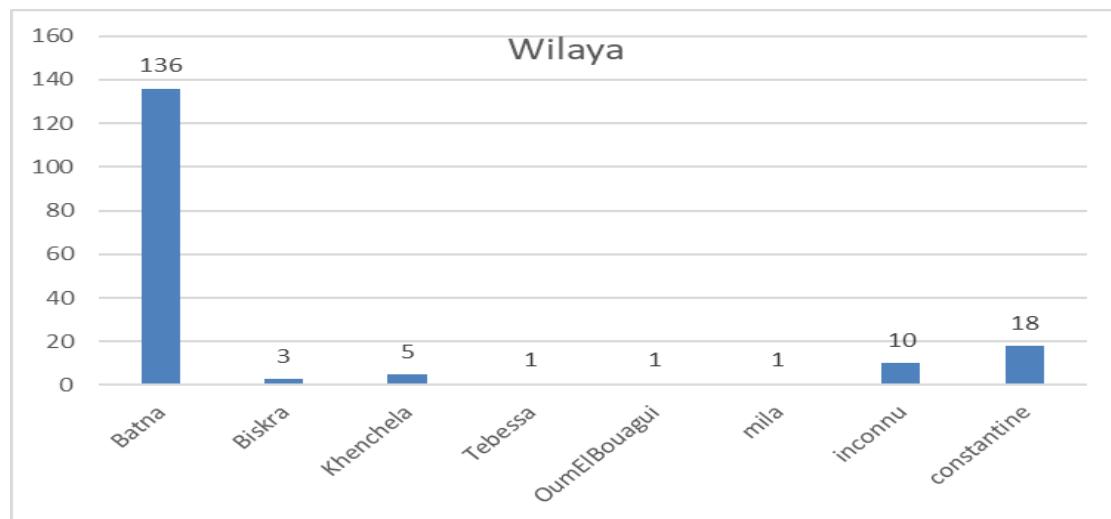


Figure 20. Répartition selon la wilaya de résidence.

1.1.4 Répartition selon la durée de la maladie

La répartition des patients selon la durée de la maladie, disponible pour 110 patients, est la suivante : 73 patients (42 % de l'ensemble des participants) ont été diagnostiqués depuis 1 à 10 ans, 29 patients (17 %) depuis 11 à 20 ans, et 8 patients (4 %) depuis plus de 21 ans. Pour 65 patients (soit 37 %), la durée de la maladie reste inconnue.

La répartition des patients selon la durée d'évolution de la sclérose en plaques montre une prédominance des cas récents : 73 patients (42 % de l'ensemble des participants) vivent avec la maladie depuis moins de 10 ans. Ce résultat peut refléter

Chapitre 5 : Résultats et discussion

un meilleur dépistage et une amélioration du diagnostic précoce de la SEP au cours des dernières années, notamment grâce aux progrès de l'imagerie cérébrale (IRM) et à une meilleure sensibilisation des professionnels de santé.

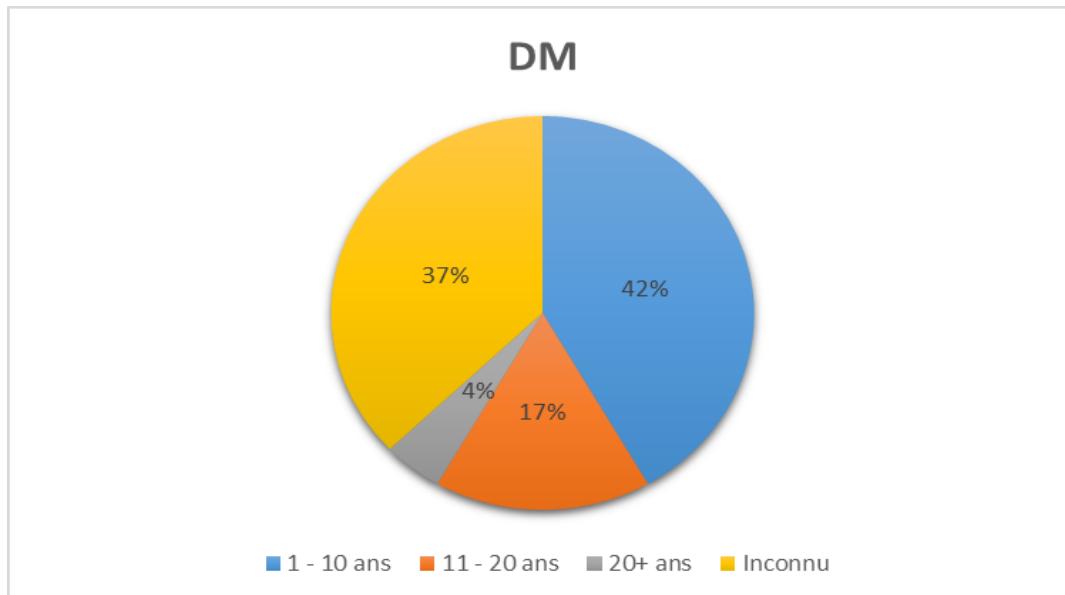


Figure 21. Répartition selon la durée de la maladie.

1.1.5 Répartition selon le phénotype de la SEP

Parmi les 175 patients inclus dans notre étude, la répartition selon le type de sclérose en plaques est la suivante :

- SEP-RR (forme rémittente-récurrente) : 110 patients, soit 63 % de l'ensemble des participants.
- SEP-SP (forme secondairement progressive) : 58 patients, soit 33 % des participants.
- SEP-PP (forme primaire progressive) : 1 patient, représentant 1 % des participants.
- Pour 6 patients (soit 3 %), le type de SEP reste inconnu.

Chapitre 5 : Résultats et discussion

Les résultats de notre étude indiquent une prédominance de la sclérose en plaques de type rémittente-récurrente parmi les participants, ce qui est cohérent avec les conclusions d'autres recherches. La forme rémittente-récurrente (RRMS) constitue la forme la plus fréquente de la sclérose en plaques, représentant environ 85 % des cas au moment du diagnostic. Cette prédominance s'explique par plusieurs facteurs. D'une part, la RRMS correspond généralement au stade initial de la maladie, notamment chez les jeunes adultes, ce qui en fait la forme la plus facilement diagnostiquée. D'autre part, les manifestations cliniques souvent évidentes et les anomalies visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) facilitent son identification. À l'inverse, les formes progressives apparaissent plus tardivement dans l'évolution de la maladie ou concernent une minorité des cas (Lublin et al., 2014 ; Confavreux et al., 2000 et Lublin 2020).

Toutefois, Giovannoni et Lublin (2024) proposent d'abandonner la classification traditionnelle des formes de sclérose en plaques (RRMS/SPMS/PPMS), au profit d'un modèle continu. Ce nouveau modèle repose sur deux dimensions principales : l'activité inflammatoire (incluant RRMS ainsi que les formes actives de SPMS et PPMS) et la neurodégénérescence (correspondant aux formes non actives de SPMS et PPMS).

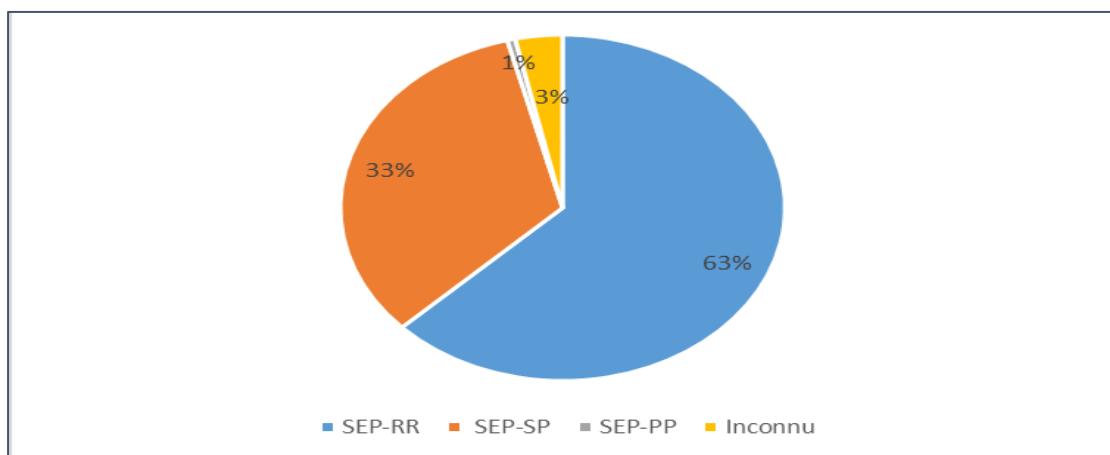


Figure 22. Répartition selon le phénotype de la SEP.

