الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الدكتور يحي فارس بالمدية

كلية العلوم



Département des Sciences de la Nature et de la Vie
Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Mémoire de fin d'étude présenté en vue d'obtenir le diplôme de Master
par:

– BABA–ALI Wafia **– BEN MAHDJOUB Rofaida**

l'intérêt de l'exploration immunologique dans le diagnostic de la sclérose en plaques chez les patients suivis au service neurologie de l'hôpital Franz fanon CHU de Blida.

Les membres du jury:

BEN MAHDJOUB. M	**Pr**	**Promoteur**
ZEGHLOUL. N	**MAA**	**Examinateur**
CHAMI. B	**MAA**	**Examinatrice**
NASRI. R	**MAA**	**Co-promoteur**



Nous voulons passer un grand remerciement à....

Remerciements

Allah

le tout puissant de nous avoir donné la patience et la force

d'accomplir ce travail.

Notre encadreur Pr. BEN MAHDJOUB Mustapha

Pour l'orientation, la confiance, la patience, la disponibilité et surtout les judicieux conseils qu'ont constitué un apport considérable sans le quel ce mémoire scientifique n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Notre co-encadreur Dr. NASRI riad

Pour sa patience, ses remarque et son aide dans la réalisation de ce manuscrit et durant toute les années de notre parcours universitaire.

A et toute l'équipe de service neurologie de CHU Blida

Pour nous guider d'avoir assuré la partie pratique.

Mm. BEN MAHDJOUB Khadidja

Vous avez été parmi les premiers à nous guider et à nous accompagner dans la réalisation de ce travail.

Mm. BEN MAHDJOUB Nour elhouda et BABA-ALI Abir

pour votre aide

Nos enseignants dans nos parcours universitaire.

إهداء

باسم الله الرحمان الرحيم و الصلاة و السلام على أشرف المرسلينْ، أما بعد:

سنوات دراسة عديدة مرت بلمح البصر، توجت هذه السنة بالتّخرج الذي يُعد مفخرة لي و لأهلي ولجميع من كان له دور ولو بسيط في مساري الدراسي.

أهدي هذا المجهود للغالية على قلبي، صديقة روحي و أمينة سري، إلَى التي جُعِلت الجنّة تحت قدمها، إلَى أمي الحبيبة التي ساندتني طيلة مشواري الدراسي، سهرت لسهري و تعبت لراحتي و تأملت لنجاحي وكان اليوم الموعود.

أهدي أيضا إلَى سندي و عّزي، إلَى أبي الغالي الذي كرّس حياته من أجل راحتي و تلبية حاجياتي، الذي شاب شعره و تشققت يداه من أجل أن أرقى أنا في سلم العلم و المعرفة.

إلَى صاحب القلب الصافي، إلى من معه تحلو كل الأوقات وبقربه اشعر بالأمان، إلَى من أتمنى له أجمل ما في الحياة " أخي الحنون أحمد"

إلَى رمز الحنان والعطاء، إلَى من كانت سندا لي في خوض هذا العمل، إلَى من حفزتني للتقدم والمثابرة، أختي الغالية "نور الهدى"

إلَى مصدر سعادتي وبلسم روحي ومخزن ذكرياتي، إلَى صاحبة القلب الطاهر وابتسامة البريئة، "أختي عفاف".

ن

الى صديقة طفولتي و توأم روحي و رفيقة دربي

الى صاحبة القلب الطيب و النوايا الصادقة

الى الوجه المفعم بالبراءة وبمحبتها ازهرت ايامي

و تفتحت براعم الغد لي الى معنى الاخوة

الحقيق.. الى اختي التي لم تلدها امي "وفاء"

ادامك الله لي.

إلَى" عمي الغالي مصطفى" الذي كان بمثابة أبي الثاني، تعجز الكلمات في وصف فضلك ،كل الشكر والتقدير لك.

إلَى من ارتشفت معهم كاس المحبة والأخوة وكان لي معهم أغلى الذكريات وأجمل اللحظات، كل منهم ساهم بطريقته في تقديم الدعم لي أبناء عمي عبد الرحمان و خديجة و ياسر و عبد الباري وهبة الرحمان و أبنائي خالاتي فاطمة الزهراء و رياض.....

إلَى جميع أفراد عائلتي، جدي و جدتي و جميع أصدقائي و صديقاتي وأحبتي. إلَى جميع أساتذتي الذين

كان لهم الفضل في كل حرف أستطيع قراءته اليوم.....شكرا على ثقتكم وصبركم.....

شكرا على وجودكم.

رفيدة بن محجوب

Dédicace

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

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



A mes très chères sœurs : Abir et Lamis sans oubliant mon frère Youcef , je leurs souhaite tout le bonheur du monde.

A ma grande famille surtout mes grande mères, mes grands pères.



A mes amies avec qui j'ai partagé les meilleurs moments dans nos parcours Universitaire.

A mon binôme Rofaida qui partage avec moi des moments inoubliables pendant nos parcours d'étude et notre amitié.

Je dédie ce travaille a mon encadreur monsieur Ben Mahdjoub Mustapha et a mes enseignants et a tous qui m'ont aidé à tracer le chemin de réussite.



Baba-Ali Wafa



Résumé



Résumé :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique invalidante du système nerveux central. Elle se caractérise par une atteinte inflammatoire du SNC dont la conséquence est la destruction des gaines de myéline des axones, formant des plaques de sclérose disséminées dans le cerveau et la moelle épinière. Notre étude rétrospective, réalisé au niveau du service de neurologie, porte sur 80 patients (60 femmes et 20 hommes) atteints de SEP venant de différentes régions du centre Algérien, diagnostiqués et traités au niveau de l'hôpital Frantz Fanon CHU Blida.

Les bilans sanguins étaient normaux ; bilan radiologique (IRM cérébrale et/ou médullaire) en faveur des lésions de démyélinisations d'âge différents ; le dosage des IgG dans les sérums et de LCR, pour mesurer l'index IgG était positif objectivant l'atteinte inflammatoire. La SEP est une maladie de diagnostic difficile, outre les signes neurologiques, le diagnostic se base sur les critères radiologiques et l'étude immunologique du liquide cérébrospinal et aussi en éliminant les autres diagnostics différentiels de la SEP tels que lupus érythémateux disséminé, le Neuro-Behçet, Sarcoïdose, maladie de GougerotSjögren…

À l'heure actuelle il n'y a pas de médicaments curatifs pour cette pathologie, les traitements disponibles sont pour soulager les symptômes, par diminuer le nombre des poussés.

Mots clés : sclérose en plaque, IRM, l'index Ig

ملخص

التصلب المتعدد هو مرض التهابي مزمن يصيب الجهاز العصبي المركزي بالشلل. يتميز بالتلف الالتهابي للجهاز العصبي المركزي ، ونتيجة لذلك هو تدمير أغلفة المايلين في المحاور ، وتشكيل لويحات من التصلب المنتشر في الدماغ والحبل الشوكي. دراستنا بأثر رجعي ، التي أجريت على مستوى قسم الأعصاب ، تخص 80 مريضًا (60 امرأة و 20 رجلاً) مصابين بمرض التصلب العصبي المتعدد من مناطق مختلفة من المركز الجزائري ، تم تشخيصهم وعلاجهم في مستشفى فرانتس فانون CHU بليدة.

كانت فحوصات الدم طبيعية. التقييم الإشعاعي (تصوير الدماغ و / أو الحبل الشوكي بالرنين المغناطيسي) لصالح آفات إزالة الميالين من مختلف الأعمار ؛ كان تحديد IgG في المصل و السائل النخاعي ، لقياس مؤشر IgG إيجابيًا ، مما يدل على التورط الالتهابي. مرض التصلب العصبي المتعدد هو مرض تشخيصي صعب ، إلى جانب العلامات العصبية ، يعتمد التشخيص على المعايير الإشعاعية والدراسة المناعية للسائل النخاعي وأيضًا عن طريق استبعاد التشخيصات التفاضلية الأخرى لمرض التصلب العصبي المتعدد مثل الذئبة الحمامية الجهازية ، والعصبية بهجت ، والساركويد ، مرض GougerotSjögren ...

في الوقت الحالي لا توجد أدوية علاجية لهذا المرض ، والعلاجات المتاحة لتخفيف الأعراض ، عن طريق تقليل عدد الانتكاسات.

الكلمات المفتاحية: التصلب المتعدد ، التصوير بالرنين المغناطيسي ، مؤشر

Abstract

Multiple sclerosis is a crippling chronic inflammatory disease of the central nervous system. It is characterized by inflammatory damage to the CNS, the consequence of which is the destruction of the myelin sheaths of the axons, forming plaques of sclerosis disseminated in the brain and the spinal cord. Our retrospective study, carried out at the level of the neurology department, concerns 80 patients (60 women and 20 men) with MS from different regions of the Algerian center, diagnosed and treated at the Frantz Fanon CHU Blida hospital.

The blood tests were normal; radiological assessment (brain and / or spinal cord MRI) in favor of demyelination lesions of different ages; the determination of IgG in the sera and of CSF, to measure the IgG index was positive, demonstrating the inflammatory involvement. MS is a difficult diagnostic disease, besides the neurological signs, the diagnosis is based on the radiological criteria and the immunological study of the cerebrospinal fluid and also by ruling out other differential diagnoses of MS such as systemic lupus erythematosus, the Neuro- Behçet, Sarcoidosis, GougerotSjögren's disease ...

At present there are no curative drugs for this pathology, the treatments available are to relieve the symptoms, by reducing the number of relapses.

Keywords: multiple sclerosis, MRI, Ig inde

Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Liste des figures et des tableaux

Liste des abréviations

Introduction..... 02

Chapitre I : Partie bibliographique……..05

I.Partie I……...06

I.1.Immunité……06

I.2. Tolérance immunitaire …….06

I.3. Hypothèses de l'apparition des maladies auto-immunes…….....10

I.4. Maladies auto-immunes……10

I.5. Classification des maladies auto-immunes (systémiques et spécifique d'organe)……..12

I.5.1. Maladies auto-immunes systémiques (non spécifique d'organe)……...12

I.5.2. Maladies auto-immunes spécifiques d‘organe……...13

I.6. les maladies neuromusculaires …….13

I.6. 1Maladies neurologiques du système nerveux périphérique……....13

I .6.2 L’atteinte du système nerveux centrale : la sclérose en plaques……18

I.Partie II : la sclérose en plaque……18

I.II.1 Introduction et définition de la sclérose en plaques……...…18

I.II.2 Anatomie de systèmes nerveux …….18

I.II.2.1- Structure et fonction d'un neurone……..…19

I.II.2.2- Rôle de la myéline …….19

I.II.3 Historique……...20

I.II.4 Épidémiologie ……20

I.II.5 Étiologies……23

I.II.5.1 Facteurs génétiques…….23

I.II.5.2Facteurs épigénétiques ou Facteurs environnementaux……...…24

I.II.6 Physiopathologie : dysfonctionnement de l'immunité cellulaire ……..28

I.II.6.1 Les lymphocytes T, acteurs majeurs de la maladie ……...29

I.II.6.2 Les lymphocytes B et anticorps……...33

I.II.6.3. Les lymphocytes T régulateurs……...35

I.II.7 Mécanismes immunitaires innée dans le sep…….36

I.II.8 Les aspects cliniques de la sclérose en plaques…….38

I.II.9 Diagnostic de la sclérose en plaques …….41

I.II.10 Imagerie……43

I.II.11 Les formes cliniques évolutives de la sclérose en plaques……...46

I.II.12 Sclérose en plaques et grossesse. ……....48

I.II.13 Traitements……...…50

Chapitre II : Matériel et Méthode ……..….52

Chapitre III : Résultat…….….54

III.1. Age du patient au moment de la prise en charge ……...55

III.2. Age de début de la maladie……56

III.3. Caractéristiques clinique de notre échantillon ……..…….56

III. 4. Sémiologie ou bien les différents tableaux cliniques.....…...57

III.5. Diagnostic positif de notre échantillon……...…58

III.5.1-Paramètre biologique……...58

III.5.1.1-Répartition de 80 patients selon le bilan biologique standard ……..58

III.5.1.2-Répartition de 80 patients selon ponction lombaire .....…...58

III.5.1.3-Répartition de 80 patients selon le bilan immunologique ……...59

III.5.2 Paramètre radiologique ……59

III.5.2.1-Répartition de 80 patients selon l'IRM ……59

III.5.3-Répartition de 80 patients selon les formes cliniques ……60

III.6. Répartition de 80 patients selon le traitement ……...60

III.7-Répartition de 80 patients selon l'évolution ……..61

Chapitre IV: discussion ……..62

IV.1 Donnée épidémiologique ……..63

IV.2. Données cliniques ……63

IV. 3. Biologique et immunologique ……..64

IV. 4. Donnée radiologique (IRM)……..65

IV. 5.Les formes cliniques……...65

IV. 6. Traitement ……65

Conclusion ……..67

Référence bibliographique

Liste des figures : page

Figure 01: Mécanismes de tolérance immunologique aux auto antigènes……..07
Figure 02: Pathogenèse de l'auto immunité.....09
Figure 03 : Manifestations cutanées spécifiques dans dermatomyosite……...14
Figure 04 : Structure d'un neurone avec gaine de myéline……..19
Figure 05: schéma de la structure des neurones……...20
Figure06 : Prévalence de la Sclérose en plaques dans le monde…….22
Figure 07: Physiopathologie de la sclérose en plaques……28
Figure 08: Différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes T helper…….30
Figure09 :L'évolution du concept de mimétisme moléculaire et l'activation du autoréactif……..33
Figure 10:Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la sclérose en plaques……34
Figure 11: Rôle des lymphocytes T régulateurs dans l'EAE……...35
Figure12 *:* Diagramme schématique illustrant les étapes pathogéniques et les facteurs contributifs qui conduisent à des lésions tissulaires dans la SEP…….37
Figure13 : La recherche des bandes oligloclonales dans LCR comparativement au sérum…42
Figure14 : IRM cérébrale enséquence T1 avec injection de gadolinium : lésions péri ventriculaires…….44
Figure15 : IRM cérébrale en séquence T2hypersignaux à prédominance périventriculaire…45
Figure16 : Exemple d'IRM médullaire en séquence T2. Multiples hypersignaux le long de la moelle spinale cervicothoracique (flèches)……..46
Figure 17: Les différents modes évolutifs de la Sclérose en Plaques d'après Lublin …….48
Figure18 : Diagramme représentant le taux annualisé de poussées au cours du temps……...49
Figure19 : Influence de l'allaitement sur le taux annualisé de poussées…….50
Figure 20 : Répartition selon le sexe……55
Figure 21 : Répartition selon les tranches d'âge……55
Figure22 : Répartition selon l'âge de début……..56
Figure 23 : Répartition selon les signes inauguraux……57
Figure 24:Répartition selon les cas clinique……57
Figure 25 : Répartition selon le bilan biologique dans le sang……58

Figure 26 : Répartition selon la ponction lombaire…….58
Figure 27 : Répartition selon le bilan immunologique dans le liquide cérébrospinal…….59
Figure 28 : Répartition selon l'IRM……59
Figure 29 : Répartition selon la forme clinique de la SEP……..60
Figure30 : Répartition selon le traitement……...60
Figure 31 : Répartition selon l'évolution……..61

Liste des tableaux: Page

Tableau I : Les différents acteurs dans le dysfonctionnement immunologique de la sclérose en plaques…….....37

Tableau 2: Les troubles urinaires peuvent être inauguraux dans 2 % à 34 % des cas survenant parfois de façon isolée……...41

Liste d'abréviation :

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène.

MAI : Maladies Auto-Immunes

HLA : Human Leucocyte Antigen

LES : Lupus érythémateux Systémique.

ScS : Sclérodermie Systémique

AAN : Auto-anticorps Anti-Nucléaire

MI : Myopathies Inflammatoires

CPK : Créatine PhosphoKinase

MNAI : Myopathies Nécrosantes Auto-Immunes

OM : Myosites de chevauchement

ASS : Anti-Synthétases

ARS : Antiaminoacyl-tRNA Synthétase

PID : Proportionnel Intégral Dérivé

PM : Polymyosite

IBMs : Myosite à Inclusions Sporadique

PRNA : Polyradiculonévrite Aigue

SGB : Syndrome de Guillain-Barré

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphériques

SEP : Sclérose En Plaque

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

HLA : Human Leucocyte Antigen

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

TDM : Tomodensitométrie

SR : Sexe Ratio

HSV : Herpes Simplex Virus

HHV6 : Humane Herpes Virus 6

EBV : Epstein Barr Virus

MI : Mononucléose Infectieuse

UVB : Ultraviolets B

IFN γ : Interféron γ

VD : Vitamine D

BCG : Bacille Calmette et Guérin

HPV : Human Papilloma Virus

EAE : Encéphalite Auto-immune Expérimentale

CD4 : Cluster of Differentiation 4

TCR : T Cell Receptor

MBP : Myelinbasic Protein

DC : Cellule Dendritique

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns

PRR : Patterns Recognition Receptors

TLR : Toll-LikeReceptor

CMH : Complex Majeur D'histocompatibilité

NK : Natural Killer

TGFβ : Transforming Growth Factor β

TNF : *tumor necrosis factor.*

IFNγ : Interférons

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

PLP : Proteolopid Protein

MBP : Myelin Basic Protein

IgG : Immunoglobulines G

BCR : B Cell Receptor

NORB : Névrite Optique Rétrobulbaire

LCS : Liquide Cérébrospinal

BHE : Barrière Bémato Encéphalique

FLAIR : Fluidattenuated Inversion Recovery

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

H/F: Homme/ Femme.

TAP : Taux Annualisé de Poussées

IL : Interleukine

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

LTreg: Lymphocyte T régulateur

LTh : Lymphocyte T helpe

SEP-RR : Sclérose En Plaques Récurrente-Rémittente

SEP-SP : Sclérose En Plaques Secondairement Progressive

SEP-PP : Sclérose En Plaques Progressive Primaire

SPY: Syndrome pyramidal

SM: Syndrome Médullaire

SMP: Syndrome Médullaire postérieur

SCST: Syndrome cérébelleux statique

SCC: Syndrome cérébelleux cinétique



Introduction



Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est classée permi les maladie-auto-immune. ces dernières sont des pathologies en rapport avec une dérégulation du système immunitaire. Elles sont devisées en deux types: les maladies auto-immunes spécifiques et non spécifiques d'organe. Parmi les maladies spécifiques d'organe on a les maladie neuromusculaire qui sont des maladies d'origine génétique ou dues à un dysfonctionnement du système immunitaire.(1)

La sclérose en plaques est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) entraînant un handicap parfois sévère. Les symptômes de cette maladie sont très variables, et se traduisent généralement par des atteintes motrices, sensorielles, visuelles ou même cognitives Il existe plusieurs formes évolutives de la maladie(8) Elle touche de manière prédominante le sexe féminin d'âge moyen et les jeunes.(13)

les causes exactes de la SEP restent inconnues à ce jour. Cependant de nombreuses études épidémiologiques ont montré que la SEP est une maladie complexe à la fois des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux.(13)

Le Diagnostic de la SEP repose sur la clinique, l'observation des lésions de démyélinisations dans l'IRM et la recherche des immunoglobulines G dans LCR.

Objectifs de l'étude

L'objectif de notre travail était de déterminer dans un premier temps l'intérêt de l'exploration immunologique dans les pathologies inflammatoires d'origine immunitaire du système nerveux notamment la sclérose en plaques chez les patients suivis au niveau du service de neurologie de l'hôpital Franz Fanon CHU de Blida .Dans un deuxième temps rapporter les différents types de sclérose en plaques. Le choix de ce thème est d'enrichir le profil immunologique qui reste un domaine de recherche scientifique.



Partie Bibliographique



I. PartieI

I.1. Immunité

Le système immunitaire est très important pour la survie, car il nous protège des agents pathogènes infectieux présents dans l'environnement. Comme on pouvait s'y attendre, les déficiences immunitaires font des individus une proie facile aux infections. Mais le système immunitaire est lui-même capable de provoquer des lésions tissulaires et des maladies. Des exemples de troubles causés par des réponses immunitaires comprennent les allergies et les réactions contre les propres tissus et cellules d'un individu (auto-immunité)[(1)].

