

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE de TLEMCE
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département : Biologie

MEMOIRE

Présenté par

Wisem HAMEL.

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER Académique.

Spécialité : Génétique.

Thème

Statut du fer et corrélation des taux de fer avec les concentrations en acides aminés chez les patients atteints de sclérose en plaques à Tlemcen.

Soutenu le 07/09/2020, devant le jury composé de :

Qualité	Nom	Grade	Université
Président :	GAOUAR.SBS	Professeur	Abou-Bekr Belkaid. Tlemcen
Encadreur :	BRAHAMI.N	MCA	Abou-Bekr Belkaid. Tlemcen
Co-encadreur :	BARKA BEDRANE.Z	MCA	Abou-Bekr Belkaid. Tlemcen
Examineur :	TRIQUI.C	MAA	Abou-Bekr Belkaid. Tlemcen

Année universitaire : 2019/2020

Remerciement

Merci Dieu, un grand remerciement jusqu'à votre satisfaction pour la bénédiction de la réussite, de la santé, et d'une précieuse famille.

Dieu aidez-moi toujours à faire le bien aux autres, à donner plus que ce que je reçois et à transmettre tout ce que j'apprends.

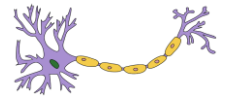
Le succès n'est pas la clé du bonheur. Le bonheur est la clé du succès. Si vous aimez ce que vous faites, vous réussirez.

-Albert Schweitzer-

Mes remerciements sincères s'adressent avant tout au Pr. GAOUAR SBS, notre responsable de la spécialité Génétique, qui nous a toujours encouragé à nous lancer dans de grands travaux et à concrétiser nos projets sans avoir peur de l'échec, une personne qui a fait et qui fait toujours preuve d'un grand sacrifice pour ses étudiants et pour l'amélioration de l'enseignement.

Un remerciement très chaleureux à mon encadreur Madame BRAHAMI Nabila pour avoir accepté de m'encadrer, et m'avoir fait part de son expérience et son savoir-faire, pour tous ses conseils, ses orientations et surtout pour sa gentillesse et son énergie positive qui m'ont été d'une très grande aide durant cette aventure, merci madame de m'avoir encouragé tout au long de mon parcours, de m'avoir transmis certaines de vos qualités, j'ai appris grâce à vous à être patiente et toujours dévouée, veuillez agréer Madame l'expression de mes sentiments distingués.

Des remerciements chaleureux et particuliers sont présentés à Madame TRIQUI Chahinez, pour ses conseils précieux, pour m'avoir inculqué son esprit de travail, sa volonté et son courage, madame vous étiez toujours pour moi un exemple, je ne saurais jamais comment vous remercier pour toutes les vertus que vous m'avez apprises, c'est un peu grâce à vous que j'ai percé mon chemin dans la génétique, que Dieu vous bénisse.



Merci au Professeur ARIBI Mourad pour tous ses conseils et ses suggestions pertinentes, et aussi pour les durés de stage dans son laboratoire qui m'ont été d'une aide précieuse dans mes pratiques, veuillez agréer Monsieur l'expression de ma considération distinguée.

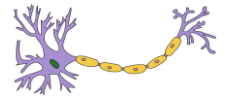
Un remerciement très particulier à madame BARKA BEDRANE Zahira, pour avoir accepté d'être mon co-encadreur et mon tuteur de stage pendant toute les périodes de mon travail au service de neurologie, votre aide, vos consignes et votre savoir-faire m'ont été d'une très grande aide, que Dieu vous bénisse madame.

Un remerciement du fond du cœur à Monsieur HADDAM Hadi Youssouf, le meilleur ami que j'ai eu durant mes années universitaires, mon binôme de travail et un collègue irremplaçable que je ne changerai pour rien au monde, merci Hadi pour tes encouragements, ta présence et ton aide permanent. Avec toi j'ai franchi beaucoup d'obstacles dans mon parcours, ta sagesse, ta bonté et tes conseils m'ont aidé à avancer toujours de l'avant et à changer ma vision envers plusieurs choses. Que Dieu te bénisse.

Un grand remerciement à Monsieur Nemiche Riyad, un ami pas comme les autres et mon camarade pendant toute mes années de scolarité, tu m'a toujours encouragé à aller de l'avant, merci Riyad pour ta présence, tes conseils, ton soutien et ton aide durant ma période de travail.

Des remerciements spéciaux pour mes amis, pour leur présence dans les bons et mauvais moments, pour les expériences indélébiles qu'on a passées ensemble, pour toute petite chose qu'on a pu partager, merci infiniment Hayat et Amal vous êtes des sœurs précieuses pour moi, merci Belkacem tu es une personne exceptionnelle, merci Charaf ton sourire permanent et ta bonne humeur resteront gravé dans mes pensées pour toujours, merci Hannaa, Noura, Lina et Abir je vous souhaite tout le bonheur du monde. Merci à tous pour votre soutien et votre aide.

Un sincère remerciement à la doctorante BRAHAMI Nassima, pour son partage d'information et de savoir-faire, pour toute chose que j'ai pu apprendre de toi, merci Nassima d'avoir toujours pris de mes nouvelles, de m'avoir encouragé. Je te souhaite beaucoup de succès.



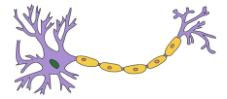
Merci à tous les patients, qui m'ont aidé dans ce travail. Je vous remercie sincèrement pour votre générosité, votre collaboration et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

Un remerciement particulier au Pr BOUCHENAK KHELLADI pour son autorisation à accéder au service de neurologie CHU Tlemcen, et un grand merci à tout le personnel du service.

Je tiens aussi à présenter des remerciements au Dr MESLI Leila et au Dr BEMRAH Nabil pour leur accueil au sein de leur laboratoire pour effectuer les dosages et à faire la sélection des valeurs témoins, dans le même contexte je tiens à remercier le Dr BENMANSOUR de m'avoir donné un accès à son laboratoire d'analyse médicale.

Merci à mon père, ma mère, mon frère et mes sœurs pour le chaleureux soutien et l'encouragement infini. Ma réussite est grâce à vous.

Merci à toute personne qui m'a aidé par une information, par une idée ou un conseil qui sont ajoutés à mon expérience et à ma connaissance.



Dédicaces

A mon père Ahmed,

A mon exemple éternel, ma source de force et mon pilier dans la vie, tu te soucies toujours de notre avenir, tu veux nous voir réussir, par ta rigueur et ton amour tu m'as donné goût aux études sans ton soutien permanent, tes conseils précieux, tout ceci n'aurait jamais pu être. Dieu seul pourra te le rendre. Que Dieu te donne une longue vie pour que nous puissions toujours te voir à nos côtés.

A ma mère Naïma,

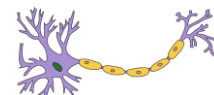
A ma meilleure amie dans la vie, je te dédie ce travail pour l'amour et l'éducation de base que tu m'as donné, tes prières et ton encouragement durant toutes mes études, je ne saurai jamais exprimer tout l'amour que j'éprouve pour toi. Que Dieu te garde aussi longtemps parmi nous !

A mon frère Ilyes et mes deux sœurs Fatiha et Rahma.

Vous êtes avec papa et maman ce que j'ai de plus précieux au monde. Puisse ce travail vous inciter à faire plus d'effort dans vos études. De plus d'être votre grande sœur vous m'avais toujours considéré comme votre exemple, je souhaite être à la hauteur, je vous aime et j'ai toujours été fier de vous.

A tous mes amis et ma famille.

A toute personne qui m'a aidé à franchir un horizon dans ma vie ...



Résumé

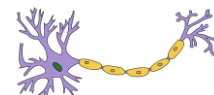
Introduction : La Sclérose en plaques(SEP) est une pathologie inflammatoire du système nerveux central de cause inconnue. Elle est envisagée sous trois aspects : génétique, viral et immunitaire. La SEP est caractérisée par une évolution et une sévérité variable d'un patient à l'autre, d'une expression clinique très polymorphe et d'un pronostic imprévisible avec l'absence d'un traitement efficace.

Objectifs : L'évaluation de l'impact du fer dans la pathologie de sclérose en plaques, et la détermination de la corrélation entre les taux du fer sérique et les concentrations en AA chez les patients atteints de sclérose en plaques à Tlemcen.

Matériels et méthodes : On a déterminé le taux du fer sérique chez quarante-deux patients atteints de sclérose en plaques et cinquante-deux contrôles sains. Le dosage du fer sérique a été réalisé par la méthode de détermination quantitative du fer par automate médicale. Les tests statistiques de comparaison et de corrélation ont été effectués par le logiciel SPSS.

Résultats : Les résultats de la comparaison entre les patients SEP et les contrôles ont montré une augmentation des valeurs du fer sérique chez le groupe des patients, la différence entre les deux groupes était significative avec un p -value de 0.019 . Les résultats de corrélation ont témoigné d'une corrélation positive significative entre le taux de fer et la concentration de la phénylalanine chez le même groupe de patients.

Mots-clés : Sclérose en plaque, fer sérique, automate, acide aminée, corrélation.



Abstract

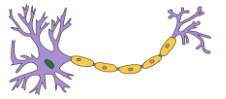
Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory disease of the central nervous system of unknown cause. It is considered under three aspects: genetic, viral and immune. MS is characterized by a variable evolution and severity from one patient to another, a highly polymorphic clinical expression and an unpredictable prognosis with the absence of an effective treatment.

Objectives: The evaluation of the impact of iron in the pathology of multiple sclerosis, and the determination of the correlation between serum iron levels and AA concentrations in multiple sclerosis patients in Tlemcen.

Materials and Methods: Serum iron levels were determined in forty-two multiple sclerosis patients and fifty-two healthy controls. The serum iron was determined by the method of quantitative determination of iron by a medical automaton. Statistical comparison and correlation tests were performed using SPSS software.

Results: The results of the comparison between MS patients and controls showed an increase in serum iron values in the patient group, the difference between the two groups was significant with a p-value of 0.019. Correlation results showed a significant positive correlation between iron and phenylalanine levels in the same group of patients.

Keywords: Multiple sclerosis, serum iron, automated assay, amino acid, correlation.



ملخص

مقدمة: التصلب المتعدد (MS) هو مرض التهابي للجهاز العصبي المركزي لسبب غير معروف. يعتبر من ثلاثة جوانب: الجينية والفيروسية والمناعة. يتميز مرض التصلب العصبي المتعدد بتطور وشدة تختلف من مريض لآخر، مع تعبير سريري متعدد الأشكال للغاية وتوقعات غير متوقعة مع غياب العلاج الفعال.

الأهداف: لتقييم تأثير الحديد في أمراض التصلب المتعدد، ولتحديد الارتباط بين مستويات الحديد في الدم وتركيزات الأحماض الأمينية في مرضى التصلب المتعدد في تلمسان.

المواد والطرق: تم تحديد مستوى الحديد في الدم في اثنين وأربعين مريضاً يعانون من التصلب المتعدد واثنين وخمسين من الأصحاء. تم تحديد مستوى الحديد في الدم من خلال طريقة التقدير الكمي للحديد بواسطة جهاز طبي آلي. تم إجراء اختبارات المقارنة والارتباط الإحصائية بواسطة برنامج SPSS.

النتائج: أظهرت نتائج المقارنة بين مرضى التصلب المتعدد والأصحاء زيادة في قيم الحديد في الدم في مجموعة المرضى، وكان الفرق بين المجموعتين معنوياً بقيمة احتمالية 0.019. أظهرت نتائج الارتباط وجود علاقة ارتباط موجبة معنوية بين مستوى الحديد وتركيز الفينيل ألانين في نفس المجموعة من المرضى.

الكلمات المفتاحية: التصلب المتعدد، قيمة الحديد في الدم، الفحص الآلي، الأحماض الأمينية، الارتباط.

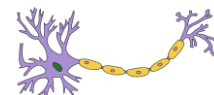
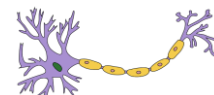


Table des matières

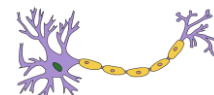
Remerciements	I
Dédicaces	IV
Résumé	V
Table des matières	VIII
Liste des abréviations	XI
Liste des figures	XIII
Liste des tableaux	XIV

Introduction

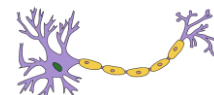
Première partie : La maladie de la Sclérose en plaques	2
I. Historique.....	3
II. Epidémiologie	5
1. Prévalence dans le monde.....	6
2. La sclérose en plaque en Algérie	7
3. La sclérose en plaque à Tlemcen	7
III. Etiologies	7
1. Les facteurs génétiques	8
A. Les bases génétiques de la SEP	8
B. Anomalies immunitaires et programmation génétique	9
• Le système HLA.....	9
• Les régions non-HLA.....	10
2. Facteurs environnementaux	10
A. Vitamine D et système immunitaire	11
B. Le tabac	11
C. Les vaccins	11
• Vaccin contre le Human papillomavirus (HPV)	11
IV. Diagnostic e évolution de la SEP	12
1. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	12
2. La ponction lombaire (PL)	12
3. Formes cliniques et évolution du handicap	12
• Evolution du handicap.....	13
4. Effets de la grossesse sur la maladie	13
V. Traitement.....	14
1. De la poussée.....	14
2. De fond.....	15
A. Immunomodulateurs.....	15
• Interférons Beta	15



B. Immunosuppresseurs	15
VI. Physiopathologie de la maladie	15
1. Les plaques de démyélinisation	15
2. Système immunitaire et sclérose en plaques).....	16
3. Dysfonctionnement de l'immunité.....	17
A. Implication de l'immunité adaptative.....	17
• Les lymphocytes T CD4 et T CD8.....	17
B. Implication de l'immunité humorale.....	17
• Les lymphocytes B et auto-anticorps	17
4. Mécanismes immunopathologiques de la SEP	18
A. Mécanisme hypothétique de déclenchement de l'auto-immunité	20
• Traversé de la BHE	20
VII. Métabolisme du Fer	20
1. Source alimentaire et besoin en fer	21
A. Source alimentaire.....	21
B. Apports et besoin en fer	22
2. Formes de fer dans l'organisme	22
• Fer dans l'organisme.....	22
3. Transport du fer dans le plasma	23
4. Pathologie du métabolisme du fer.....	24
VIII. Les Acides Aminés	24
Deuxième partie : Dosage du fer sérique chez les patients SEP.....	28
I. Matériels et méthodes	29
1. Présentation de la zone étudiée	29
2. Population étudiée	29
3. Prélèvement sanguin	30
4. Préparation des échantillons	31
5. Modalité des recueils des données de patients	31
6. Dosage du fer sérique.....	32
7. Etude statistique	35



II. Résultats et interprétations	35
1. Description de la population étudiée	35
2. Tests statistiques effectués	36
III. Discussion	41
IV. Conclusion et perspectives	42
Bibliographie.....	43
Annexes	49
Résumé	53



Liste des abréviations

AA: Acide(s) Aminé(s)

ACTH : Adréno Cortico Tropic Hormone

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

Arg : Arginine

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

EAE : Encéphalite Auto-immune Expérimentale

ES : Erreur Standard

FER : Fer sérique

Glu : Glutamine

Gly : Glycine

HHV-6: Human Herpes Virus 6

HLA: Human Leucocyte Antigen

IFN : Interférons

IgG : Immunoglobulines de type G

IL : Interleukine

Ile : Isoleucine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LB : Lymphocyte B

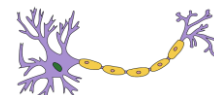
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LT: Lymphocyte T

LTh: Lymphocyte T helper

Met: Méthionine

MRT: Magnetic Resonance Tomography



MW: Mann Whitney

NO: Monoxyded'azote

Phe: Phénylalanine

PL: Ponction Lominaire

PRIMS: Pregnancy In Multiple Sclerosis

SEP : Sclérose en Plaques

SEP-PP : Sclérose en plaques Progressive Primaire

SEP-RR : Sclérose en plaques Récurrente-Rémanente

SEP-SP : Sclérose en plaque Secondairement Progressive

SNC : Système Nerveux Central

TCR : T-Cell Receptor

TNF: Tumor Necrosis Factor

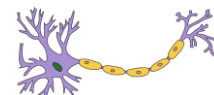
Trp: Tryptophane

UVB: UltraViolet B

Val: Valine

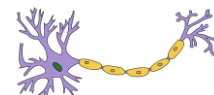
VDR: Vitamine D Receptor

W: Wilk



Liste des figures

Figure 1 : Prévalence de la Sclérose en plaques dans le monde.....	6
Figure 2 : Risque de développer la sclérose en plaques suivant le degré de parenté avec un individu atteint.....	8
Figure 3 : Cartographie génétique du CMH.....	10
Figure 4 : Echelle Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	13
Figure 5 : Taux annualisé de poussées pour chaque trimestre dans l'année avant la grossesse, pendant la grossesse, et dans les deux années suivant l'accouchement.	14
Figure 6 : La pathogénèse de la SEP.....	16
Figure 7 : Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la sclérose en plaques.....	18
Figure 8 : Mécanismes immunitaires mis en jeu dans la Sclérose En Plaques.	19
Figure 9 : Passage des lymphocytes activés à travers la BHE.	20
Figure 10 : Cycle du fer.....	23
Figure 11 : Carte de la wilaya de Tlemcen.....	29
Figure 12 : Automate d'analyse séquentiel MINDRAY BS-240.	32
Figure 13 : Nuage de point sur la distribution des valeurs du fer dans la population étudiée.	37
Figure 14 : Histogramme des taux du fer sérique chez les patients atteints de SEP comparé au contrôles seins.	38



Liste des tableaux

Tableau 1 : Chronologie des dates clés dans l’historique de la SEP.....	3
Tableau 2 : Formes cliniques évolutives de la SEP	12
Tableau 3 : Exemples des sources des acides aminés dans quelques aliments.....	21
Tableau 4 : Les acides aminés et leur rôle.	24
Tableau 5 : Caractéristiques clinicodémographiques des patients SEP.....	35
Tableau 6 : Tableau représentant les pourcentages des antécédents familiaux et non familiaux	36
Tableau 7 : Etat physique des patients SEP.	36
Tableau 8 : Test de normalité (Shapiro-W)	37
Tableau 9 : Résultats du test MW pour les valeurs du fer sérique.....	37
Tableau 10 : Résultat du test MW pour les 8 AA	38
Tableau 11 : Taux des AA chez les patients SEP et les témoins	39
Tableau 12 : Corrélation de Spearman entre le fer et 8 AA.....	39

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une **maladie inflammatoire chronique invalidante du système nerveux central** (SNC) qui comprend le cerveau, la moelle épinière, et les nerfs optiques.