1.1.6 Répartition des patients en fonction du taux de vitamine D

La répartition des patients selon le taux de la vitamine D est présentée pour 29 patients de CHU Constantine. Le résultat est le suivant : 8 patients, représentant 22,48% des patients atteints avaient un taux de vitamine D bas, contre 3 patients, représentant 11,11% qui avaient des taux normaux. Cela prouve qu'il existerait une corrélation directe entre le taux bas de vitamine D et le risque d'apparition de la SEP. Cela rejette les données de la littérature qui attribuent un rôle protecteur de la vit D contre la SEP ou la récidive ou l'aggravation (Ascherio et al., 2014 ; Pierrot et al., 2013).

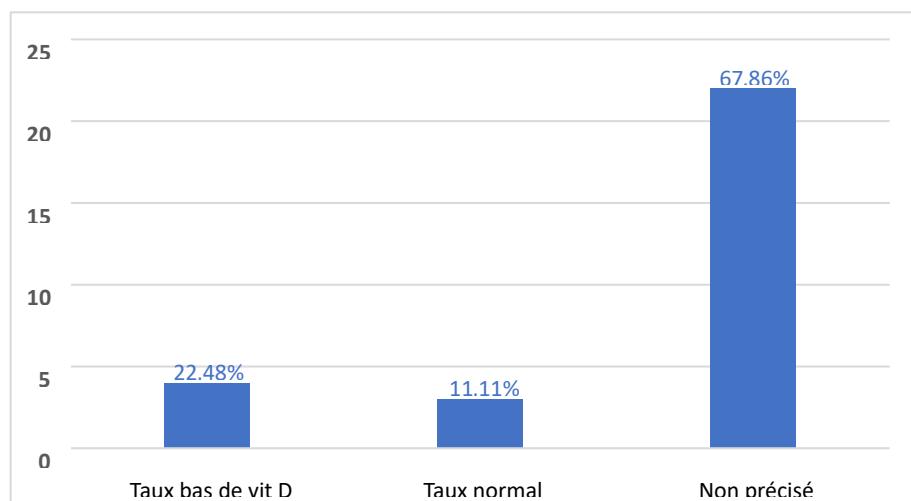


Figure 23. Répartition des patients en fonction du taux de vitamine D.

1.1.7 Répartition des patients en fonction de l'amélioration après la prise de vitamine D

Parmi les patients étudiés, 4 patients, représentant 10,79 % n'avaient pas de notion d'exposition au soleil, contre 3 patients, représentant 13,34 % qui déclaraient une exposition solaire. On observe ainsi une légère prédominance de la sclérose en plaques chez les patients non exposés au soleil. Cette observation peut s'expliquer

Chapitre 5 : Résultats et discussion

par le rôle protecteur bien établi de la vitamine D dans la physiopathologie de la SEP. En effet, l'exposition aux rayons ultraviolets du soleil est essentielle pour la synthèse cutanée de la vitamine D. Ainsi, les individus régulièrement exposés au soleil présentent généralement un meilleur métabolisme de cette vitamine, ce qui pourrait contribuer à réduire leur risque de développer une SEP (Avasarala et al., 2015).

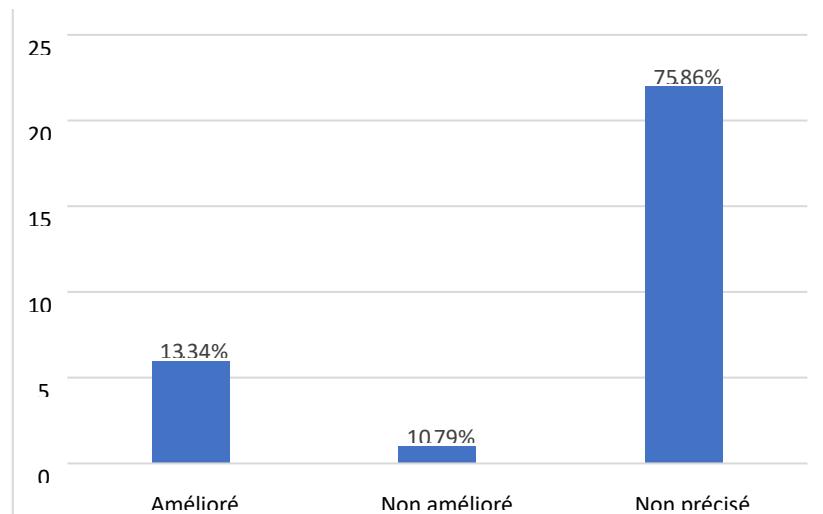


Figure 24. Répartition des patients en fonction de l'amélioration après la prise de vitamine D.

1.1.8 Répartition des patients en fonction de vaccination contre l'hépatite B

4 patients, représentant 13,79% des patients avaient déjà reçu le vaccin, contre 3 patients, représentant 10,34% qui ne l'ont pas reçu. En voyant les deux pourcentages, il y a une similitude de pourcentage des patients qui ont développé une SEP et qui n'ont pas pris le vaccin contre le virus de l'hépatite B ou bien les patients qui l'ont pris. Cela nous laisse penser qu'il n'existe pas réellement de lien de causalité entre la vaccination contre l'hépatite B et le risque d'apparition de la SEP (Vukusic, 2012).

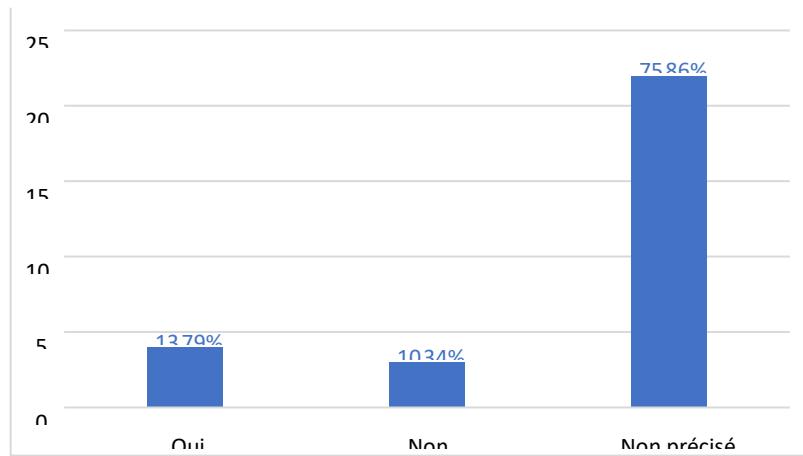


Figure 25. Répartition des patients en fonction de vaccination contre l'hépatite B.

1.1.9 Répartition des patients en fonction de Tabagisme

Les patients atteints de SEP, avec notion de tabagisme que ce soit actif ou passif avoisinent 4 patients, représentant 13,79%, contre 3 patients, représentant 10,34 % sans notion de tabagisme. 1 patients, représentant 3,45% sans notion actif. Cette légère prédominance peut nous orienter vers un rôle favorisant du tabagisme dans l'apparition de la SEP (Fromont, 2011).

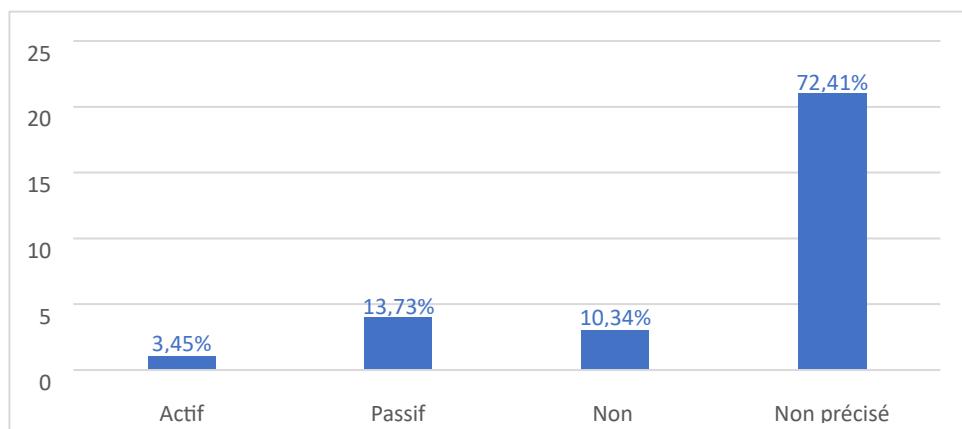


Figure 26. Répartition des patients en fonction de tabagisme.

1.1.10 Répartition des patients en fonction de l'obésité

Dans notre étude, 1 patients, représentant 3,45 % des patients étaient obèses, tandis que 6 patients, représentant 20,69 % ne présentaient pas d'obésité. L'analyse de ces données ne révèle pas de lien évident entre l'obésité et le risque de survenue de la sclérose en plaques (SEP). Ces résultats semblent aller à l'encontre de certaines études antérieures, telles que celle de Versini et al. (2014), qui ont mis en évidence une association significative entre l'obésité, notamment durant l'adolescence, et un risque accru de développer la SEP. Cette divergence s'explique sûrement par la taille de notre échantillon.