La définition classique de l'immunité est la protection contre les agents pathogènes infectieux, et la réponse immunitaire normale est mieux comprise dans ce contexte. Les mécanismes de défense contre les microbes se répartissent en deux grandes catégories. (Figure 01) [(1)]

I.2. Tolérance immunitaire

I.2.1. Définition

La tolérance immunitaire est le phénomène de non réponse à un antigène induit par l'exposition des lymphocytes à cet antigène. L'auto-tolérance fait référence au manque de réactivité aux propres antigènes d'un individu et sous-tend notre capacité à vivre en harmonie avec nos cellules et nos tissus. Parce que les récepteurs d'antigène des lymphocytes sont générés par recombinaison somatique de gènes de manière aléatoire, les lymphocytes avec des récepteurs capables de reconnaître les auto-antigènes sont générés en permanence, et ces cellules doivent être éliminées ou inactivées dès qu'elles reconnaissent les auto-antigènes, pour les empêcher de causer des dommages.[(1)]Les mécanismes d'auto-tolérance peuvent être largement classés en deux groupes :**(Figure 02)**

I.2.1.1. Tolérance centrale

Dans ce processus, les clones de lymphocytes T et B auto-réactifs immatures qui reconnaissent les auto-antigènes pendant leur maturation dans les organes lymphoïdes centraux (ou génératifs) (le thymus pour les cellules T et la moelle osseuse pour les cellules B) sont tués ou rendus inoffensifs.[(1)]

La tolérance centrale, cependant, est imparfaite. Tous les auto-antigènes ne peuvent pas être présents dans le thymus, et donc les cellules T portant des récepteurs pour de tels auto-antigènes s'échappent vers la périphérie. Il existe une similarité dans le système à cellules B[(1)]

I.2.1.2. Tolérance périphérique

Plusieurs mécanismes font taire les cellules T et B potentiellement auto-réactives dans les tissuspériphériques ; ceux-ci sont mieux définis pour les cellules T. Ces mécanismes sont les suivants :

- Anergie : Les lymphocytes qui reconnaissent les auto-antigènes peuvent ne plus répondre fonctionnellement.
- Suppression par les lymphocytes T régulateurs : Une population de cellules T appelée cellules T régulatrices a pour fonction de prévenir les réactions immunitaires contre les auto-antigènes.
- Délétion par apoptose : Les cellules T qui reconnaissent les auto-antigènes peuvent recevoir des signaux qui favorisent leur mort par apoptose. [(1)]

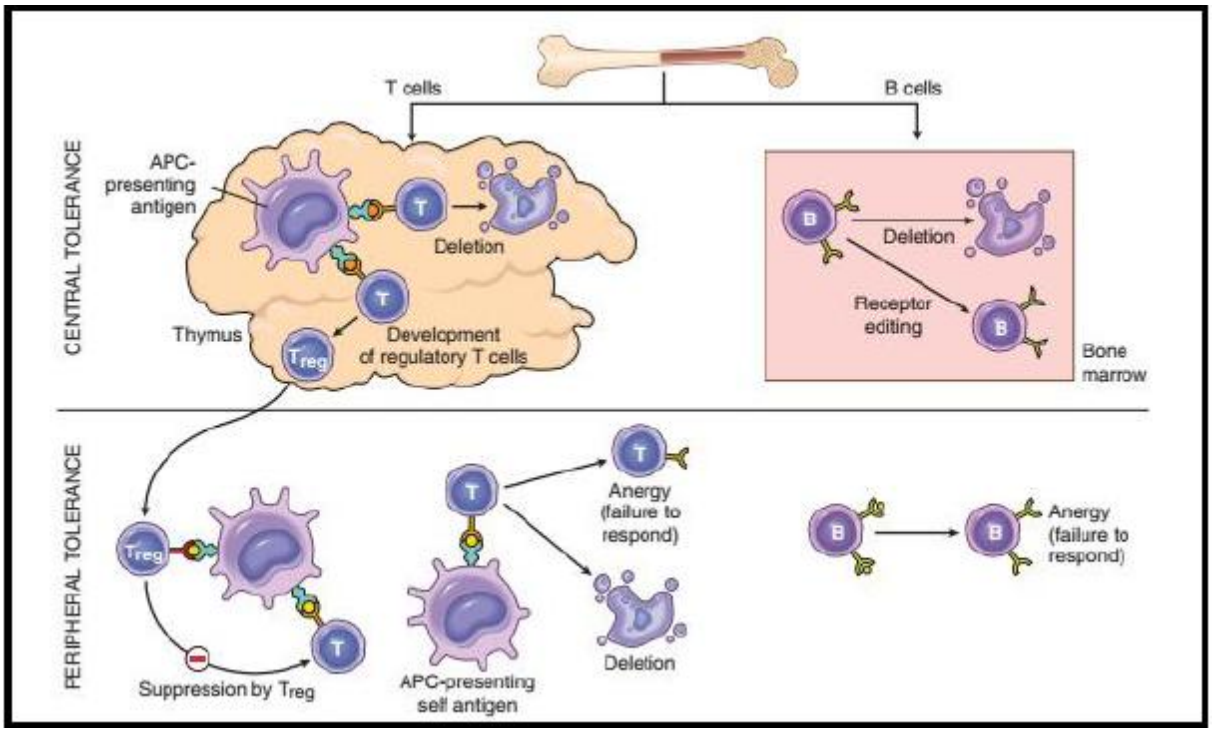


Figure 01:Mécanismes de tolérance immunologique aux auto-antigènes. ***(1)***

I.2.2. Rupture de la tolérance immunitaire

Le système immunitaire existe normalement dans un équilibre dans lequel l'activation des lymphocytes, qui est nécessaire pour la défense contre les agents pathogènes, est équilibrée par les mécanismes de tolérance, qui empêchent les réactions contre les auto-antigènes. La cause sous-jacente des maladies auto-immunes est l'échec de la tolérance, qui permet aux réponses de se développer contre les auto-antigènes. (1)

L'auto-immunité résulte d'une combinaison de l'hérédité de gènes de susceptibilité, qui peut contribuer à la dégradation de l'auto-tolérance, et de déclencheurs environnementaux, tels que les infections et les lésions tissulaires, qui favorisent l'activation des lymphocytes auto-réactifs. La génétique, ainsi que les interactions gène-environnement, sont complexes et difficiles à disséquer, à cause de quoi on ignore encore l'énigme de l'auto-immunité. (1)

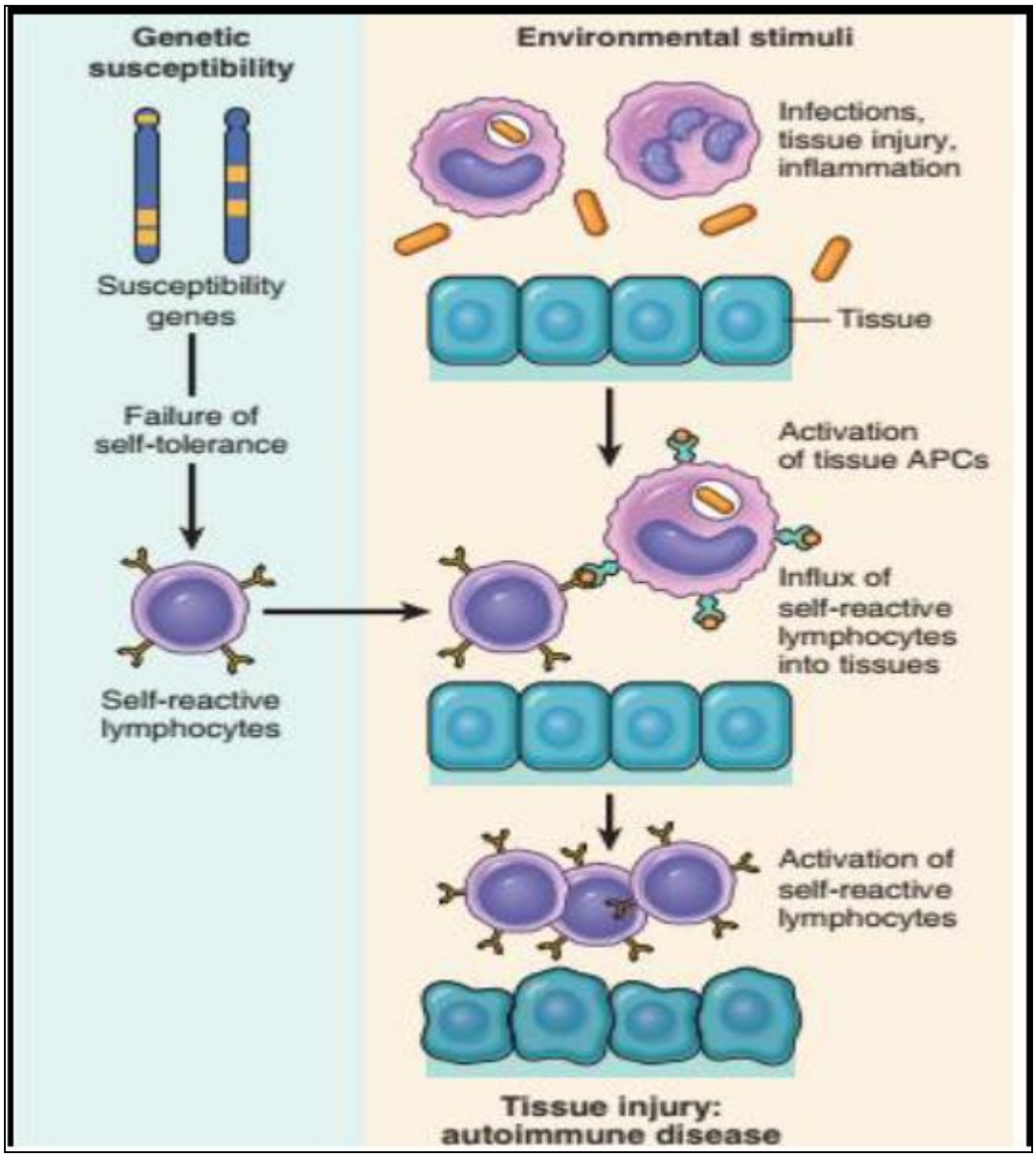


Figure 02 : Pathogenèse de l'auto-immunité. *(1)*

I.3. Hypothèses de l'apparition des maladies auto-immunes

On pense que les gènes de sensibilité et les déclencheurs environnementaux induisent un certainnombre de changements qui contribuent au développement de l'auto-immunité :

- Tolérance ou régulation défectueuse : La défaillance des mécanismes qui maintiennent L'auto-tolérance est fondamentale pour le développement des maladies auto-immunes. Cependant, malgré les progrès dans la compréhension des mécanismes de tolérance immunitaire et de régulation, on ne sait pas pourquoi ceux-ci peuvent devenir défectueux dans la majorité des maladies auto-immunes courantes.

- Affichage anormal des auto-antigènes : Les anomalies peuvent inclure une expression et une persistance accrues des auto-antigènes qui sont normalement éliminés, ou des changements structurels de ces antigènes résultant de modifications enzymatiques ou de stress ou de blessures cellulaires. Si ces changements conduisent à l'affichage d'épitopes antigéniques qui ne sont pas exprimés normalement, le système immunitaire ne peut pas être tolérant à ces épitopes, permettant ainsi aux réponses anti-soi de se développer.

- Inflammation ou réponse immunitaire innée initiale : Les microbes ou les lésions cellulairespeuvent provoquer des réactions inflammatoires locales ressemblant à des réponses immunitairesinnées, et celles-ci peuvent être des inducteurs critiques de la maladie auto-immune.

Bien qu'il s'agisse d'hypothèses attrayantes, lesquelles de ces anomalies jouent réellement un rôledans une maladie auto-immune spécifique chez l'homme reste largement une question de spéculation.(1)

I.4. Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes (MAI) sont la conséquence d'undysfonctionnement du systèmeimmunitaire entraînant une réponseimmunologique inadaptée de l'organisme contre les antigènesdu soi à l'origine d'un processus pathologique. En l'absence de toute pathologie, il existe chezl'individu sain des lymphocytes B et des lymphocytes T autoréactifs, ainsi que des autoanticorps.L'apparition de manifestations auto-immunes est en règle la conséquence

d‘un défaut devigilance/contrôle du système immunitaire entraînant une rupture de tolérance vis-à-vis desantigènes du soi.[2]

Les lymphocytes T et B auto-réactifs activés vont entraîner la destruction des propres constituants de l‘individu via plusieurs mécanismes, soit directement par les lymphocytes T cytotoxiques ou par les dépôts d‘anticorps activant le système du complément, soit indirectementvial‘activation d‘autres cellules impliquées dans la réponse inflammatoire. Il peut s’agir aussi d’un déficit quantitatif ou qualitatif de certaines populations de lymphocytes dontle rôle est de régulerle système immunitaire (les lymphocytes T régulatrice ou Treg).[2] [3]

On retrouve souvent un terrain génétique prédisposé : un patient présentant une MAI a souventdes antécédents familiaux de MAI, et un patient atteint d‘une MAI est plus à risque de développerune autre MAI. À titre d‘exemple, un patient qui a une thyroïdite auto-immune ou un diabète de type 1 est plus à risque de développer une maladie d’Addison.[2]

L‘incidence de certaines MAI varie considérablement en fonction de la population ou de l‘ethnieétudiée. De même, il existe parfois une forte corrélation entre certains groupes HLA et l‘apparitiond‘une MAIcomme dans la maladie cœliaque où plus de 95 % des patients sont porteursdu HLADQ2 ou DQ8. [2]

Des études génétiques récentes ont mis en évidence des polymorphismes de plusieurs gènesimpliqués dans le fonctionnement du système immunitaire qui sont associés avec une ou plusieursMAI. On peut mentionner comme exemple le lupus érythémateux systémique (LES) au coursduquel on a mis en évidence des polymorphismes de plusieurs gènes, notamment impliqués dans lavoie des interférons de type I comme *IRF5* et dans la voie de la transduction du signal du récepteurlymphocytaire B ou T comme*PTPN22*. [2]

D‘autres facteurs favorisants, notamment environnementaux, sont impliqués à la fois dans lasurvenue des MAI (par exemple la silice pour la sclérodermie systémique [ScS]) et dans le déclenchement de poussées (comme les rayons ultraviolets pour le LES). [2]

Des toxiques et des médicaments peuvent favoriser certaines MAI comme on peut le voir dans leLES induit.[2]

Les facteurs hormonaux sont probablement également importants, même si cela n‘a pas étéformellement démontré, comme le suggèrent la prédominance féminine des personnes

atteintes deMAI, l‘aggravation de certaines MAI lors de la grossesse et la diminution habituelle de l‘incidenceaprès la ménopause. (2)

L'activation immunitaire peut être déclenchée par une infection, mais persiste ensuite en l'absencede tout antigène microbien détectable. (3)

Il s‘agît parfois même d‘un mécanisme majeur du fait d‘un mimétisme moléculaire entre antigènedu pathogène et antigène du soi. On peut prendre comme exemple le syndrome de MillerFischer,une forme particulière de syndrome de Guillain-Barré faisant suite à une infection à Campylobacterjejuni, au cours duquel ont été mis en évidence des anticorps anti-gangliosides detype Gq1b qui reconnaissent à la fois la paroi de C. jejuni et des structures gangliosidiques au niveau des membranes de certaines neurones.(2)

Les manifestations cliniques et pathologiques d'une maladie auto-immune sont déterminées par lanature de la réponse immunitaire sous-jacente.Elles ont tendances à être chroniques, parfois avec desrechutes et des rémissions, et les dommages sont souvent progressifs. (1)

I.5. Classification de maladies auto-immunes (systémiques et spécifique d'organe)

On distingue classiquement les MAI systémiques et les MAI spécifiques d‘organe.

I.5.1. Maladies auto-immunes systémiques (non spécifique d'organe)

Le processus auto-immun est dirigé vis-à vis de multiples organes ou de structures antigéniquesretrouvées dans de nombreux organes. Dans les MAI systémiques, les mécanismes mis en jeux sontsouvent plus complexes, et les mécanismes lésionnels peuvent différer en fonction de l‘organetouché. En effet, on ne retrouve pas une cible antigénique unique comme c‘est le cas des MAIspécifique d'organe.

Parmi ces MAI non spécifiques d‘organe, on distingue le groupe des vascularites systémiques (ce cas touche la paroi des vaisseaux) et les connectivites (Elles sont en général caractérisées par laprésence d‘auto-anticorps anti-nucléaire (AAN)).(2)

I.5.2. Maladies auto-immunes spécifiques d'organe

Les MAI spécifiques d'organe sont caractérisées par une réaction immunologique dirigée spécifiquement contre un organe ou un tissu cible : thyroïde, estomac, cerveaux... donnant ainsi une thyroïdite auto-immune, une gastrite auto-immune, sclérose en plaquesetc.….

Les mécanismes d'action dans les MAI spécifiques d'organe sont variés, faisant appel à l'immunité humorale et/ou l'immunité cellulaire aboutissant à la destruction ou la dysfonction d'un tissu ou d'un organe cible. Il est fréquent que des MAI spécifiques d'organe s'associent chez un même patient, ou on retrouve des antécédents familiaux d'une ou plusieurs MAI. (2)

I.6. les maladies auto-immunes neurologiques.

Les maladies neurologiques ont différentes topographies. Ainsi on distingue les maladies neurologiques du système nerveux périphérique et les maladies neurologiques du système nerveux central.

I.6.1 Maladies neurologiques du système nerveux périphérique (Nerf, jonction neuromusculaire et muscle)

I.6.1.1 Les maladies neuromusculaires

Il existe plus de 400 maladies neuromusculaires différentes tant par l'importance et la gravité de l'atteinte musculaire et de ses conséquences sur l'organisme (orthopédiques, respiratoires, cardiaques, digestives...) Les maladies neuromusculaires sont dues à des atteintes de l'unité motrice, structure physiologique constituée par le muscle, la jonction nerf/muscle et le neurone moteur (qui relie le système nerveux central au muscle).La plupart sont des maladies d'**origine génétique** ou dues à un dysfonctionnement **du système de défense**de l'organisme (système immunitaire). L'anomalie génétique empêche la fabrication d'un constituant ou d'une enzyme indispensable au bon fonctionnement de la cellule musculaire (myopathies), etDans la myasthénie auto-immune, le système immunitaire neutralise certains constituants de la jonction neuro-musculaire. (4)

I.6.1.1.1 Les myopathies (atteinte primitive du muscle)

Les myopathies inflammatoires (MI) constituent un groupe hétérogène de maladies musculaires caractérisées par une faiblesse musculaire chronique et des infiltrats cellulaires inflammatoires du tissu musculaire. Ce sont souvent des affections multisystémiques pouvant

affecter notamment le poumon, la peau et les articulations. Bien qu'il n'existe pas de classification des MI universellement reconnue, les sous-types habituels sont : [5]

I.6.1.1.1.2Dermatomyosite (DM)

Cliniquement les MI peuvent débuter à tout âge avec une incidence plus élevée chez la femme. Les patients présentent typiquement une faiblesse musculaire proximale associée à une atteinte cutanée. L'installation des symptômes est subaiguë ou parfois être plus lente sur quelques mois. Fréquemment une atteinte précoce des muscles fléchisseurs de la nuque est associée [2]. Biologiquement les enzymes musculaires (CPK) sont souvent élevées. (5)



Figure03: Manifestations cutanées spécifiques dans la dermatomyosite. ***(5)***

I.6.1.1.1.3 Myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI)

Les MNAI sont caractérisées par une faiblesse proximale, une élévation des CPK très importante et des lésions de nécrose/ régénération avec un infiltrat lymphocytaire minime. Sans atrophie périfasciculaire à la biopsie musculaire. Le mode évolutif est aigu ou subaigu, mais peut être beaucoup plus insidieux, pseudo-dystrophique. Les biopsies musculaires

typiques montrent également une surexpression du CMHI et un dépôt du complexe d'attaque membranaire à la surface des fibres musculaires non nécrotiques. *(5)*

I.6.1.1.1.4Myosites de chevauchement (OM)

On parle d'OM lorsqu'une MI survient en association avec d'autres connectivites : typiquement le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie ou la polyarthrite rhumatoïde. La forme la mieux caractérisée d'OM est la myosite associée aux « anti-synthétases » (ASS). Les ASS sont des myosites associées aux anticorps « antiaminoacyl-tRNA synthétase » (ARS). Les ARS les plus communs sont les anticorps anti-Jo1 (« anti-histidyltRNAtransferase »), anti-PL7 (« anti-threonyltRNA synthétase ») et anti-PL12 (« alanyltRNA synthétase ».

Ces patients présentent typiquement une combinaison de PID, fièvre, perte de poids, arthrite non érosive, syndrome de Raynaud et de lésions cutanées hyperkératosiques des doigts connus sous le nom de "mains de mécaniciens". *(5)*

I.6.1.1.1.5Polymyosite (PM)

La PM est définie par une faiblesse musculaire proximale survenant en règle après 20 ans, une élévation des CPK et, à la biopsie musculaire, un infiltrat inflammatoire à prédominance endomysiale de lymphocytes CD8+ sans les autres caractéristiques histopathologiques des 4 autres MI. La PM est une entité discutée, car beaucoup de patients antérieurement considérés comme ayant une PM ont en fait uneIBMs sans vacuoles bordées visibles ou une MNAI. Le diagnostic de PM doit être considéré comme un diagnostic d'exclusion. Il existe un sur-risque de cancer, moinsélevé que dans les DM. La fréquence des complications pulmonaires est identique à celle des DM. *(5)*

I.6.1.1.1.6Myosite à inclusions sporadique (IBMs)

L'IBMs est la myopathie la plus fréquente après l'âge de 50 ans, avec une prédominance masculine. Elle se manifeste typiquement par une faiblesse musculaire lente, progressive asymétrique et sélective touchant préférentiellement les quadriceps, les fléchisseurs des doigts et des poignets et les releveurs des pieds. La présentation clinique sélective, souvent

asymétrique, avec une atteinte distale prédominante aux membres supérieurs ainsi que la résistance aux traitements immunosuppresseurs la distingue nettement des autres MI. Il n'y pas de risque accru de cancer, de complications cardiaques ou de PID habituellement. *(5)*

I.6.1.2 Syndromes myasthéniques.(Atteinte de la jonction neuromusculaire)

La myasthénie est une maladie auto-immune se traduisant par la production d'anticorps polyclonaux dirigés contre plusieurs composantes du récepteur musculaire à l'acétylcholine. La myasthénie se caractérise par une faiblesse musculaire dont la distribution est extrêmement variable d'un patient à l'autre. Le début est fréquemment insidieux, mais l'apparition des signes peut être précipitée par une infection, une intervention chirurgicale, une grossesse ou même un choc émotionnel. Habituellement, les muscles oculaires extrinsèques, ceux de la face, du pharynx et du cou sont les premiers atteints, mais occasionnellement une atteinte des ceintures ou de la musculature respiratoire se manifeste de manière précoce. La faiblesse musculaire est accentuée lors de l'effort soutenu et classiquement, elle s'atténue au repos. Dans plus de 90% des cas, à la phase d'état, on retrouve une ptose palpébrale et une atteinte des muscles oculaires extrinsèques. Généralement cette maladie est traitée par un traitement symptomatique (anticholinesthérasique ou immunosuppresseurs). *(6)*

I.6.1.3 Polyradiculonévrite aigue (PRNA : atteinte du nerf)

Les polyradiculonévrites aigues (PRNA) ou Syndrome de Guillain-Barré (SGB) sont des affections inflammatoires de l'ensemble des racines et des troncs nerveux déterminant un syndrome neurogène périphérique. Ce sont des pathologies inflammatoires, démyélinisantes d'origine auto immune, d'installation aigue.Les lésions à l'origine des PRNA sont à la fois inflammatoires et démyélinisantes. Les lésions inflammatoires médiées par les lymphocytes T activent les macrophages entrainant un infiltrat inflammatoire péri vasculaire. Ce processus inflammatoire attaque la myéline au voisinage des nœuds de Ranvier. Les lésions sont d'âge variable, expliquant les différentes phases de la maladie. La présentation clinique classique du SGB est celle d'une paralysie extensive débutant le plus souvent aux membres inférieurs d'évolution aiguë et ascendante en moins de 4 semaines avec un déficit moteur généralement

bilatéral et symétrique à prédominance proximale. Le traitement est symptomatiques, les immunoglobulines ou les échanges plasmatiques. [7]

I.6.2 L'atteinte du système nerveux centrale : la sclérose en plaques

partieII :sclérose en plaques

I.II.1- Introduction et définition de la sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie chronique inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC) entraînant un handicap parfois sévère. Les symptômes de cette maladie sont très variables, et se traduisent généralement par des atteintes motrices, sensorielles, visuelles ou même cognitives Il existe plusieurs formes évolutives de la maladie.