Cette maladie altère la transmission des influx nerveux et peut se manifester par des symptômes variables. Généralement, la sclérose en plaques évolue par « **poussées** » au cours desquelles les symptômes apparaissent ou s'aggravent. La sclérose en plaques est une maladie «**auto-immune**» dont la gravité et l'évolution varient d'une personne à l'autre.

On entend par «**auto-immune**» le fait que le système immunitaire des personnes atteintes détruirait la **myéline** en la considérant comme un **corps étranger**.

La myéline est une gaine qui entoure les fibres nerveuses. Elle a pour rôle de protéger ces fibres et d'accélérer la transmission des messages du système nerveux central. Ainsi, à certains endroits du système nerveux, les messages sont plus lents ou complètement bloqués, ce qui provoque les différents symptômes. La sclérose en plaques se caractérise par des réactions d'inflammation qui entraînent la destruction de la myéline à certains endroits. En dehors des poussées, l'inflammation disparaît et la myéline se reforme en partie autour des fibres, ce qui entraîne une régression complète ou partielle des symptômes. Cependant, dans les cas de démyélinisation répétée et prolongée, les neurones peuvent être détruits définitivement.

Aucun signe clinique ni paraclinique n'est spécifique de la sclérose en plaques et il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de la SEP. Néanmoins, l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) aussi l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont révolutionné l'approche de la maladie. Ces deux techniques concourent grandement au diagnostic sans être jamais spécifiques de la SEP.

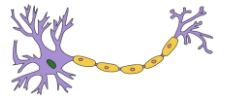
Les parties du système nerveux touchées par la maladie ressemblent à des plaques que l'on peut visualiser lors d'une imagerie par résonance magnétique (IRM), d'où le terme : sclérose en plaques.

On ne connaît pas encore la cause exacte de la SEP, mais les chercheurs croient que cette maladie serait le résultat d'une interaction complexe de divers facteurs de risque environnementaux et génétiques. **(034113-savard-fiche-sclerose-en-plaques-ste-foy-2015)**.

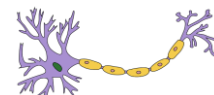
Ce mémoire est divisé en deux grandes parties. La première partie sera consacrée à la définition de la maladie de la Sclérose En Plaques : nous évoquerons successivement l'historique, les étiologies, l'épidémiologie, les traitements, la physiopathologie de la maladie et le métabolisme du fer. La deuxième partie sera consacrée à l'étude des profils plasmatiques des patients SEP (dosage du fer sérique)

L'objectif de cette étude est de se rapprocher de la compréhension des causes éventuelles de la SEP, en analysant les différences des taux du Fe entre malades SEP et des témoins de la même région, et en établissant une étude de corrélation entre les valeurs du fer et les concentrations des acides aminées chez les patients SEP.

Ainsi on pourra noter l'influence éventuelle de l'alimentation et le métabolisme des deux paramètres Fe et AA sur le déclenchement ou la progression de la maladie.



Première partie : LA MALADIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES



I. Historique

Auguste comte a écrit :

« On ne connaît pas complètement une science tant qu'on n'en sait pas l'histoire »

La première description purement scientifique de la Sclérose en plaques a été faite au 19^{ème} siècle par le neurologue français Jean-Martin Charcot (1825-1893), et plus précisément en 1868.

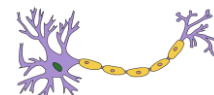
Mais la question qui se pose au sein de la communauté scientifique, depuis la description de Charcot à nos jours est, est-ce que la Sclérose en plaques est apparue à l'époque de Charcot, ou bien c'est une maladie qui existait depuis la nuit des temps ?

Certains pensent qu'il s'agit d'une entité liée à l'essor des transports et des guerres européennes du 19^{ème} siècle, d'autres pensent que cette pathologie est par contre liée aux conséquences de la révolution industrielle sur le mode vie. (Exemple des rétrovirus et de l'hypovitaminose D).

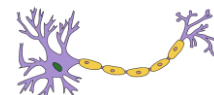
Après de longues années de recherche dans les plus anciennes civilisations au monde, notamment chez les grecs, les romains, les égyptiens, et les chinois, aucun texte qui décrit exactement cette maladie n'a été trouvé.

Tableau 1 : Chronologie des dates clés dans l'historique de la SEP

Dates clés	Evènements
14 ^{ème} siècle	1 ^{ère} description d'une SEP probable chez une femme du peuple Viking
1824	Les nerfs sont décrits pour la 1 ^{ère} fois
1837	Robert Remak décrit la gaine de myéline.
1838	1 ^{ères} représentations des lésions anatomiques de la moelle, dans la « sclérose en taches " ou en " îles "
1846	1 ^{ère} observation au microscope des lésions par Carl Rokitansky.
1863	Eduard Rindfleisch, met en évidence une inflammation de la substance blanche. Il évoque la possibilité que cette inflammation soit responsable de la démyélinisation.
1866	Le terme "Sclérose en Plaques " est utilisé pour la 1 ^{ère} fois par Alfred Vulpian
1868	Jean-Martin Charcot définit la Sclérose en Plaques.
1871	Louis-Antoine Ranvier identifie les interruptions dans la gaine de myéline : Nœuds de Ranvier
1884	Pierre Marie, neurologue français, propose une origine infectieuse de la maladie.
1885	Joseph Babinski consacre un traité à la maladie : « Étude anatomique et clinique sur la sclérose en plaques ».



1913	Mise en évidence dans le liquide céphalo-rachidien d'anticorps caractéristiques de la maladie.
1921	Première description des oligodendrocytes par Rio Hortega.
1930	1ères études épidémiologiques sur la SEP établies par Russel Brain
1933	1er modèle animal de la maladie : l'Encéphalite Allergique Expérimentale, EAE.
1942	Elvin A Kabat confirme la composante immunologique de la maladie.
1944	Dereck Denny-Brown démontre que la démyélinisation est responsable des troubles de la conduction et donc des signes cliniques observés.
1957	Découverte des interférons. Conception d'une origine infectieuse et allergique.
1962	Richard et Mary Bunge établissent qu'il existe une continuité entre les oligodendrocytes et la gaine de myéline.
1965	1ère mise en évidence d'une remyélinisation dans les lésions SEP par Périer et Grégoire.
1969	1er essai clinique dans le traitement des poussées : utilisation de l'acétylcholine (ACTH) pour stimuler la production de cortisone.
1972	Ian McDonald et Martin Halliday établissent le 1er test clinique non invasif : utilisation des potentiels visuels évoqués (réduction de la vitesse de conduction dans le nerf optique des patients). Mise en évidence du rôle joué par le système <i>HLA</i> dans la SEP
1978	Apparition de la tomographie assistée par ordinateur (rayon – X). Elle permet de visualiser les 1ères lésions cérébrales
1980	Traitement par cortisone à haute dose en intraveineuse montre une réduction de l'inflammation. Il sera utilisé pour le traitement des poussées.
1981	Ian R Young et Graeme M Bydder révolutionnent le diagnostic de la SEP en utilisant la tomographie par résonance magnétique (MRT).
1990	Début de développement des stratégies de réparation myélinique : transplantation de cellules et identification puis manipulation de facteurs qui favorisent ou inhibent le processus de remyélinisation.
1993	1ère prescription d'interférons dans le traitement de la forme rémittente de la maladie. Ils réduisent la fréquence des poussées et la progression du handicap.
1996	L'acétate de glatiramère est accepté comme traitement immunomodulateur

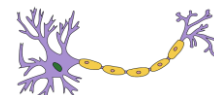


	dans la SEP.
2001	Révision des critères de Mc Donald pour un diagnostic plus rapide et plus efficace.
2006	Identification des cellules responsables de l'inflammation du SNC par activation des lymphocytes T entraînant le dérèglement de la réponse immunitaire : les cellules dendritiques. Mise en évidence du rôle des lymphocytes T régulateurs.
2007	Apparition du 1er anticorps monoclonal dans le traitement de la SEP rémittente Identification de 2 gènes, <i>IL2</i> et <i>IL7</i> , impliqués dans la susceptibilité génétique à la maladie.
2008	Début de la phase III des essais cliniques du 1er traitement par voie orale. Mise en évidence du rôle des lymphocytes B dans la SEP. Identification du gène <i>Vav1</i> qui joue un rôle majeur dans le développement et l'activation des lymphocytes T, comme gène de prédisposition
2009	Mise en place d'un consortium international pour la thérapie par cellules souches.

II. Epidémiologie

La SEP affecte 2,5 millions de personnes dans le monde, 400,000 aux Etats-Unis, 57,000 en France, environ 15,000 en Algérie. Son épidémiologie est dominée par un gradient nord-sud dans l'hémisphère Nord, un gradient sud-nord dans l'hémisphère Sud. Cette règle souffre de nombreuses exceptions.

Dans les études épidémiologiques européennes, la prévalence de la SEP est toujours plus élevée chez la femme que chez l'homme, avec des « sex ratios » variant de 1,1 à 3,4 femmes atteintes pour un homme. L'âge d'apparition de la SEP est généralement entre 20 et 40 ans dans plus de 70% des cas, 10% < 18 ans, 4% durant l'enfance et rarement dès 1 ou 2 ans jusqu'au grand âge. **(Bernard Zalc, 2014).**



1. Prévalence dans le monde

En l'espace de cinq ans (2008-2013) le nombre estimé de personnes atteintes de sclérose en plaques a augmenté de 10% et atteint 2,3 millions selon la (FISP).

D'après les prévalences, la SEP touche près de 2,5 millions de personnes à travers le monde. On estime en moyenne entre 3 et 7 personnes pour 100 000 nouvellement diagnostiquées par an. (Kanavos P. *et al.*, 2016).

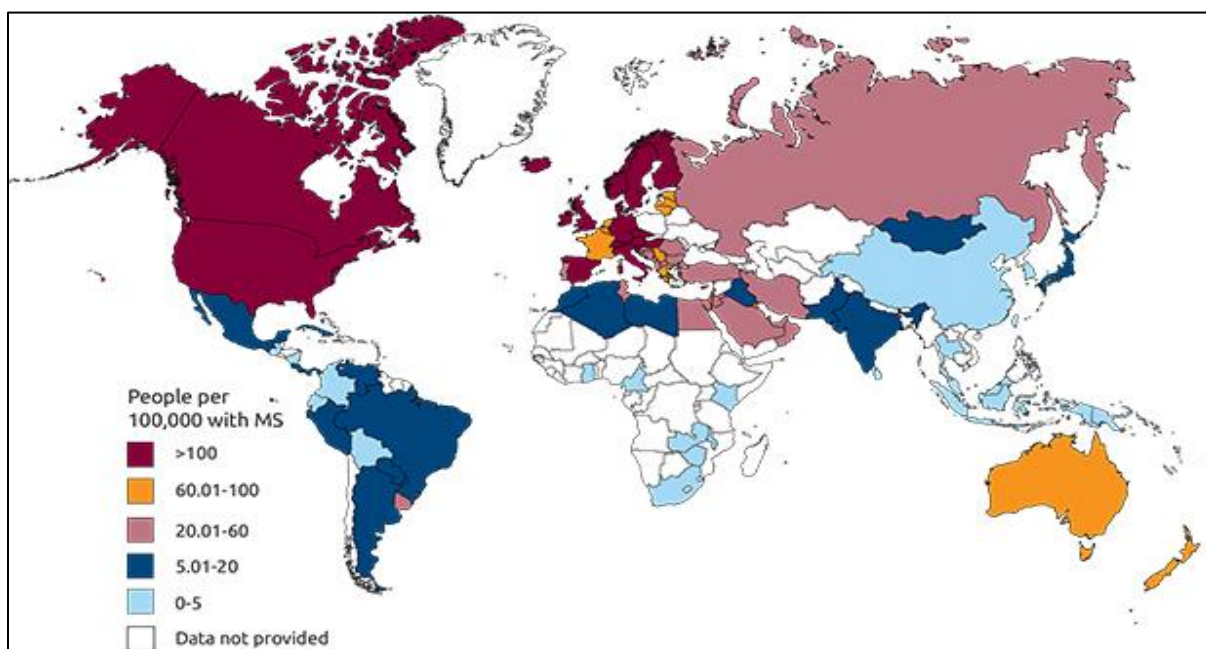
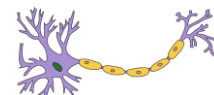


Figure 1 : Prévalence de la Sclérose en plaques dans le monde. (Kanavos P. *et al.*, 2016).

- ✓ Prévalence maximale : îles Orcades (nord de l'Ecosse).250 cas / 100'000 habitants.la prévalence augmenté au nord de l'Europe, au nord des US, au Canada...
- ✓ Prévalence minimale : Japon.6 cas / 100'000 habitants. On retrouve cette prévalence en Afrique aussi. (Milo *et al.*, 2010).

Sa prévalence est plus importante dans les pays situés au **Nord de l'équateur**. En effet, elle est plus fréquente au Canada, aux Etats-Unis et dans les pays du **Nord de l'Europe** qu'en Europe du Sud-Est, en Afrique et en Asie. En revanche la France est le pays à plus faible prévalence parmi les pays d'Europe du Nord, avec 94,7 personnes atteintes pour 100 000. (Kanavos P. *et al.*, 2016).



2. La sclérose en plaque en Algérie :

La sclérose en plaque est considérée comme un problème majeur de santé publique en Algérie, c'est en 1983 qu'a été faite la première étude sur le plan épidémiologique.

Elle portait sur 218 cas (130 hommes / 88 femmes), l'estimation de la prévalence était de 8,9/100000 habitants. **(Boukhlife Chaouch.M, 1984).**

La seconde étude a été faite et publiée en 2005 puis en 2012 par le Pr AREZKI, chef de service de neurologie du CHU de Blida, où la prévalence de la maladie avait nettement augmentée (20,1/100000 habitants). **(Drai et al., 2005, Drai et al., 2012).**

Ensuite en 2015, le Pr Kamel SENHADJI, Professeur des universités, et directeur de recherches au service d'immunologie des transplantations au CHU de Lyon en France a publié un article dans un journal algérien intitulé "Le Soir d'Algérie" en précisant que le nombre de personnes atteintes variait entre 7500 et 15000 patients.

Il a été mentionné aussi, selon l'estimation de certains spécialistes en neurologie à travers le territoire national, qu'il y a apparition d'une trentaine de nouveaux cas chaque année.

3. La sclérose en plaque à Tlemcen

Le 1^{er} mai 2018, la prévalence de la SEP dans la commune de Tlemcen était de 41,5/100 000habitants. Le sex-ratio était de 3,05. L'âge moyen d'apparition était de $28,15 \pm 6,1$ ans. Des antécédents familiaux de SEP ont été trouvés chez 12,6 %. 72,7 % avaient une SEP récurrente-rémittente, 20,9 % avaient une forme progressive secondaire et 69,3 % une SEP progressive primaire. **(Barka Bedrane.Z et al., 2019).**

III.Etiologies

Les causes exactes de la sclérose en plaques demeurent inconnues depuis sa découverte et sa description à nos jours, même si cette dernière a été décrite au 19^{ème} siècle. La SEP est considérée comme étant une maladie multifactorielle protéiforme résultant de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux, selon certains spécialistes la maladie est déclenchée à la fois par des facteurs génétiques propres à chaque individu, des facteurs environnementaux et des facteurs infectieux notamment viraux. **(Compston et al., 2008).**

L'agrégation familiale et les études sur les jumeaux indiquent que l'hérédité contribue au risque de sclérose en plaques, car plusieurs membres de la même famille peuvent être touchés, ainsi la famille directe d'un sujet atteint a plus de risques d'être touchée que le reste de la population (normale). Ainsi la prévalence de la SEP chez un apparenté d'un patient atteint de SEP est plus élevée entre frères et sœurs (4%), comparé aux parents (2.75%). Alors que chez les jumeaux monozygotes le degré de concordance est de 25% comme le montre la figure 2.