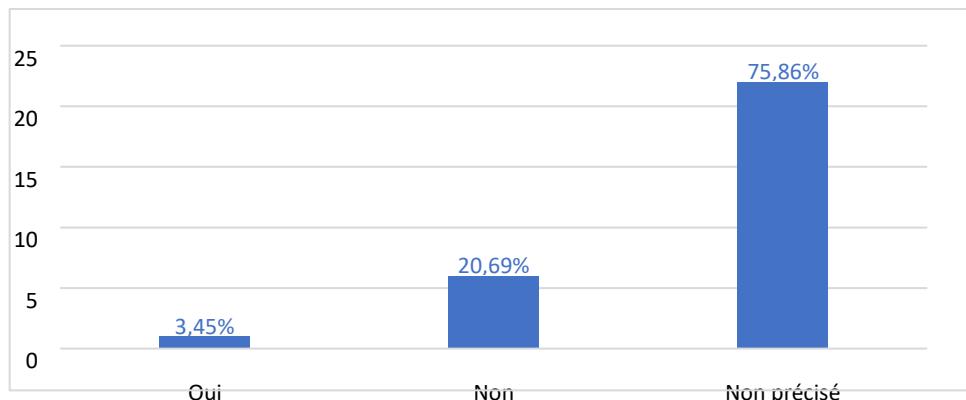


Figure 27. Répartition des patients en fonction de l'obésité.

1.1.11 Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux

Les résultats obtenus indiquent que la présence d'antécédents familiaux de sclérose en plaques (SEP) chez des membres de la fratrie augmente significativement le risque de développer la maladie. En effet, 6 patients, représentant 20,69 % des cas concernaient une sœur atteinte, et 6 patients, représentant 20,69 % un frère atteint. Ce risque semble diminuer lorsque les antécédents concernent des membres de la parenté élargie, avec 1patients, représentant 3,45 % des cas rapportés chez un cousin

Chapitre 5 : Résultats et discussion

maternel, 1 patients, représentant 3,45 % chez un cousin paternel, et 1 patients, représentant 3,45 % chez un oncle. De même, la survenue de la SEP chez un descendant, notamment une fille (3,45 %), est associée à un risque plus faible. En revanche, la présence de plusieurs cas de SEP dans la famille élargie ne semble pas accroître le risque comparativement à une situation où un seul membre est atteint. Ces observations rejoignent les conclusions de Moreau et Fromont (2014) ainsi que de Michiels (2018), qui soulignent que le lien familial est d'autant plus fort que la parenté est proche, en particulier chez les apparentés du premier degré.

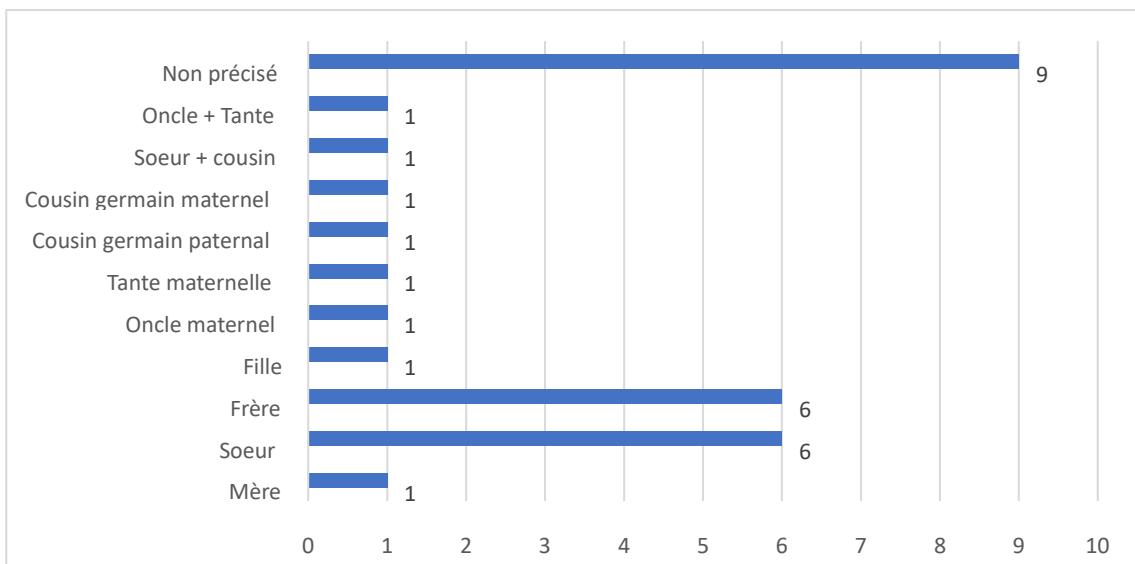


Figure 28. Répartition des patients en fonction des antécédents familiaux.

1.1.13. Répartition des patients en fonction de la consanguinité

Une proportion de 12 patients, représentant 41,38 % des patients atteints de sclérose en plaques présente une notion de consanguinité, contre 3 patients, représentant 10,38 % ne rapportant aucune consanguinité parentale. Ces résultats suggèrent un lien potentiel entre la consanguinité et un risque accru de développer la SEP. Bien que la consanguinité ne soit pas directement impliquée dans la

Chapitre 5 : Résultats et discussion

pathogenèse de la maladie, elle pourrait favoriser l'expression de gènes de susceptibilité partagés par les deux parents. En effet, si ces derniers portent des variants génétiques prédisposant à la SEP, la probabilité de transmission conjointe à la descendance est plus élevée dans un contexte de consanguinité. Cette hypothèse est appuyée par les travaux de Küry et al. (2018), qui soulignent l'importance des facteurs génétiques dans la susceptibilité à la SEP.

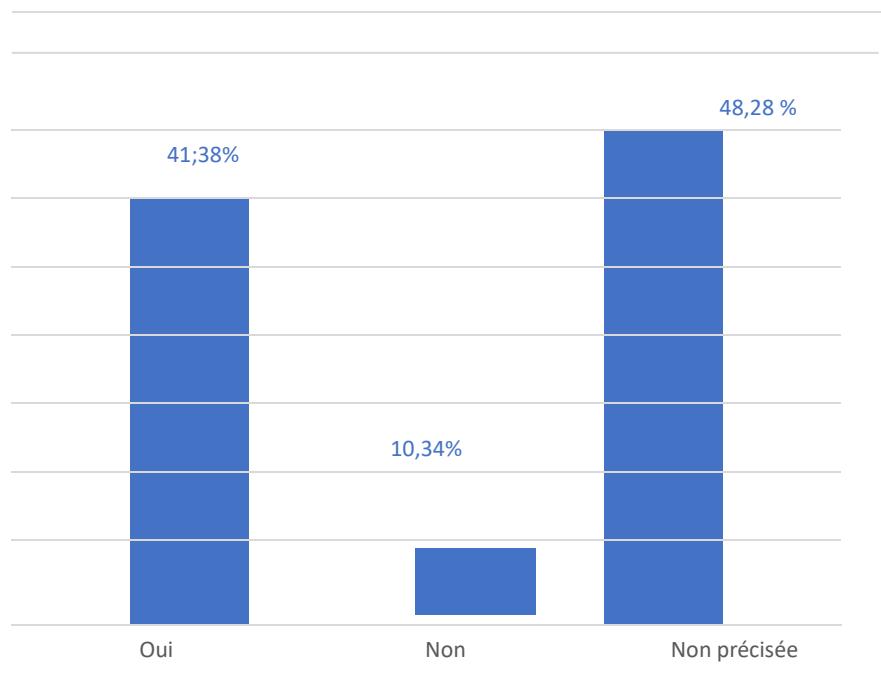


Figure 29. Répartition des patients en fonction de consanguinité.

1.1.12 Répartition des patients en fonction des maladies sous-jacentes

Les maladies retrouvées concomitamment à la SEP chez les patients sont de nature immunologique, avec une prédominance du diabète 2 patients, représentant 6,90% des patients, suivi par le psoriasis et la maladie cœliaque, chacun représentant 1 patient, représentant 3,45 % des cas. En plus de ces affections auto-immunes, d'autres associations syndromiques ont également été observées. Ces comorbidités suggèrent une possible implication de mécanismes immunitaires communs, comme l'ont souligné Medina et al. (2017).