Ainsi, 85 % des patients présentent tout d'abord une forme rémittente, caractérisée par des poussées correspondant à l'apparition d'un handicap d'intensité et de durée variable, suivies de périodes de rémissions.

Après en moyenne 15 années, cette forme rémittente évolue en une forme secondairement progressive, au cours de laquelle le handicap s'accumule progressivement et les poussées s'espacent.

Dans environ 15 % des patients, la maladie est primitivement progressive, avec un handicap présent dès le début de la maladie et qui s'accumule ensuite progressivement en l'absence de phénomènes inflammatoires surajoutés [8]

I.II.2 -Anatomie de systèmes nerveux

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

Les nerfs du système nerveux périphériques(SNP) transmettent des informations de la moelle épinière vers les muscles et les vaisseaux sanguins, les glandes et les organes internes (nerfs efférents), de même que des signaux depuis les organes sensoriels vers la moelle épinière (nerfs afférents). [9]

I.II.2.1-Structure et fonction d'un neurone

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

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

La transmission d'un neurone à l'autre à travers la synapse se fait grâce à des substances messagères chimiques appelées neurotransmetteurs. (9)

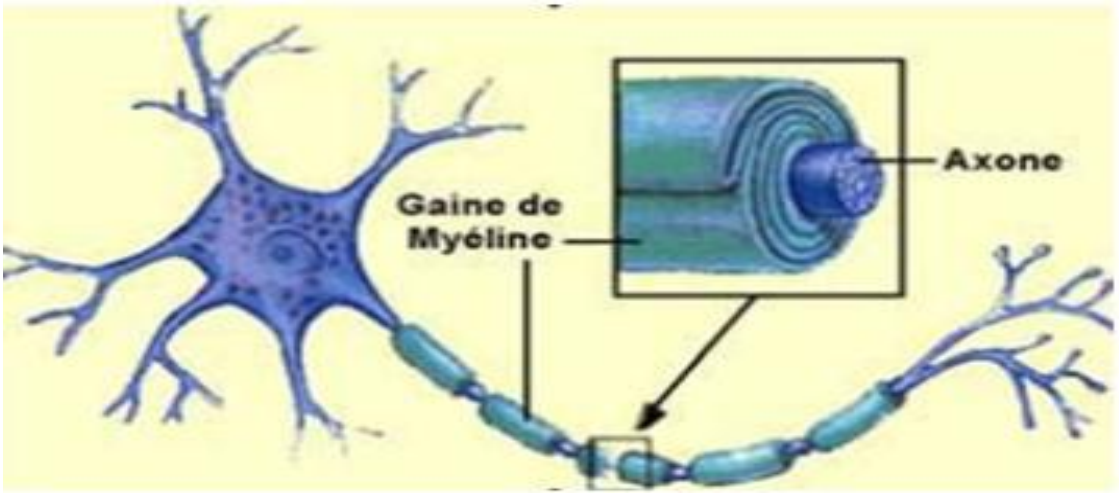


Figure 04 : Structure d'un neurone avec gaine de myéline. *(10)*

I.II.2.2 Rôle de la myéline

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

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

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

Dans la SEP, la myéline présente dans le SNC est attaquée par les cellules du système immunitaire.et la déstructuration de la segmentation de l'axone empêche la conduction saltatoire, ce qui ralentit la vitesse de conduction de l'influx nerveux. (9)

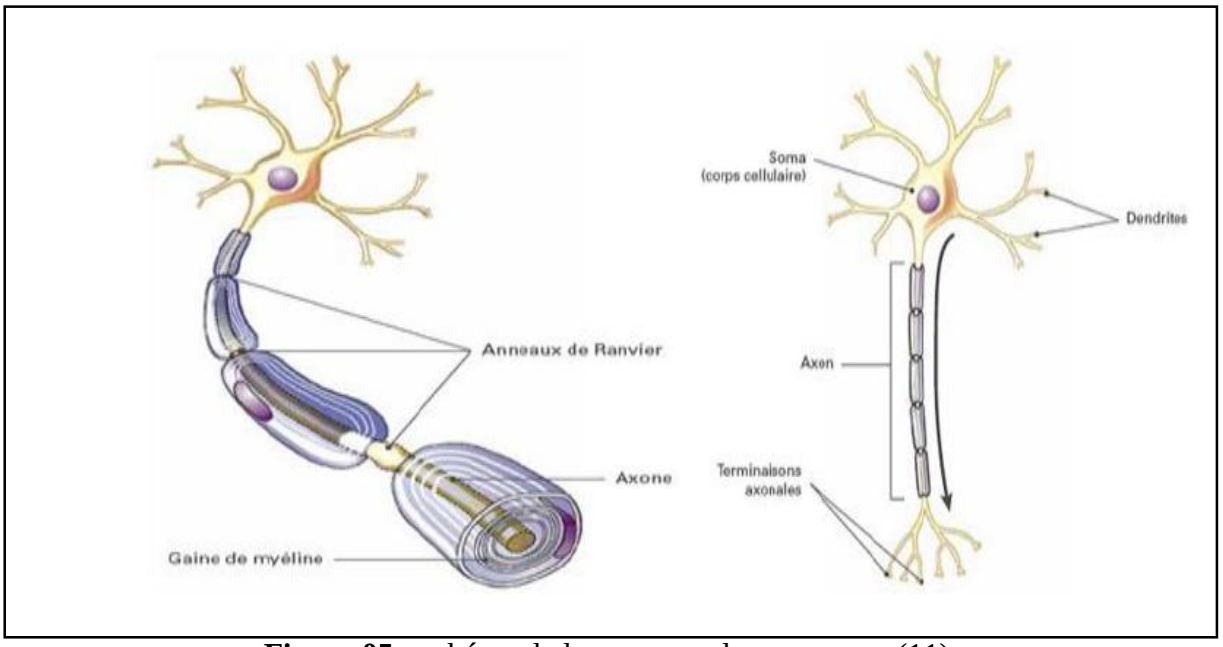


Figure 05 : schéma de la structure des neurones**.** (11)

I.II.3 Historique

L'histoire moderne de la sclérose en plaques (SEP) remonte au début du XIXe siècle – il y a près de deux siècles(12).

Les principales anomalies histologiques de la maladie (inflammation et démyélinisation axonale) ont été établies dans les années 1860. (12)

Eduard Rindfleisch nota en 1863 la présence d'infiltrats inflammatoires péri vasculaires au sein des plaques de sclérose. Il évoque la possibilité que cette inflammation soit responsable de la démyélinisation (12)

En 1866, le terme "sclérose en plaques" est utilisé pour la première fois par Alfred Vulpian, collègue de Jean-Martin Charcot(12).

Et c'est en 1868que le Dr Jean Martin Charcot, neurologue et professeur d'anatomopathologie, donne une description précise des lésions observées dans la sclérose en plaques. Il observa de Petites lésions, « scléroses », disséminées sous formes de « plaques ». Il mentionnera ensuite que ce sont ces plaques qui provoquent les symptômes de la maladie. (12)

Dans sa description des symptômes cliniques, Charcot s'est beaucoup inspiré d'une de ses servantes,qui présentait trois symptômes particuliers : une élocution mal articulée

(dysarthrie), des mouvements saccadés des yeux (nystagmus) et un tremblement des bras lorsqu'elle voulait prendre un objet (tremblement intentionnel) (triade de Charcot). (12)

En 1930 apparaissent les premières études épidémiologiques : Russel Brain est le premier à collecter des informations sur la fréquence, l'âge d'apparition de la SEP. (12)

Identification des cellules nerveuses par le nitrate d'argent par Camillo Golgi et SantiagoRamon y Cajal (prix Nobel 1906) (13).

1916 J.D. Dawson : description Neuraux pathologique très précise sur la SEP : plaque sanciennessclérotiques (disparition de la myéline, préservation des cylindres axes, absence de démyélinisation active), plaques récentes (démyélinisation avec nombreuses cellules immunitaires). Il a aussi évoqué les prémices des « shadow plaques »(13)

Des anomalies au niveau du LCR ont étés notées pour la première fois en 1919 mais leur signification n'était pas encore claire. (13)

La myéline a été découverte par Louis Ranvier en 1878 et l'oligodendrocyte a été individualisé en 1928 ***(13)***

En 1935 Thomas Rivers : EAE chez l'animal = modèle d'étude de l'immunologie de la SEP

En 1942 Elvin A Kabat : augmentation des gammaglobulines au niveau du LCR des patients atteints de SEP. (13)

En1960 : la recherche scientifique s'est focalisée sur deux grandes lignes d'enquêtes qui sont encore d'actualités. Le premier point a émergé de l'analyse du système immunitaire, les globules blancs réagissent contre un composant de la myéline (protéine basique de lamyéline).la deuxième idée est venue que des personnes atteintes de SEP ont des anticorps contre certains virus. ***(12)***

En 1960 : lignes directrices standard pour le diagnostic de SEP, Échelle de notation pour déterminer le niveau du handicap et les parties du système nerveux affectées. (13)

Les premiers essais thérapeutiques : en 1978 application de la TDM scan à la SEP.

Début 1980 : avènement de l'IRM (4) et les Années 1990 : traitements de fond (13)

I.II.4. Épidémiologie :

I.II.4.1-La SEP dans le monde :

Le nombre total de personnes vivant avec la SEP dans le monde est estimé être de 2 à 2.5 millions, la maladie est inégalement répartie dans le monde avec une prévalence qui augmente avec l'altitude.

Sa prévalence varie entre 100-200 cas pour 100000 habitants dans les zones tempérées (nord-européenne et les Etats-Unis, le Canada, appartiennent à la zone à plus haut risque).et moins de 5 cas pour 100000 en Asie, Amérique du Sud et en Afrique subsaharienne (la zone de moindre risque). (14)

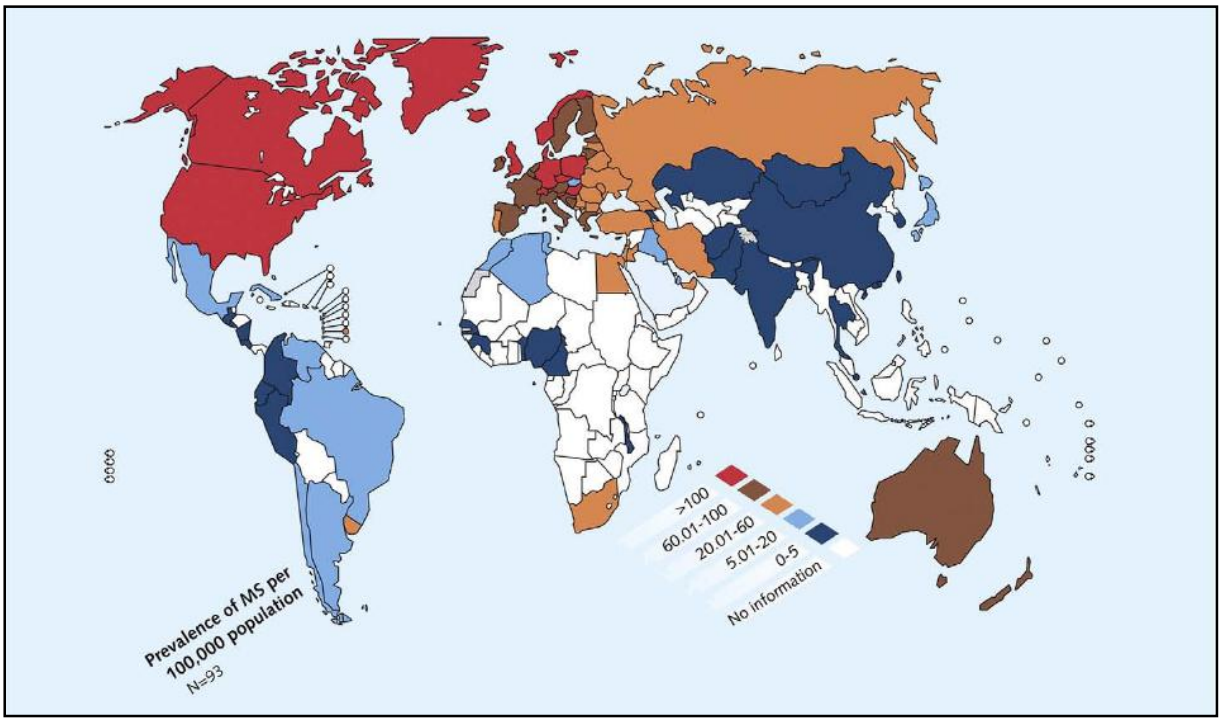


Figure06 : Prévalence de la Sclérose en plaques dans le monde *(14)*

L'incidence de la SEP varie d'un pays à l'autre, et peut changer avec le temps. Dans de nombreux pays, l'incidence semble augmenter, soit parce que le diagnostic est fait plus facilement grâce à IRM, soit à cause de l'environnement ou de facteurs socioéconomiques, tels que l'amélioration des conditions de vie, le développement des soins ou grâce à un recensement épidémiologique de meilleure qualité. (13)

Indépendamment ou non de la latitude, la prévalence et l'incidence de la SEP augmentent dans de nombreux pays du monde.

L'augmentation de la SEP peut être liée :

- aux méthodes différentes utilisées dans les études
- à une meilleure connaissance de la SEP par les médecins,
- à l'améliorationdes critères diagnostiques qui permet un diagnostic plus précoce et la détection de formes bénignes,
- à l'amélioration de la qualité des soins des patients et son association à une espérance de vie plus longue. *(13)*

Depuis ces 30 dernières années, le sexe ratio (SR) de la SEP s'est modifié à cause d'une augmentation de l'incidence de la SEP chez les femmes.

Entre 1960 et 2005, le sexe ratio ajusté sur l'année de début de la SEP est passé de 1,68 à 2,45 sur la base de données de SEP EDMUS de Lyon.

Au Canada, le SR par année de naissance a augmenté de 1,9 entre 1936 et 1940 à 3,2 entre 1976 et 1980 ***(13).***

I.II.4.2 La SEP en Algérie

En Algérie, la première étude épidémiologique a été faite par Pr Chaouch en 1983. il s'agissait d'une étude hospitalière faite à Alger qui a porté sur 218 patients atteints de SEP selon les critères de Schumacher, la prévalence était estimée à 9 pour 100 000 habitants avec un sexe ratio femme/homme inférieur à 1 (88 femmes pour 130 hommes).

En 2005, une étude hospitalière a été faite dans la ville de Blida, le taux de prévalence était estimé à 12.5 pour 100 000 habitants, le sexe ratio (F/H) à 1.8, l'âge moyen de début était de 24 ans, la SEP RR était observée dans 70% des cas. Une deuxième enquête a été faite dans la même ville quatre ans plus tard (en 2009), elle a montré une nette augmentation de la prévalence qui était estimée à 20 pour 100 000 habitants.

A Tlemcen, dans l'ouest algérien, la prévalence a été estimée à 26.6 pour 100 000 habitants avec un sexe ratio (F/H) à 1.84, la forme rémittente était la plus fréquente (70.8%).

A Alger, dans une étude hospitalière 307 patients ont été signalés comme atteints de SP. La plupart des patients ont présenté des symptômes moteurs (73,6%) ; La SEP RR a été observée dans 61,9%, secondaire progressif en 19,5%, progressive primaire Chez 18,6% des patients. ***(13)***

I.II.5. Étiologies

Bien que la maladie soit décrite depuis le 19ème siècle, les causes exactes de la SEP restent inconnues à ce jour. Cependantde nombreuses études épidémiologiques ont montré que la SEP est une maladie complexe à la fois des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux contribuent à l'apparition de cette maladie (13) :

I.II.5.1 Facteurs génétiques

La SEP n'est pas une maladie héréditaire, mais fait intervenir un terrain de susceptibilité génétique. Le taux de concordance pour la maladie est plus élevé chez les jumeaux vrais (15-25%) que chez les faux jumeaux (3-5%), Le risque relatif réel des frères et sœurs est

également utilisé pour caractériser le niveau d'héritabilité ; pour la SEP, ce chiffre est de 20 à 40, ce qui indique que le risque pour les frères et sœurs est de 20 à 40 fois le risque de SEP de la population de base.[15]

L'effet de l'exposition environnementale peut également agir par de multiples processus au niveau génomique, notamment l'épistasie, les changements interactions avec l'environnement et/ou directement sur le système immunitaire adaptatif.[15]

Il s'agit d'une maladie polygénique faisant intervenir des gènes impliqués dans la réponse immunitaire, par exemple HLA DRB1 15*01, les gènes des récepteurs aux interleukines, etc. ([16]

I.II.5.2 Facteurs épigénétiques ou Facteurs environnementaux :

Infectieux

Plusieurs virus sont impliqués dans le déclenchement de la SEP (cytomégalovirus, herpès simplex virus [HSV1, HSV2], humane herpes virus 6 [HHV6], rougeole, rubéole). [17]

Parmiles virus incriminés dans le développement de la SEP, le virus EBV l'Epstein Barr Virus (EBV) qui semble le plus recevable. De la famille des γ-herpès virus, est le virus le plus souvent évoqué pour son implication possible dans la pathogenèse de la SEP. Il infecte plus de 90 % de la population. La plupart du temps, la primo-infection, asymptomatique, a lieu dans la petite enfance. Cependant, l'infection à EBV peut être plus tardive, survenant dans l'adolescence, caractérisée alors par une mononucléose infectieuse (MI). Une méta-analyse a démontré que le risque relatif de développer une SEP pour un individu ayant souffert de MI était 2,3 fois plus élevé que chez un sujet EBV+ n'ayant pas présenté de MI, et 20 fois plus élevé que chez une personne non infectée par l'EBV. On sait aussi que le taux d'anticorps dirigés contre EBV est significativement augmenté dans le sang des personnes qui vont développer une SEP au cours des années suivantes. [18]

La réponse immune cellulaire contre EBV paraît elle aussidérégulée, en particulier au début de la SEP. Ainsi, nous avons, observé une forte réponse des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) chez les patients avec un syndrome clinique isolé, maispas chez ceux avec une SEP. [18]

Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer comment les infections virales sont associées à la SEP. Une hypothèse fréquemment évoquée est le fait que des leucocytes ou des anticorps

dirigés initialement contre des antigènes viraux, reconnaîtraient aussi des antigènes de protéines présentes dans le système nerveux central, phénomène dit de "mimique moléculaire" ou bien d'une activation non spécifique de LT auto-réactifs par les molécules inflammatoires induites par l'infection.[18]

Vitamine D et système immunitaire

Les gradients latitudinaux ont été identifiés dans le monde entier est causé par une moindre exposition à la lumière solaire. [13]

L'exposition fréquente auxRUVconfère un effet protecteur contre la SEP avec comme principal médiateur la vit D qui impliqué dans la régulation de la réponse du système immunitaire. [13]

La vitamine D provient de l'alimentation et de la supplémentassions, mais surtout de L'exposition aux ultraviolets B (UVB) qui entraînent au niveau de l'épiderme. [19]

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

La fréquence de malades augmente avec la latitude donc avec une plus faible exposition au soleil ; et la prévalence est moins élevée chez les personnes qui vivent dans des pays à hautes latitudes (les pays les plus ensoleillés), mais qui possèdent un taux sanguin élevé en vitamine D [20]

De plus, une étude a montré qu'un taux sérique élevé de calcidiol (forme stockage de la VD), était associé à un risque moindre de poussée. [21]Le déficit en vitamine D, lié à un plus faible ensoleillement, pourrait ainsi expliquer la fréquence deux à trois fois plus élevée de la maladie en Europe du nord. [22]

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

Ainsi par différents actions, la vitamine D est capable de conférer un statut de tolérance du Système immunitaire. L'exposition au soleil et le taux sanguin de vitamine D sont donc clairement associés à un risque moindre de développer une SEP.La vitamine D diminuer le nombre de poussées chez les patients atteints de SEP Rémittente. [24]

Le tabac

La première association détectée entre le tabagisme et le risque de SP a été signalé dans les années 1960. Dans une étude utilisant des échantillons de sang en banque, ont constaté que les niveaux de cotinine, indiquant une exposition récente au tabac, sont augmentés dans les cas de sclérose en plaques par rapport à des sujets contrôles.Le tabagisme passif peut favoriser le déclenchement d'une SEP surtout chez les jeunes enfants subissant le tabagisme des parents.[25]. Dans une étude suédoise cas-témoins, l'incidence de la SEP chez les non - fumeurs qui avaient été exposés au tabagisme passif était plus élevé que chez ceux qui n'ont jamais été exposés (OR 1,3, IC à 95% 1,1-1,6). [13]

Le micro biome intestinal

Dès le plus jeune âge, l'alimentation influence notre santé et l'équilibre de notre micro biote intestinal.L'alimentation a un impact majeur sur le micro biote intestinal, en particulier, sur les effets durables qui touchent le cerveau et la croissance d'un enfant. [26]Le micro biote intestinal se forme dès la naissance d'un individu et continue à se construire tout au long de sa vie. Il joue un rôle important pour sa santé en contribuant au développement de son système immunitaire et de son système nerveux. Le lait maternel est une première source bénéfique pour un nouveau né car il fournit les nutriments essentiels à la bonne santé de son micro biote intestinal. [26]Cette collection de micro- organismes est appelée le micro biote, et est composée non seulement de bactéries mais aussi de virus, de phages, de levures, de vers et d'archaes qui vivent au sein de ton tube digestif. [27]Une nouvelle étude suggère que le métabolisme des substances alimentaires d'origine végétale par des bactéries intestinales spécifiques, qui font défaut chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP), pourrait offrir une protection contre cette maladie.