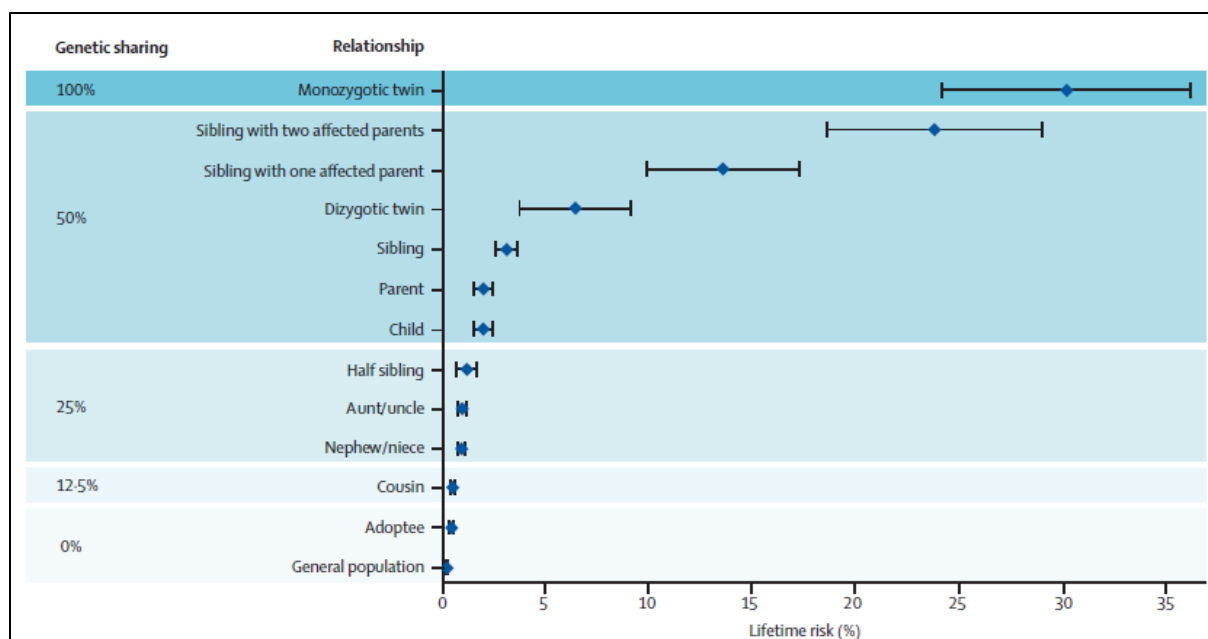
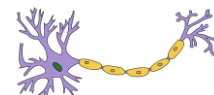


Figure 2 : Risque de développer la sclérose en plaques suivant le degré de parenté avec un individu atteint (Compston *et al.*, 2008).

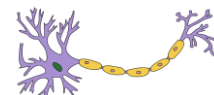
Des études immunologiques d'antigènes leucocytaires, suivies par des techniques de cartographie génétique, ont permis d'identifier le principal locus de susceptibilité à la SEP dans le complexe majeur d'histocompatibilité (*CMH*). L'allèle de risque primaire est *HLA-DRB1 * 15*, bien que d'autres allèles de ce gène influencent également la susceptibilité à la SEP. D'autres gènes dans le *CMH* contribuent également à la susceptibilité à la SEP. (BAC Cree, 2014).

1. Les facteurs génétiques

A. Les bases génétiques de la SEP.

Deux hypothèses sont possibles, soit la sclérose en plaques est liée à une anomalie génétique unique directement responsable de la maladie, dans ce cas il existe un gène de la SEP, ou bien plusieurs des mécanismes qui la provoquent sont génétiquement programmés. En raison d'une fréquence plus élevée dans les fratries, les scientifiques soupçonnent depuis longtemps une part de génétique dans l'origine de la SEP. En effet, dans 10 % à 15% des cas, plusieurs membres d'une même famille sont atteints (formes familiales). Mais la SEP n'est pas une maladie héréditaire, il existe une susceptibilité génétique, c'est-à-dire des facteurs génétiques favorables à son développement, sous l'influence d'autres facteurs (notamment environnementaux) (Zalc, 2014).

S'il existe un gène responsable à part entière de la maladie, sa transmission devrait se faire selon les lois bien connues de Mendel. La transmission Mendélienne est liée à la présence d'une anomalie de structure ou l'existence d'un seul gène pathologique (mutation) au niveau d'un chromosome.



Les études génétiques familiales dans la SEP permettent d'exclure une simple transmission Mendélienne, qu'elle soit autosomale ou liée au sexe. Malgré que le génome humain soit loin d'avoir encore été entièrement décrypté, on pense aujourd'hui que le développement d'une SEP n'est pas lié à l'existence d'un gène pathologique précis, comme dans la maladie de Duchenne ou la mucoviscidose. (**Sergio E Baranzini, 2011**).

Il semble que l'on doive donc abandonner l'espoir de trouver un jour le gène de la SEP et plutôt s'orienter vers l'association de divers gènes déterminant le fonctionnement de certains mécanismes biologiques (immunitaires notamment), dont la convergence constitue pour un individu une susceptibilité plus au moins prononcée à développer la SEP. Cette maladie appartient donc au groupe des maladies dites "à hérédité complexe". (**Christopher H. Hawkes, 2013**).

B. Anomalies immunitaires et programmation génétique.

Plusieurs structures protéiniques sont suspectées d'être impliquées dans le processus auto-immune de la SEP, on trouve notamment en première position le système *HLA* (Human Leukocyte antigen) ou ce qu'on appelle en général le complexe majeur d'histocompatibilité *CMH*, la deuxième est le récepteur cellulaire des lymphocytes T (*TCR* : T-Cell Receptor), la troisième sont les immunoglobulines ou anticorps, et enfin la PBM qui est la protéine basique myélinique qui pourrait présenter un antigène potentiel. (**M.E Androutsou et al., 2017**).

C. Le système HLA

Le système *HLA* a un rôle plus ou moins majeur dans la susceptibilité à la sclérose en plaques, car ce fait est connu depuis plus de 40 ans.

Les gènes *HLA* classiques codent pour les molécules qui assurent la fonction de présentation de l'antigène et l'histocompatibilité. Ils sont localisés sur le bras court du chromosome 6. Le complexe est subdivisé en 3 régions qui contiennent chacune de nombreux autres gènes avec ou sans fonction immunologique. La région *CMH* de classe I comprend 3 gènes *HLA* de classe I dits "classiques", *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*. La région *CMH* de classe II comprend 3 paires de gènes *HLA* de classe II dits "classiques", *HLA-DP* (gènes *DPA* et *DPB*), *HLA-DQ* (*DQA* et *DQB*) et *HLA-DR* (*DRA* et *DRB1*). Située entre les régions I et II, la région III ne renferme pas de gènes intervenant dans la présentation antigénique. Elle contient des gènes codant pour des protéines du système du complément (*C2*, *C4*, facteur B), pour le *TNF* et pour les lymphotoxines. Il existe enfin des antigènes *HLA* dits « non classiques », de classe I ou de classe II, présentant une structure proche, plus ou moins polymorphes, pouvant être impliqués dans certaines étapes des réponses immunitaires. Le plus puissant gène de susceptibilité de la Sclérose en plaques est celui qui est porté sur le bras court du chromosome 6 (6p21) (**Figure 3**), qui est la région *HLA DRB1*. La plupart des études réalisées durant les dix dernières années ont confirmé une association entre la SEP et l'allèle *HLA DRB1*1501*. Les individus qui portent cet allèle ont la plus grande probabilité de développer la maladie, en faisant ainsi le facteur génétique majeur de prédisposition à la SEP. (**SY Choo, 2007**).

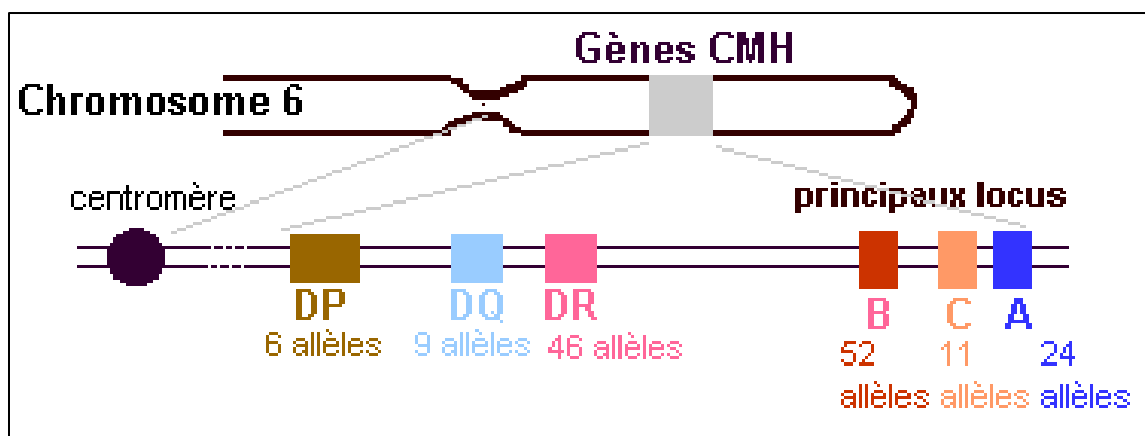
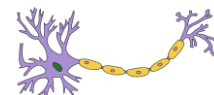


Figure 3 : Cartographie génétique du CMH (BC ENSC., Raphaëlle Chaix *et al.*, 2015).

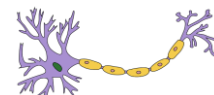
D. Les régions non-HLA.

En dehors de la région *HLA*, le récepteur alpha l'interleukine 2 (*IL2RA*) et le récepteur de l'interleukine 7 (*IL7R*) sont tous les deux des gènes trouvés associés de manière plus cohérente au risque de SEP. Le gène codant la chaîne α du récepteur à l'interleukine 7 (*IL7RA* ou *CD127*) est situé sur le chromosome 5p13, et quant à celui codant la chaîne α du récepteur à l'interleukine 2 (*IL2RA* ou *CD25*), il est situé sur le chromosome 10p15. (Hafler *et al.*, 2007).

Une autre étude a ainsi permis d'identifier 52 variants de prédisposition génétique à la SEP, en plus du gène du complexe *HLA*. Il existerait au total près d'une trentaine de gènes impliqués dans cette maladie (C. Fumat Inserm, 2008).

2. Facteurs environnementaux :

Les facteurs environnementaux sont les plus connus. En effet, la répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme. La maladie est plus rare dans les zones tropicales que dans les régions tempérées. On observe un gradient Nord-Sud, des climats tempérés humides aux pays chauds, avec des zones de haute prévalence de la maladie en Scandinavie, Ecosse, Europe du nord, Canada et Nord des Etats-Unis, des zones de prévalence moyenne au Sud des Etats-Unis et en Europe centrale et de l'Ouest, et des zones de basse prévalence autour de la Méditerranée et en Afrique comme le montre la figure qui suit. On ne peut généraliser ce principe à toute la population mondiale car au sein d'une zone de même prévalence on peut retrouver des distributions inégales. (Marrie *et al.*, 2004).



A. Vitamine D et système immunitaire

Les études épidémiologiques indiquent, qu'il y a une influence de vitamine D sur l'apparition de la SEP (**D. Brassat, 2010**).

On sait que La vitamine D est synthétisée par la peau via une exposition aux rayons ultraviolets du soleil. La vitamine D provient aussi de l'alimentation et de la supplémentation, mais surtout de l'exposition aux ultraviolets B (UVB).

La vitamine D contient les effets anti-inflammatoires qui pourraient être lié à une réduction du nombre de macrophages, à un effet de régulation des cytokines, à un effet protecteur sur la myéline par activation des **oligodendrocytes**.

Les cellules dendritiques, les LT, les LB et le SNC Expriment le récepteur nucléaire à la vitamine D (VDR). La vitamine D agit sur les cellules dendritiques en diminuant l'expression des molécules du CMH de classe II et des molécules de co-stimulation comme CD40, CD80 et CD86. 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 Th7, elle diminue la synthèse d'IL-12 et d'IL-23 pro-inflammatoires, elle favorise la différenciation des LT naïfs en LT régulateurs et favorise l'augmentation de la production d'IL10 anti-inflammatoire (IL-10) (**Schoindre et al., 2012 : 1ère partie**).

B. Le tabac

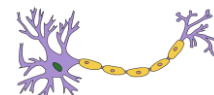
On ne connaît actuellement pas l'action exacte du tabac dans la SEP. On admet cependant que la nicotine serait capable de modifier la perméabilité de la (BHE) Barrière Hémato-Encéphalique permettant ainsi le passage de lymphocytes et de composés toxiques pour la myéline dans le cerveau. La nicotine stimulerait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

C. Les vaccins

- **Vaccin contre le Human papillomavirus (HPV)**

En France, 15 cas de maladies auto-immunes ont été enregistrées au cours de la septième année de commercialisation du Gardasil, dont 5 affections démyélinisantes dans les 21 jours suivant l'administration du vaccin (**Sutton et al., 2009**).

Cependant, aucune étude n'a montré une association significative entre les maladies étudiées, notamment la sclérose en plaques, et le vaccin papillomavirus (**ANSM Gardasil2011, ANSM Gardasil, 2014**).



IV. Le Diagnostic et évolution de la SEP

1. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est actuellement l'examen clé dans le diagnostic de la SEP : Elle permet d'une part de visualiser les plaques et d'autre part d'éliminer les autres pathologies susceptibles de s'exprimer par les mêmes symptômes (**Inglese et Fleysher, 2018**) (**Louapre, 2018**).

2. La ponction lombaire (PL)

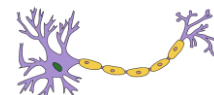
La ponction lombaire permet de prélever quelques millilitres de liquide céphalorachidien, afin de réaliser des analyses cytologiques (nombre et composition des cellules), biochimiques (glucose, protides), immunologiques (anticorps) et infectieuses (**Rathbone et Durant, 2018**) (**Agah et Zardoui, 2018**).

3. Formes cliniques et évolution du handicap

En raison de différences dans l'évolution de la maladie, il a été défini en 1996 une classification des formes de SEP selon quatre catégories (Tableau 2) au terme d'un consensus entre neurologues internationaux (**Lublin FD, Reingold SC, 1996**).

Tableau 2 : Formes cliniques évolutives de la SEP

Formes cliniques	Descriptions
La SEP rémittente récurrente (SEP-RR)	La forme la plus largement observée. Elle représente entre 85 à 90 % des SEP. Son évolution est imprévisible et variable en termes de fréquence des poussées, de la survenue de séquelles et de l'évolution vers la forme secondairement progressive.
La SEP secondairement progressive (SEP-SP)	Dans laquelle, après une phase initialement rémittente, est observée une progression avec ou sans poussée, suivie alors de rémissions minimales et de plateaux.
La SEP progressive primaire (SEP-PP)	Caractérisée par une aggravation lente et progressive mais dans laquelle des fluctuations minimales et des phases de plateau peuvent s'observer. Les SEP-PP représentent 10 à 15 % des SEP. Plusieurs caractéristiques les distinguent des formes avec poussées : âge de début plus tardif, sexe ratio proche de 1/1, début plus insidieux avec la prépondérance de la myélopathie chronique, pronostic plus réservé, activité moindre à l'IRM et réponse médiocre aux traitements.



<p>La SEP progressive rémittente (SEP-PR)</p>	<p>Se caractérise dès le début par une progression avec de vraies poussées superposées.</p> <p>Les formes rémittentes représentent 80 % des cas et environ un tiers d'entre elles restent rémittentes pures. Le nombre de poussées n'a pas de valeur pronostique. En revanche, une longue période de temps séparant la première de la seconde poussée argumenterait en faveur d'une forme bénigne. Les deux tiers des formes rémittentes entrent dans une phase progressive après cinq à sept ans d'évolution. Les formes progressives d'emblée et progressives rémittentes représentent 20 % des cas. Elles affectent surtout le sujet âgé.</p>
---	--

- **Evolution du handicap**

L'évolution du handicap de la SEP est représentée dans l'échelle EDSS (Annexe 1) (**Figure 4**).