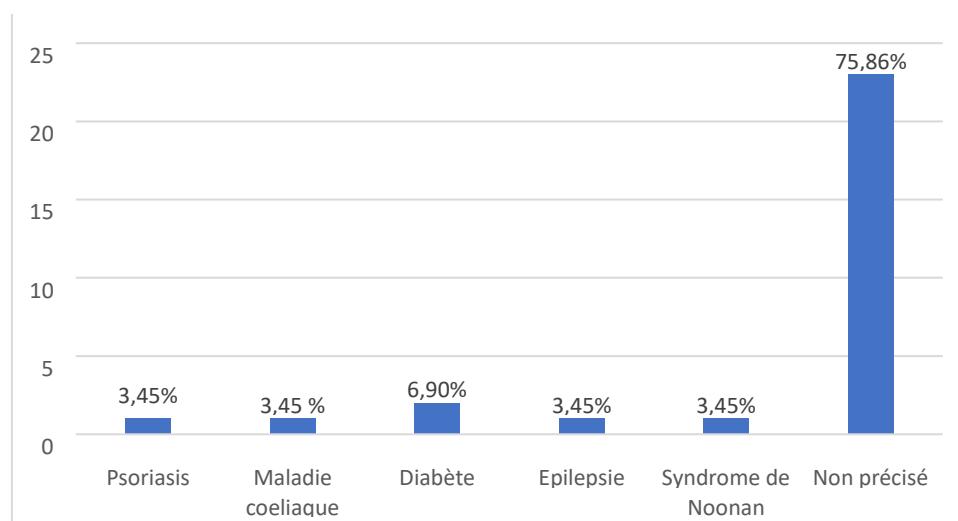


Figure 30. Répartition des patients en fonction des maladies sous-jacentes.

Tableau 1. facteurs de risque de la SEPchez les 29 patients au CHU de Constantine

Facteurs de risque		Nombre (N=29)	Pourcentage
1. Taux de vitamine D	Taux bas	8	22,48%
	Taux normal	3	11,11%
	Non précisé	18	67,86%
2 Exposition au soleil	Oui	3	13.34%
	Non	4	10.79%
	Non précisé	22	75.86%
3. Vaccination contre le virus de l'hépatiteB	Oui	4	13,79%
	Non	3	10,34%
	Non précisé	22	75,86%
4. Tabagisme	Actif	1	3,45%
	Passif	4	13,79%
	Non	3	10,34%
	Non précisé	21	72,41%
5. Obésité	Oui	1	3,45%
	Non	6	20,69%
	Non précisé	22	75,86%
6. Existence d'une maladie familiale	Mère	1	3,45%

Chapitre 5 : Résultats et discussion

authentifiée (SEP)	Sœur	6	20,69%
	Frère	6	20,69%
	Fille	1	3,45%
	Oncle	1	3,45%
	Tante	1	3,45%
	Cousin germain	1	3,45%
7. Consanguinité	Oui	12	41,38%
	Non	3	10,34%
	Non précisé	14	48,28%
8. comorbidité	Psoriasis	1	3,45%
	Maladie cœliaque	1	3,45%
	Diabète	2	6,90%
	Epilepsie	1	3,45%
	Non précisé	22	75,86%

1.2 Etude moléculaire

L'ADN de 12 patients a fait l'objet d'une PCR pour amplifier le gène HLA-DRB1*15:01 en vue d'une analyse ultérieure du polymorphisme. La visualisation des produits PCR sur gel d'agarose a révélé une amplification réussie chez 2 des 12 échantillons, ce qui indique une réussite partielle de la PCR.



Figure 31. Profile électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène HLA-DRB1*15 :01 sur gel d'agarose à 1,7%

1.2.1 Interprétation des résultats observés sur le gel :

Sur le gel, plusieurs puits sont visibles :

-Lors de l'électrophorèse, les fragments migrent à travers le gel en fonction de leur taille.

-Un marqueur de poids moléculaire de type 100 pb Ladder est utilisé comme référence pour estimer la taille des fragments amplifiés. Il est composé d'une série de fragments d'ADN de tailles connues et régulièrement espacées généralement en multiples de 100 pb. L'estimation de tailles dans les plages ou l'intervalle de 100 à 1000 pb parfois au-delà.

-Il est indispensable pour déterminer si un produit de PCR correspond bien à la taille attendue. Il est généralement placé au premier puit d'un gel. Chaque bande apparaît comme une ligne horizontale sous UV. Les fragments les plus petits migrent le plus loin tandis que les plus gros ou lourds restent plus proches des puits ;

Chapitre 5 : Résultats et discussion

Après migration, les fragments amplifiés ou produits de PCR sont visualisés sous UV par fluorescence grâce à un agent intercalant le bromure d'éthidium.

L'interprétation repose la taille des bandes observées :

-Plusieurs bandes uniques ou doubles fluorescentes sont visibles dans les puits contenant les échantillons :

-Une bande unique vers 150–200 pb indique une bonne amplification et donc la présence de l'allèle HLA-DRB1*15:01.

-Dans un autre puits 2, on distingue deux bandes, présence deux allèles HLA-DRB1, l'un est très probablement *15:01*, l'autre peut être un autre variant (*13, *11...).

-L'absence de bande ou une bande très faible pourrait traduire une absence d'amplification, soit par absence de l'allèle cible, soit par problème technique (mauvaise qualité d'ADN, inhibition

PCR...).

Une mise au point du protocole de la PCR est nécessaire pour l'obtention d'un résultat fiable.

Conclusion

Conclusion

Ce travail nous a permis de mettre la lumière sur les grandes avancées scientifiques dans la compréhension de la sclérose en plaques (SEP), mais aussi l'importance d'une vision intégrée et multidimensionnelle pour relever les défis posés par cette pathologie dont la morbidité est lourde et parfois invalidante.

La sclérose en plaques constitue une pathologie neuro-inflammatoire chronique complexe dont la pathogenèse résulte d'interactions multiples entre facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Ce travail nous a permis de synthétiser les connaissances actuelles sur la compréhension des mécanismes de cette affection, tant sur le plan de la physiopathologie que sur celui de la susceptibilité individuelle. Les progrès en neuroimagerie, en immunogénétique et en biologie moléculaire ont significativement enrichi les modèles actuels de la SEP.

Sur le plan génétique, plusieurs loci de susceptibilité ont été identifiés, notamment l'allèle *HLA-DRB115:01* du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ainsi que d'autres gènes impliqués dans la régulation de la réponse immune tels que *IL2RA* et *IL7RA*. Ces éléments génétiques modulent la tolérance immunitaire et prédisposent à l'activation de mécanismes auto-immuns dirigés contre la myéline.

Parallèlement, l'environnement joue un rôle déclencheur non négligeable, à travers des facteurs tels que le déficit en vitamine D, les infections virales (notamment le virus d'EpsteinBarr), le tabagisme ou l'obésité, qui altèrent la réponse immunitaire et favorisent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Ces facteurs agissent de manière synergique avec la susceptibilité génétique, pour déclencher des auto réactions inflammatoires destructrices de la myéline au niveau du système nerveux central d'où l'importance d'une approche multidisciplinaire, intégrative pour la prise en charge de cette maladie.

Ces connaissances ont permis des percées dans la recherche aussi bien pour le diagnostic précoce que thérapeutique en proposant de nouvelles molécules innovantes inspirées des mécanismes physiopathologiques.

Conclusion

L'analyse rétrospective des données cliniques et épidémiologiques de 175 patients atteints de sclérose en plaques, pris en charge aux CHU de Constantine et Batna, on met en évidence l'influence prépondérante de facteurs génétiques, notamment la consanguinité et les antécédents familiaux. Ces facteurs semblent être renforcés par des éléments environnementaux tels qu'un déficit en vitamine D, une faible exposition solaire et le tabagisme. En revanche, aucun lien significatif n'a pu être établi avec la vaccination contre l'hépatite B ni avec l'obésité. Ces résultats ne reflètent pas à 100% les réalités de nos patients parque dans les dossiers étudiés nous n'avons pas retrouvé toutes les informations des facteurs étudiés cela représente un petit biais de cette étude.

Une PCR ciblant le gène HLADRB1*15:01 a été réalisée chez 12 patients. Ces résultats confirment globalement, l'hypothèse d'une étiopathogénie multifactorielle de la SEP, combinant prédispositions génétiques et facteurs externes, et soulignent la nécessité d'approches de prévention ciblées, notamment dans les populations à risque familial.

De grands défis sont à soulever encore pour réaliser de nouvelles percées dans la compréhension du déterminisme des différents phénotypes du sep et la prédisposition génétique des individus.

Perspectives

Perspectives

1. Recherche fondamentale & génétique

- Études génétiques: Approfondir l'analyse des facteurs génétiques (polymorphismes, séquençage du génome) liés à la susceptibilité et à la progression de la SEP
- Biomarqueurs: Identifier de nouveaux indicateurs (dont l'interaction vitamines D/B12) pour prédire l'évolution et la réponse aux traitements.

2. Thérapies personnalisées

- Médecine de précision: Développer des traitements adaptés au profil génétique/immunologique des patients.
- Innovations thérapeutiques: Explorer immunothérapies avancées, thérapies géniques et combinaisons pour améliorer l'efficacité/tolérance.

3. Prévention & facteurs environnementaux

- Études longitudinales: Analyser l'impact du soleil, infections, pollution, etc
- Nutrition: Évaluer par essais cliniques le rôle de la supplémentation en vitamines D/B12.