Les vaccins

Les vaccins ont depuis toujours suscité des craintes du fait de leur possible responsabilité dans certaines maladies du système nerveux central (SNC) surtout, la sclérose en plaques (SEP)constitue le meilleur exemple pour aborder ce thème complexe. Il s'agit d'une maladie fréquente, très médiatique, pouvant être aggravée par des infections et bénéficiant de traitements immuns actifs, dont certains sont très immunosuppresseurs. [28]. De nombreuses études ont analysé l'imputabilité de certains vaccins dans la SEP et ont permis de montrer que

la plupart des vaccins standards ne semble pas à risque de déclencher une SEP ou de l'aggraver (tétanos, diphtérie, rougeole-oreillons-rubéole, poliomyélite, BCG, grippe). Le récent vaccin HPV n'a pas montré d'association avec la SEP. [28].Le vaccin contre la fièvre jaune est déconseillé en raison d'un risque d'augmentation des poussées. [28]

Vaccin contre l'Hépatite B

La vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaques a longtemps fait débat, aussi bien chez les patients atteints de SEP que dans la population générale. [20]De nombreuses études ont été menées et toutes concluent à l'absence de relation entre la vaccination contre l'hépatite B et la SEP : il n'y a pas d'augmentation du risque de développer une sclérose en plaques après une vaccination contre l'hépatite B à partir de données épidémiologiques de larges cohortes et d'études de haut niveau scientifique. [28]Ainsi, Les sociétés savantes et les autorités internationales l'ont largement exprimé Dans la situation la plus complexe − populations souffrant de SEP ou enfants ayant présenté un premier épisode de démyélinisation centrale aiguë, la vaccination ne déclenchait pas de nouvelles poussées. La vaccination contre l'hépatite B ne déclenche pas la SEP et n'augmente pas la fréquence des poussées. [28]

Vaccin contre le Human papillomavirus (HPV)

Deux vaccins contre les sous-types du virus HPV sont disponibles dans la prévention des cancers du col de l'utérus pour les adolescentes à partir de 11 ans. [28]

Cinq observations de poussées de SEP à la suite de l'administration d'un vaccin HPV ont été rapportées chez des patientes potentiellement à risque de SEP du fait de leur âge. Mais les données récentes de pharmacovigilance sur le plan international n'indiquent pas d'alerte particulière. [20]Une grande étude récente, réalisée portant sur 4 millions de jeunes femmes, dont 800000 avaient reçu le vaccin, n'a pas montré d'association avec les maladies démyélinisant. L'étude cas témoins française a même observé une réduction du risque de maladie démyélinisant après vaccination. [28]

Stress

Le stress est un facteur incriminé aussi bien dans le déclenchement ainsi que dans les poussées de la SEP.Les chercheurs en psychoneuroimmunologie nous permettent de penser

que l'existence de facteurs stressants est effectivement une condition précipitant de poussées de sclérose en plaques. [29]

I.II.6- La physiopathologie: dysfonctionnement de l'immunité céllulaire

La SEP est une maladie inflammatoire, dys-immune et démyélinisante du SNC. Ces plaquesde démyélinisation sont responsables d'une altération de la conduction nerveuse entrainantainsi un handicap fonction de la localisation de ces plaques. Il peut y avoir secondairementune dégénérescence axonale. (figure7)

Ces plaques sont caractérisées par la présence d'un infiltrat inflammatoire essentiellementcomposé de macrophages et de LT.

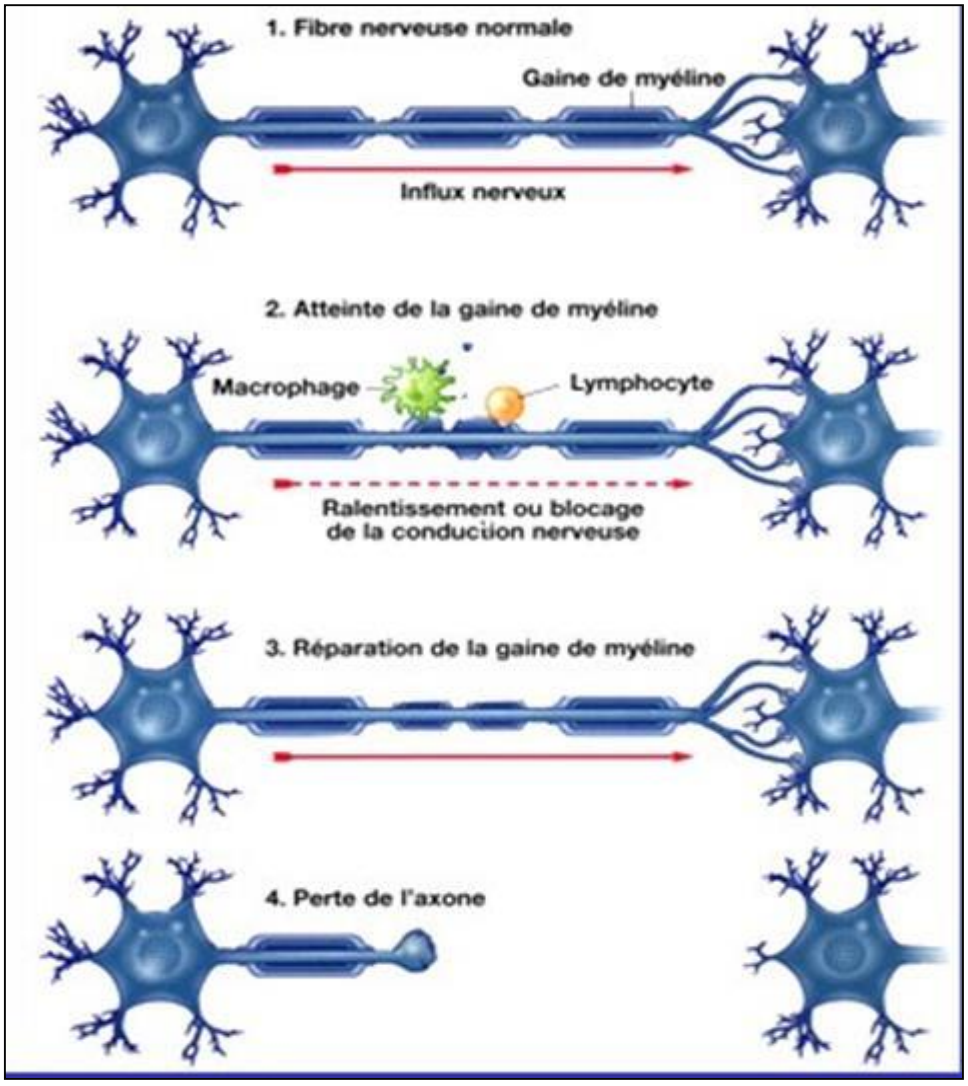


Figure 07 : Physiopathologie de la sclérose en plaques***(30)*****.**

I.II.6.1 Lymphocytes T, acteurs majeurs de la maladie

Les premiers arguments impliquant le système immunitaire dans le développement de la SEP proviennent des modèles animaux d'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE). L'encéphalite auto-immune expérimentale est le modèle animal de maladie immunitaire cérébrale qui se rapproche le plus de la SEP. L'EAE a été étudié en premier en injectant des extraits de cerveaux de lapin chez le singe entraînant chez certains sujets une infiltration de cellules immunitaires et une démyélinisation périvasculaire du SNC ressemblant à ce qui est observée dans la maladie humaine ; puis elle fut étudiée de manière systématique chez les rongeurs [31] Ces modèles animaux ont permis d'avancer dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie. L'implication des LT dans la physiopathologie de la SEP a été confirmée lors de la découverte de leur présence au sein des lésions de SEP, avec une répartition oligoclonale évoquant une sélection antigène-dépendante.

I.II.6.1.1 Les LT CD4+ helper

La SEP est classiquement considéré comme une maladiemédiée principalement par les LT CD4+, notamment grâce auxétudes sur l'EAE. La découverte de gènes de susceptibilité pour laSEP a aussi conforté le rôle de ces cellules. En effet, certains variant du CMH-II ont été fortement associés à la maladie, en particulierHLADRB1*1501. Cela a par la suite pu être confirmé dansdes modèles in vivo d'EAE, car des souris humanisées exprimantce variant ainsi qu'un T-cellreceptor (TCR) spécifique d'un épitopede la myelinbasic protein (MBP) développent spontanément uneEAE. [31]

En périphérie, la CPA, notamment la cellule dendritique (DC), est activée par des PathogenAssociated Molecular Patterns (PAMPs), qui sont des motifs moléculaires associés auxpathogènes, reconnus comme des «signaux danger» par des récepteurs spécifiques du systèmeimmunitaire inné, les Patterns Recognition Receptors (PRR) dont la famille Toll-LikeReceptor (TLR) est la plus connue. Elle active ensuite le LT via trois signaux : la reconnaissance TCR/CMH-peptide, les molécules de co-stimulation CD80/CD86 avec CD28et le signal cytokinique. En fonction du signal reçu, le précurseur LT helper (LTh0) sedifférencie selon quatre voies : LTh1, LTh2, LTh17 et iTreg (LTreg induit) [figure (2)]. Ces différenciations sont contrôlées par les cytokinesproduites par les cellules de l'immunité innée, comme l'IL 12 ou l'IFN γ, cytokinesimportantes pour le profil Th1 produites par les cellules Natural Killer (NK), ou l'IL 4,cytokine primordiale pour la différenciation en cellules de type Th2. Le TransformingGrowthFactor β (TGFβ) associé à l'IL 6 oriente les cellules vers la voie Th17.Ces différentespopulations de LT coordonnent divers types de réponses immunitaires notamment via lescytokines qu'ils vont sécréter. Dans la SEP, on observe un

déséquilibre en faveur des profilsTh1 et Th17 pro-inflammatoires, à défaut du profil Th2 anti-inflammatoir***e.*** *(32)*

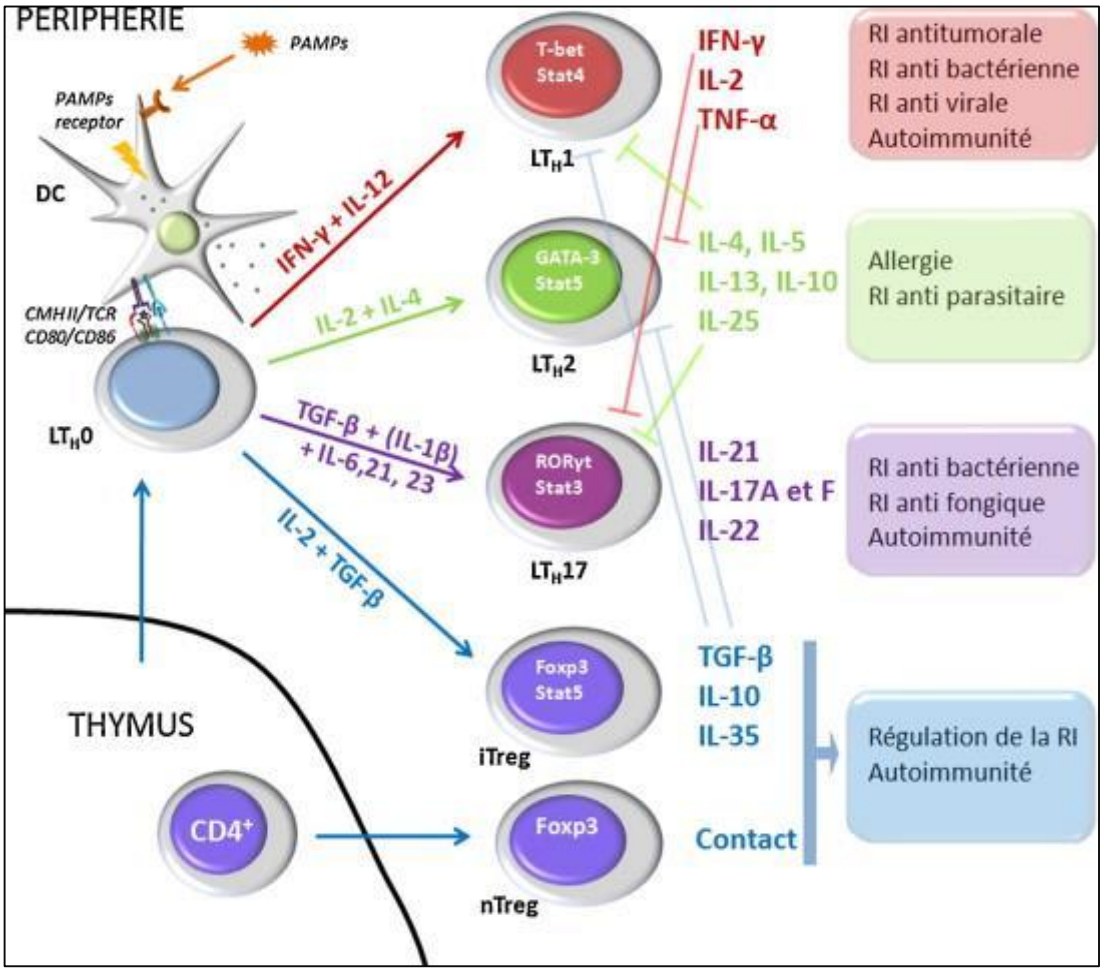


Figure 08: Différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes T helpe *(32)*

I.II.6.1.2 Les lymphocytes Th1

La réponse Th1 est initiée grâce à la sécrétion d'interleukine 12 (IL-12) qui agit à la fois surles cellules NK et sur les LT CD4+. Les cellules NK activées vont ainsi produire l'IFNγ ce quiva engendrer, avec l'IL12, la différentiation des lymphocytes CD4+ vers la voie Th1 etpermettre la transcription des facteurs de transcription T-bet et Stat 4. Ces cellules de type Th1activées vont alors sécréter d'importante quantité d'IFNγ, d'IL2 et TNF α, cytokines pro-inflammatoires. Les LTh1 sont mobilisés préférentiellement pour éliminer les agents pathogènes intracellulaires(31)

Une sous-population particulière de LT CD4+, les Th1, a été la première impliquée dans la physiopathologie de la maladie. Dans l'EAE, l'immunisation active par des épitopes de la myéline entraîne la mise en place d'une réponse immune médiée par les LT CD4+ Th1, comme en témoigne notamment la présence d'interféron- (IFN) dans les lésions. (31)

Mais des études menées sur les cytokines IFN γ et IL 12 ont montré que les LTh1 n'étaientpas la seule population de LT CD4 impliquée dans la SEP puisque l'on a constaté que dessouris déficientes en IFN γ ou en sous-unité p35 de l'IL 12 n'étaient pas protégées contrel'induction de l'EAE. Les souris déficientes en sous unité p40, qui appartient à la fois à l'IL12 et l'IL 23, étaient par contre résistantes au développement de l'EAE. Les souris déficientesseulement en IL 23, étaient également résistantes. Ceci prouve donc l'implication d'une autresous-population de LT CD4, les LTh-17. [31]

I.II.6.1.3 Les lymphocytes Th17

La présence d'IL6 produite par les cellules de l'immunité innée, associée au TGFβ, permetl'orientation vers la voie Th 17. Les LTh 17 produisent ainsi l'IL 17, 21 et 22. Lors d'uneétude sur l'EAE, il a été constaté que les souris déficientes en IL17 étaient résistantes à l'induction de l'EAE. [33] De plus, une augmentation du nombre de LTproduisant l'IL-17 a été observée au niveau des lésions actives par rapport aux lésionsinactives, lors d'étude de tissus de cerveaux de patients SEP décédés, montrant ainsi le rôlede l'IL-17 dans le processus inflammatoire de la maladie.[34] L'équipe de Kebir a également démontré une expression des récepteurs à l'IL-17 et l'IL-22 sur les cellulesendothéliales de la BHE et ont montré que l'IL-17 et 22 étaient capables de déstabiliser lesjonctions serrées entre les cellules endothéliales de la BHE, in vitro et in vivo.[35]Les Th17 jouent donc un rôle important dans la maladie.

I.II.6.1.4. Les lymphocytes T CD8+

On en sait beaucoup moins sur les cellules T CD8+ que sur les cellules T CD4+, non seulement dans la SEP mais aussi dans d'autres maladies auto-immunes humaines. Les difficultés techniques de culture et de caractérisation du TCC CD8+ ont probablement contribué à cette négligence temporaire. Dans le contexte des fonctions effectrices, cependant, les cellules T CD8+ sont bien mieux adaptées que les cellules T CD4+ pour médier les dommages du SNC pour les raisons suivantes :

(a) À l'exception de la microglie, aucune des cellules résidentes du SNC n'exprime le CMH de classe II ; elle peut être induite sur les astrocytes par l'IFN-γ, mais pas sur les oligodendrocytes ou les neurones, et donc ces derniers ne peuvent être reconnus que par les cellules T CD8+.

(b) des expansions oligoclonales importantes des cellules T mémoire CD8+ ont été trouvées dans le LCR et dans le tissu cérébral de la SEP , et une persistance du TCC CD8+ dans le LCR et le sang .

(c) les cellules T CD8+ sont plus répandues dans le tissu cérébral de la SEP que les cellules T CD4+.

(d) Le CMH de classe I peut être induit sur des neurones fonctionnellement compromis et les cellules T spécifiques du virus CD8+ peuvent directement lyser les neurones via une cytolyse médiée par Fas/Fas-L.

(e) un certain nombre d'épitopes de myéline restreints au HLA de classe I ont été décrits pour la MBP, la PLP, la MAG et d'autres, et la réponse des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ à la MBP est augmentée chez les patients atteints de SEP ;

(f) les cellules T CD8+ spécifiques de la myéline sécrètent des agents chimiotactiques (IL-16 et IP-10) pour les cellules T CD4+ spécifiques de la myéline.

(g) les TCC CD8+ spécifiques à la MBPprovenant de souris C3H de type sauvage sont encéphalitogènes et induisent un phénotype de maladie qui ressemble davantage à la SEP en ce qui concerne la présence d'ataxie et de spasticité que certains des lymphocytes T CD4+ médiés Modèles EAE (Figure 9).