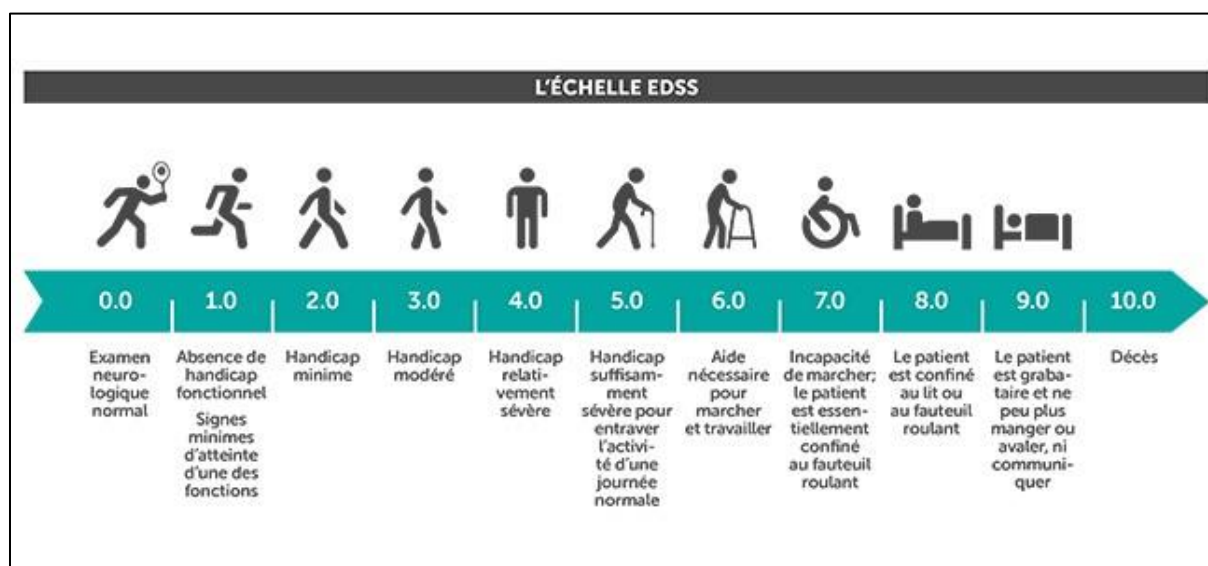
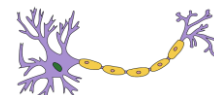


Figure 4 : Echelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Arsep, échelles d'évolution, 2016).

4. Effets de la grossesse sur la maladie

La SEP est la 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. On peut se poser deux questions : quelle est l'influence de la grossesse sur l'évolution de la maladie ? Quelle est l'influence de la SEP sur la grossesse ? En d'autres termes, la grossesse aggrave-t-elle la SEP et la SEP représente-t-elle des risques spécifiques pour la grossesse

La fréquence des poussées diminue progressivement dès le premier trimestre (Figure 5) de la grossesse. Dans l'étude PRIMIS, cette fréquence est observée à 0,6 poussée par an avant la grossesse pour tomber à 0,2 poussée par an au troisième trimestre de la grossesse (une



diminution relative de -66% , ce qui est mieux que les résultats obtenus avec les thérapies actuelles). Par contre, en post-partum la fréquence des poussées est augmentée surtout dans les trois premiers mois (fréquence à 1,2). Ces remarquables observations témoignent de la modification de la réponse immune en cours de grossesse et de l'impact de cette modification sur une des composantes inflammatoires de la SEP. (Michel Chofflon et Patrice H, 2006).

Les données de l'étude PRIMS montrent qu'il existe une augmentation de 70% du taux annualisé de poussées dans le premier trimestre du postpartum, en comparaison avec l'année précédant la grossesse. Ainsi, environ 30% des femmes auront une poussée dans cette période particulière.

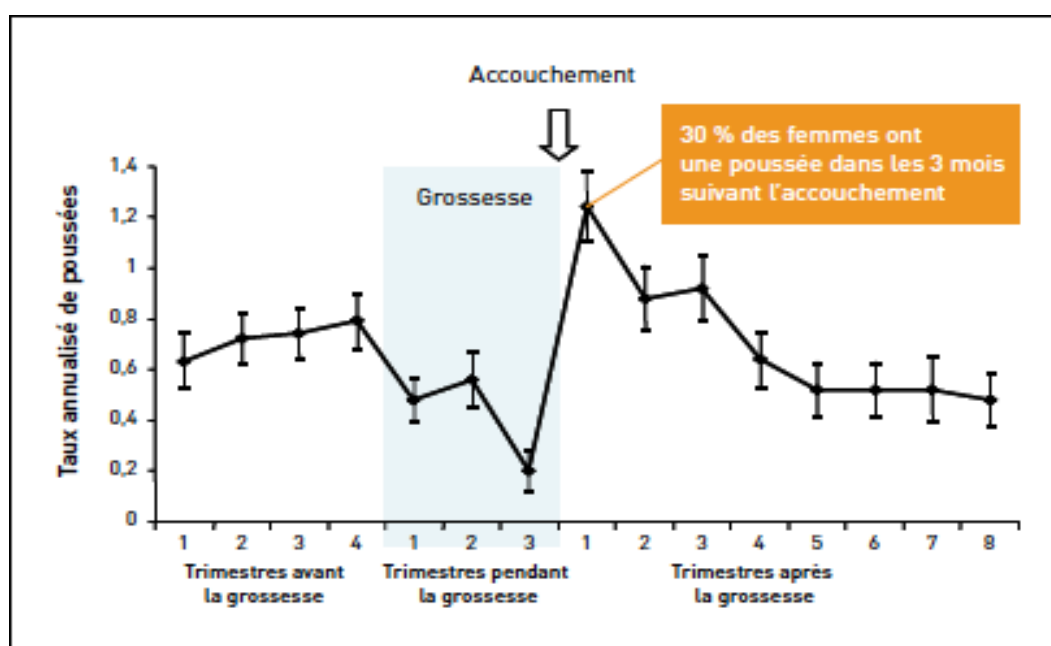
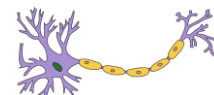


Figure 5 : Taux annualisé de poussées pour chaque trimestre dans l'année avant la grossesse, pendant la grossesse, et dans les deux années suivant l'accouchement (Vukusicet *et al.*, 2006).

V. Traitements

1. De la poussée

Il repose sur les **corticoïdes** instaurés par voie veineuse **en bolus**, c'est à dire à fortes doses mais sur une durée brève. De façon consensuelle, une poussée est traitée par l'administration de 1g de Méthylprednisolone (Solumédrol®) en perfusion pendant 3 à 5 jours, soit lors d'une courte hospitalisation traditionnelle, soit en hôpital de jour. (Liu, Zhuang, 2017).



2. De fond

A. Les immunomodulateurs

• Les interférons beta

Ce sont des traitements immunomodulateurs qui agissent en modifiant la réponse immunitaire sans entraîner de diminution des défenses du système immunitaire. Ils permettent une diminution de la fréquence des poussées d'environ 30 à 35 %, un ralentissement de la progression du handicap et ont un impact sur l'apparition de nouvelles lésions en IRM.

Actuellement, trois interférons sont disponibles :

- Avonex[®]1997, Betaferon[®]1995, Rebif[®]1997 (**Ramos González, 2018**).

Il existe d'autres immunomodulateurs :

- L'Acétate de Glatiramère (Copaxone[®]), L'Azathioprine(Imurel[®]) (**Ramos González, 2018**).

B. Les immunosuppresseurs

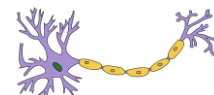
Chez les patients atteints de SEP, il est clair qu'un processus inflammatoire se développe au niveau du SNC où sont présents tous les acteurs du système immunitaire : lymphocyte B, lymphocyte T, macrophage, anticorps, complément, cytokines... Par conséquent, traiter cette maladie par des immunosuppresseurs fut logiquement proposer (**Edan, 2001**).

-La Mitoxantrone(Elsep[®]), Natalizumab (Tysabri[®]), l'alemtuzumab (Lemtrada[®]), Azathioprine(Imurel[®]), Fingolimod(Gilenya[®]) (**Mulero, Midaglia, 2018**).

VI. Physiopathologie de la maladie

1. Les plaques de démyélinisation

Des plaques de démyélinisation présentes dans le cerveau des patients atteints de SEP caractérisent l'affection. Ces plaques, localisées majoritairement dans la substance blanche, sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC expliquant la diversité des signes cliniques. Elles sont de tailles variables et d'âges différents. Toutes les zones cérébrales peuvent être touchées mais il existe certaines zones de prédilection : les aires périventriculaires, les nerfs optiques et chiasma, la substance blanche hémisphérique, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière. La formation de ces plaques se fait en plusieurs étapes : *L'inflammation* résulte de la rupture de la BHE. Il s'en suit un oedème et une infiltration cellulaire. On observe ensuite *une destruction de la gaine de myéline* dont les débris sont phagocytés par les cellules microgliales, macrophagiques. Ensuite il peut y avoir une *remyélinisation* partielle par les oligodendrocytes. Sinon avec le temps, les oligodendrocytes étant détruits par les cytokines pro-inflammatoires (IFN γ et TNF α), une *gliose astrocytaire* (prolifération des astrocytes) se met en place. En effet, les astrocytes expriment des récepteurs à de nombreux composés



neuroactifs (neuropeptides, facteurs de croissance, cytokines, neurotoxines...) qui leur permettent d'élaborer une réponse cellulaire adaptée à toute situation d'altération de l'homéostasie tissulaire. Ainsi, toute lésion tissulaire du SNC induit une activation astrocytaire nommée astrogliose, où les cellules s'hypertrophient, prolifèrent, et les prolongements s'allongent et s'interconnectent (CNHIM, 1999). (Figure 6).

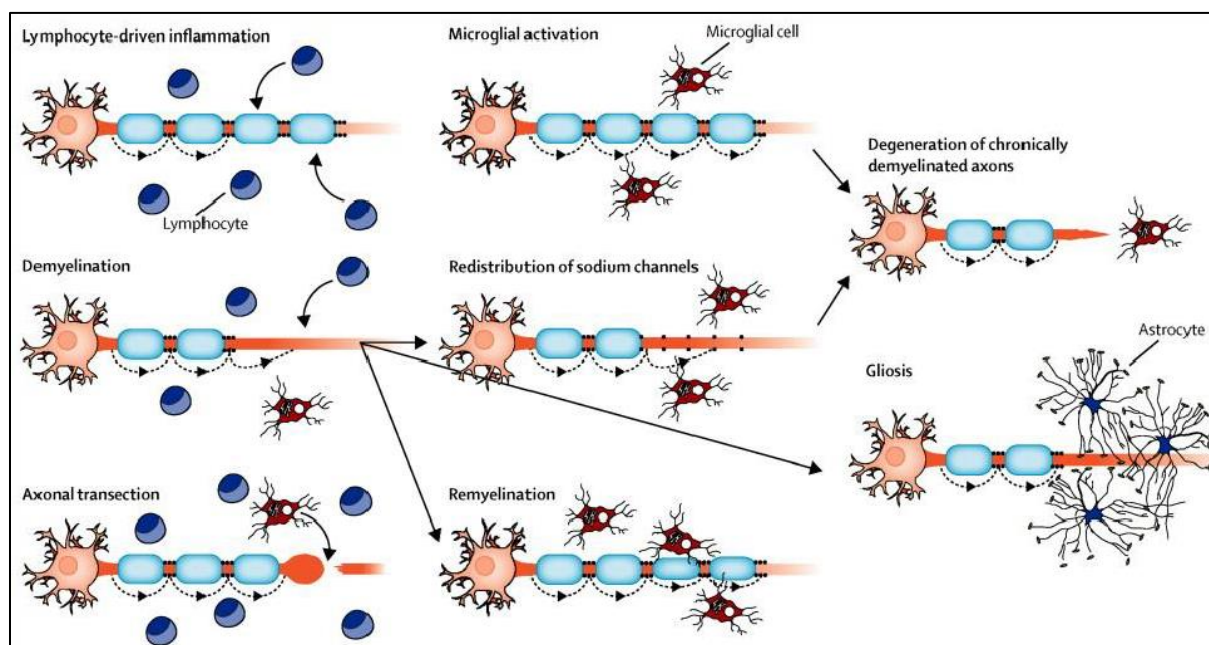


Figure 6 : La pathogénèse de la SEP. (Compton *et al.*, 2008).

2. Système immunitaire et sclérose en plaques.

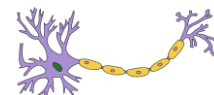
L'auto-immunité résulte de défauts dans la mise en place ou le maintien de la tolérance au soi (cf. livre L2). Les maladies auto-immunes surviennent quand la rupture de la tolérance au soi entraîne des lésions cellulaires ou tissulaires induites par des lymphocytes T et/ou des lymphocytes B produisant des auto-anticorps spécifiques d'auto-antigènes.

Les maladies auto-immunes sont fréquentes (prévalence : 5 %) et sont la troisième cause de mortalité dans les pays développés. Elles sont très hétérogènes et sont classées habituellement en deux groupes :

- les maladies spécifiques d'organes dans lesquelles les anticorps ou les lymphocytes T sont dirigés contre des antigènes restreints à une distribution tissulaire ou à un organe (exemples : diabète de type 1, thyroïdite de Hashimoto et la **sclérose en plaques**)

- les maladies non spécifiques d'organes où la distribution des auto-antigènes est ubiquitaire et où la formation de complexes immuns circulants aboutit à une maladie systémique avec des atteintes diffuses et polymorphes (exemple : les connectivites dont le lupus érythémateux systémique)

Ce sont des maladies multifactorielles (terrain génétique prédisposant, facteurs environnementaux, facteurs hormonaux) mais d'étiologie inconnue dans la majorité des cas.



Leur évolution est le plus souvent chronique sur plusieurs années et les associations de maladies sont fréquentes. Les traitements actuels ont pour objectifs de réduire la réponse immune et l'inflammation et de pallier les conséquences fonctionnelles des atteintes cellulaires ou tissulaires.

3. Dysfonctionnement de l'immunité

A. Implication de l'immunité adaptative

- **Les lymphocytes T CD4 et T CD8**

La responsabilité des LT CD4⁺ est essentielle dans l'EAE puisqu'ils peuvent transférer la maladie. L'implication de ces LT CD4⁺ est renforcée par le lien génétique entre la SEP et les molécules CMH II présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) (*Vermesch 2008*). En effet, les chercheurs ont découvert des gènes de susceptibilité : les gènes du CMH II, notamment le HLA DRB1-1501, qui serait fortement associée à la maladie. Une sous-population particulière des LT CD4⁺, les LT Th1, a été la première impliquée dans la physiopathologie de la maladie.

B. Implication de l'immunité humorale

- **Les lymphocytes B et auto-anticorps**

L'implication du système humoral est notamment impliquée dans la physiopathologie de la SEP. Dont la présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines G (IgG) retrouvées dans le LCR de 95% des patients (**Disanto *et al.*, 2012**). On retrouve des LB et anticorps dans les lésions actives.

Les traitements utilisés montrent aussi que les LB ont un rôle dans la physiopathologie de la SEP : comme le Rituximab, anticorps monoclonaux anti-CD 20, délaissant les LB, qui réduit les lésions inflammatoires visibles à l'IRM (**Hauser *et al.*, 2008**).

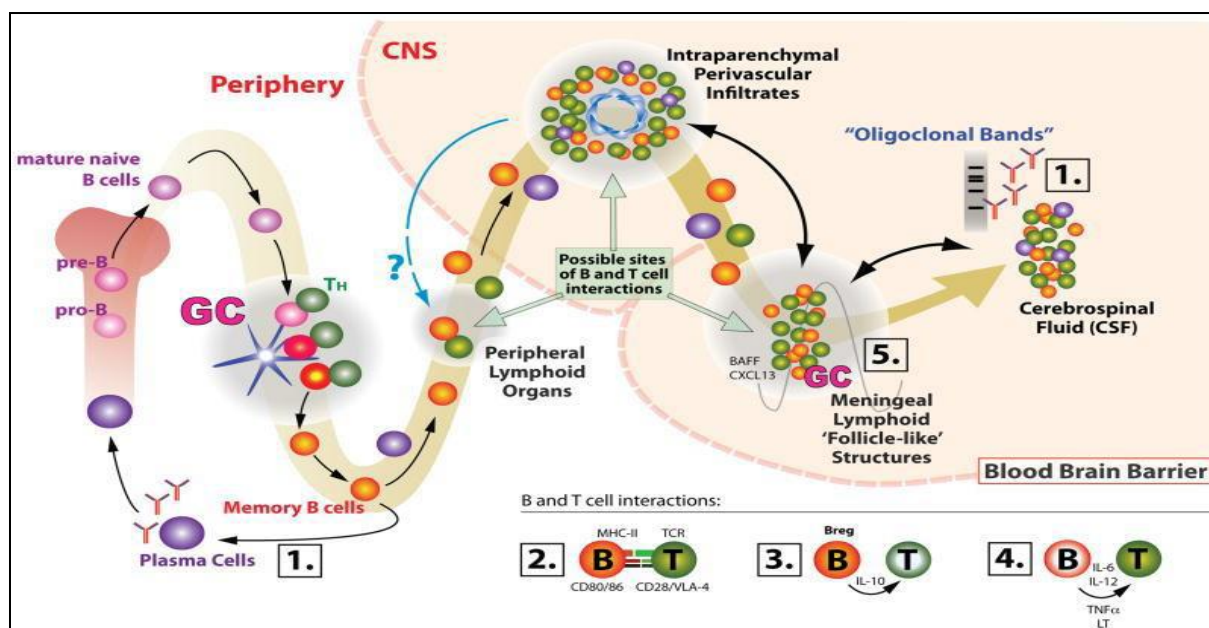
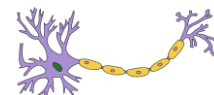


Figure 7 : Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la sclérose en plaques (Von Büdingen *et al.*, 2011).