4. Sensibilisation et formation

- Campagnes publiques: Informer sur les symptômes et l'importance du diagnostic précoce.
- Formation continue: Actualiser les connaissances des professionnels de santé.

Recommandations

- Financer la recherche : Soutenir les études génétiques, cliniques et environnementales; favoriser les collaborations internationales
- Améliorer les infrastructures: Créer des centres spécialisés multidisciplinaires et garantir l'accès aux technologies.

Perspectives

- Prévention & éducation: Intégrer des programmes sur les modes de vie sains (nutrition, activité physique) et mobiliser les médias pour la sensibilisation

*Références
bibliographiques*

Références Bibliographiques

1. Aidi, S., El Alaoui Faris, M., Benomar, A., Yahyaoui, M., Chraa, M., & Kissani, N. (2021). Épidémiologie de la sclérose en plaques au Maroc : Données du CHU de Casablanca (2010-2020). *Revue Neurologique*, 177(Suppl 1), S79–S80. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.02.134>
3. Alonso, A., & Hernán, M. A. (2008). Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology*, 71(2), 129–135.
4. Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Köchert, K., Simon, K. C., Polman, C. H., & Edan, G. (2014). Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology*, 71(3), 306–314.
5. Avasarala, J., & Zachariah, P. (2015). Vitamin D deficiency in multiple sclerosis: Should testing and treatment be based on racial background? *Journal of the Neurological Sciences*, 358(1–2), 417–418.
6. Doshi, A., & Chataway, J. (2016). Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine*, 16(Suppl 6), S53–S59. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s53>
7. Klingseisen, A., & Lyons, D. A. (2018). Axonal regulation of central nervous system myelination: Structure and function. *The Neuroscientist*, 24(1), 7–21. <https://doi.org/10.1177/1073858417703030>
8. Baranzini, S. E., & Oksenberg, J. R. (2017). The genetics of multiple sclerosis: From 0 to 200 in 50 years. *Trends in Genetics*, 33(12), 960–970. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.09.004>
9. Barka Bedrane, Z., Saadi, K., Allal, S., et al. (2017). Caractéristiques de la SEP pédiatrique à Tlemcen, Algérie. *Revue Neurologique*, 173(Suppl 1), S109.
10. Bluestone, J. A., & Abbas, A. K. (2003). Natural versus adaptive regulatory T cells. *Nature Reviews Immunology*, 3(3), 253–257. <https://doi.org/10.1038/nri1052>

11. Boudinet, O. (2022). Sclérose en plaques : Rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients sous thérapies orales (Thèse de doctorat, Université de Bordeaux).
12. Brassat, D. (2010). Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale*, 39(3), 341–348.
13. Basset, F. (2021). Évolution de la prise en charge de la sclérose en plaques (Doctoral dissertation, Université de Lille).
14. rochet, B. (2009). Place de l'EDSS dans l'évaluation précoce du handicap. *Revue Neurologique*, 165(4), 173–179.
15. Casadebaig, P. (2012). La sclérose en plaques expliquée. <http://www.la-sep-expliquee.com/> (Consulté le 17 mars 2022)
16. Ciofani, M., & Zúñiga-Pflücker, J. C. (2005). A role for the IL-7 receptor in T cell development. *Nature Reviews Immunology*, 5(2), 123–134. <https://doi.org/10.1038/nri1550>
17. Compston, A., & Coles, A. (2002). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 359, 1221–1231.
18. Compston, A., & Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 372, 1502–1517.
19. CNRS. (2024, 7 octobre). Sclérose en plaques : un défaut dans la lecture des gènes mise en évidence chez les patients. <https://www.insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/sclerose-en-plaques-undefaut-dans-la-lecture-des-genes-mise-en-evidence-chez-les-patients>
20. Confavreux, C., Vukusic, S., Arbizu, T., et al. (2005). Sclérose en plaques et vaccination contre l'hépatite B chez l'adulte. *Revue Neurologique*, 161(6–7), 644–646.
21. Costa, S. N. (2014). Sclérose en plaques et vitamine D : Évidences épidémiologiques, aspects cliniques et rôle immuno-modulateur de la vitamine D dans l'expression de la maladie.

22. Cossette, P., Duquette, P., & Antel, J. P. (1998). Le rôle des cytokines et des molécules d'adhérence cellulaire dans la formation des lésions de la sclérose en plaques. *Médecine/Sciences*, 14, 37–43.
23. Confavreux, C., Vukusic, S., Moreau, T., & Adeleine, P. (2000). Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343(20), 1430–1438. • Dendrou, C. A., Fugger, L., & Friese, M. A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 15(9), 545–558.
24. Dimitri, D. (2001). Critères diagnostiques de la sclérose en plaques selon les différentes formes cliniques. *Revue Neurologique*, 157(8–9), 914–928.
25. De Jager, P. L., van der Mei, I. A., & Weiner, H. L. (2009). The role of genetics in the pathogenesis of multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*, 8(7), 666–679. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70113-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70113-9)
26. Démyélinisation [Internet]. Available from: <https://www.alamyimages.fr/photosimages/d%C3%A9my%C3%A9linisation.html>
27. Dobson, R., & Giovannoni, G. (2019). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*, 26(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
29. Dupont, J., & Martin, S. (2020). L'impact des allèles HLA sur la sclérose en plaques. *Revue de Neurologie*, 176(5), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.001>
30. Dupont, S. (2016). Auto-immunité et maladies neurologiques : seulement le début ? *La Lettre du Neurologue*, 20(7), 188.
31. Doshi, A., & Chataway, J. (2016). Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine*, 16(Suppl 6), S53–S59. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s53>

32. Ebers, G. C., & Sadovnick, A. D. (2008). Genetic epidemiology of multiple sclerosis: A review. **Journal of Neuroimmunology*, 140*(1-2), 17-27. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2002.06.013>
33. Fontaine, B. (1998). La susceptibilité génétique à la sclérose en plaques. **Revue neurologique*, 154*(8-9), 601-605.
34. Fanny, A. (2009). La sclérose en plaques et son traitement. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Limoges.
35. Fletcher, J. M., Lalor, S., Sweeney, C. M., et al. (2010). T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. **Clinical Experimental Immunology*, 162*(1), 11.
36. Giovannoni, G., & Lublin, F. (2024). **Lancet Neurology**.
37. Gelfand, J. M., Cree, B. A. C., McElroy, J., Oksenberg, J., Green, R., Mowry, E. M., & Green, A. J. (2011). Vitamin D in African Americans with multiple sclerosis. **Neurology*, 76*(21), 1824-1830.
38. Gautier, P., & Boullerne, A. I. (2015). Epigenetic mechanisms in multiple sclerosis.
39. **Multiple Sclerosis Journal*, 21*(6), 635-644. <https://doi.org/10.1177/1352458514562699>
40. Gijbels, K., Masure, S., Carton, H., et al. (1992). Gelatinase in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other inflammatory neurological disorders. **Journal of Neuroimmunology*, 41*(1), 29-34.
41. Gobbi, C., Schluep, M., & Schwegler, G. (2010). Sclérose en plaques. **Société Suisse de Neurologie SSN*, 5*(3), 1-4.
42. Gouider, R., Mrabet, S., Sidhom, Y., Kacem, I., Lubetzki, C., & Papeix, C. (2020). Epidemiology of multiple sclerosis in the Maghreb region: A review. **Journal of the Neurological Sciences*, 414*, 116812. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116812>

43. Grandi, N., & Tramontano, E. (2018). HERV envelope proteins: physiological role and pathogenic potential in cancer and autoimmunity. **Frontiers in Microbiology*, 9*, 462.
44. Gruchot, J., Kremer, D., & Küry, P. (2020). Human endogenous retroviruses: ammunition for myeloid cells in neurodegenerative diseases? **Neural Regeneration Research*, 15*(6), 1043.
45. Hedström, A. K., & Olsson, T. (2016). The role of environmental factors in multiple sclerosis. **Brain*, 139*(1), 31-44. <https://doi.org/10.1093/brain/awv312>
46. Horwitz, M. S., & Sarvetnick, N. (1996). Virus et auto-immunité. **Annales de l'Institut Pasteur/Actualites*, 7*(2), 81-86.
47. Huang, Y., & Li, Z. (2015). Genetic susceptibility to multiple sclerosis: An overview. **Frontiers in Neurology*, 6*, 258. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00258>
48. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). (2019). Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. **Nature*, 539*(7628), 95-101. <https://doi.org/10.1038/nature20136>
49. Sand, I. K. (2015). Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis.
50. **Current Opinion in Neurology*, 28*(3), 193–205. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000206>
51. Khan, G., & Hashim, M. J. (2025). Epidemiology of Multiple Sclerosis: Global, Regional, National and Sub-National-Level Estimates and Future Projections. **Journal of Epidemiology and Global Health*, 15*(1), Article 21. <https://doi.org/10.1007/s44197-025-00353-6>