D'autres données soutenant un rôle des cellules T CD8+ dans la SEP sont la production accrue de lymphotoxine (LT) chez les patients atteints de SP-MS, leur adhésion accrue aux veinules cérébrales, une fréquence accrue des cellules T CD8+ contre les épitopes EBV chez les patients atteints de SEP, et une corrélation entre la production de cytokines par les cellules T CD8+ et la destruction tissulaire documentée par IRM . Dans l'ensemble, il ne fait guère de doute que les réponses des lymphocytes T CD4+ et CD8+ contribuent à la pathogenèse de la SEP, bien qu'à des étapes différentes et avec des rôles différents. [36]

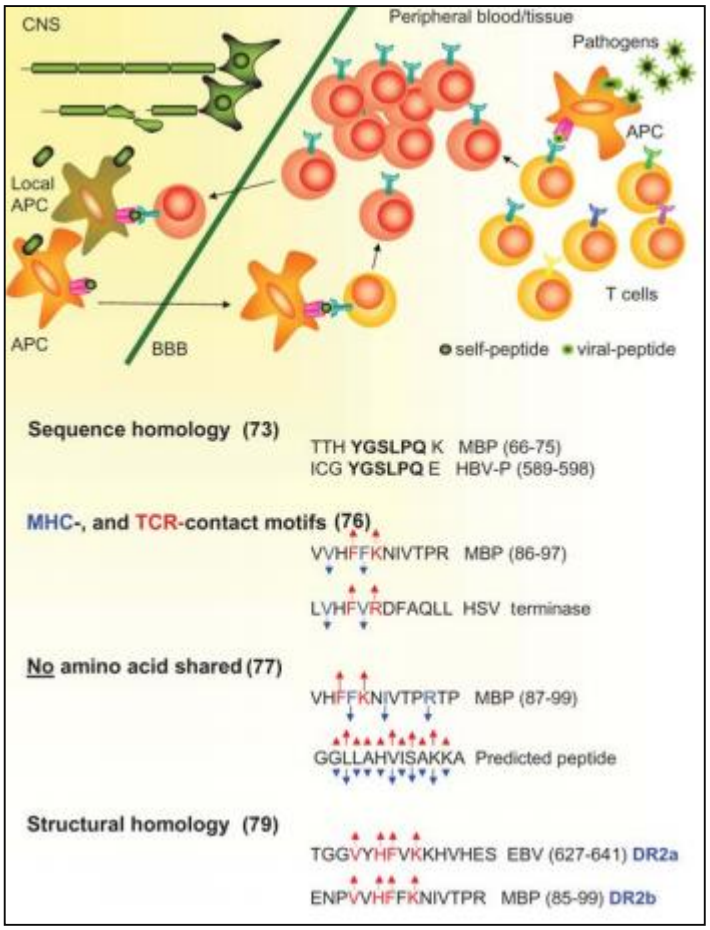


Figure09:L'évolution du concept de mimétisme moléculaire et l'activation du T autoréactif *(36)*

I.II.6.2. Lymphocytes B et anticorps

Plusieurs observations suggèrent l'implication du système humoral dans la physiopathologie de la SEP. Notamment la présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines G (IgG) retrouvées dans le LCR de 95% des patients (37)

On retrouve des LB etanticorps dans les lésions actives. Des follicules ectopiques B ont également été retrouvésdans les méninges de patients atteints de SEP-SP. Ces follicules ectopiques sont desstructures « lymphoïde-like » ressemblant à des organes lymphoïdes secondaires. Ils sontformés de cellules B, cellules T, et de chemokines de cellules B (facteur BAFF, CXCL13). Onretrouve cette organisation surtout chez des sujets qui ont une forme sévère et précoce.Ainsi, ces structures lymphoïdes, essentiellement localisées dans les zones corticales, sontprobablement des éléments dominants de l'inflammation dans les phases progressives de lamaladie. (37) (38) figure(10)

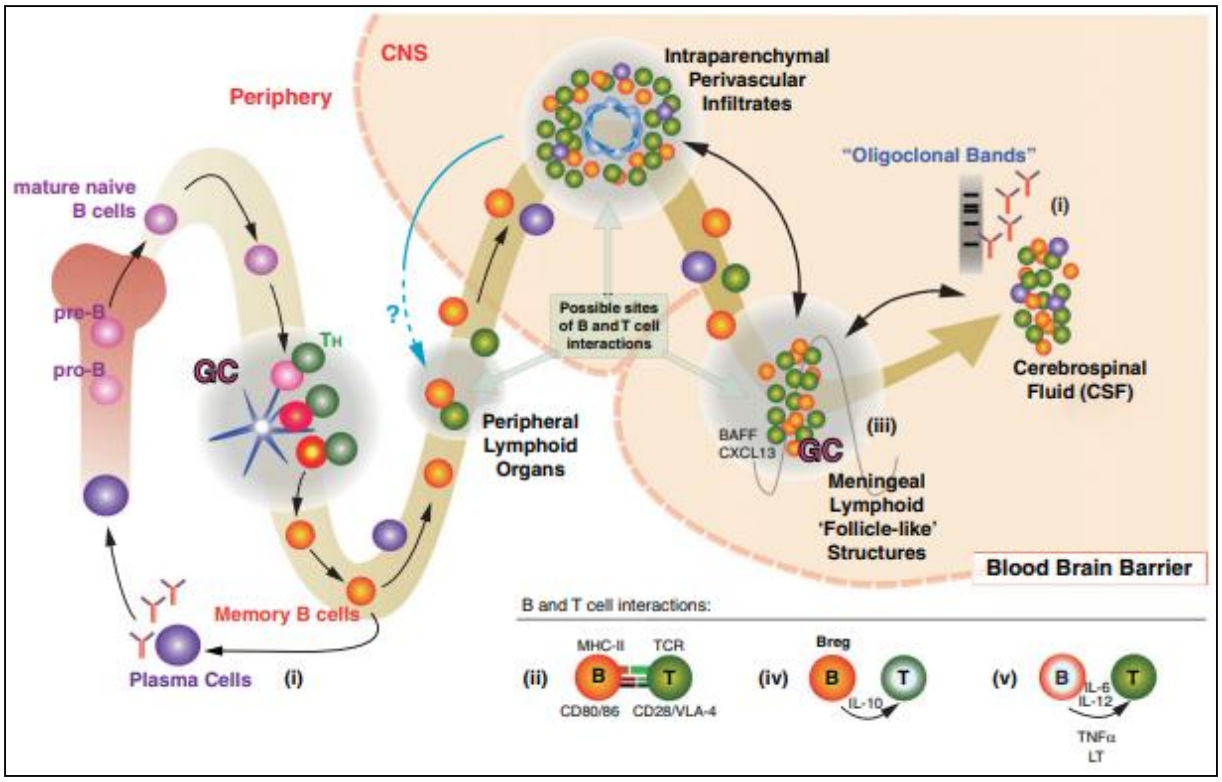


Figure 10: Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la sclérose en plaques *(38)*

La figure 18 résume les connaissances actuelles du développement, de la migration et du rôledes LB dans la SEP. En quittant la moelle osseuse, les cellules B matures naïves se dirigentvers les organes lymphoïdes secondaires pour y subir les dernières étapes de maturation. Ellesy rencontrent l'antigène (ex. MBP, MOG) présenté par le LT, qui entrainera l'hypermutationsomatique (mutations des régions variables du récepteur des cellules B : BCR et lacommutation de classe (changement d'isotype). Le but de ce processus est de permettre unesélection des LB qui auront une meilleure affinité pour l'antigène, afin d'obtenir des anticorpsplus efficaces et des cellules mémoires plus spécifiques si une deuxième infection se révélait.

Après activation par l'antigène, les cellules B peuvent soit se différencier en plasmocytessécrétant des anticorps, soit se différencier en cellules B mémoires. Les cellules B mémoiresont la faculté de répondre très rapidement à des pathogènes. En effet, elles peuvent présenterrapidement et efficacement l'antigène aux lymphocytes T lors d'une réponse secondaire et sedifférencier en plasmocytes. Les LB activent ainsi les LT auto-réactifs qui pénètrent ensuitedans le SNC. On retrouve des infiltrats périvasculaires de LT (CD4+ et CD8+) et LB dans leSNC ainsi que des structures « lymphoïde-like » au niveau des méninges. Dans le LCR, onobserve une augmentation des LB et plasmocytes, synthétisant localement

des IgG avec unedistribution oligoclonale.Ainsi la présence des LB dans les lésions aigües et chroniques actives ainsi que dans lesfollicules lymphoïdes, rend compte de la composante immunitaire humorale existant danstous les stades de la maladie, expliquant ainsi l'intérêt des anticorps anti-CD20, comme lerituximab et l'ocrelizumab, dans le traitement de la SEP.[39]

I.II.6.3 Lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) naturels (nTregs) sont des LT CD4+ issus du thymus, et caractérisés par l'expression du marqueur extracellulaire CD25 et du facteur de transcription FoxP3. D'autres sous-populations de LT régulateurs existent, mais nous ne parlerons ici que des nTrg[37]. Dans le modèle animal EAE, des études ont montré que ces cellulespouvaient contrôler le développement de l'EAE [39] (figure 5).Les nTregs sont retrouvés dans le LCR de patients atteints de SEP. En revanche, dans les lésions, on n'en retrouve que vtrès peu, voire pas du tout. La raison de cette absence de nTregs au sein du tissu inflammatoire reste mal comprise à ce jour[37]. Il aégalement été montré que l'action suppressive des LTreg était en partie médiée par l'IL-10,cytokine anti-inflammatoire (Figure 11). Des chercheurs ont remarqué qu'un défautfonctionnel de cette fonction régulatrice des LTreg était présent chez des patients atteints de SEP[40]. Donc, ces cellules T régulatrices ont indiscutablement un rôlecapital dans le développement de la SEP.

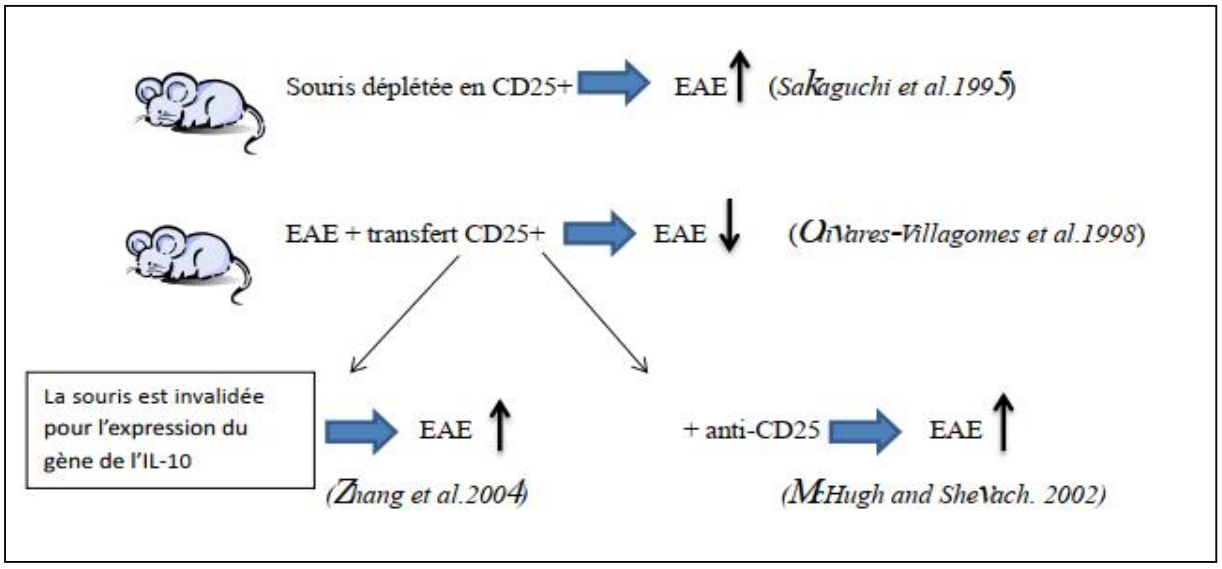


Figure 11: Rôle des lymphocytes T régulateurs dans l'EAE [20]

I.II.7 Mécanismes immunitaires innée dans le sep

Les réponses immunitaires innées impliquent :

(a) la reconnaissance des structures moléculaires conservées produites par les agents pathogènes microbiens via les TLR, les cellules telles que les macrophages, les neutrophiles et les mastocytes, et les mécanismes effecteurs tels que la production de lysozyme, de lactoferrine, de phagocyte oxydase et d'oxyde nitrique ;

(b) la reconnaissance de structures moléculaires exprimées uniquement sur des cellules hôtes normales et non infectées qui servent d'indicateurs de « normalité » et inhibent l'activation immunitaire [cellules NK, complément et récepteurs de la famille des lectines de type C].

Bien que le rôle principal du système immunitaire inné soit l'autoprotection et le maintien de l'homéostasie, les mécanismes immunitaires innés peuvent dans certaines circonstances entraîner une auto-immunité destructrice. Nous résumons les résultats importants et incluons des observations qui suggèrent un rôle pour les cellules NKT et les cellules T dans la pathogenèse de la SEP. (36)

Immunité adaptative

- Lymphocytes T CD4+ Th1 : augmentation des ctyokines pro-inflammatoires,
  Lymphocytes T CD4+ Th2 : augmentation des cytokines anti-inflammatoires,
  Lymphocytes T CD4+ Th17 : augmentation de l'IL-17,
- Lymphocytes T CD8+ : cytotoxiques contre les cellules résidentes du SNC/CMH,
- Lymphocytes CD4+CD25+ FoxP3+ Tregs : activité immunosuppressive,
- Cellules activées par un effet Bystander :
  - macrophages : augmentation des MMP, de l'iNOS…
  - cellules dendritiques : stimulation des lymphocytes T, présentation des antigènes,
  - neutrophiles : augmentation des MMP, de l'iNOS…
  - lymphocytes B : synthèse des anticorps, activation du complément.

Immunité innée

- Lignée mastocytaire : relargage de l'histamine et de tryptase, activation des MMP,
- « Toll-like receptors » : rupture de tolérance, augmentation de la réactivité des APC aux antigènes du soi,
- Complément : liaison à la myéline, démyélinisation.

Contribution des cellules du SNC

- Microglie et astrocytes : expriment des molécules de co-stimulation, libèrent des cytokines pro-inflammatoires,
- Neurones : libèrent des cytokines pro-inflammatoires.

MMP : métalloprotéinases, Treg : cellules T régulatrices, iNOS : oxyde nitrique synthase inductible.

Tableau 1: Les différents acteurs dans le dysfonctionnement immunologique de la sclérose en plaque *(39)*

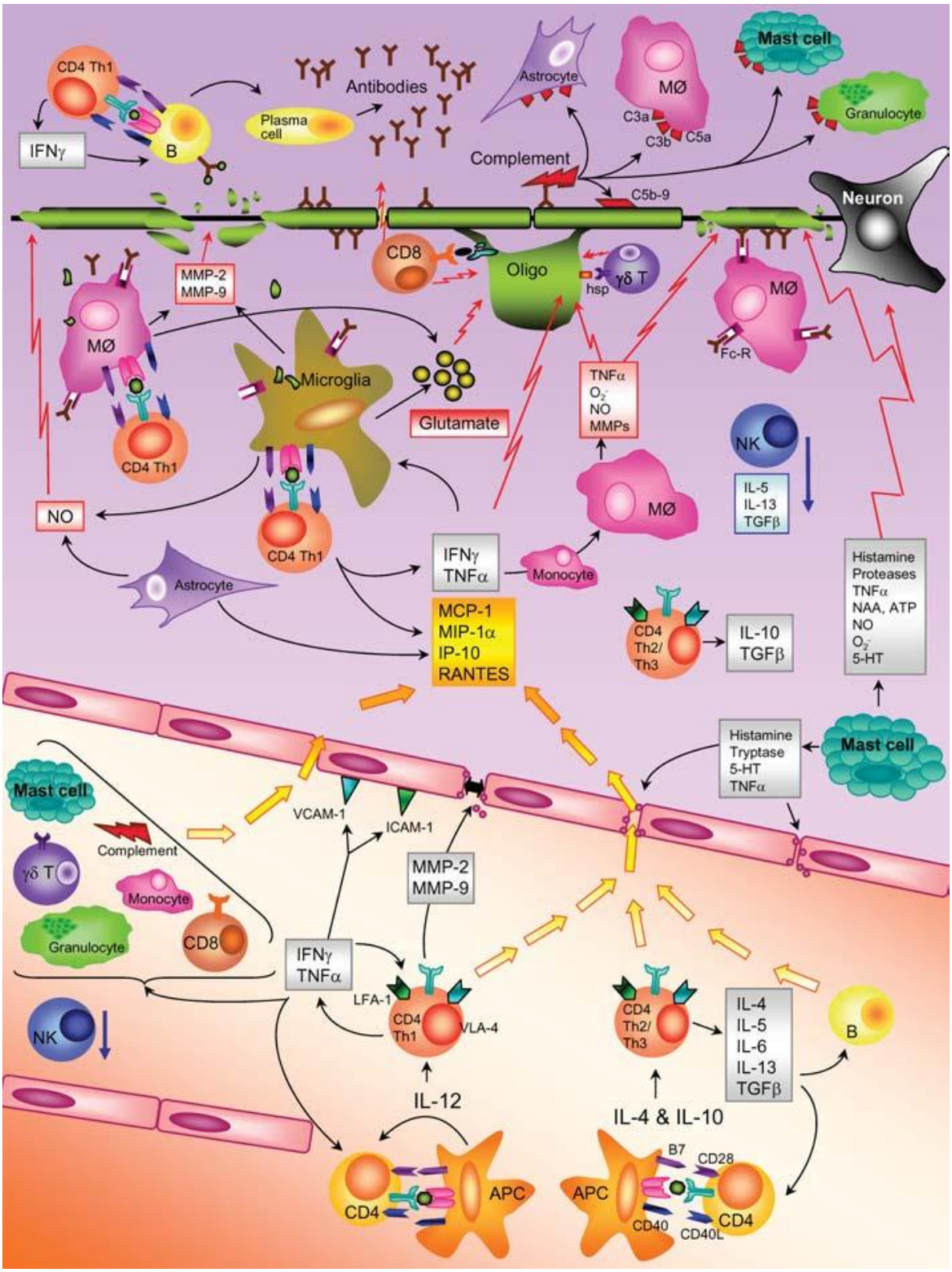


Figure12: Diagramme schématique illustrant les étapes pathogéniques et les facteurs contributifs qui conduisent à des lésions tissulaires dans la SEP*(36)*

I.II.8 Les aspects cliniques de la sclérose en plaques :

Les symptômes de la maladie sont variables, et se traduisent généralement par des atteintes motrices, sensorielles, visuelles ou parfois cognitives. Il n'existe aucun signe spécifique de la sclérose en plaques.

Les premières manifestations de la maladie ne sont pas toujours faciles à reconnaitre et peuvent disparaitre rapidement. Elles peuvent être très gênantes ou à l'inverse, discrètes n'incitant pas le patient à consulter un médecin.

1-Phase initiale :

Troubles moteurs :

L'atteinte de la voie pyramidale : est responsable d'un déficit moteur, uni ou bilatéral, et d'un trouble du tonus (spasticité). Le déficit moteur est associé à un syndrome pyramidal réflexe : signe de Babinski uni- ou bilatéral (extension du gros orteil, par stimulation de la région externe de la plante du pied), abolition des réflexes cutanés abdominaux, hyper réflectivité tendineuse. (41)

Les symptômes révélateurs sont unepara parésie le plus souvent, une hémiparésie ou une mono parésie. L'intensité est très variable, cela peut aller de la simple gêne motrice à type de lourdeur, à un déficit complet d'un membre. (41)

L'atteinte cérébelleuse : est révélatrice de la SEP dans seulement 5 % des cas, en général associé à un syndrome pyramidal. Elle s'exprime par une démarche ébrieuse, donne lieu à des troubles de l'équilibre, de la coordination, des mouvements, une dysarthrie et une hypotonie. (41)

Troubles visuels : la névrite optique rétrobulbaire (NORB) :

La névrite optique rétrobulbaire (NORB) résulte de la constitution d'une plaque démyélinisation sur les fibres du nerf optique. Elle se manifeste par la baisse rapide, en quelques heures ou quelques jours de l'acuité visuelle d'un œil. (16).le fond d'œil est normal au début, mais on peut trouver un discret œdème papillaire.

La récupération de la fonction visuelle est complète dans 80 % des cas en 6 mois. Après récupération, il peut survenir à l'effort ou lors de l'augmentation de la température corporelle, une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle (phénomène d'Uhtoff). (41)

Troubles sensitifs :

Les atteintes sensitives sont généralement subjectives. Elles sont du type Picotements, fourmillements, engourdissements, impression d'eau qui coule sur la peau… symptômes regroupés sous le nom de paresthésies.

Le patient peut évoquer des douleurs lombaires, neuropathiques voire des douleurs de type décharges électriques dans la colonne vertébrale et les jambes lors de la flexion de la nuque, il s'agit du syndrome de Lhermitte. Le patient peut également avoir une perte de sensibilité discriminante (perte de sensibilité au toucher), voir une hypopallesthésie (perte de sensibilité profonde). [17, 42]

Atteinte du tronc cérébral :

L'atteinte du tronc cérébral peut se manifester par : une anosmie (perte de l'odorat), agueusie (absence du sens du goût), paralysie faciale ou d'une névralgie de trijumeau. L'atteinte vestibulaire se traduit par des vertiges, des vomissements lors des changements de positions, L'atteinte oculaire se manifeste par une diplopie, et un nystagmus. [42]

2-Phase d'état :

Au bout de quelques années d'évolution, les atteintes motrices, sensitives, cérébelleuses, des nerfs crâniens, sphinctériennes coexistent, aboutissant à des handicaps dans la vie quotidienne. Des troubles de déglutition, de phonation peuvent être observés. [41]

Troubles vésicosphinctériens et sexuels :

Sont très fréquents chez les patients atteints de SEP, Les troubles les plus fréquents sont la miction impérieuse (85 %) la pollakiurie, associée parfois l'incontinence urinaire, ou une dysurie .Outre la gêne fonctionnelle, ces troubles exposent au risque d'infections urinaires répétées. [8]

Les troubles sexuels sont également très fréquents : troubles de l'érection chez l'homme, baisse de la libido et sécheresse vaginale chez la femme. [17]

La Fatigue :

La fatigue est un symptôme fréquent et invalidant dans la SEP. Sa physiopathologie reste mal connue, Différents types de fatigue ont été décrits. Une fatigue survenant lors des

poussées, associée a` la mise en place d'un traitement, liée a l'effort et a` la chaleur, liée a` des troubles dépressifs et du sommeil, et fatigue liée a des interférences psychosociales. (43)

Mais le symptôme de fatigue est également retrouve très fréquemment sans lien évident avec un quelconque événement ; il s'agit alors d'une fatigue quasi permanente, bien que fluctuante dans son intensité, qui peut aboutir a une véritable invalidité´avec retentissement sur les actes de la vie quotidienne. (43)

Troubles cognitifs :

Les troubles cognitifs concernent 40 % à 70 % des patients atteints de SEP. Ces troubles intéressent l'attention, la mémoire, le raisonnement, le maniement des concepts, l'abstraction, la vitesse de traitement de l'information, un apragmatisme, il peut exister une démence. Le caractère et le comportement peuvent être atteints avec tantôt une euphorie tantôt un syndrome dépressif. (17, 41)

Troubles psychiatriques :

La dépression est le trouble psychiatrique le plus fréquent chez les patients atteints de SEP (30- 60%). Il est reconnu selon certaines études que la dépression survient plus fréquemment lors d'une poussée et au décours de celle-ci. Parmi les facteurs de dépression dans la SEP, troubles cognitifs, à la fatigue, Les troubles de l'humeur (dépression, euphorie) ***(42)*** , la perte d'intérêt. Les taux de suicides sont supérieurs à ceux de la population générale *(17)*

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

Tableau 2: Les troubles urinaires peuvent être inauguraux dans 2 % à 34 % des cas survenant parfois de façon isolée**.** ***(43)***

I.II.9 Diagnostic de la sclérose en plaques :

Il n'y a pas de marqueur para clinique permettant de poser le diagnostic de la SEP avec certitude.