4. Mécanismes immunophysiopathologiques de la SEP

Sur un fond génétique prédisposant (association avec *HLA-DR 15/DQ6*) et en association avec des facteurs exogènes (vraisemblablement une infection virale, par exemple par HHV-6), des cellules **T auto-réactives** peuvent franchir la **barrière hémato-encéphalique**. Ce processus fait intervenir des molécules d'adhésion exprimées par les lymphocytes et les cellules endothéliales.

Les cellules de la microglie présentent des peptides de la myéline aux cellules T activées qui se différencient en cellules Th1 et Th2.

Les cellules Th2 induisent l'activation de cellule B et une production d'auto-anticorps spécifiques de la myéline. Les auto-anticorps peuvent amplifier la dégradation de la myéline et la libération d'auto-antigènes. Les anticorps peuvent être détectés sous forme de gammaglobulines oligoclonales dans le liquide céphalorachidien. Les cellules Th1 activent les astrocytes, la microglie, les macrophages qui sécrètent de l'IL-1, du TNF- β , de l'oxyde nitrique (OX), H₂O₂ et des radicaux libres. Sous l'effet de ces médiateurs Les oligodendrocytes meurent par apoptose et sont phagocytés par la microglie et les macrophages (Gerd-RiidigerBurmester, 2000).

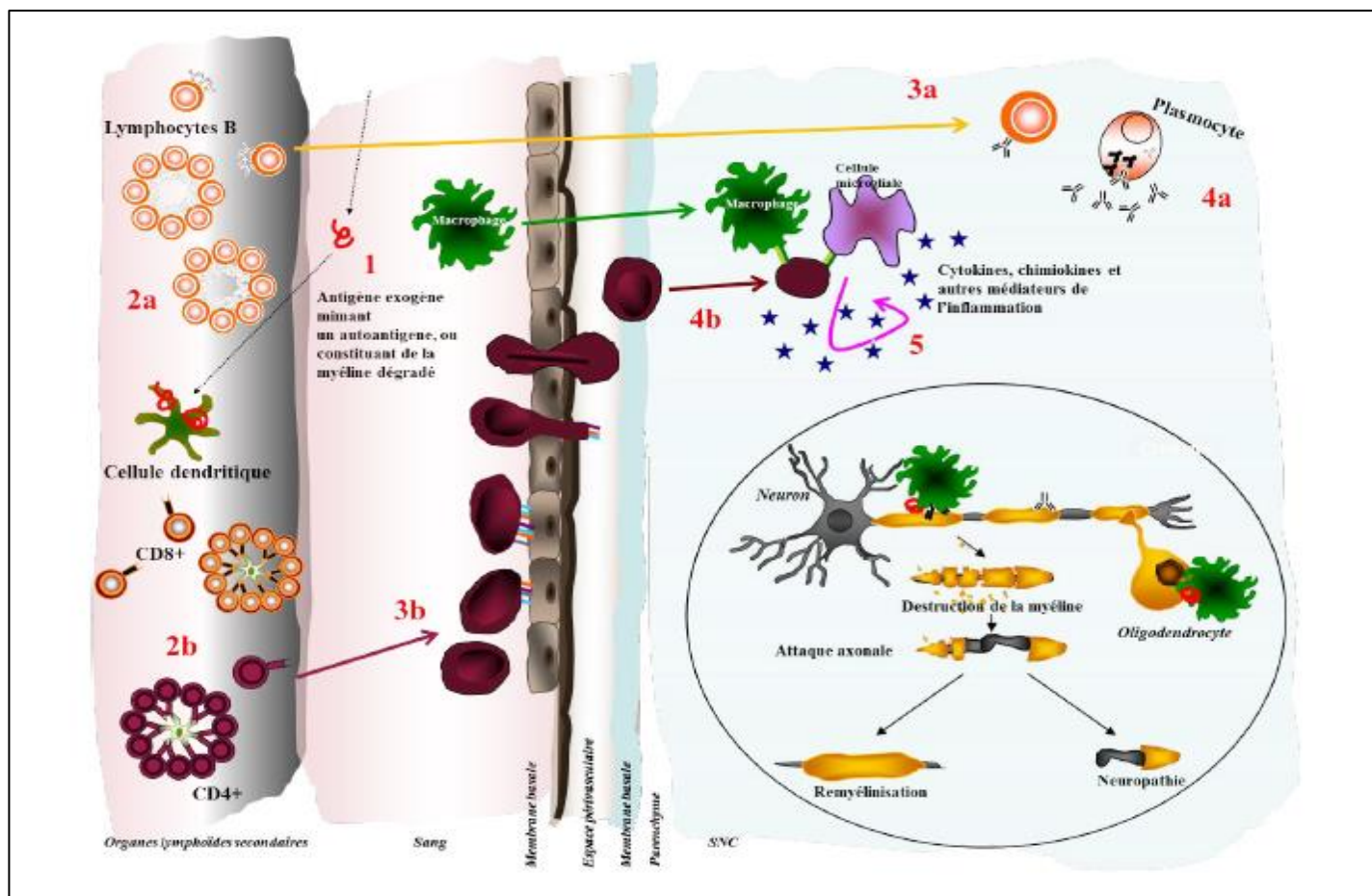
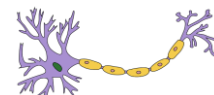
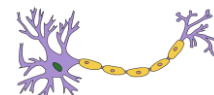


Figure 8 : Mécanismes immunitaires mis en jeu dans la Sclérose En Plaques. (Vincent Damotte, 2013).

Un antigène exogène mimant un autoantigène myélinique ou un constituant de la myéline dégradée est capté et présenté par la cellule dendritique dans les organes lymphoïdes secondaires (1).

Des LB (2a) ou des LT (2b) reconnaissant cet antigène vont être alors activés et stimulés par la cellule dendritique. Les LB (3a) et les LT activés (3b) vont traverser la BHE et envahir le SNC. Les cellules B se différencient en plasmocytes qui vont produire des anticorps dirigés contre la myéline (4a). Au sein du SNC, les LT sont réactivés par les cellules microgliales résidentes ou les macrophages infiltrants (4b), ce qui provoque la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et d'autres médiateurs cytotoxiques tels que des dérivés réactifs de l'oxygène. Il en résulte une inflammation accrue par l'intermédiaire des chimiokines qui vont attirer d'autres cellules immunitaires au sein du SNC ainsi qu'une destruction de la gaine de myéline par les lymphocytes et les macrophages. (Vincent Damotte, 2013).



A. Mécanisme hypothétique de déclenchement de l'auto-immunité

• Traversé de la BHE

Il s'agit d'une barrière anatomique qui filtre et régule le passage des constituants sanguins vers le SNC. Elle l'isole ainsi du reste de l'organisme et lui permet d'avoir un milieu spécifique différent de celui du milieu intérieur. (Lucas *et al.*, 2006, Morgan *et al.*, 2007).

Si les éléments régulateurs de cette barrière sont endommagés le SNC est envahi par des cellules immunitaires (les lymphocytes T), qui endommagent la gaine de myéline des axones.

Cette altération induirait une augmentation de la perméabilité de la BHE (sang-cerveau). Conduisant à une perte de fonction et à la mort neurale (Lucas *et al.*, 2006, Morgan *et al.*, 2007).

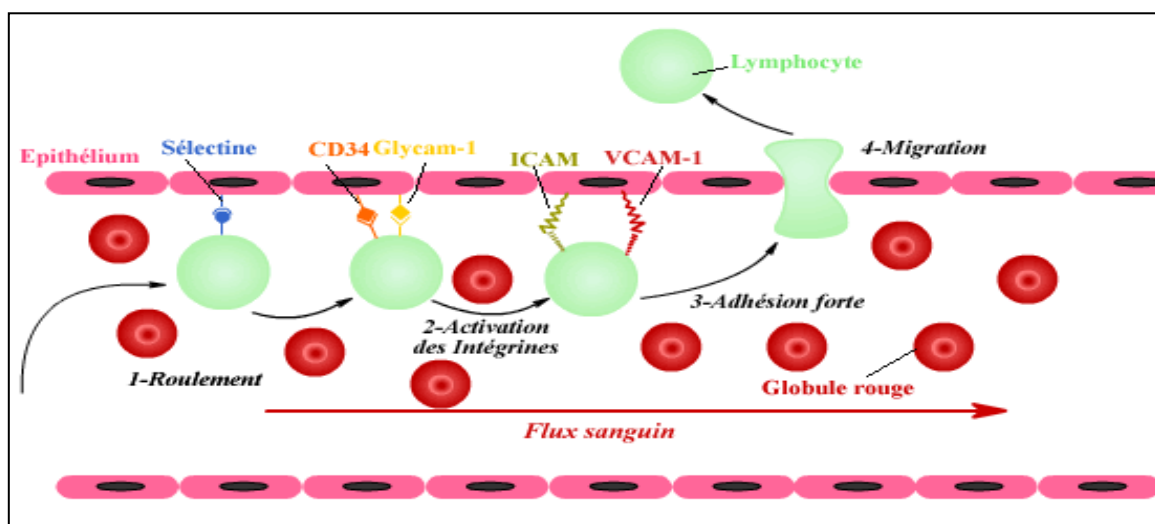
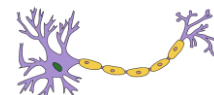


Figure 9 : Passage des lymphocytes activés à travers la BHE. (Brassat.D, 2010).

VII. Métabolisme du Fer

Le fer est un nutriment indispensable à la vie (Scot et Brent, 2014). En effet, son rôle dans le transport des électrons lui confère ses propriétés chimiques, qui jouent un rôle majeur dans de nombreuses réactions enzymatiques nécessitant du fer comme cofacteur (Oliveira *et al.*, 2014). Cependant, cette capacité à interagir dans les réactions d'oxydo-réductions signifie qu'une présence excessive favorisera l'apparition d'espèces réactives de l'oxygène (Bresgen et Eckl, 2015). Ces dernières interagissant avec de nombreuses molécules biologiques — lipides, protéines, acides nucléiques, provoquent des réactions de peroxydation qui peuvent entraîner des dommages des membranes cellulaires et des organelles intra-cytoplasmiques, aboutissent à l'altération du fonctionnement cellulaire. C'est pourquoi le métabolisme du fer doit être finement régulé. Au cours de la dernière décennie, en identifiant de nouveaux participants au métabolisme. Maintenant que de nouvelles méthodes de diagnostic et de traitement ont été ouvertes, les aspects bénéfiques et nocifs du fer doivent être pris en compte (Loréal *et al.*, 2012).



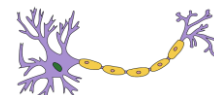
1. Sources alimentaires et besoins en fer

A. Sources alimentaires

Le fer dans l'organisme dépend exclusivement des apports alimentaires (le tableau 3 donne la teneur en fer de quelques aliments usuels). Il dépend en plus de sa biodisponibilité pour son absorption digestive, des nutriments qui l'accompagnent et de sa forme moléculaire. Ainsi, plus que la quantité de fer présente dans les apports alimentaires, c'est sa qualité de fer héminique ou non héminique et les facteurs extrinsèques régulant son absorption qui déterminent la couverture des besoins en fer (**Beaumont, Girot, 2010., Resnick, 2014**).

Tableau 3 : Teneur en fer (mg) pour 100 g de produits comestibles courants.

Aliments	Teneur en fer (mg/100g)
Pomme	0,3
Orange	0,4
Brocoli	1,1
Lentilles	8,6
Épinards	3,1
Tomate	0,6
Maïs (Corn flakes)	1,4
Nouilles	2,1
Pain	0,7
Chocolat à croquer	1,4
Vin	0,3 à 5
Beurre	0,2
Oeuf (1 oeuf de 48 g)	1,3
Lait de vache pasteurisé	0,04
Lait maternel	0,05
Camembert	0,5
Côte de boeuf	3,1
Foie de boeuf	6,5
Foie de veau	15
Foie de porc	19
Carpe	1
Hareng	1,1
Maquereau	1,0



B. Apports et besoins en fer

L'apport en fer recommandé a été estimé, répondre à la grande majorité des besoins de la population française, à 11 mg par jour pour les femmes contre 8 mg par jour pour les hommes (**Beaumont et Girot, 2010**).

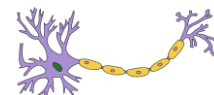
2. Formes de fer dans l'organisme

Dans le corps humain, le fer existe principalement dans les érythrocytes sous forme d'hémoglobine (environ 2 g de fer chez l'homme et 1,5 g chez la femme), dans une moindre mesure dans les composés de stockage (ferritine et hémosidérine) et dans les cellules musculaires sous forme de myoglobine. Le fer se trouve également lié à des protéines (hémoprotéine) et à des enzymes non hémiques impliquées dans les réactions d'oxydoréduction et le transfert d'électrons (cytochromes et catalase) (**Rodgers et Gilreath, 2019., Gómez et al., 2019., Gafter et al., 2019**).

De plus, environ 2,2% du fer corporel total se trouve dans le soi-disant **pool labile**, un pool de fer mal défini et réactif qui forme des espèces réactives de l'oxygène via la réaction de Fenton qui forme des complexes avec une classe de médicaments connue sous le nom de chélateurs. Les chélateurs de fer traitent la surcharge en fer, une affection souvent causée par les thérapies transfusionnelles utilisées pour traiter les thalassémies et autres anémies (**DeLoughery TG, 2019, Chuncharunee et al., 2019**).

Les hémoprotéines représentent une première classe de protéines où le fer est présent sous forme d'hème, lié aux quatre noyaux pyrroles d'une molécule de protoporphyrine IX. L'hème est le groupement prosthétique de protéines de transport d'oxygène (hémoglobine, myoglobine), d'activateurs de l'oxygène moléculaire (cytochrome P450, cytochromes oxydase, peroxydase, catalase) ou de transport d'électrons (cytochrome de la chaîne respiratoire mitochondriale). Une deuxième classe de protéines à fer est constituée par les protéines à centre fer-soufre. Ces anciens cofacteurs sont constitués de cations (Fe^{2+} ou Fe^{3+}) et d'ions sulfure (S^{2-}). Ces structures, de composition variable de type $[\text{2Fe-2S}]$, $[\text{3Fe-4S}]$ ou $[\text{4Fe-4S}]$ sont liées à la protéine par l'intermédiaire de résidus cystéine. Les protéines Fe-S se trouvent principalement parmi les transporteurs d'électrons et elles sont présentes dans la mitochondrie, le cytosol et le noyau. La troisième classe contient des protéines où le fer est présent sous forme d'un seul atome associé à des acides aminés particuliers (le plus souvent une histidine ou une cystéine) du site actif, avec une organisation du site de coordination très variable suivant les enzymes (**Beaumont et Girot, 2010**).

- **Fer dans l'organisme**



Le fer dans l'organisme est recyclé régulièrement entre les sites d'absorption (duodénum), d'utilisation (moelle osseuse) et de stockage (foie, rate) ainsi qu'entre les différents compartiments intracellulaires (Figure 10) (Cindy, 2016).