54. Kamen, D. L., & Tangpricha, V. (2010). Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. **Journal of Molecular Medicine*, 88*(5), 441-450.
55. Kebir, H., Kreyemborg, K., Ifergan, I., et al. (2007). Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. **Nature Medicine*, 13*(10), 1173-1175.
56. Koch, M. W., Metz, L. M., Agrawal, S. M., et al. (2013). Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences*, 324*(12), 10-16.
57. Komiyama, Y., Nakae, S., Matsuki, T., et al. (2006). IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. **The Journal of Immunology*, 177*(1), 566-573.
58. Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurologue*, 33*, 1444-1452.
59. Kurtzke, J. F. (2000). Epidemiology of multiple sclerosis. Does this point toward an etiology? **Lectio Doctoralis. Journal of Neurological Sciences*, 21*(6), 383-403.
60. <https://doi.org/10.1007/s100720070055>.
61. Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., & Edan, G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. **Revue Neurologique*, 172*(1), 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>.
62. Lindberg, R. L. P., Nägelin, Y., Kuhle, J., et al. (2010). Génétique et examens moléculaires dans la SEP. **Forum Med Suisse*, 10*(26-27), 458-460.
63. Lubetzki, C., & Stankoff, B. (2014). Demyelination in multiple sclerosis. **Handbook of Clinical Neurology*, 122*, 89-99.
64. Maiese, K. (2024). Présentation du système nerveux. Dans **Manuels MSD**. Récupéré de <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/troubles-du-cerveau-de->

- la-moelle%C3%A9pine%C3%A8re-et-des-nerfs/biologie-du-syst%C3%A8me-nerveux/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-nerveux
65. Maiese, K. (2024). Cerveau. Rutgers University. Vérifié/Révisé en janvier 2024.
66. Magy, L. (2009). La sclérose en plaques. *Actualités pharmaceutiques hospitalières, 5*(19), 14-19.
67. Mamadou, Z., Daouda, M. T., Assadeck, H., & Heinzel, O. (2019). Épidémiologie de la sclérose en plaques en Afrique Subsaharienne : revue systématique. *Revue neurologique, 175*, S45 102.
68. Medina, J., Chrvet, B., Leblanc, P., Germi, R., Horvat, B., Marche, P. N., & Perron, H. (2017). Des séquences rétrovirales endogènes dans le génome humain peuvent jouer un rôle physiologique ou pathologique. *Médecine/Sciences, 33*(4), 397-403.
69. Merrill, J. E., Ignarro, L. J., Sherman, M. P., et al. (1993). Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *The Journal of Immunology, 151*(4), 2132-2141.
70. Michiels, Y. (2018). Connaissances actuelles sur la sclérose en plaques. *Actualités pharmaceutiques, 57*(573), 24-25.
71. Mokry, L. E., Ross, S., Timpson, N. J., Sawcer, S., Davey Smith, G., & Richards, J. B. (2016). Obesity and multiple sclerosis: a mendelian randomization study. *PLoS Medicine, 13*(6), e1002053.
72. Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2018). *Clinically Oriented Anatomy*.
73. Lippincott Williams & Wilkins.
74. Moreau, T., & Fromont, A. (2014). La sclérose en plaques.
75. Mowry, E. M., Krupp, L. B., Milazzo, M., Chabas, D., Strober, J. B., Belman, A. L., & Waubant, E. (2010). Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Annals of Neurology, 67*(5), 618-624.

76. O'Gorman, C., Lucas, R., & Taylor, B. (2012). Environmental risk factors for multiple sclerosis: a review with a focus on molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences, 13*(9), 11718-11752.
77. Oksenberg, J. R., Baranzini, S. E., Sawcer, S., et al. (2008). The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nature Reviews Genetics, 9*(7), 516-526.
78. Oualet, J. C., & Brochet, B. (2004). Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC-Neurologie, 1*(4), 415-457.
79. Papeix, C., Lubetzki, C., & Lyon-Caen, O. (2010). Traitements actuels de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale, 39*(3), 381-388.
80. Patsopoulos, N. A., et al. (2013). Understanding MS genetics. *PLoS Genetics*.
81. Perron, H., Germi, R., Bernard, C., et al. (2012). Human endogenous retrovirus type W envelope expression in blood and brain cells provides new insights into multiple sclerosis disease. *Multiple Sclerosis Journal, 18*(12), 1721-1736.
82. Petermann, F., & Korn, T. (2011). Cytokines and effector T cell subsets causing autoimmune CNS disease. *FEBS Letters, 585*(23), 3747-3757.
83. Pierrot-Deseilligny, C., & Sourberbielle, J. C. (2013). Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 6*(2), 81-116.
84. Popescu, B. F. G., Pirko, I., Lucchinetti, C. F., et al. (2013). Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Formation Continue en Neurologie, 19*(4), 901-921.
85. Pujol, M. (2000). Histoire de la sclérose en plaques. Récupéré de https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/sep/sa_4121_sep_histoire.htm

86. Pierret, C., Mainguy, M., & Leray, E. (2024). Prevalence of multiple sclerosis in France in 2021: Data from the French health insurance database. *Revue Neurologique, 180*(5), 429–437. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.12.007>
87. Régent, A., Bussone, G., Kaveri, S. V., et al. (2009). Auto-immunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie. *La Revue de Médecine Interne, 30*(12), 1-8.
88. Salou, M., Elong Ngoso, A., Garcia, A., et al. (2013). Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Revue de Médecine Interne, 8*(34), 479486.
89. Segondy, M. (2017). Atteintes du système nerveux central d'origine virale. *Pôle BiologiePathologie, Département de Bactériologie et Virologie, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier - Hôpital Saint-Eloi*.
- DOI: 10.1016/S1773-035X(17)30322-2.
90. Segondy, M. (2020). *Neuroanatomie et neurologie*. Paris: Éditions Médicales.
91. Samson, M., Lakomy, D., Audia, S., et al. (2011). Les lymphocytes Th17 : différenciation, phénotype fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine. *La Revue de Médecine Interne, 32*(5), 292-301.
92. Schoindre, Y., Terrier, B., Kahn, J. E., et al. (2012). Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. *La Revue de Médecine Interne, 33*(2), 80-86.
93. Simpson, J., Rezaie, P., Newcombe, J., et al. (2000). Expression of the beta-chemokine receptors CCR2, CCR3 and CCR5 in multiple sclerosis central nervous system tissue.
94. *Journal of Neuroimmunology, 108*(1-2), 192-200.
95. Sidhom, Y., Maillart, E., Montcel, S. T., Kacem, I., Lubetzki, C., Gouider, R., & Papeix, C. (2017). Fast multiple sclerosis progression in North Africans: both genetics and environment matter. *Neurology, 88*(13), 1218-1225.

96. Sospedra, M., & Martin, R. (2005). Immunology of multiple sclerosis. *Review of Immunology, 23*, 683-747.
97. Srivastava, R., Aslam, M., Kalluri, S. R., et al. (2012). Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine, 367*(2), 115-123.
98. Sellal, F., & Boughrara, W. (2025). La sclérose en plaques en Algérie : mise à jour 2025. In *Actes du 10ème Congrès de la Société Algérienne de Neurologie*.
99. Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., et al. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology, 17*(2), 162-173.
100. Tuan, G. (2024). La place des affaires médicales dans la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques.
101. Tzartos, J. S., Friese, M. A., Craner, M. J., et al. (2008). Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *The American Journal of Pathology, 172*.
102. Vens-Wagner, G., Le, A. P., & Driss, T. (2010). Brain imaging: towards a more detailed knowledge of the central nervous system. *Biologie Aujourd'hui, 204*(4), 321-331. <https://doi.org/10.1051/jbio/2010027>.
103. Wargny, A. (2024). SEP et remyélinisation : l'espoir d'une "réparation des tissus plus efficace". *Semaine de sensibilisation à la SEP*.
104. Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., van der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N., & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal, 26*(14), 1816–1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>

- 105.Yacoubi, M. T., & Djidjik, R. (2024). Multiple Sclerosis in Algeria: An Updated Epidemiological Profile (2020–2024). **Neuroepidemiology*, 58*(Suppl 1), 1–12. <https://doi.org/10.1159/000538782>

Annexes

ANNEXE 1

Centre hospitalo-universitaire Dr Benbadis de Constantine



Rue Benseghir Abdelouahab Constantine, Algérie

Bien avant qu'il soit nommé "Centre hospitalier universitaire de Constantine CHUC, par le Décret n886.298 du 16 décembre 1986 l'hôpital de Constantine avait la fonction de collège, Puis de couvent pour les sœurs chrétiennes constitué uniquement par les bâtiments centraux

Par la suite il fut transformé en un hôpital civil subissant une succession de nomination au fur Et à mesure de l'augmentation de sa capacité d'accueil *Avant 1948 : Hôpital militaire de Constantine.

*En 1948 : création d'un hôpital civil de Constantine (H.C.C).