Celui-ci repose donc sur des critères, évoluant avec le temps et la meilleure connaissance de la maladie. Il reste cependant fondé sur un faisceau d'arguments : dissémination des symptômes et/ou des lésions dans le temps et dans l'espace, des lésions inflammatoires démyélinisantes du SNC,la présence d'arguments cliniques et para cliniques (IRM, LCR).[(25)]

Ainsi le diagnostic est évoqué sur un faisceau d'arguments cliniques et para cliniques associant quatre critères essentiels :

- La notion de dissémination temporelle (au moins deux épisodes neurologique séparés dans le temps ; exemple : une névrite optique à un temps t et un syndrome cérébelleux l'année suivante).

- La notion de dissémination spatiale (deux anomalies cliniques atteignant deux régions distinctes du SNC).

- L'inflammation du SNC.
- L'absence d'un autre diagnostic susceptible d'expliquer la symptomatologie clinique.

Le diagnostic repose sur l'examen clinique et si nécessaire sur des examens complémentaires. (44)

Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR) :

L'analyse du liquide cérébrospinal (LCS) met en évidence une réaction inflammatoire du système nerveux central et élimine un processus infectieux ou néoplasique (44). Le prélèvement de LCR se fait à l'aide d'une ponction lombaire réalisée par un médecin.la positivité du LCR portée par la présence de la synthèse d'immunoglobulines G (IgG)(Index augmenté) ou de bandes oligoclonales permet de montrer l'inflammation du SNC. Chez les personnes atteintes de SEP, ces bandes ne sont pas présentes dans leur sérum.

L'étude du LCR chez les patients atteints de SEP montre une inflammation du SNC: on retrouve une hyperprotéinorachie, une lymphocytose et une synthèse intrathécaled'IgG avec une distribution oligoclonale. Toutefois, ces anomalies ne sont pas spécifiques de la SEP, elles peuvent être retrouvées dans d'autres affections inflammatoires ou infectieuses du SNC (Syndrome de Goujerot-Sjögren, lupus, maladie de Behçet, méningites, syphilis). (17)

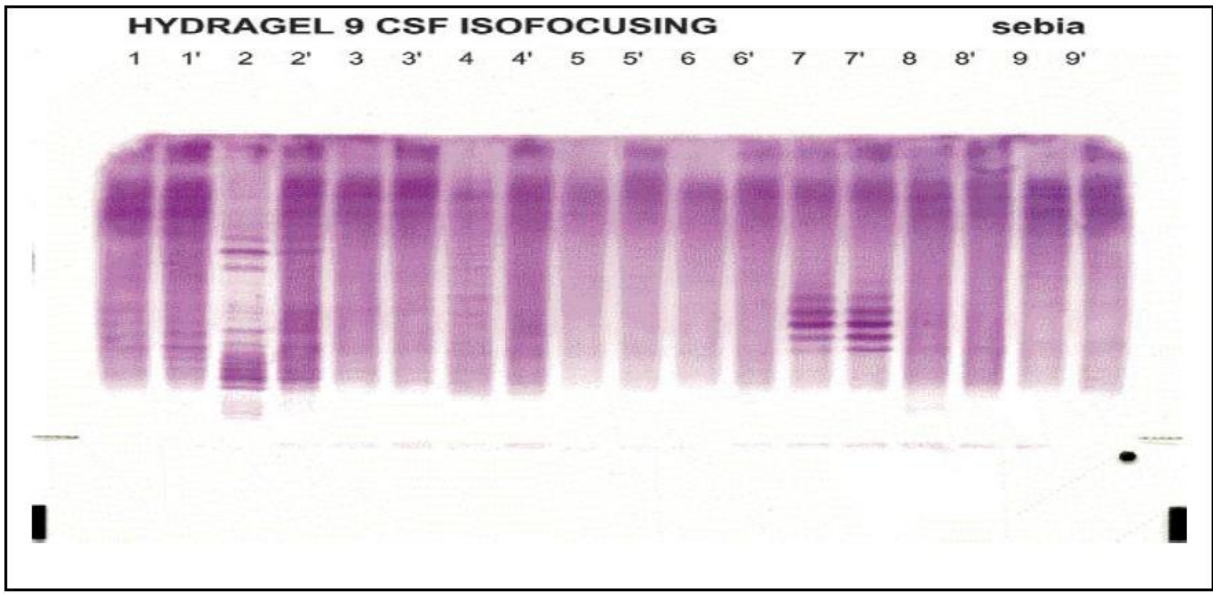


Figure 13 : La recherche des bandes oligloclonales dans LCR comparativement au sérum**.** ***(45)***

1/1` bandes en miroir dans le LCR et le sérum (négatif).

2/2` plus de bondes dans LCR que dans le sérum (positif).

3/3` bandes en miroir dans le LCR et le sérum (négatif).

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

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

6/6` pas de bondes (négatives).

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

8/8` pas de bondes (négatives).

9/9` pas de bondes (négatives).
(45)

Bilan biologique : Tous les examens usuels réalisés dans le sang sont habituellement normaux dans la SEP. En Particulier on ne doit pas noter de syndrome inflammatoire périphérique. (17)

I.II.10 L'imagerie par résonnance magnétique :

L'IRM est l'examen de choix dans le diagnostic de la SEP. Il constitue actuellement l'examen .Para clinique le plus utile pour le diagnostic positif et différentiel de la SEP. Cet outil permet un examen précoce de la maladie en s'appuyant sur les critères établis par McDonald en 2001 et actualisés par Polman en 2005. (46)

Plusieurs types de séquences et d'images sont réalisés dans la SEP.

Les séquences pondérées en T1 :

Dans les images dites en T1, le liquide céphalo-rachidien apparaît en noir, la substance blanche en gris clair et la substance grise en gris foncé (47). Cette séquence nécessite

l'injection de produit de contraste, le Gadolinium qui va mettre en évidence les lésions récentes (en pratique moins de 3 mois) [44] en se fixant dessus. Les lésions vont alors s'exprimer par une coloration blanche, très intense, et ainsi être facilement repérables [47].
Dans le cerveau normal, le produit de contraste ne passe pas la barrière hémato encéphalique (BHE). Dans le cas d'une sclérose en plaques, la fixation de ce produit (appelée prise de contraste), indique une rupture de la BHE et donc une plaque active, et une activité inflammatoire évolutive. [47]

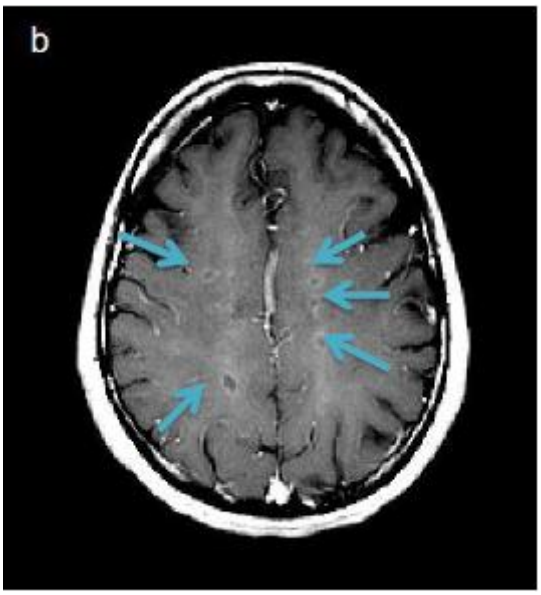


Figure14 : IRM cérébrale enséquence T1 avec injection de gadolinium : lésions péri ventriculaires ***(44)***

Les séquences pondérées en T2/ FLAIR (fluidattenuated inversion recovery):

Les séquences en T2. Sur les images en T2, le LCR apparaît en blanc, la substance grise en gris clair et la substance blanche en gris plus foncé. Les plaques apparaissent sous forme d'hypersignaux de la substance blanche de couleur plus claire. [44]



Figure15: IRM cérébrale en séquence T2hypersignaux à prédominance périventriculaire [44]

Une IRM médullaire peut être réalisée en plus, notamment si le nombre et la localisation deshypersignaux ne semblent pas suffisants pour poser le diagnostic [44]



Figure16 : Exemple d'IRM médullaire en séquence T2. Multiples hypersignaux le long de la moelle spinale cervicothoracique (flèches). ***(44)***

I.II.11 Les formes cliniques évolutives de la sclérose en plaques :

Définition de la poussée :

Elle se définit comme l'apparition ou l'aggravation d'un nouveau symptôme de focalisation, d'une durée supérieure à 24 heures, en absence de fièvre ou de problèmes infectieux associés. Les signes s'installent en quelques heures à quelques jours et disparaissent en quelques jours à quelques semaines. La disparition des signes cliniques peut être totale ou partielle accompagnée de séquelles sans retour à l'état neurologique normal. (41)

L'évolution globale de la SEP est polymorphe, reflet de l'interaction entre les poussées et la progression continue du handicap. Trois formes cliniques principales de SEP peuvent être définies en fonction de la combinaison de ces deux événements de base (44) :

Sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) :

Est la forme la plus fréquente de la maladie, Environ 85 % des personnes atteintes de SEP, Elle débute entre 20 et 30 ans en moyenne atteint deux à trois fois plus souvent les femmes que les hommes , caractérisée par de nouveaux signes ou symptômes existants (poussées), qui pourront complètement ou incomplètement récupérer, présentent souvent davantage de lésions actives que celles atteintes de SEP-PP, incluent des périodes de fatigue, troubles de la vision, spasticité ou raideur, et des problèmes intestinaux ou de vessie. [48]

Sclérose en plaques secondairement progressive (SEP-SP) :

La phase secondairement progressive intervient toujours après une phase rémittente et se caractérise par une progression régulière des anomalies neurologiques. La persistance de poussées surajoutées peut s'observer pendant quelques temps durant cette phase. La progression du handicap se manifeste le plus souvent par une réduction du périmètre de marche. C'est le déficit le plus caractéristique même si d'autres peuvent également s'installer. Le handicap neurologique irréversible est essentiellement dû à la perte axonale. [49].

Elle peut toucher tous les patients initialement rémittents, après une période plus ou moins longue, de 15 à 20 ans en moyenne. [44]

Sclérose en plaques progressive primaire (SEP-PP) :

Est une forme invalidante de la maladie, sans poussée ni rémission. Cette forme est plus grave et plus rare touche 15% des patients et débute en moyenne un peu plus tardivement, vers 40 ans, atteint les hommes et les femmes de manière égale. L'apparition d'un handicap irréversible est deux fois plus élevée pour la SEP-PP que la SEP-RR, incluent faiblesse progressive, problèmes de mobilité et spasticité. Les personnes atteintes de SEP-PP peuvent également avoir plus de troubles cognitifs et de l'élocution présentent généralement moins de lésions actives par rapport à celles atteintes de SEP-RR mais davantage de lésions de la moelle épinière, qui peuvent entraîner des difficultés à marcher. ***(48)***

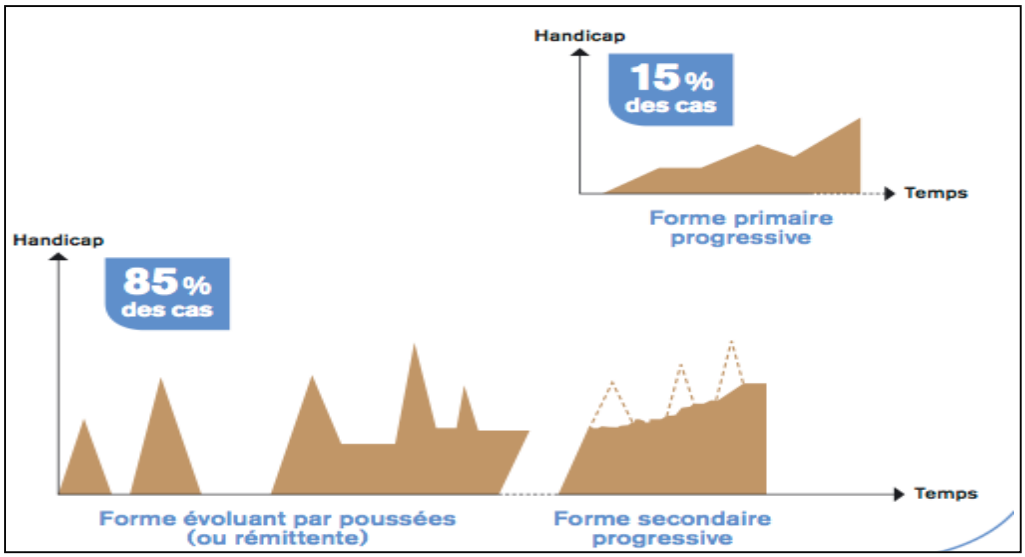


Figure 17 : Les différents modes évolutifs de la Sclérose en Plaques d'après Lublin (*50*)

I.II.12 Sclérose en plaques et grossesse :

La sclérose en plaques (SEP) est le plus souvent diagnostiquée entre 20 et 40 ans. Plus de deux tiers des patients souffrant de SEP sont des femmes. Elles sont jeunes, en âge de procréer. Les patientes se posent donc rapidement la question de la relation SEP-grossesse quelle est l'influence de la grossesse sur l'évolution de la maladie ? Quelle est l'influence de la SEP sur la grossesse ? L'accouchement sous péridurale et l'allaitement sont-ils contre-indiqués ? (51)

1. Effets de la grossesse sur la maladie :

L'étude PRIMS (Pregnancy in Multiple Sclerosis) menée dans 12 pays européens, multicentrique et prospective, réalisée entre 1995 et 1998, a suivi l'évolution de 227 patientes enceintes (chacune étant son témoin), pendant la grossesse et 2 ans après l'accouchement. Cette étude a permis de confirmer l'existence d'une nette diminution du taux annualisé de poussées (TAP) pendant la grossesse, maximale au 3e trimestre de celle-ci, puis une nette augmentation de la fréquence des poussées durant le 1er trimestre du postpartum (Fig.). Il n'a pas été mis en évidence de majoration du handicap pendant la grossesse, ni pendant la période de l'accouchement et du postpartum jusqu'à 2 ans après l'accouchement. (52)

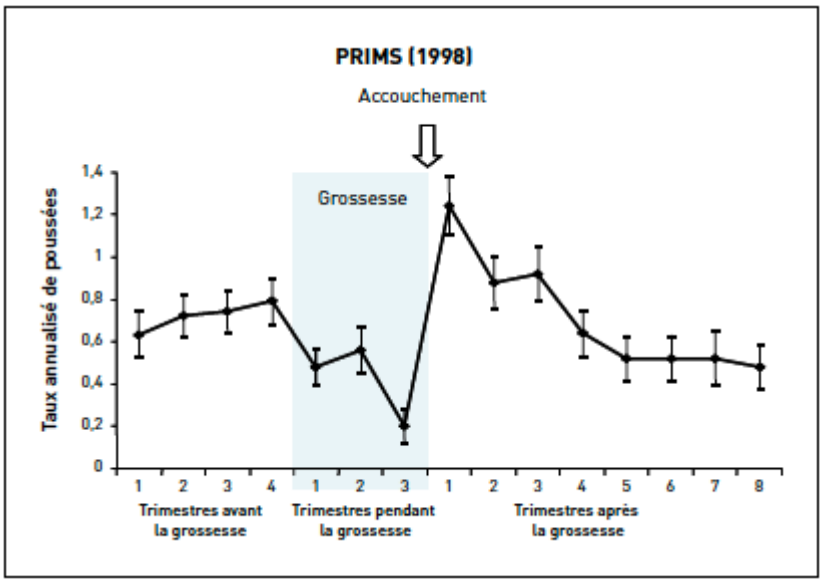


Figure 18: Diagramme représentant le taux annualisé de poussées au cours du temps.*(53)*

Cette diminution du taux de poussées pendant la grossesse serait due à l'augmentation du taux d'hormones sexuelles. La SEP est actuellement considérée comme état immun de type Th1. Les cytokines pro-inflammatoires facilitent l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique, le recrutement des cellules immunes dans le SNC et, finalement, l'atteinte myélinique et axonale. Si les œstrogènes peuvent contrôler l'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE), stimulent la sécrétion des cytokines TH2 anti-inflammatoires (IL-4, IL-10) permettant d'antagoniser les cytokines TH1 et TH17 pro inflammatoires. l'œstriol, produit par le placenta (donc uniquement durant la grossesse), offre la meilleure corrélation avec la diminution de la fréquence des poussées durant la grossesse. Quant à la progestérone, elle permet également de favoriser le développement des LTh2 anti inflammatoires. De plus, une augmentation des cellules T régulatrices a été observée chez les femmes durant la grossesse. (51)

La décision d'allaiter est un choix personnel, Un allaitement exclusif pendant au moins 6 mois est recommandé par l'OMS. Cette recommandation, chez les femmes atteintes de SEP L'allaitement n'aggrave pas la maladie, S'il existe dans certaines études une diminution relative du taux annualisé de poussées chez les femmes allaitantes. Les indications de césarienne ou de déclenchement de l'accouchement ne sont pas modifiés par la SEP., elles sont identiques à celles d'une femme indemne de la maladie (fig. 19). (52).

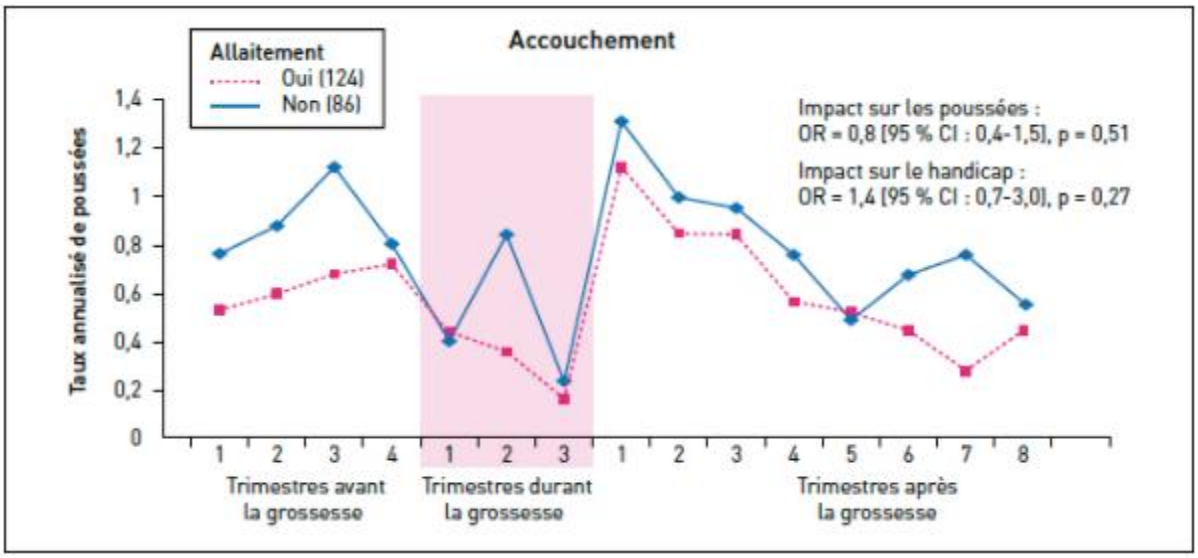


Figure19 : Influence de l'allaitement sur le taux annualisé de poussées. *(52)*

I.II.13 Traitement

Comme précédemment vu, la SEP se manifeste par une grande variété de formes et de symptômes allant de l'incontinence à la dépression en passant par la névrite optique. Il n'existe pas de traitement curatif à l'heure actuelle. Cependant, les soins visant à ralentir l'évolution de la maladie en diminuant la fréquence et l'intensité des poussés permettent à un patient atteint d'avoir sensiblement la même espérance de vie que la population générale. Le patient est idéalement pris en charge par une équipe pluridisciplinaire regroupant des professions médicales et paramédicales (physiothérapeutes, aides-soignants…). Nous reviendrons sur cet aspect dans une partie spécifiquement consacrée à la prise en charge. Les traitements diffèrent selon les stades et l'évolution de la maladie. (53)

Traitements des poussées

Ces traitements ont pour but de diminuer l'intensité et la durée des poussées provoquées par une inflammation aiguë d'une région du système nerveux central. La thérapie de choix est à base de corticostéroïdes (1g / jour) en intraveineuse pendant 3 à 5 jours. Les poussées peuvent se résorber naturellement sans prise de médicaments mais le risque de séquelles est augmenté. (53)

Traitements de fond

Ces traitements ont pour but de réduire la fréquence des poussées et ralentir la progressionde la maladie. Actuellement on dispose de plusieurs médicaments qui doivent être pris au long cours. (53)

1) immunomodulateurs(Interférons β et Acétate de glatiramère)
2) les anticorps monoclonaux(Natalizumab)
3) et immunosuppresseurs (Azathioprine et Mitoxantrone)

Traitements symptomatiques

1) contre la spasticité
2) contre la douleur
3) contre la fatigue…

Rééducation et kinésithérapie

L'objectif du traitement vise l'autonomie fonctionnelle du patient en restaurant sa motricité ouau moins en l'entretenant aussi longtemps que possible. La kinésithérapie est surtout utiliséelors des périodes de rémission et réduite lors des poussées. Les exercices sont adaptés enfonction des symptômes, de l'évolution et du type de SEP. Elle entretient les amplitudes articulaires, réduit la spasticité, améliore la coordination et l'équilibre…(53)



Matériel et Méthode



I. Les objectifs.

L'objectif de notre travail était de déterminer dans un premier temps l'intérêt de l'exploration immunologique dans les pathologies inflammatoires d'origine immunitaire du système nerveux notamment la sclérose en plaques chez les patients suivis au niveau du service de neurologie de l'hôpital Franz Fanon CHU de Blida. Dans un deuxième temps rapporter les différents types de sclérose en plaques. Le choix de ce thème est d'enrichir le profil immunologique qui reste un domaine de recherche scientifique.

II. Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 2 ans (2019-2020).Les informations recueillies de cette étude à partir des dossiers comportant plusieurs variables : l'âge du malade, l'âge de début de la maladie, le sexe, le mode de début de la maladie, l'étude immunologique dans le sang et le liquide cérébrospinal, le bilan biologique à la recherche d'autre diagnostiques différentiels de sclérose en plaques, l'imagerie par résonnance magnétique (IRM cérébrale et/ou médullaire) et enfin les modalités thérapeutiques. L'analyse des données est effectuée sur logiciel IBM SPSS Statistics version 25 et par Excel 2007. IBM SPSS Statistics est le premier logiciel statistique au monde utilisé pour résoudre des problèmes de recherche, de tests d'hypothèses et d'analyses prédictives. Permettant ainsi de comprendre les données, analyser les tendances, prévoir et planifier pour valider les hypothèses et tirer des conclusions précises.



Résultats



Résultats

Nous avons colligé 80 patients 60 femmes et 20 hommes. Le sexe ratio est de 3, ***l***a majorité des patients étaient de sexe féminin (67 %) l'âge moyen de début de la maladie était de 36,16.avec des extrêmes de 13 et 59ans.

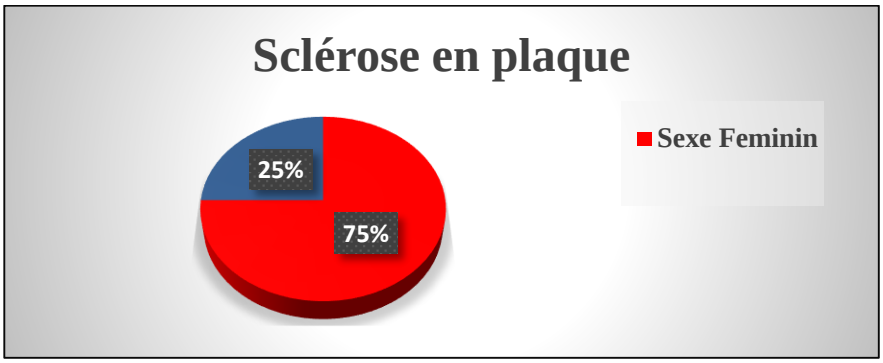


Figure 20 : Répartition selon le sexe.

III.1. Age du patient au moment de la prise en charge :

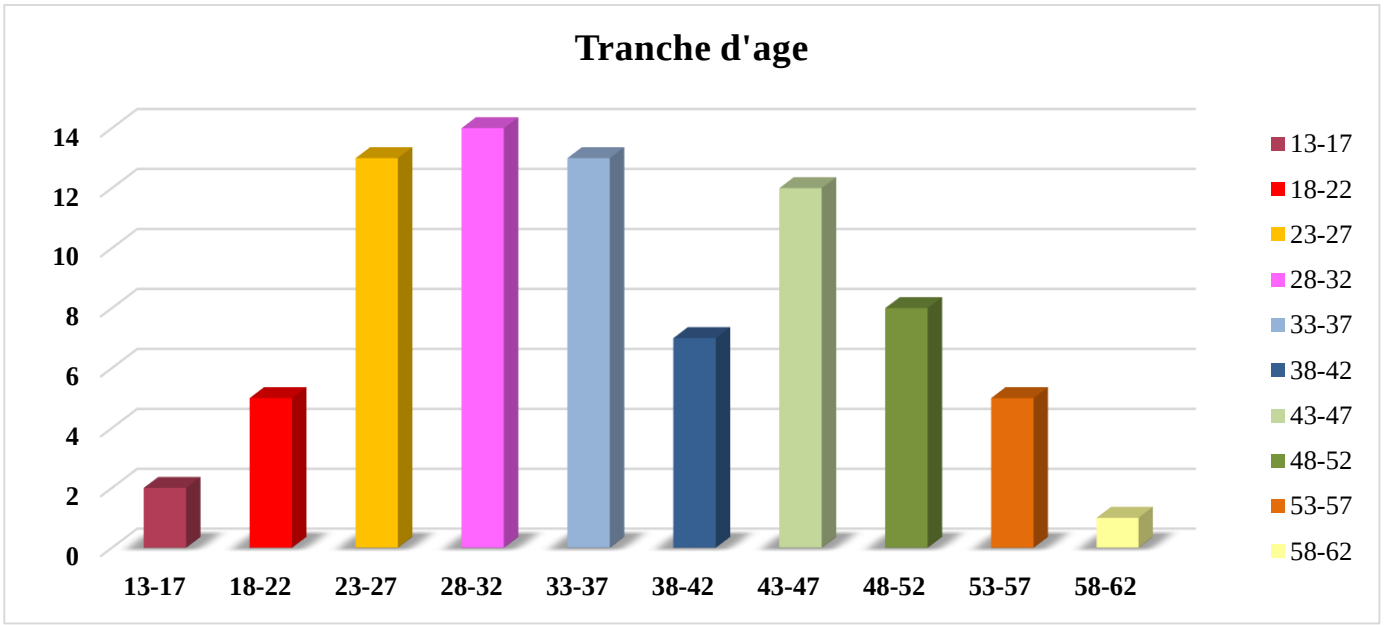


Figure 21 : Répartition selon les tranches d'âge

La majorité des patients atteints de sclérose en plaques sont situés entre 23ans et 37ans ainsi entre 43ans et 47ans

III.2. Age de début de la maladie

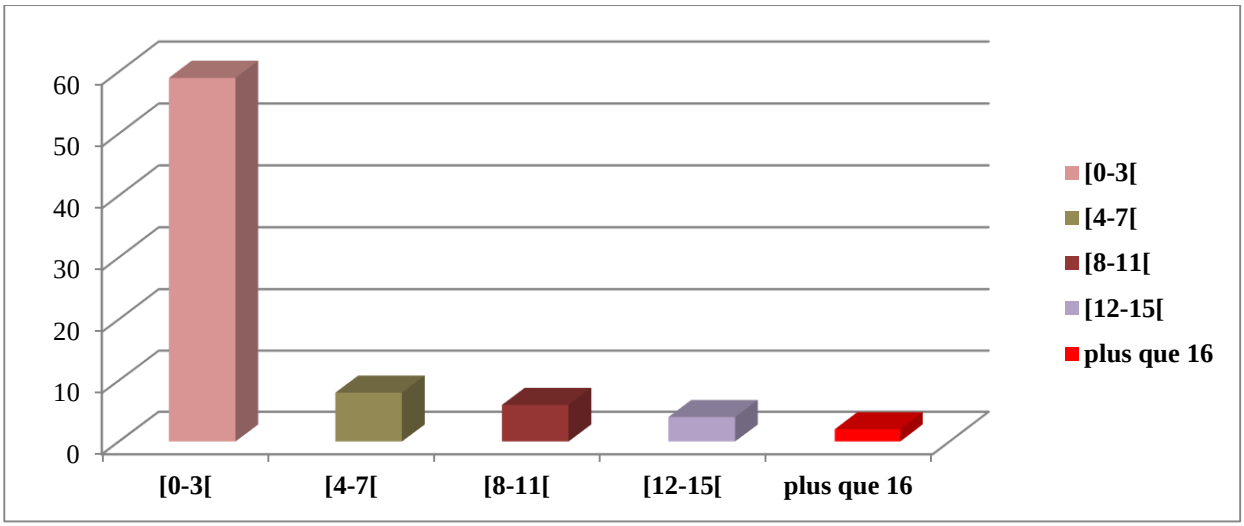


Figure22 : Répartition selon l'âge de début

Nous avons remarqué que plusieurs patients sont hospitalisés durant les 3 années premières du début de la maladie.

III.3. Caractéristiques clinique de notre échantillon :

Les signes inauguraux ou mode de début

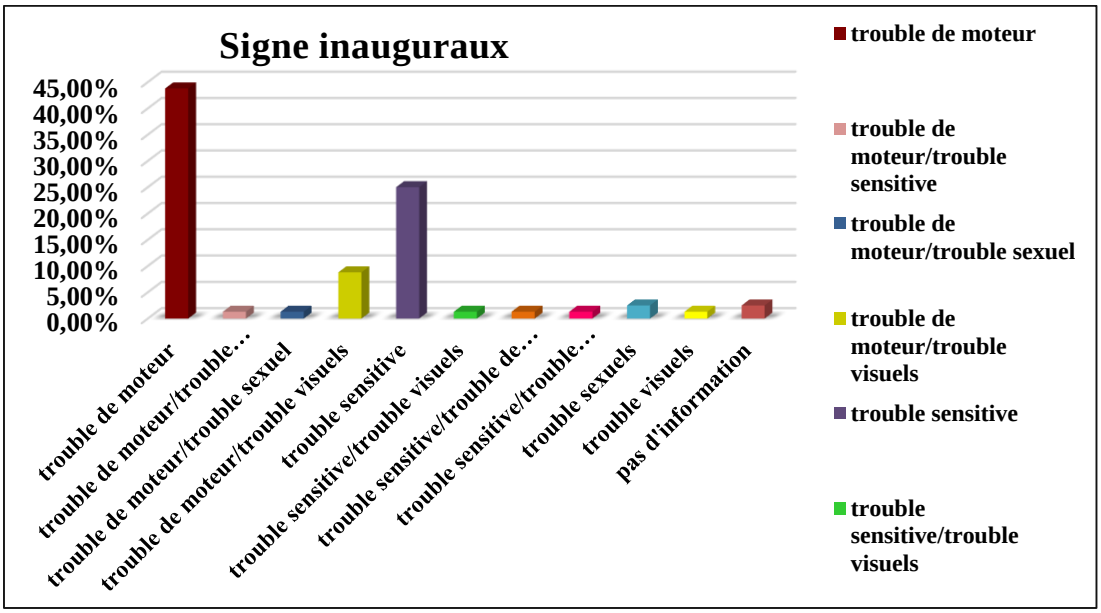


Figure 23 : Répartition selon les signes inauguraux

On observe que les troubles moteurs (43,8%) puis le troubles sensitifs (25%) sont les signesles plus fréquent chez les patients atteints de la SEP

III.4. Sémiologie ou bien les différents tableaux cliniques

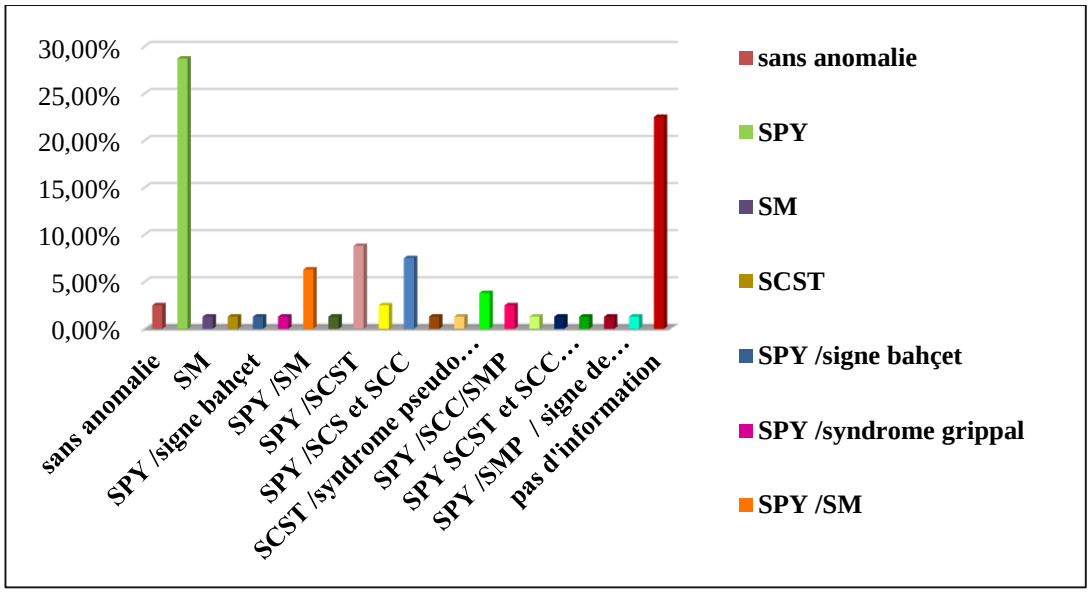


Figure 24:Répartition selon les cas clinique

Le syndrome pyramidal (SPY) (28,70%) est le plus fréquent dans les patients qui sont atteintsde SEP

III.5. Diagnostic positif de notre échantillon:

III.5.1-Paramètre biologique

III.5.1.1-Répartition de 80 patients selon le bilan biologique standard :

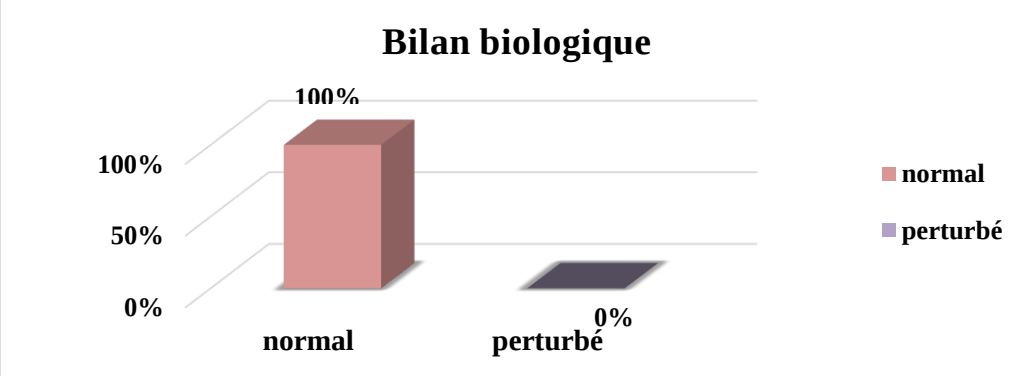


Figure 25 : Répartition selon le bilan biologique dans le sang

Tous les patients présentent un profil biologique sanguin normal

III.5.1.2-Répartition de 80 patients selon ponction lombaire :

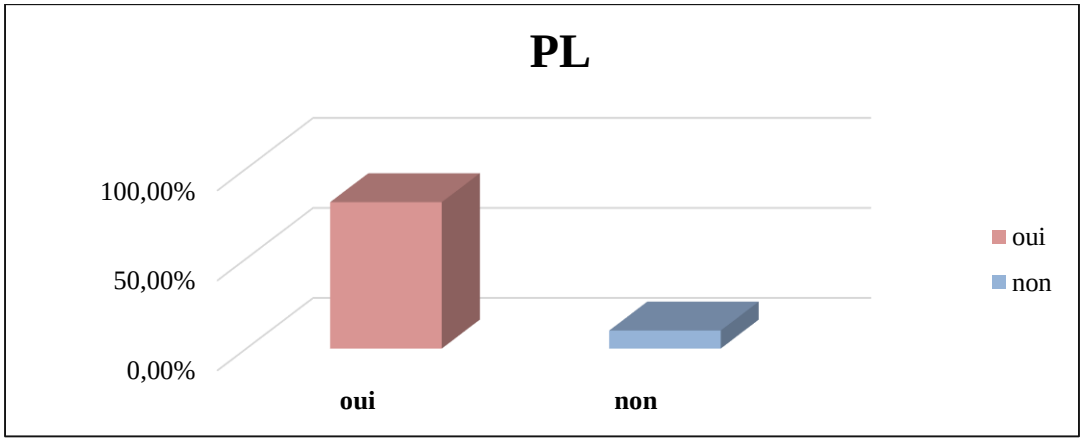


Figure 26 : Répartition selon la ponction lombaire

81,30% des patients ont fait la ponction lombaire

III.5.1.3-Répartition de 80 patients selon le bilan immunologique :

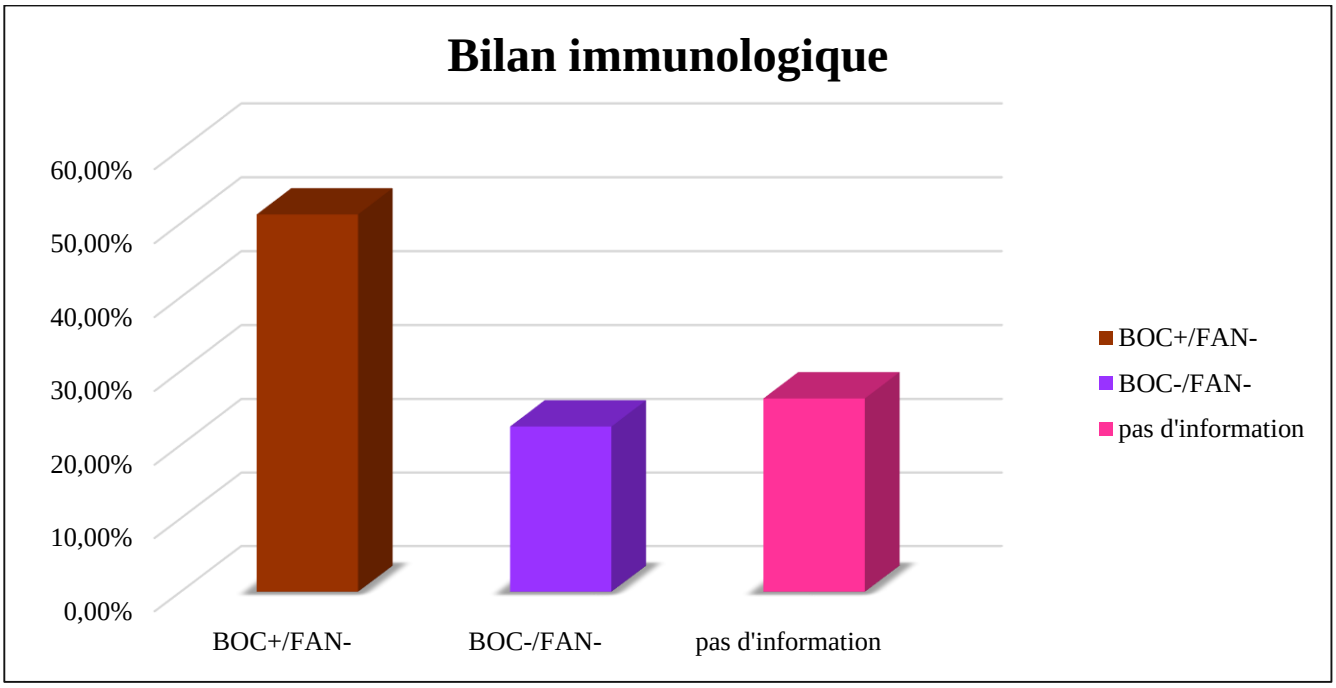


Figure 27 : Répartition selon le bilan immunologique dans le liquide cérébrospinal

Selon le résultat, la majorité des patients ont des bandes oligloclonales (BOC) qui témoignent d'une synthèse intrathécaled'IgG

III.5.2 Paramètre radiologique

III.5.2.1-Répartition de 80 patients selon l'IRM :

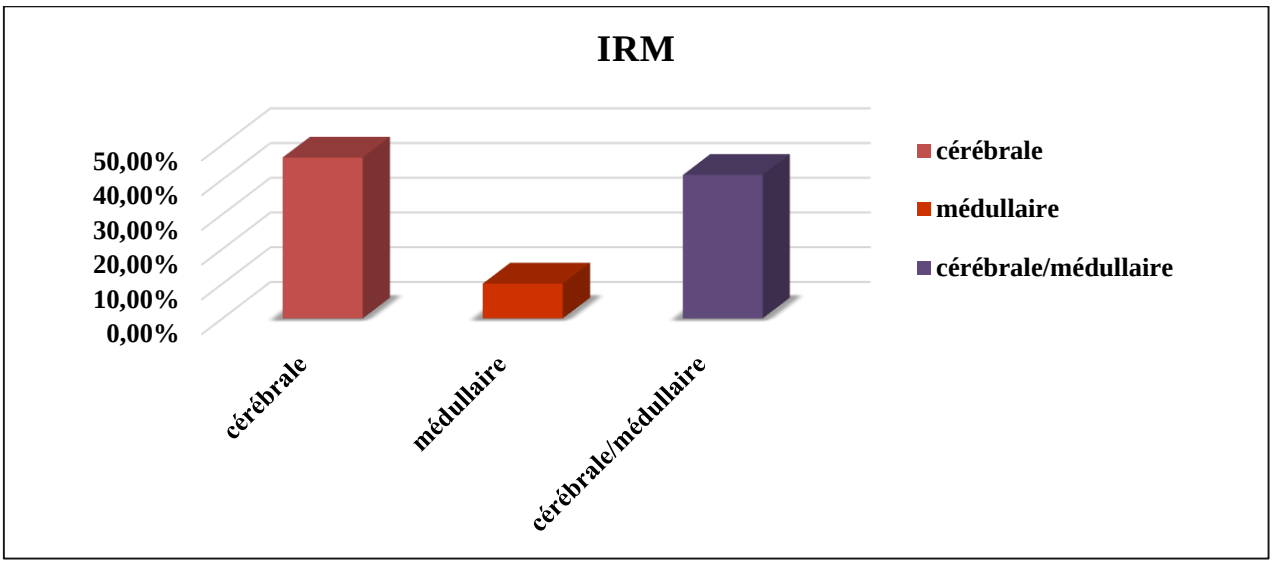


Figure 28 : Répartition selon l'IRM

Tous les patients ont pratiqués une IRM cérébrale ou une IRM médullaire ou les deux.