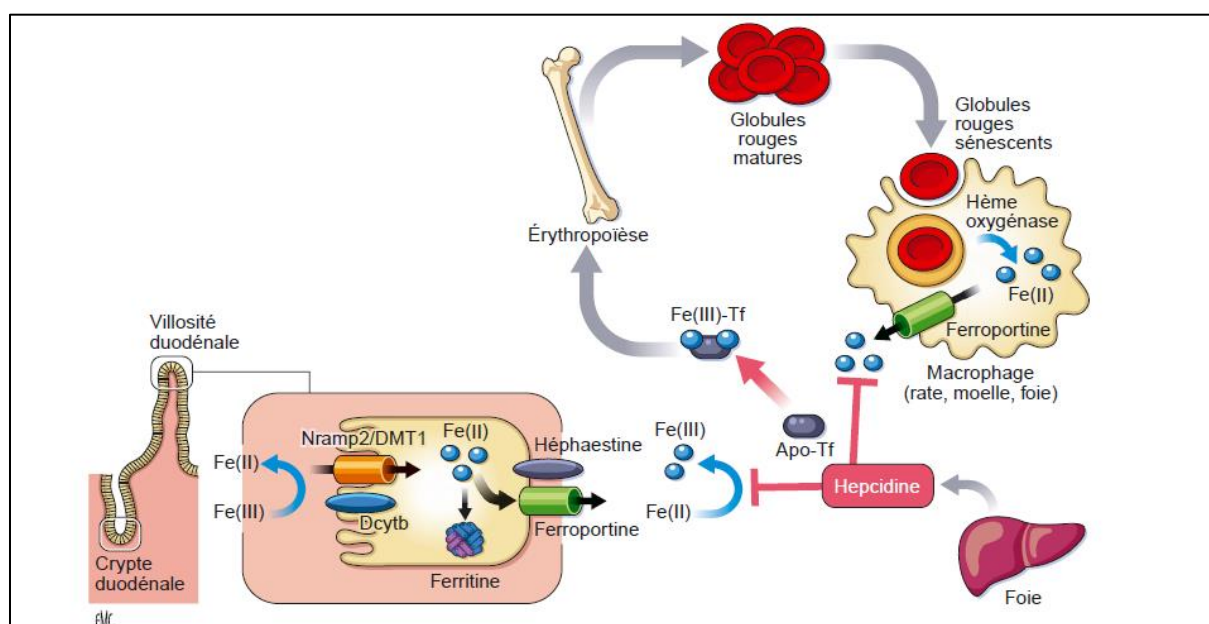
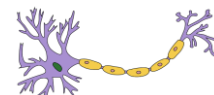


Figure 10 : Cycle du fer (Cindy, 2016).

3. Transport plasmatique

La transferrine lie deux atomes de Fe(III) avec une haute affinité ($K_d = 10^{-23}$ M) et cette fixation nécessite la présence d'un ion carbonate ou bicarbonate (Gkouvatsos *et al.*, 2011). La transferrine est une molécule bilobée, chaque lobe pouvant fixer un atome de fer. Les deux lobes présentent une forte homologie interne et il est probable que le gène de la transferrine ait évolué par duplication d'un gène ancestral. Dans les conditions normales, la saturation de la transferrine est de l'ordre de 30 % et quatre formes moléculaires distinctes sont présentes dans le plasma, correspondant à l'apoferritine, à la transferrine ayant fixé deux atomes de fer et aux deux formes mono-ferritiques comportant seulement un atome de fer par molécule, à l'extrémité C-terminale ou à l'extrémité N-terminale (Beaumont et Girot., 2010).

La transferrine est synthétisée et sécrétée principalement par le foie, et dans une moindre mesure par les cellules de Sertoli, les oligodendrocytes, le plexus choroïde et les cellules neuronales. L'expression du gène de la transferrine est régulée au cours du développement et de façon tissu-spécifique, principalement au niveau transcriptionnel (Bartnikas, 2012). De nombreux éléments activateurs ou répresseurs ont été identifiés dans la région promotrice et dans les régions distales, en amont du gène de la transferrine. L'expression du gène de la transferrine est aussi activée par la carence en fer, par un mécanisme qui n'est pas encore connu. La transferrine appartient à une famille de protéines de transport du fer qui présentent de fortes homologies de séquences, à savoir l'ovotransferrine, présente dans le blanc de poulet, la mélanotransferrine (anciennement connue sous le nom d'antigène tumoral p97) et la



lactoferrine. Cette dernière est une glycoprotéine aux multiples fonctions, dont la principale est de fixer le fer avec une affinité supérieure à celle de la transferrine et de limiter la croissance bactérienne. La lactoferrine est présente dans le lait, les larmes et dans les granules des polynucléaires neutrophiles (**Beaumont et Girot, 2010**).

4. Pathologie du métabolisme du fer

La carence en fer, l'un des troubles nutritionnels les plus courants, affecte fréquemment les nourrissons, les adolescents et les femmes enceintes et altère la croissance, le développement et les réponses immunitaires. La carence en fer peut également être secondaire à des conditions gastro-intestinales telles que la gastrectomie et les maladies inflammatoires de l'intestin, ainsi que le cancer et l'urémie chronique (**Wan et al., 2019**).

Bien que la carence en fer soit un problème relativement courant, ce n'est pas le seul extrême du spectre de la balance en fer qui doit être évité. La surcharge en fer peut être particulièrement dommageable pour le cœur, le foie et les organes endocriniens. L'excès de fer ferreux forme des radicaux hydroxyles libres via la réaction de Fenton qui endommagent les tissus par des réactions oxydatives avec des lipides, des protéines et des acides nucléiques. Ainsi, l'absorption du fer alimentaire et les facteurs affectant la biodisponibilité dans le corps sont étroitement réglementés lorsque cela est possible. (**Thomas et al., 2020**).

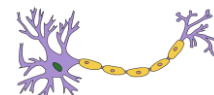
VIII. Les Acides Aminés

Les acides aminés sont les éléments fondamentaux des protéines, c'est-à-dire que lorsque l'organisme digère les protéines, il les découpe en différents acides aminés dont elles sont constituées afin de les absorber puis de les utiliser.

Les acides aminés formant les protéines peuvent être classés en 3 groupes, les acides aminés essentiels qui doivent provenir de l'alimentation sans quoi le corps ne peut pas les produire, les semi-essentiels (essentiels que pour le nouveau-né), et les acides aminés non essentiels qui, eux, peuvent être synthétisés à partir d'autres acides aminés. (Tableau 4)

Tableau 4 : Les acides aminés et leurs rôles.

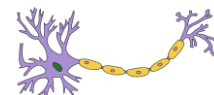
Acide Aminé	Code à trois lettres	Rôles
Les acides aminés essentiels		
Leucine	Leu	C'est un acide aminé qui agit dans la réparation des tissus endommagés mais permet également de promouvoir la production d'hormones de croissance.



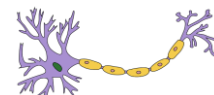
Isoleucine	Ile	Est primordial pour la création de l'hémoglobine. Il permet d'accélérer la réparation des fibres musculaires, de la peau et des os. Il possède aussi un rôle dans la régulation des taux de glucose.
Valine	Val	Rôle dans le métabolisme, développement musculaire, régénération, réparation des tissus, aide à l'équilibre azoté, augmentation d'énergie.
Tryptophane	Trp	C'est un précurseur de la sérotonine, efficace contre les problèmes de sommeil, les états anxieux, dépression. Efficace contre la migraine, l'état hyperactif chez les enfants. Réducteur d'appétit et augment la libération des hormones de croissance.
Lysine	Lys	La Lysine permet l'absorption du calcium par le corps et possède un rôle dans la régulation de l'azote de l'organisme, dans la création de collagène cartilagineux, dans la prévention des traumatismes musculaires et dans le contrôle des triglycérides sanguins.
Méthionine	Met	Un acide aminé antioxydant. Elle décompose la graisse dans les artères, assure la purification de l'organisme contre les métaux lourds et aussi un régulateur d'Histamine.
Thréonine	Thr	Assure la régulation de l'apport protéinique de l'organisme et participe à la création de l'émail dentaire, du collagène et de l'élastine.
Phénylalanine	Phe	Précurseur de la norépinephrine, l'adrénaline, la dopamine, donc elle renforce les signaux des neurotransmetteurs, efficace contre l'arthrite, les douleurs, les maux de tête, l'obésité.

Les acides aminés semi-essentiels

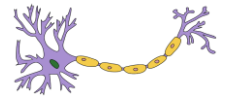
Histidine	His	Elle intervient dans la croissance, la réparation des tissus et dans la production des globules rouges et blancs. On l'utilise dans les soins contre les rhumatismes, les traitements allergiques, ulcéreux.
Arginine	Arg	C'est un précurseur de l'Oxyde Nitrique, elle augment l'activité de la glande thymus qui produit les cellules T et stimule la défense immunitaire, influence



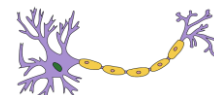
		la vasodilatation et peut agir sur la production d'hormone de croissance.
Les acides aminés non essentiels		
Tyrosine	Tyr	C'est un régulateur d'hormones tel que l'adrénaline, l'épinephrine et la dopamine, ainsi qu'un stimulateur cérébral. Il diminue aussi l'appétit. On l'utilise pour traiter de multiples pathologies allant de la migraine aux états dépressifs.
Alanine	Ala	L'Alanine est utile dans les processus de production d'énergie à partir de glucose, dans le transport d'azote, dans la production d'anticorps et la détoxification.
Asparagine	Asn	C'est un acide aminé qui intervient dans les processus de fonctionnement neuraux. Il possède un rôle de régulateur du système nerveux central. Il est aussi utile dans la conversion des acides aminés dans le foie.
Acide aspartique	Asp	Il intervient dans la production d'ADN, d'ARN, de l'immunoglobulines et participe à renforcer les défenses immunitaires. Il possède aussi des propriétés de désintoxication et de renforcement contre la fatigue. C'est le précurseur de l'Asparagine.
Acide glutamique	Glu	C'est un stimulant du système nerveux central qui sert de nourriture au cerveau. Il est utilisé dans de nombreux traitements mentaux.
Glutamine	Gln	C'est l'acide aminé que l'on retrouve en majorité dans les fibres musculaires. Il y possède un rôle dans leur construction et leur réparation. Il est aussi utilisé pour nourrir le cerveau.
Glycine	Gly	La Glycine joue un rôle important dans la mise en réserve et dans la libération de glycogène. Elle permet aussi de contrer la perte musculaire et d'améliorer la cicatrisation.
Proline	Pro	Elle est importante dans la bonne santé de la peau grâce à la production de collagène, luttant de ce fait contre le vieillissement cutané. On l'utilise aussi pour prévenir les problèmes cartilagineux et tendineux.



Sérine	Ser	Possède un rôle dans la construction musculaire et le maintien d'un bon système immunitaire, la sérine est aussi nécessaire à la création d'ADN et d'ARN.
Valine	Val	Un acide aminé important pour le développement musculaire, qui entre en jeu dans la réparation des tissus de l'organisme et l'équilibre azoté. Elle est utilisée comme combustible énergétique dans les muscles.
Cystéine	Cys	Elle est considérée comme un antioxydant, améliore le système immunitaire et le taux de glutathion, protège également contre les éléments toxiques provenant de l'alcool, les drogues et la cigarette.



Deuxième partie : DOSAGE DU FER SÉRIQUE CHEZ LES PATIENTS SEP.



Les critères d'inclusion :

Etait inclus dans l'étude les personnes âgées de 18 ans et plus, présentant une sclérose en plaques confirmée.

Les critères d'exclusion :

Les sujets chez qui la pathologie n'était pas confirmée.

Les sujets anémiques.

Les sujets avec l'association d'une autre maladie auto-immune.

Les valeurs des témoins ont été prises au sein des laboratoires d'analyses du sang dont les médecins propriétaires sont (Dr. BENMANSOUR, Dr. MESALI Leila), tout en respectant les critères d'exclusions suivants :

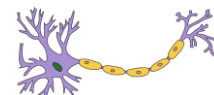
- Maladies auto-immunes.
- Tranche d'âge [exclusion des témoins moins de 18 ans].
- Sujets diabétiques.
- Témoins représentant une forme anémique.

Objectifs de l'étude :

Il s'agit d'une étude clinique comparative rétrospective pour l'objectif d'évaluation de l'impact du fer dans la maladie de sclérose en plaques, et la détermination de la corrélation entre les taux du fer sérique et les concentrations en AA (pour cela on a repris notre étude précédente sur l'analyse des AA chez les patients SEP)

3. Prélèvement sanguin :

- Les prélèvements ont été réalisés à jeun les matinées entre 09h00 et 11h00, 4 ml de sang des patients ont été prélevés soit directement en aspirant à l'aide d'une seringue, soit en utilisant des micro-perfuseurs avec adaptateur pour prélèvement ou ce qu'on appelle aussi des aiguilles épicroâniennes.
- Concernant les sites de prélèvement on a choisi des sites anatomiques appropriés qui sont soit les veines du pli du coude soit les veines de la face dorsale de la main.
- Les tubes utilisés pour la récolte du sang, sont des tubes Héparine-Lithium, après les avoir rempli jusqu'au trait du volume souhaité, ces derniers ont été étiquetés par des étiquettes d'identification qui doivent être collées de façon à ne pas cacher l'intérieur du tube, pour qu'on puisse vérifier l'état des échantillons.



4. Préparation des échantillons :

Les tubes ont été centrifugés 20 minutes après chaque prélèvement à 2500 tours/min pendant 15 minutes, les plasmas ont été ensuite recrutés et transférés dans des tubes eppendorfs, puis placés au congélateur à -96°C en attendant le jour des dosages.

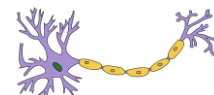
5. Modalité de recueil des données de patients

Le recueil de données a été fait par un interrogatoire direct auprès des patients selon un questionnaire varié (**Annexe 2**), après l'obtention du consentement éclairé des patients les informations résultats des questionnaires ont fait l'objet de la réalisation des tableaux précisant les caractéristiques clinicodémographiques des patients (**Tableaux 5,6,7**) partie résultats et interprétations.

Les facteurs de risques étudiés :

Plusieurs facteurs ont été pris en considération dans le groupe des patients :

- Les antécédents familiaux.
- Le diabète.
- L'hypertension artérielle.
- L'obésité.
- L'état et l'activité physique.
- L'alimentation.
- La consommation d'alcool ou de tabac.



6. Dosage du fer sérique :

Les dosages réalisés par des automates médicales peuvent être variés en terme de paramètre doser et en un temps limité. L'augmentation de demande d'analyse biologique dans les diagnostics favorise l'apparition d'automate de plus en plus fiables, précis et rapides.

L'automate utilisé pour le dosage des échantillons des patients est l'automate d'analyse séquentiel MINDRAY BS-240 (**Figure 12**), il est conçu pour les laboratoires utilisant des méthodes enzymatiques ou colorimétriques.

Spécifications

80 tests à l'heure

40-80 positions réactifs

40-80 positions échantillons

Bras multi-fonctions

40 cuvettes réactionnelles avec station de lavage

Peltier entre 2-8°C

Logiciel sous windows 7,8 et 10

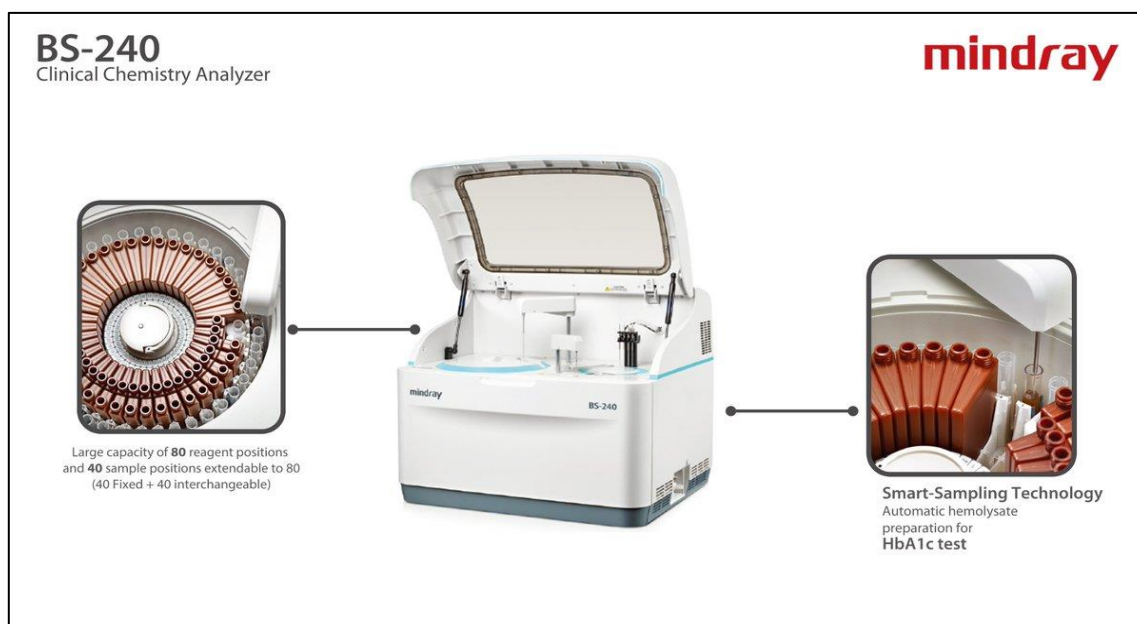
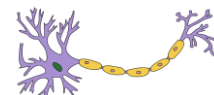
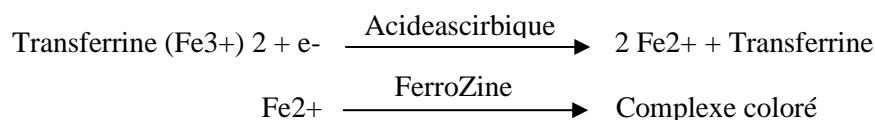


Figure 12 : Automate d'analyse séquentiel MINDRAY BS-240.