*1960 : Création du centre hospitalier régional de Constantine (C.H.R.C)

*1981 : Création du secteur sanitaire Universitaire Dr BENBADIS

*de 1986 à ce jour : L'hôpital de Constantine fût nommé Centre hospitalo-universitaire DR, BENBADIS de Constantine (C.H.U.C) par décret No86.298 du 16 Décembre 1986

ANNEXE 2. Questionnaire DE SEP

Date (mois/jour/année):

Nom de l'investigateur :

I.Données sociodémographiques					
Age					
Sexe					
Date et lieu					
Origine géographique	urbain		Rural		
Taille					
Poids					
Le niveau socioculturel	Sans niveau	primaire	Collège	Lycée	Univ
Profession des Parents	Mère		Père		
Consanguinité	oui		Non		
Niveau socio- économique	Bas		Moyen		Elevé
Race					
Origine ethnique					
Nombre de personnes de la même famille avec SEP					
Maladies					
Maladies auto-immunes et autres					
Facteurs de risque environnementaux					
Taux de vitamine D					
Exposition au soleil					
la latitude					
Prise de la vitamine D au cours du traitement	état amélioré		état non	amélioré	

Obésité (chez l'enfant et l'adolescent)	Age du début :		
Le tabagisme	Fumeurs	Anciens fumeurs	Non-Fumeurs
Les parents et ses frères (son entourage)			
Le tabagisme et SPPP			

Exposition à des polluants ou produits chimiques		
Facteurs de risque infectieux		
Virus d'Epstein-Barr		
Les herpès virus humains de type 6A		
Les Vaccins		
Le vaccin contre l'hépatite B	Oui	Non
Autres		
Phénotype de la sclérose en plaques		
Primary progressive Multiple Sclerosis (PPMS)		
Sclérose en plaques progressive primaire (SPPP)		
Secondary progressive Multiple Sclerosis (SPMS)		
Sclérose en plaques Progressif secondaire (SPPS)		

Relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) Sclérose en plaques Récurrente-rémittente (SPRR)		
Clinically isolated syndrome (CIS) Syndrome cliniquement isolé		
Les comorbidités		
Troubles psychiatriques	Oui	Non
Diabète	Oui	Non

ANNEXE 3.

Formulaire de consentement libre et éclairé de participation à un projet de recherche

Patient :

Je soussigné(e)

Mr/Mme.....(patient(e)/parent/tuteur)

consente clairement de participer à l'étude, après avoir compris toutes les étapes, et je m'engage à :

- Fournir les informations demandées,
- Fournir l'échantillon du sang qui sera prélevé par un professionnel.

Participation volontaire : je comprends que la participation à l'étude est volontaire et que je suis libre de me retirer en tout temps, de refuser de répondre à toute question à laquelle je ne veux pas répondre.

Confidentialité des données : toutes les données sont anonymes et confidentielles.

Acceptation : je déclare accepter de mon plein gré de participer à cette recherche et je n'ai subi aucune contrainte pour donner mon consentement.

Signature et cachet du médecin traitant(e) :

Date :

.....

ANNEXE 4.

Méthode d'extraction de L'ADN génomique à partir du sang humain et PCR

1. Étapes de l'extraction et la purification de l'ADN

1.1 Préparation des leucocytes

- Verser 7 à 10 ml de sang total dans un tube Falcon de 50 ml.
 - Compléter le volume jusqu'à 45 ml avec du tampon TE 20 :5.
 - Laisser reposer le mélange 10 minutes dans la glace.
 - Centrifuger pendant 15 minutes à 3900 g (3900 rpm).
 - Éliminer délicatement le surnageant, en conservant le culot leucocytaire au fond du tube.
 - Ajouter à ce culot 25 à 30 ml de TE 20:5, agiter pour le remettre en suspension.
 - Laisser reposer à nouveau 10 minutes dans la glace.
 - Centrifuger dans les mêmes conditions qu'auparavant (15 min à 3900 rpm).
 - Jeter le surnageant et récupérer le culot de leucocytes.
- Si l'extraction d'ADN n'est pas réalisée immédiatement, conserver les leucocytes dans un tube Nunc de 15 ml contenant du tampon TE 10:1, à – 20°C dans un congélateur.

1.2 Extraction de l'ADN

- Décongeler les leucocytes conservés.
- Centrifuger pendant 15 minutes à 3900 rpm.
- Dilacérer soigneusement le culot de leucocytes afin de bien le dissocier, puis transférer dans un tube Falcon conique de 15 ml.
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse : (NaCl 400 mM, EDTA 2 mM, Tris 10 mM, pH 8.2)
- Ajouter 200 µL de SDS à 10 % (préparé avec 100 g de SDS dans 1000 ml d'eau distillée).
- Ajouter 100 µL de protéinase K (PK) à une concentration de 1 mg/ml.
- Placer le tube dans une étuve à 37 °C, sur une roue rotative, et laisser incuber toute la nuit.
- Le lendemain, refroidir le tube dans la glace.
- Ajouter 1 ml de NaCl 4 M, puis agiter vigoureusement à la main.

- Laisser reposer 5 minutes dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 minutes à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml.
- Ajouter 2 volumes d'éthanol absolu (100 %) préalablement refroidi, puis agiter doucement en tournant le tube plusieurs fois.
- Observer la formation de la pelote d'ADN ("méduse") visible à l'œil nu.
(Si elle ne se forme pas immédiatement, laisser 30 minutes à -20 °C).
- Récupérer la pelote d'ADN à l'aide d'une pipette Pasteur, puis la rincer 2 fois dans de l'éthanol à 70 %, dans un tube Nunc (ou Eppendorf) stérile.

1.3 Solubilisation de l'ADN

L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300 et 1000 uL de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée. Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante Jusqu'à dissolution complète (de 1 jusqu'à 3 jours).

Pour la réextraction de l'ADN, dans le cas où il est contaminé (par des protéines ou par un ARN), ajouter à la solution d'ADN, 200 ul SDS et 200 ul PK, agiter et laisser dans la roue à une température de 37°C pendant 7 jours, puis déterminer la DO de cette ADN).

Tableau 2. Matériel et réactifs nécessaires à la solubilisation de l'ADN

Matériel	Réactif
<ul style="list-style-type: none"> - Tube flacon 50ml - Glace - Centrifugeuse. - Tube comique de 15 ml - Row rotative à 37 - Tube Eppendorf stérile 	<ul style="list-style-type: none"> - TE 20 :5 - TE 10 :1 - Tampon de lyse - SDS à 10% - NaCl 4M

ANNEXE 5

1. Mélange réactionnel de la PCR

- 4,0 μ L de master mix 5 \times
- 0,5 μ L d'amorce forward (10 μ M)
- 0,5 μ L d'amorce reverse (10 μ M)
- 1,0 μ L d'ADN génomique (20–50 ng)
- 14 μ L d'eau sans nucléase
- **Mélange final** : Mélangez délicatement le contenu du tube sans créer de bulles.
- **Centrifugation** : Centrifugez brièvement pour rassembler le contenu au fond du tube. Dépôt : 10 microlitres

OU

Tableau 3. Préparation du mélange réactionnel PCR (version simplifiée)

Master Mix 5X	4ul
Amorces F	1ul
Amorces R	1ul
ADN	2ul
Eau	12ul
V Final	20ul

2. ADN : 20 ou 50 ng ?

- **20 ng** : Convient si l'ADN est de haute qualité* et que la région cible est facilement amplifiable.
- **50 ng** : Préférable si l'ADN est partiellement dégradé ou si la région cible présente des structures secondaires ou une complexité élevée.

* **Qualité de l'ADN** : rapport A260/A280 entre 1,8 et 2,0, indiquant une pureté adéquate.

3. Calcul des volumes pour les dilutions

Exemple 1 : $C_2 = 20$ ng

Volume total = **100 µl**

$$C_1 V_1 = C_2 V_2 \quad \text{Donc} \quad V_1 = \frac{C_2 V_2}{C_1}$$

$$C_1$$

C_1 = concentration trouvée par le nanodrop

$$C_2 = 20 \text{ ng}$$

$$V_2 = 100 \text{ µl}$$

La concentration donnée par le nanodrop S4 = 487,5ng/ µl

$$\begin{array}{r} 487,5 \\ \hline 100 \text{ µl} \quad 20 \text{ ng/ µl} \\ \hline x=? \end{array}$$

$$x = \mathbf{4,10 \text{ µl}} \text{ dans } 20 \text{ ng/ µl}$$

Le volume du TE 0.1 x à ajouter :

$$100 - 4.10 = \mathbf{95.90 \text{ µl}}$$

Donc : **4.10 µl ADN + 95.90 TE 0.1 x = 100 µl**

- Etiqueter de nouveaux tubes
- Sous hotte : Faire les dilutions de tous les échantillons. Les conserver à 4°C.
- Congeler les échantillons d'ADN originaux

4. Amorces

- Les concevoir de manière à ce que leurs Tm soient proches, idéalement dans une plage de 2 à 3 °C, pour assurer une hybridation efficace lors de la PCR
- La température d'hybridation (Ta) utilisée dans la PCR est généralement 5 °C inférieure à la Tm la plus basse des deux amorces.