III.5.3-Répartition de 80 patients selon les formes cliniques :

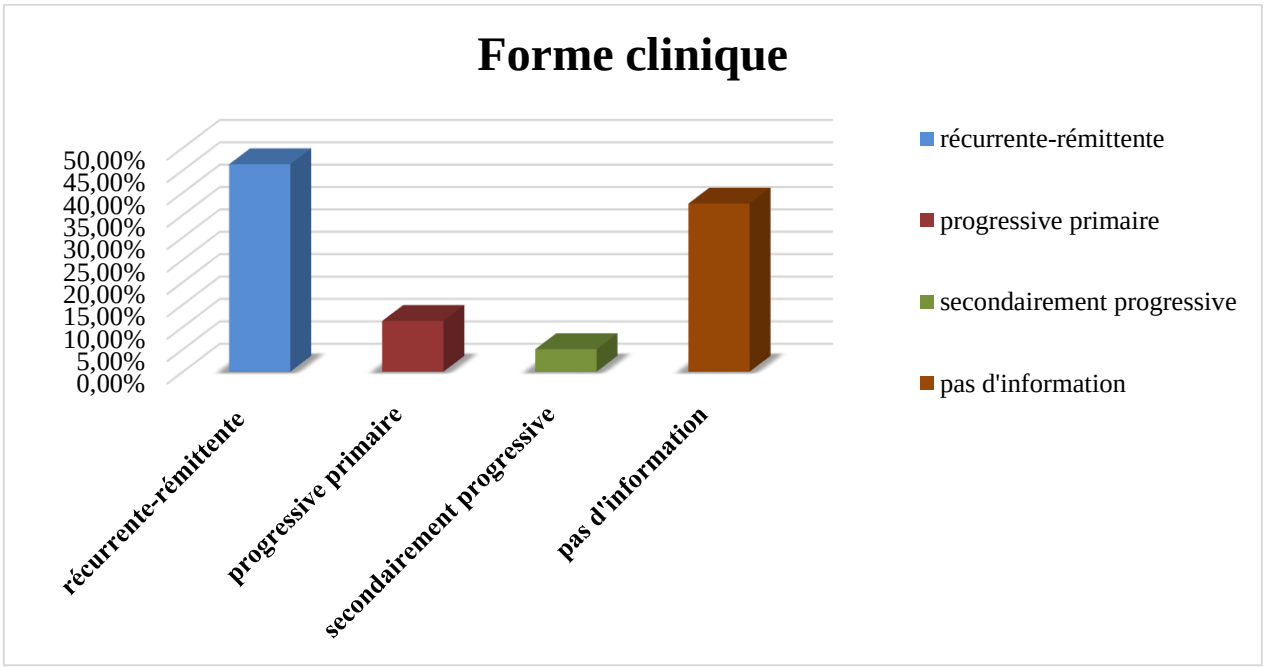


Figure 29 : Répartition selon la forme clinique de la SEP

On observe que la majorité des patients ont la forme récurrente-rémittente.

III.6. Répartition de 80 patients selon le traitement :

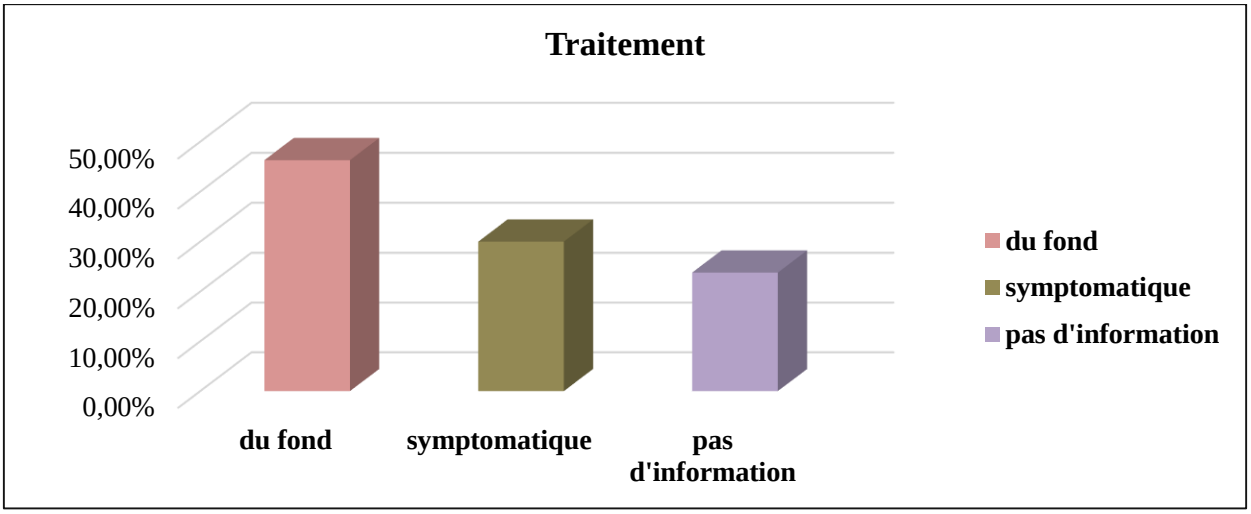


Figure30 : Répartition selon le traitement

46,30% des patients sont un traitement du fond tandis que 30% des patients ont un traitement symptomatique.

III.7-Répartition de 80 patients selon l'évolution :

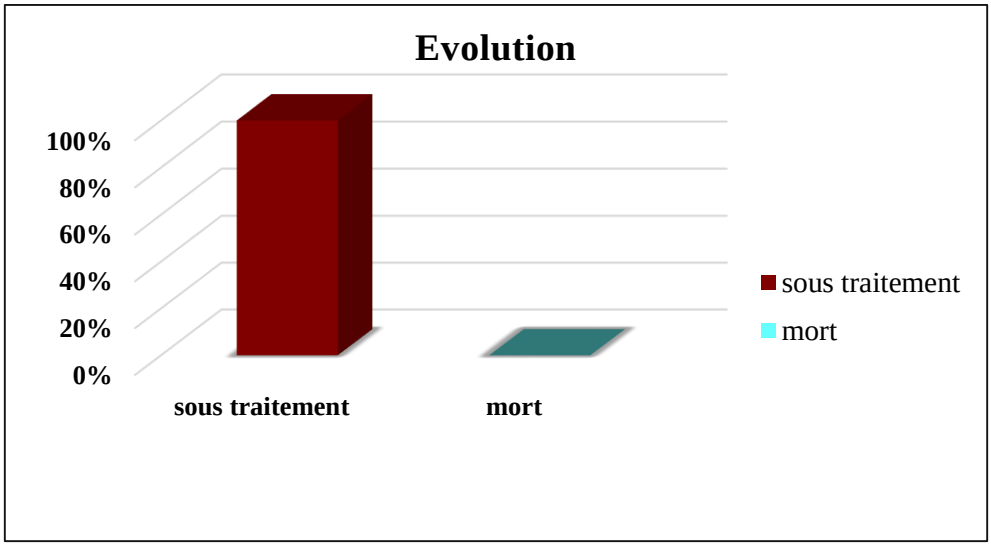


Figure 31 : Répartition selon l'évolution

Tous les patients sont sous traitement.0



Discussion



Discussion

La sclérose en plaques se définit comme une pathologie inflammatoire d'origine immunitaire caractérisée par des symptômes neurologiques disséminés dans l'espace et dans le temps .Cette étude est réalisée, au niveau de l'hôpital Frantz Fanon CHU Blida, Ils agissaient d'une étude rétrospective portant sur 80 patients qui consiste à analyser les données des cas diagnostiqués est traité de SEP durant l'année 2019 et 2020.

IV.1. Donnée épidémiologique :

La répartition de nos patients selon le sexe met en évidence une nette prédominance féminine avec 75% de femmes contre 25 % d'hommes ce qui correspond à une sex-ratio de 3. La première étude publiée sur le sexe dans la SEP a objectivé une prépondérance féminine.

La prédominance féminine dans ces maladies est expliquée par l'influence des facteurs hormonaux sur le système immunitaire. En effet, les œstrogènes par exemple, stimulent la réponse immunitaire humorale alors que la progestérone et les androgènes exercent un effet suppresseur sur la réponse immunitaire. Les œstrogènes augmenter la sécrétion de cytokines Th1 pro-inflammatoires, alors qu'un taux élevé d'œstrogènes, comme au cours de la grossesse, et la testostérone à taux élevé chez l'homme favorisent la voie TH2 anti inflammatoire. (51) Donc on pense que l'influence du dérèglement hormonal pendant le cycle menstruel, la grossesse, l'aménorrhée et la ménopause peut être considérer comme un facteur de risque chez le sexe féminin. Mais aucune étude n'a prouvé ces données.

La SEP est une maladie du sujet jeune, l'âge moyen au moment du diagnostic dans notre série est de 36,16 ans. A l'instar des données de la littérature, les patients de notre série ayant un âge au moment entre 13 et 59 ans étaient majoritaires .Donc nos résultats montrent que la sclérose en plaques est une maladie qui touche les jeunes et les personnes d'âge moyen.

IV.2. Données cliniques :

Dans notre série, Les troubles moteur constituent le mode d'entrée le plus fréquent (43,8%), suivis des troubles sensitif (40%). Dans la littérature, le déficit moteur est fréquemment rapporté lors de la phase d'état de la maladie. La topographie de l'atteinte clinique est variable. Par ordre de fréquence décroissante : l'atteinte asymétrique des deux membres inférieurs, l'atteinte d'un seul membre inférieur, d'un membre inférieur et d'un membre supérieur, d'un membre supérieur. Les atteintes isolées des deux membres supérieurs sont rares. *(53)* et *(54).*L'atteinte sensitive est très fréquente au cours de la SEP. La prévalence est

variable selon les méthodologies utilisées allant de 29 à 55% [63]. Dans notre étude, l'atteinte sensitive est présente dans 40%.

Longtemps sous-estimés, les troubles vésicosphinctériens sont actuellement reconnus comme l'une des causes les plus importantes de handicap dans la SEP. Dans la littérature, ces taux sont très variables et peuvent toucher jusqu'à 89,6% des patients [56]. Les troubles les plus fréquents sont : la miction impérieuse (85%), la pollakiurie (82%), l'incontinence urinaire (63%), la dysurie (49%), l'interruption du débit (43%), une sensation de miction incomplète (34%) et l'énurésie (14%). [57]

L'atteinte pyramidale est très fréquente au cours de la sclérose en plaques. À un moment ou un autre de l'évolution, plus de 80 % des patients présentent une atteinte pyramidale et l'atteinte est constante dans les formes évoluées progressives ou rémittentes avec séquelles. C'est le mode de début le plus habituel des formes progressives primaires. Il peut être précédé d'une véritable claudication intermittente médullaire : le patient ressentant une faiblesse des membres inférieurs après quelques minutes de marche. Pendant longtemps, le déficit peut prédominer à un membre inférieur, mais des signes pyramidaux, sont retrouvés de façon bilatérale.Au cours de l'évolution de la maladie, plus de 75 % des patients présentent des troubles par atteinte du tronc cérébral. [50]

IV.3. biologique et immunologique :

Tous les examens usuels réalisés dans le sang sont habituellement normaux dans la SEP.Mais dans certains cas, les différents éléments de sang seront affectés, quel que soit des cellules, des enzymes, hormones, vitamines….

La PL avec étude immunologique du liquide cérébrospinal constituait un critère essentiel de diagnostic biologique de la sclérose en plaques (SEP) et des autres maladies inflammatoires du SNC. Elle signe le critère inflammatoire de la maladie. Elle n'est plus obligatoire lorsque la dissémination temporelle et spatiale est démontrée cliniquement ou à l'imagerie. Les paramètres admis dans les différents critères sont la présence de bandes oligloclonales (BOC) d'Immunoglobuline G (IgG) par l'augmentation de l'index IgG (rapport des quotients IgGLCR/sérum sur albumine LCR/sérum >0,7). 68 patients parmi les 80 avaient une PL avec des bandes oligoclonale**.**

IV.4. donnée radiologique (IRM)

L'IRM encéphalique et/ou médullaire était l'examen de référence pour le diagnostic positif de SEP. Leslésions apparaissent sous la forme d'hyper signaux de la substance blanche sur les séquences pondérées en densité protonique. Il peut exister une atrophie cérébrale ou médullaire associée surtoutdans les formes évoluées. Toutes les lésions visualisées à l'IRM n'ont pas forcément une expression clinique ce quipeut permettre dans le cas de signe neurologique isolé d'obtenir le critère.

IV.5.Les formes cliniques.

La classification des formes évolutives de SEP, sur laquelle reposent les indications des traitements de fond, a fait l'objet d'une tentative de consensus international. Les patients porteurs du diagnostic « SEP » étaient répartis selon les formes évolutives définies par Lublin et Reingold. ***(50)***

Dans notre série, la forme évolutive la plus fréquente est la forme récurrente-rémittente. Elle représente (46,30%) des cas (38/80). suivie par la forme progressive primaire qui présent 11.30% des cas (9/80). tandis que la forme secondairement progressive ne représente que 5% des (2/80). et le reste sont pas connus.Cette différence entre les proportions des formes RR pourrait être liée à une méthodologie différente selon les études et à une durée de suivi différente selon les études, puisque l'allongement de la durée de suivi augmenterait la proportion des formes SP, puisque certains auteurs considèrent que les formessecondairement progressives sont simplement des « formes rémittentes ayant eu le temps de vieillir » et que « presque tous les malades sont destinés à connaître la progression un jour » ***(58)***

IV.6. Traitement :

Traitement de fond :

Ce traitement et pour le but de réduire la fréquence de poussées et de ralentir la progression du handicap. En peut instaurer soit un traitement immunomodulateurs (en modifiant par exemple l'équilibre de la balance TH1 /TH2) soit par les immunosuppresseurs(en interférant avec le cycle cellulaire des cellules immunocompétentes). Dans notre étude 37 patientsont bénéficié d'un traitement de fond (46.3%)

Discussion

Traitements symptomatique :

Ce traitement et pour le but de traité les complications de la maladie et par la même d'améliorer la qualité de vie despatients. Donc il ne doit pas être sous-estimé.Dans notre étude 24 patient ont bénéficié d'un traitement symptomatique (30%). on remarque que la majorité des patient dans notre série qui sont prend ce traitement sont des personne âgées.



Conclusion



Conclusion

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

De cette étude, on peut déduire que la SEP au service de neurologie de service de neurologie de l'hôpital Franz Fanon CHU de Blida, touche plus fréquent des sujets entre 20 et 40 ans, avec une prédominance féminine.
cet étude nous a montré l'apport de l'étude immunologique et de l'imagerie cérébral et médullaire dans le diagnostic positif de la sclérose en plaques chez nos patients.

Références bibliographiques :

1-Robbins and Cotran, 2015. « PATHOLOGIC BASIS OF DISEASE » (Ninth Edition), diseases of the immune system.

2- Yann-Erick C et Luc M, 2013. « MALADIES RARES EN MEDECINE D'URGENCE », Définition et classification des maladies auto-immunes,

3- Bonnotte B, 2004.« Physiopathologie des maladies auto-immunes ». La revue de médecine interne 25 648–658.

4- https://www.afm-telethon.fr/maladies-neuromusculaires-6676.

5- Salort-Campana, E. (2020). «Comment j'explore une myopathie inflammatoire ?».Pratique Neurologique-FMC.

6- A. Dioh et A. Maertens de Noordhout " La myasthénie : Dc, stratégie d'exploration, PEC thérapeutique" Rev Med Suisse 2000 ; volume -4. 20710

7- Benmahdjoub M ; Arezki M " Polyradiculonévrite aigue" Service neurologie CHU Blida.

8- Françoise Couic-Marinier, François Pillon 2016 .Prise en charge d'une sclérose en plaques. Actualités pharmaceutique.

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

10-http://www.gsep.fr/sclerose.html

11-INFO-SCLEROSE-EN-PLAQUES.CH

12- Kerschen P. La sclérose en plaques : aperçu historique. La Lettre du Neurologue 2010. 2010;16 (2).

13- DRAI.R BEN MAHDJOUB M .AREZKI.M « Epidemiologie de la SEP. » CHU Blida

14- Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment.Autoimmun Rev 2010; 2010; 9:A387-A394.

15- Bruce V Taylor. The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetics has a minor role – Yes 2011.

16- Moreau T. Fromont A. La sclérose en plaques en 2014. Images en ophtalmologie 2014. 8(1) : 10-16.

17- Ouellet J-C, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, etthérapeutiques de la sclérose en plaques. EMC - Neurol. 2004. 17-066-A-60.

18- Du Pasquier R. Sclérose en plaques et virus: quelles hypothèses retenir à l'heure actuelle? La Lettre du Neurologue 2009.

19- Pradat-Diehl P, Salvator-Witvoet V, Griffon A. Actualités sur la prise en charge des pathologies neurologiques à potentiel évolutif : à propos de la SEP et de la maladie de Parkinson. (Ville) Sauramps medical 2014
20- Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2010 9:599-612.
21-Smolders J, Menheere P, Kessels A et al. Association Of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. Mult Scler 2008.14:1220-1224.
22-Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE et al.Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie :aspects cliniques. Rev med interne 2012. 33:87-93.
23- Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE et al. Vitamine D et auto-immunité. Première partie :aspects fondamentaux. Rev med interne 2012. 33:87-93.
24-Koch MW, Metz LM, Agrawal SM et al. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2013. 324:10-16.
25- Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol (Paris).2016.

26-https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/category/newswatch-fr/
27-Glendinning L, Free A. l . Supra-organismal interactions in the human intestine.Front Cell Infect Microbio 2014. 4:47.
28- Moreau T. et al. Vaccination et maladie inflammatoires du système nerveux central ? La Lettre du Neurologue 2015 ; 19(7) :205-210.
29- Stip, E., & Truelle, J.-L. Syndrome de personnalité organique dans la sclérose en plaque et influence du stress sur les poussées. The Canadian Journal of Psychiatry 1994.
30- Camdessanche JP. La Sclérose en plaques en 2004. (Consulté en décembre 2014). Disponible à l'adresse : http://slideplayer.fr/slide/1297489/
31- Salou M, Elong Ngono A, Garcia et al. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. Rev med interne 2013;34:479-486.
32- Samson M, Lakomy D, Audia S et al. Les lymphocytes Th17: différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine..Rev med interne 2011;32:292–301
33- Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. J Immunol 2006;177:566-573.

34- Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ et al. Interleukin-17 production in central nervous systeminfiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. Am J Pathol. 2008;172:146-155.
35-Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. Nat Med 2007;13:1173-1175.
36- Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. Annu Rev Immunol 2005;23:683–747.
37-Disanto G, Morahan JM, Barnett MH et al. The evidence for a role of B Cells in multiple sclerosis. Neurology 2012;78:823–832.
38-Von Büdingen HC, Bar-Or A, Zamvil SS. B Cells in Multiple Sclerosis: Connecting the Dots. Curr Opin Immunol 2011;23:713–720.
39- Venken K, Hellings N, Liblau R et al. Disturbed Regulatory T Cell homeo- stasis in multiple sclerosis. Trends Mol Med 2010;16:58–68.
40- Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL et al. Loss Of functional suppression by CD4+CD25+ Regulatory T Cells in patients with multiple sclerosis. J Exp Med 2004;199: 971–979.
41- Campus numérique UNF3S. Item 125 : Sclérose en plaques.2010-2011. In : Campus numérique de l'UNF3S, Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française. Université Médicale Virtuelle Francophone. (Consulté en décembre 2014). Disponible à l'adresse : http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_125/site/html/cours.pdf
42-Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Le point sur la sclérose en plaques. Kinésithérapie Rev 2012 2012;12:17–22.
43- Jean-christophe ouallet. Fatigue et sclérose en plaque 2010.
44-Collège des enseignants en neurologie. Item 125 – Sclérose en plaques. Abrégés connaissances et pratique Elsevier Masson ; 2009. P 349-357.
45- Gillain .N, Fumal .A , J.-M. Minon.Bandes oligoclonales et index IgG interprété selon Reiber dans les maladies inflammatoires du système nerveux central .Immuno-analyse et biologie spécialisée 2006. 21. 348–356.
46- Anxionnat R, Debouverie M. L'IRM comme outil du diagnostic positif. La Lettre du Neurologue 2010.
47- http://www.mipsep.org/mv/sep_irm.php. L'Imagerie par Résonance Magnétique.

48-https://www.roche.fr/fr/pharma/maladies-neurologiques/sclerose-en-plaques/differences-recurrente-remittente-primaire-progressive.html.
49- Confavreux C. Sclérose en plaques. La revue du praticien 2006 :1290-1354.
50- Lublin, F.D., and Reingold, S.C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis (1996). 46, 907-911.
51- Michel Chofflon, Patrice H. Lalive . Sclérose en plaque et grossesse 2009.
52-https://neurologies.fr/14e-reunion-du-groupe-peps-grossesse-et-sclerose-en-plaques/
53- Peidis A. Pedrini Q. Gudmundson L. Dupuis F. 2010.La sclérose en plaque. Université de Genève.
53- Matthews WB, Compston A, Allen IV, Martyn CN. McAlpine's multiple sclerosis. second ed. london: Churchill Livingstone; 1991.
54- Heinzlef O, Roullet E. Sclérose en plaques. Épidémiologie, diagnostic,histoire naturelle et pronostic. Rev Prat. 1996 décembre 1; 46(19): p. 2373-9.
55- Fryze W, Zaborski J, Członkowska A. Pain in the course of multiple. Neurol Neurochir Pol. 2002; 36(2): p. 275-84.
56- Haensch CA, Jörg J. Autonomic dysfunction in multiple sclerosis. J Neurol. 2006 fevrier; 253 Suppl 1:I3-9. Review.
57- Amarenco G, Bosc S, Boiteau F. Les complications urologiques de la sclérose en plaques, 180 cas. Presse Méd. 1996;(25): p. 1007-1010.
58- Vukusic S, Moreau T, Bouhour F, Adeleine P, Confavreux C. Sclérose en plaques : évolution spontanée, histoire naturelle. Neurol. 201 septembre; 157(8-9 Pt 1): p. 753-6.