Principe de la méthode

Le fer se dissocie du complexe sérique fer-transferrine en milieu acide faible. Le fer libre est réduit en un ion ferreux au contact de l'acide ascorbique. Les ions ferreux en présence de FerroZine forment un complexe coloré :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de Fe dans l'échantillon testé.

Signification clinique

Le fer est le constituant base d'un grand nombre d'enzymes. La myoglobine, protéine musculaire, contient du fer, tout comme le foie. Le fer est nécessaire pour la production de l'hémoglobine, molécule qui transporte l'oxygène à l'intérieur des globules rouges. Un manque de fer entraîne une anémie ferropénique. On trouve des niveaux élevés de fer dans l'hémochromatose, la cirrhose, l'hépatite aigue et dans les concentrations élevées en transferrine. La variation de jour en jour est commune, chez les populations saines.

Le diagnostic doit prendre en compte les données cliniques et de laboratoire.

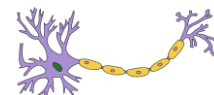
Réactifs

R 1 Tampon	Acétate pH 4,9	100 mmol/L
R 2 Réducteur	Acide ascorbique	99,7%
R 3 Couleur	FerroZine	40 mmol/L

Préparation

Dissoudre (→) le contenu d'un tube de réducteur R2 dans un flacon de tampon R1.

Refermer et mélanger doucement jusqu'à la dissolution du contenu. Stabilité : 3 mois à 2-8°C ou 1 mois à température ambiante (15-25°C). Le R3 n'a besoin d'aucune préparation, il est directement prêt à l'emploi.



Conservation et stabilité des réactifs

Tous les composants du kit sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur le flacon, et s'ils sont maintenus hermétiquement fermés à 2- 8°C, à l'abri de la lumière et des sources de contamination. Ne pas utiliser les réactifs en dehors de la date indiquée.

Indices de détérioration des réactifs :

- Présence de particules et turbidité.
- Absorbation (A) du blanc à 562 nm \geq 0,020.

Matériels supplémentaires

- Auto-analyseur SPIN 800.
- Equipement classique de laboratoire.

Echantillons

Sérum ou plasma héparinisé. Sans hémolyse. Séparé le plus tôt possible des hématies.
Stabilité de l'échantillon : Le fer est stable pendant 7 jours à 2-8°C1.

Valeurs de références

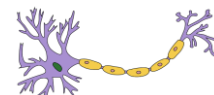
Sexe \ Unités	$\mu\text{mol/L}$	$\mu\text{g/Dl}$	mg/L
Hommes	11,6-31,3	65-175	0,65-1,75
Femmes	7,16-26,85	40-150	4-1,5

Ces valeurs sont données à titre d'information. Il est conseillé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence

Contrôle de la qualité de l'échantillon

Il est conseillé d'analyser conjointement les échantillons de sérum dont les valeurs ont été contrôlées : SPINTROL H Normal et pathologique (Réf. 1002120 et 1002210).

Si les valeurs se trouvent en dehors des valeurs tolérées, analyser l'instrument, les réactifs et le calibreur. Chaque laboratoire doit disposer de son propre contrôle de qualité et déterminer les mesures correctives à mettre en place dans le cas où les vérifications ne correspondraient pas aux attentes.



7. Etude statistique

Les résultats du dosage du fer sérique ont été étudiés statistiquement par le logiciel IBM SPSS (version 25.0), les tableaux ont été traités et modifiés par le logiciel Excel 2016 compatible au Windows 10. Plusieurs tests ont été réalisés : test de normalité, test comparatif et un test de corrélation. Où les valeurs sont exprimées en tant que moyenne plus au moins (\pm) l'erreur standard. La valeur de p inférieures à 0.05 ($p < 0.05$) a été retenue comme significative.

II. Résultats et interprétation

1. Description de la population étudiée :

La taille de la population est de 94 personnes d'une moyenne d'âge de **41.95 \pm 1.77**. L'évaluation des caractéristiques des patients est présentée dans les tableaux (5,6,7).

Tableau 5 : Caractéristiques clinicodémographiques des patients SEP.

Variables	Patients SEP (n=42)	
	Sexe	25 Femmes
Moyenne d'âge (\pm ES)	39,26 \pm 1,88	
Moyenne d'âge d'atteinte (\pm ES)	32,21 \pm 1,69	
Etat d'avancement	Nombre de P avec état avancé	Nombre de P avec état non avancé
	24	18
Forme de SEP	SEP-RR	SEP-PR
	34	9

D'après le tableau (5) l'échantillon était à prédominance féminine cela pourra s'expliquer par le sex-ratio de la Sep qui est de 3 femmes pour 1 homme. La majorité de nos patients représentent la forme de SEP-RR et qui est la plus répandue. Pour l'état d'avancement dans la maladie 57.14% sont dans un stade avancé de la maladie (d'une durée de maladie qui dépasse les 4ans) tandis que 42.85 % était dans des stades de début autrement dit nouveau-diagnostiqué (d'une durée de maladie de 1 à 3ans).

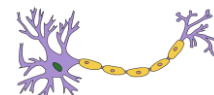


Tableau 6 : Tableau représentant les pourcentages des antécédents familiaux et non familiaux

Effectifs	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Cas familiale	10	23,81
Cas non familiale	32	76,19
Totale	42	100

Il apparait clairement dans le tableau (6) que le pourcentage des cas qui représentent des antécédents familiaux est plus faible que celui des cas qui ne représentent aucun antécédent familial. Mais statistiquement parlée la valeur de **23.81%** peut être considérable par rapport à la population totale étudiée.

Tableau 7 : Etat physique des patients SEP.

Etat	Normal	Handicap partiel	Handicap modéré
Nombre de P (n=42)	34	2	6
Intervalle EDSS	[0-4]	[4,5-5,5]	[6-8]

EDSS: Expanded Disability Status Scale (Annexe 1)

2. Tests statistiques effectués :

Avant lancer un test comparatif entre les valeurs du fer sérique chez les patients SEP et les témoins sains, nous avons effectué le test de normalité Shapiro-Wilk. Les résultats du tableau (8) montrent que les variables des deux groupes (Cas/Témoins) représentant 94 individus ne sont pas distribuées selon la loi normale vu que leur p-value était inférieure à 0.05.

Donc il est préférable d'utiliser le test non paramétrique de Mann-Whitney pour étudier l'impact du fer sur la pathologie de SEP en comparant les taux du fer sérique entre les deux groupes (Cas/Témoins).

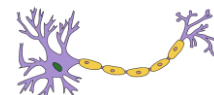


Tableau 8 : Test de normalité (Shapiro-W).

	W	ddl	p-value
Fer		94	0.001**

(**W**) : *Wilk* = La valeur du test. (**ddl**) : degré de liberté = nombre des variables.

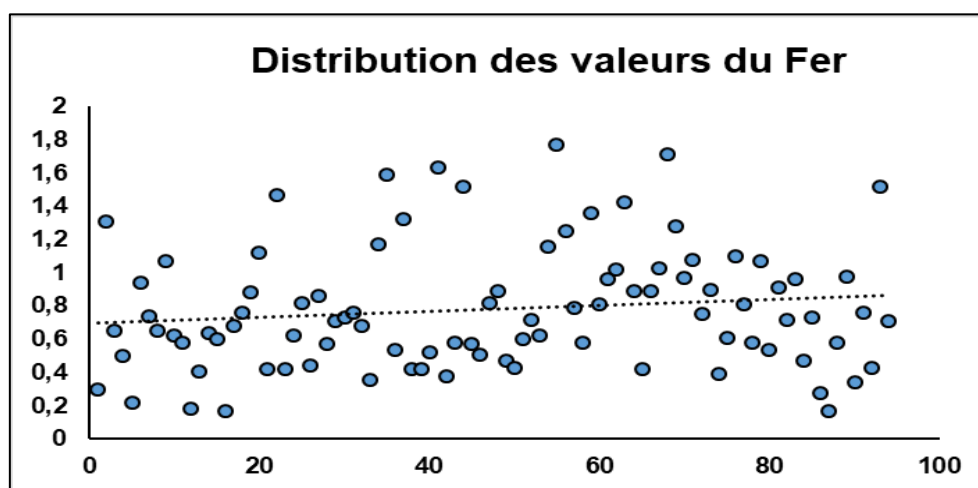


Figure 13 : Nuage de point sur la distribution des valeurs du fer dans la population étudiée.

A. Test de comparaison

Notre travail s'est basé sur une étude comparative entre deux groupes (Cas/Témoins) qui a eu pour but l'analyse comparative des taux du fer sérique. Etant donné que la population ne suit pas la loi normal (d'après le test de Shapiro-W cité précédemment), le test non paramétrique de Mann-Whitney (Tableau 9) a été utilisé pour étudier les résultats du dosage.

Tableau 9 : Résultats du test MW pour les valeurs du fer sérique.

	N	U de Mann-Whitney	p-value
Fer	94		0.019*

D'après le test de comparaison, le *p*-value est de 0.019 ($p < 0.05$) ce qui prouve qu'il y'a une différence significative entre les deux groupe (Cas/Témoins).

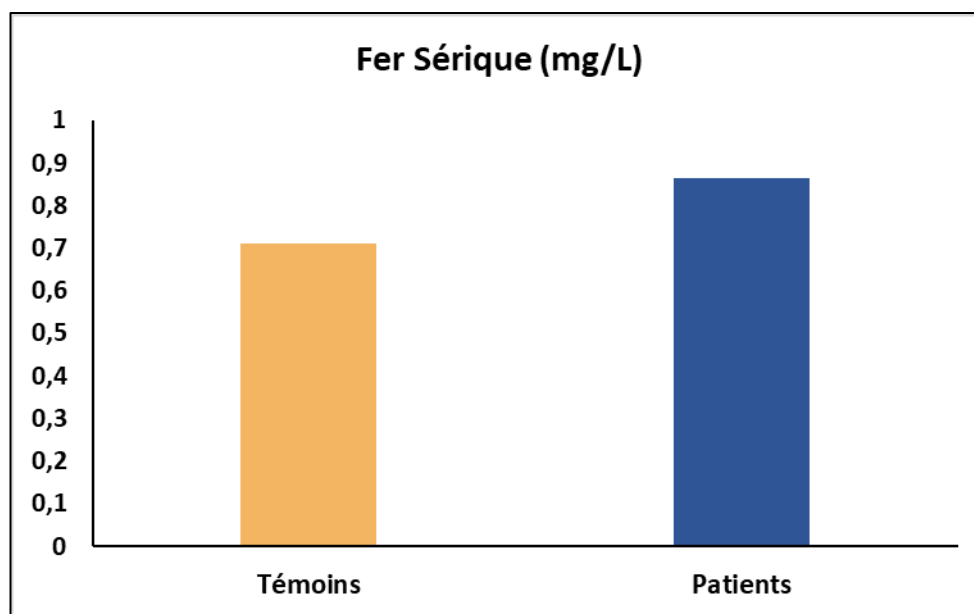
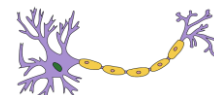


Figure 14 : Histogramme des taux du fer sérique chez les patients atteints de SEP comparé au contrôles seins.

La figure (14) met en évidence que les valeurs du fer sérique sont significativement augmentés chez le groupe de patients par rapport au groupe des contrôles seins

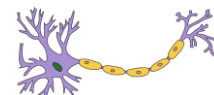
B. Tests de corrélations

Le deuxième objectif de notre étude est de déterminer les corrélations entre le taux de fer et les concentrations en AA chez 40 patients.

Pour cela on a repris notre étude précédente sur le dosage de 8 AA dans les plasmas des patients atteints de SEP. Le test statistique de l'étude a été modifié (auparavant était basé sur un test de Student « T-test » réalisé avec le logiciel R), dans cette étude on a traité le résultat par le logiciel SPSS version 25.0 avec un test de Maan Whitney (Cas/ Témoins) les résultats du test son représenté dans le tableau (10).

Tableau 10 : Résultat du test MW pour les 8 AA.

	Arg	Glu	Gly	Ile	Met	Phe	Val	Trp
Mann-Whitney U								
<i>P-value</i>	0,738	0,031*	0,117	0,000***	0,000***	,000***	0,009**	0,000***



$P < 0.05$ a été considéré statistiquement significatif. Les variables sont représentées par la moyenne \pm l'erreur standard. D'après le tableau 11 on remarque que pour toute les comparaisons p est significative, à l'exception de l'arginine ($p=0.737$) et la glycine ($p=0.117$)

Tableau 11 : Taux des AA chez les patients SEP et les témoins.

Variables (AU)	Témoins (n=45)	Patients SEP n=(40)	p
Arginine			
Glutamine			
Glycine			
Isoleucine			
Méthionine			
Phénylalanine			
Valine			
Tryptophane			

Test de corrélation bivariée

Les corrélations mesurent comment les variables sont liés, en appliquent le test de corrélation Spearman on va pouvoir déterminer les liens d'associations statistiques entre le fer et les AA.

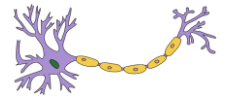
Tableau 12 : Corrélation de Spearman entre le Fer et huit Acides Aminés.

	FER	Arg	Glu	Gly	Ile	Met	Val	Phe	Trp
FER									
Arg									
Glu									
Gly									
Ile									
Met									
Val									
Phe									
Trp									

La corrélation est significative au niveau 0.05 (bilatérale)*

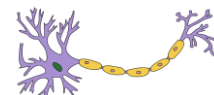
La corrélation est significative au niveau 0.01 (bilatérale)**

D'après le tableau (12) qui représente les résultats des corrélations entre le taux de fer sérique et les concentrations des 8 AA mais aussi entre les AA eux même. Le seul AA qui a été corrélé positivement est la phénylalanine (Phe) d'une significativité de 0.005. Les autres AA représente



des corrélations négatives, la seule corrélation négative significative est celle de l'arginine avec une signification de 0.02.

La corrélation entre les valeurs du fer sérique et les concentrations en la Phe chez les patients SEP, peut être considérée comme un association statistique entre les deux paramètres.



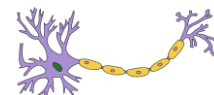
III. Discussion

Le fer est impliqué dans un nombre abondant de processus cellulaires dans le cerveau, y compris mitochondriaux respiration, synthèse de myéline, synthèse d'ADN, transport d'oxygène, synthèse de neurotransmetteurs et le métabolisme cellulaire (**Stankiewicz et Brass, 2009., Ward et al., 2014**). Dans le SNC, le fer est présent dans les neurones, les oligodendrocytes, les cellules d'astroglie et de microglie. Ce métal pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse d'inflammation et de neurodégénérescence dans la SEP, provoquant une activation des microglies, l'induction d'un dysfonctionnement mitochondrial et la libération des radicaux libres dans le corps et dans le SNC (**Drayer et al., 1987., Bizzi et al., 1990., Zivadinov et al., 2010, 2018., Sheykhansari et al., 2018**).

L'accumulation du fer à l'intérieur du tissu nerveux est fréquemment observé dans le cerveau des patients atteints de maladies neurologiques, mais il n'existait aucune preuve directe de son implication dans la pathologie des maladies neurovégétatives. De plus au cours de la sénescence le fer s'accumule spontanément dans les cellules neuronales, plus spécialement dans le locus Niger sans entrainer de troubles neurologiques majeurs.

Notre étude a aussi témoigné d'une augmentation des taux d'AA chez les patients atteints de SEP, étant donné que nos résultats lèvent le voile sur l'importance du catabolisme des AA dans la régulation immunitaire. Notre étude suggère impérativement que cette diminution pourrait avoir comme conséquence une augmentation des cytokines interagissant lors de la réponse immunitaire. Cette suggestion est venue par l'appui sur une étude réalisée par (Peng Li et al) qui conclut que les AA sont nécessaires à la synthèse d'une variété de protéines spécifiques (y compris les cytokines et les anticorps) et régulent les voies métaboliques clés de la réponse immunitaire aux agents pathogènes infectieux. (**Peng Li., Yu-Long Yin et al., 2007**).

Toutefois les liens entre le catabolisme des AA et la physiopathologie de la SEP sont complexes tout comme ceux entre la surcharge du fer et la pathologie des maladies neurovégétative, pour cela des recherches additionnelles seront nécessaires afin d'établir l'importance de l'équilibre des taux d'AA dans la régulation immunitaire et de mieux comprendre l'implication du fer dans la pathogénèse de la maladie.