5. Rôles des composants du mix

- **MgCl₂**

- Cofacteur de l'ADN polymérase : Le Mg²⁺ est indispensable à l'activité de l'ADN polymérase, notamment la Taq polymérase, en facilitant l'incorporation des dNTPs dans la chaîne d'ADN en formation.

- Stabilisation de l'ADN et des amorces : Les ions Mg^{2+} se lient aux groupes phosphate négatifs de l'ADN, réduisant la répulsion électrostatique entre les brins et favorisant l'hybridation spécifique des amorces au modèle d'ADN.
- Optimisation de la température de fusion (T_m) : Le Mg^{2+} influence la T_m des amorces, affectant ainsi leur capacité à se lier spécifiquement à la séquence cible.

- **Tampon (5 x Reaction Buffer B)**

Tris-HCl maintient un pH stable : tampon qui maintient un pH stable dans la réaction PCR. Un pH constant est crucial pour l'activité optimale de l'ADN polymérase, l'hybridation des amorces et la stabilité des dNTPs. Le Tris-HCl est particulièrement efficace dans la plage de pH neutre, avec une valeur de pK_a d'environ 8,1, ce qui le rend adapté aux conditions de la PCR. **$(NH_4)_2SO_4$ améliore la spécificité en réduisant les appariements non spécifiques**

Le sulfate d'ammonium ($(NH_4)_2SO_4$) est un sel qui influence la spécificité de l'amplification. Les ions ammonium (NH_4^+) ont un effet déstabilisant sur les liaisons hydrogène faibles entre les paires de bases appariées de manière incorrecte entre les amorces et l'ADN matrice. Cela réduit les appariements non spécifiques, améliorant ainsi la spécificité de la PCR.

Tween-20 facilite l'accès de l'enzyme et neutralise les inhibiteurs

Le Tween-20 est un détergent non ionique qui réduit les structures secondaires de l'ADN, facilitant l'accès de l'ADN polymérase à la matrice. Il aide également à neutraliser les inhibiteurs de la PCR, tels que les traces de détergents anioniques comme le SDS, en réduisant leur effet négatif sur l'enzyme

- **dNTP**
- **colorants (blue dye and yellow dye)**
- **composant de charge**

Reconstitution et dilutions des amorces **Reconstitution (avec le TE 1x) : à faire la veille**

- Ajouter le volume de TE à l'amorce (voir fiche technique pour chaque amorce).

Ne pas mélanger. Ne pas vortexer

- Mettre à 4°C pendant 2 heures
- Vortexer

Ceci est la solution stock -20°C de concentration 100 µM. Il faut impérativement la stocker à -20°C après dilutions

Reconstitution à l'eau pure stérile

- Ajouter le volume d'eau pure stérile (voir fiche technique pour chaque amorce).

Vortexer

Ceci est la solution stock -20°C de concentration 100 µM. Il faut impérativement la stocker à

- 20°C après dilutions

PCR dépôt, migration et révélation

- Mettre les tubes contenant le mix + ADN dans le thermocycler
- Déposer 10 µl dans chaque puits
- Déposer 3 µl de marqueur de taille (100 pb)
- Migration : gel d'agarose (1,8%), environ 80 min. à 100 volt dans du TBE 1x
- Révélation : BET **Gènes candidats**
- Gène *HLA-DRB115:01*

Cyclage

- **Activation de la polymérase** : 95°C pendant 2 minutes.
- **Cycles de PCR (30-35 cycles)** :
 1. **Dénaturation** : 95°C pendant 30 secondes.
 2. **Hybridation** : 55-60°C pendant 30 secondes. La température d'hybridation peut être ajustée en fonction de la température de fusion des amores (Tm). Pour ces amores, 58°C est un bon point de départ.
 3. **Élongation** : 72°C pendant 30-60 secondes, en fonction de la taille du produit amplifié. Par exemple, pour un produit de 500 bp, 30 secondes suffisent, mais si le produit est plus grand (1 kb), prolongez l'élongation à 1 minute.
 4. **Élongation finale** : 72°C pendant 5-10 minutes, pour permettre l'extension complète du produit PCR.

- Conservation des tubes

Après la fin de la PCR, vous pouvez conserver les tubes à **4°C** si vous allez analyser immédiatement les produits ou à **-20°C** pour une conservation à long terme.

Tableau 4. Paramètres thermiques et temporels des cycles de PCR

Operation	Temp	Time	Cycles
Initial denaturation	95°C	3-5 min	1
Denaturation	95°C	20-40 s	25-30
Annealing	54-66°C	30-60 s	
Elongation	72°C	40 s – 4 min	
Final Elongation	72°C	5-10min	

Calculs pour profil thermique

Pour calculer la température de fusion (Tm) des amorces, nous pouvons utiliser la formule suivante, qui est une approximation pour des amorces de taille moyenne :

$$Tm=2(A+T) + 4(G+C)$$

Cependant, pour plus de précision, vous pouvez également utiliser des outils comme **Primer3** ou **OligoCalc** pour calculer la Tm en fonction de la concentration des amorces et d'autres paramètres.

Calculs

F : **tcctgtggcagcctaagag**

9 bp: **TCCTGTGGCAGCCTAAGAG**

Tm = 59.12°C

8 AT Pairs, 11 GC Pairs,

42.1% AT No redundant bases.

Potential Primer Dimer with quality = 100.0 and overlap = 19

R : CCGCGCCTGCTCCAGGAT

18 bp: CCGCGCCTGCTCCAGGAT

Tm = 69.37°C

5 AT Pairs, 13 GC Pairs,

27.8% AT No redundant bases.

Potential Primer Dimer with quality = 100.0 and overlap = 9

La température de fusion (Tm) approximative des deux amores est de **60°C** chacune.

Cette température est calculée en utilisant l'approche simplifiée pour des amores de taille moyenne.

Pour des résultats plus précis, surtout si vous avez des conditions spécifiques (concentration des amores, tampon PCR, etc.), il est conseillé d'utiliser un logiciel comme **Primer3** ou **Oligo Calc** pour un calcul plus exact.

La température d'hybridation optimale (**Th**) pour une PCR peut être estimée à partir de la température de fusion (**Tm**) des amores, généralement en abaissant la Tm de 3-5°C pour compenser les conditions de la réaction PCR (concentration de sel, etc.).

Une règle simple est d'utiliser la température d'hybridation **Th = Tm - 3°C**. Si vous préférez une estimation plus précise, il existe aussi des logiciels comme **Primer3** qui prennent en compte d'autres facteurs, mais pour le moment, nous allons appliquer cette méthode.

Puisque les **Tm** des deux amores sont **60°C**, la température d'hybridation recommandée serait : $Th=Tm-3=57°C$

Cela signifie que la température d'hybridation optimale pour ces amores serait de **57°C**.

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : Bourbia Ikbal Nour Errahmenne Bouhdjila Ayoub
<i>Sclérose en plaque et facteurs de risque</i>	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en GENETIQUE	
Résumé	
<p>La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique affectant le système nerveux central, caractérisée par une démyélinisation progressive. Dans cette pathologie, le système immunitaire de l'individu reconnaît à tort la gaine de myéline, qui entoure et protège les neurones, comme un corps étranger. Cette réaction auto-immune déclenche une réponse inflammatoire conduisant, à long terme, à la dégénérescence neuronale.</p>	
<p>Cette étude porte sur 175 patients atteints de SEP (49 hommes et 126 femmes) originaires de différentes régions de l'Est algérien, tous diagnostiqués et suivis au sein des centres hospitalo-universitaires (CHU) de Constantine et de Batna.</p>	
<p>Les résultats montrent une prédominance féminine (72 %), avec une atteinte majoritaire chez les 20– 30 ans. La forme rémittente-récurrente est la plus fréquente (63 %). L'analyse met en évidence le rôle des facteurs génétiques (consanguinité, antécédents familiaux) associés à des facteurs environnementaux (déficit en vitamine D, faible exposition solaire, tabagisme). Une PCR ciblant le gène HLADRB1*15:01 a été réalisée chez 12 patients. Cette étude souligne l'importance d'une approche multidisciplinaire pour comprendre et mieux gérer cette pathologie dont la morbidité est lourde et parfois invalidante.</p>	
Mots-clés : sclérose en plaque (SEP), facteurs de risque, PCR, gène HLADRB1*15:01	
Laboratoire de recherche : laboratoire de BMC (UFM Constantine 1)	
Jury d'évaluation : Président : Gharzouli Razika (MCA- U Constantine 1 Frères Mentouri). Encadrant : Benhizia Hayet (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri). Co-Encadrant : Benhamada Samia (MA- CHU Constantine). Examinateur(s) : Bensouilah F.Zohra (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).	