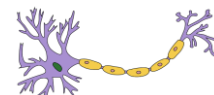


IV. Conclusion et perspectives

La sclérose en plaques une maladie neurodégénérative auto-immune qui touche plusieurs millions de personnes. La manière dont la maladie voit le jour reste toujours inexpliquée, depuis sa découverte la SEP a été le sujet de nombreuses recherches basées sur d'innombrables hypothèses tentant d'expliquer comment la maladie apparaît, mais aucune n'a pu être confirmée jusqu'à présent.

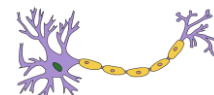
Pour développer une SEP il faut non seulement une prédisposition génétique et immunitaire mais il faut également l'intervention de facteurs extérieurs pour déclencher le processus physiopathologique de la maladie. L'alimentation a fait l'objet de nombreuses publications qui suspectent l'implication de certains aliments et nutriments dans l'inflammation et la neurodégénérescence de la SEP. Les acides aminés et le fer ont fait le sujet d'une grande partie de ces études.

Le taux des AA est nettement augmenté chez nos patients, et celui du fer aussi en prenant compte de l'association statistique trouvée entre le fer et l'un des AA qui est la phénylalanine. Il est nécessaire d'établir d'autres études plus approfondies sur le plan moléculaire et métabolique afin de pouvoir déterminer leurs rôles et leurs impacts dans les mécanismes auto-immunitaires et neurodégénératives de la SEP.

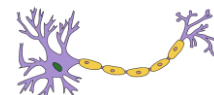


Bibliographie

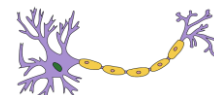
1. Akkad DA, Hoffjan S, Petrasch-Parwez E, Beygo J, Gold R, Epplen JT. Variation in the IL7RA and IL2RA genes in German multiple sclerosis patients. *J Autoimmun.* 2009.,32(2):110–115. doi: 10.1016/j.jaut.2009.01.002.
2. Alonso A, et al. Utilisation récente de contraceptifs oraux et risque de sclérose en plaques. *Arch.Neurol.* 2005., 62 (9): 1362-1365.
3. Arsep Fondation Sclérose en plaques [En ligne]. Paris (FR) ., 2016. Les échelles d'évaluation de la SEP [cité le 11/06/18]., [environ 8 écrans]. Disponible : https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/echelles_evaluation.sept2010.pdf
4. Ascherio A, Munger KL. Facteurs de risque environnementaux pour la sclérose en plaques. Partie I: le rôle de l'infection. *Ann.Neurol.* 2007., 61 (4): 288-299.
5. Barcellos LF, et al. Hétérogénéité au locus HLA-DRB1 et risque de sclérose en plaques. *Hum Mol.Genet.* 2006., 15 (18): 2813-2824.
6. Barcellos LF, Sawcer S, Ramsay PP, Baranzini SE, Thomson G, et al. Hétérogénéité au locus HLA-DRB1 et risque de sclérose en plaques. *Hum Mol Genet.* 2006., 15 : 2813-2824.
7. Barka Bedrane.Z et al ., *Revue Neurologique* ., Volume 175, Supplement 1, April 2019, Page S80
8. Batchelor JR, Compston A, McDonald WI. La signification de l'association entre HLA et la sclérose en plaques. *Br Med Bull.* 1978., 34 (3): 279-284.
9. Baxter AG. The origin and application of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat RevImmunol* 2007.,7(11):904-12.
10. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, Cotsapas C, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013.,45(11):1353–1360. doi: 10.1038/ng.2770.
11. Bertrams J, Kuwert E. HL-A fréquences antigènes dans la sclérose en plaques. Augmentation significative de HL-A3, HL-A10 et W5, et diminution de HL-A12. *European Journal of Neurology.* 1972., 7 (74): 78.
12. Bizzi, A., Brooks, R. A., Brunetti, A., Hill, J. M., Alger, J. R., Miletich, R. S., et al. (1990). Role of iron and ferritin in MR imaging of the brain: a study in primates at different field strengths. *Radiology* 177, 59–65. doi: 10.1148/radiology.177.1.2399339
13. Booth DR, Arthur AT, Teutsch SM, Bye C, Rubio J, Armati PJ, Pollard JD, Heard RN, Stewart GJ. Gene expression and genotyping studies implicate the interleukin 7 receptor in the pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis. *J Mol Med (Berl)* 2005.,83(10):822–830. doi: 10.1007/s00109-005-0684-y.
14. Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. *Presse Med,* 2010, 39 :341–348
15. Caballero A, S Alvés-León, R Papais-Alvarenga, Fernández O, Navarro G, et al. DQB1 * 0602 confère une susceptibilité génétique à la sclérose en plaques chez les Afro-Brésiens. *Antigènes tissulaires.* 1999., 54 : 524-526.
16. Cantorna MT. La vitamine D et la sclérose en plaques: une mise à jour. *Nutr.Rev.* 2008., 66 (10 Suppl 2): S135-S138.
17. Chao MJ, Barnardo MC, Lincoln MR, Ramagopalan SV, Herrera BM, et al. Les allèles HLA de classe I marquent HLA-DRB1 * 1501 haplotypes pour le risque différentiel dans la susceptibilité à la sclérose en plaques. *Proc NatlAcadSci US A.* 2008., 105 : 13069-13074.



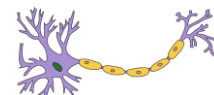
18. Chao MJ, et al. Les allèles HLA de classe I marquent HLA-DRB1 * 1501 haplotypes pour le risque différentiel dans la susceptibilité à la sclérose en plaques. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 2008., 105 (35): 13069-13074.
19. Charcot JM. Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière (1872-1873). Paris: L'Harmattan, 2009.
20. Cheung VG, Nayak RR, Wang IX, Elwyn S., Cousins SM, et al. Régulation polymorphe cis et trans de l'expression des gènes humains. *PLoS Biol.* 2010., 8 : e1000480.
21. Cheung VG, Spielman RS, Ewens KG, Weber TM, Morley M, et al. Cartographie des déterminants de l'expression des gènes humains par association régionale et génomique. *La nature.* 2005., 437 : 1365-1369.
22. Compston A, Coles A. Sclérose en plaques. *Lancette.* 2002., 359 (9313): 1221-1231.
23. Confavreux C, et al. Rechutes et progression de l'invalidité dans la sclérose en plaques. *N.Engl.J.Med.* 2000., 343 (20): 1430-1438.
24. Coopérative transatlantique de génétique de la sclérose en plaques. Une méta-analyse des écrans génomiques dans la sclérose en plaques. *Mult.Scler.* 2001., 7 (1): 3-11.
25. Denny-Brown D, Brenner C. Paralysis of nerve induced by direct pressure and by tourniquet. *ArchNeurolPsychiat* 1944.,51:1-26.
26. Dixon AL, Liang L, MF Moffatt, Chen W, Heath S, et al. Une étude d'association à l'échelle du génome de l'expression génique globale. *Nat Genet.* 2007., 39 : 1202-1207.
27. Doyle FH, Gore JC, Pennock JM et al. Imaging of the brain by nuclear magnetic resonance. *Lancet* 1981.,2(8237):53-7.
28. Drayer, B., Burger, P., Hurwitz, B., Dawson, D., and Cain, J. (1987). Reduced signal intensity on MR images of thalamus and putamen in multiple sclerosis: increased iron content? *AJR Am. J. Roentgenol.* 149, 357–363. doi: 10.2214/ajr.149.2.357
29. Dymant DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Génétique de la sclérose en plaques *Lancet Neurol.* 2004., 3(2): 104-110.
30. Ebers GC, et al. Une recherche complète du génome dans la sclérose en plaques. *Nat.Genet.* 1996., 13(4): 472-476.
31. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008.,7(3):268–277. S1474-4422(08)70042-5.
32. Ebers GC. Facteurs environnementaux et sclérose en plaques *Lancet Neurol.* 2008., 7 (3): 268-277.
33. Ferraro A. Pathology of demyelinating diseases as an allergic reaction in the brain. *ArchNeurolPsychiat* 1944.,52:443-83.
34. Fogdell A, Hillert J, Sachs C, Olerup O. L'haplotype HLA de classe II associé à la sclérose en plaques et à la narcolepsie comprend l'allèle DRB5 * 0101. *Antigènes tissulaires.* 1995., 46 : 333-336.
35. Goodkin DE, et al. Critères diagnostiques pour la recherche sur la sclérose en plaques impliquant des familles multi-affectées. *Arch.Neurol.* 1991., 48 (8): 805-807.
36. Gregersen JW, KR Kranc, Ke X, Svendsen P, Madsen LS, et al. Épistasie fonctionnelle sur un haplotype commun du CMH associé à la sclérose en plaques. *La nature.* 2006., 443 : 574-577.
37. Gregory SG, et al. La chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 7 (IL7R) présente une association allélique et fonctionnelle avec la sclérose en plaques. *Nat Genet.* 2007



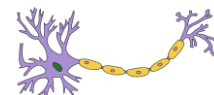
38. Gregory SG, Schmidt S, Seth P, Oksenberg JR, Hart J, Prokop A, et al. Interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2007.,39(9):1083–1091. doi: 10.1038/ng2103.
39. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med.* 2007.,357(9):851–862. doi:10.1056/NEJMoa073493.
40. Haines JL, et al. Le groupe de génétique de la sclérose en plaques. Un dépistage génomique complet de la sclérose en plaques souligne le rôle du complexe majeur d'histocompatibilité. *Nat.Genet.* 1996., 13 (4): 469-471.
41. Haines JL, et al. Le groupe de génétique de la sclérose en plaques. Le lien entre le CMH et la sclérose en plaques familiale suggère une hétérogénéité génétique. *Hum Mol.Genet.* 1998., 7 (8): 1229-1234.
42. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet* 1972.,1(7758):982-5.
43. Handunnethi L, Ramagopalan SV, Ebers GC, Chevalier JC. Régulation de l'expression du gène de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, variation génétique et maladie. *Gènes Immun.* 2010., 11: 99-112.
44. Hauser MA, et al. Convergence génomique: identifier des gènes candidats pour la maladie de Parkinson en combinant l'analyse en série de l'expression génique et du lien génétique. *Hum.Mol.Genet.* 2003., 12 (6): 671-677.
45. Hauser SL, Goodkin DE. Sclérose en plaques et autres maladies démyélinisantes. Dans: Fauci A, et al., Éditeurs. *Le principe de Harrison de la médecine interne.* New York: McGraw Hill., 1998. pp. 2409-2419.
46. Hauser SL, Oksenberg JR. La neurobiologie de la sclérose en plaques: gènes, inflammation et neurodégénérescence. *Neuron.* 2006., 52 : 61-76.
47. Hirschhorn JN, et al. Une revue complète des études d'association génétique. *Genet.Med.* 2002., 4 (2): 45-61.
48. Hoppenbrouwers IA, Aulchenko YS, Janssens AC, Ramagopalan SV, Broer L, Kayser M, Ebers GC, Oostra BA, van Duijn CM, Hintzen RQ. Replication of CD58 and CLEC16A as genome-wide significant risk genes for multiple sclerosis. *J Hum Genet.* 2009.,54(11):676–680. doi: 10.1038/jhg.2009.96.
49. International Multiple SclerosisGenetics Consortium. Le chevauchement génétique croissant entre la sclérose en plaques et le diabète de type I. *Gènes Immun.* 2009., 10 (1): 11-14
50. International Multiple SclerosisGenetics Consortium. Un écran à haute densité pour la liaison dans la sclérose en plaques. *Am J Hum Genet.* 2005., 77 : 454-467. [[Article gratuit PMC](#)] [[PubMed](#)]
51. Jacobs L, Johnson KP. A brief history of the use of interferons as treatment of multiple sclerosis. *ArchNeurol* 1994.,51(12):1245-52.
52. Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. *Lancet* 1972.,1(7762):1240-1.
53. Jiang Q, Li WQ, Aiello FB, Mazzucchelli R, Asefa B, Khaled AR, Durum SK. Cell biology of IL-7, a key lymphotrophin. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005.,16(4–5):513–533. S1359-6101(05)00062-6.



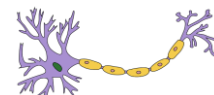
54. Kanavos P. et al. Towards better outcomes in multiple sclerosis by addressing policy change. The International MultiPIE Sclerosis Study (IMPrESS). March 2016.
55. Kanavos P. et al. Towards better outcomes in multiple sclerosis by addressing policy change. The International MultiPIE Sclerosis Study (IMPrESS). March 2016.
56. Kantarci O, Wingerchuk D. Épidémiologie et histoire naturelle de la sclérose en plaques: nouvelles perspectives. *Curr.Opin.Neurol.* 2006., 19 (3): 248-254.
57. Kenealy SJ, et al. Examen de sept régions candidates pour la sclérose en plaques: forte preuve d'un lien avec le chromosome 1q44. *Gènes Immun.* 2006., 7 (1): 73-76.
58. Kornek B, Lassmann H. Axonal pathology in multiple sclerosis. A historical note. *Brain Pathol* 1999.,9(4):651-6.
59. Kuokkanen S, et al. Scintigraphie génomique de la sclérose en plaques familles de multiplexes finlandais. *Am J Hum Genet.* 1997., 61 : 1379-1387.
60. Kurtzke JF, Berlin L. The effects of isoniazid on patients with multiple sclerosis., preliminary report. *Am RevTuberc* 1954.,70(4):577-92.
61. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) *Neurology.* 1983.,33(11):1444–1452.
62. Kurtzke JF. Évaluation de la déficience neurologique dans la sclérose en plaques: échelle élargie de l'état d'invalidité (EDSS) *Neurologie.* 1983., 33 (11): 1444-1452.
63. Kutzelnigg A, et al. Démyélinisation corticale et lésion diffuse de la substance blanche dans la sclérose en plaques. *Cerveau.* 2005., 128 (Pt 11): 2705-2712
64. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *National Multiple Sclerosis*
65. Lublin FD, Reingold SC., *Neurology.*, PubMed., 1996
66. Lundmark F, Duvefelt K, Jacobaeus E, Kockum I, Wallstrom E, Khademi M, Oturai A, Ryder LP, Saarela J, Harbo HF, Celius EG, Salter H, Olsson T, Hillert J. Variation in interleukin 7 receptor alpha chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2007.,39(9):1108–1113. Ng 2106.
67. Malek TR, Bayer AL. Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2. *Nat RevImmunol.* 2004.,4(9):665–674. doi: 10.1038/nri1435.
68. McAlpine D, Compston ND, Lumsden CE. Multiple sclerosis. Edinburgh: Livingston., 1955.
69. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001.,50(1):121–127
70. McElroy JP, BA Cree, Caillier SJ, Gregersen PK, Herbert J, et al. Affiner l'association du CMH avec la sclérose en plaques chez les Afro-Américains. *Hum Mol Genet.* 2010., 19 : 3080-3086.
71. McKay FC, Swain LI, Schibeci SD, Rubio JP, Kilpatrick TJ, Heard RN, Stewart GJ, Booth DR. CD127 immunophenotyping suggests altered CD4+ T cell regulation in primary progressive multiple sclerosis. *J Autoimmun.* 2008.,31(1):52–58. doi: 10.1016/j.jaut.2008.02.003.
72. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta NeurolScand* 1979.,60(3):189-92.
73. Mumford GL, et al. L'enquête des îles britanniques sur la sclérose en plaques chez les jumeaux. *Neurologie.* 1994., 44 (11): 15.



74. Murray TJ. Multiple sclerosis. The history of a disease. New York: Demos Medical Publishing, 2005.
75. Naito S, Namerow N, Mickey MR, Terasaki PI. Multiple sclerosis: association with HLA-A3. *Tissue Antigens* 1972.,2(1) :1-4.
76. Noseworthy JH, et al. Sclérose en plaque. *N.Engl.J.Med.* 2000., 343 (13) : 938-952.
77. Noseworthy JH. Progress in determining the causes and treatment of multiple sclerosis. *Nature.* 1999.,399(6738 Suppl) : A40–47.
78. Oksenberg JR, Barcellos LF. Génétique de la sclérose en plaques : ne rien négliger. *Gènes Immun.* 2005., 6 (5) : 375-387.
79. Oksenberg JR, et al. La génétique de la sclérose en plaques : SNP aux voies de la pathogénèse. *Nat.Rev.Genet.* 2008., 9 (7) : 516-526.
80. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria" *Ann Neurol.* 2005.,58(6):840–846. doi: 10.1002/ana.20703.
81. Pritchard JK. Des variants rares sont-ils responsables de la susceptibilité à des maladies complexes ? *Am.J.Hum.Genet.* 2001., 69 (1) : 124-137.
82. Ramagopalan SV, Chevalier JC, Ebers GC. La sclérose en plaques et le complexe majeur d'histocompatibilité. *CurrOpinNeurol.* 2009., 22 : 219-225.
83. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton SM, et al. L'expression de l'allèle HLA-DRB1 * 1501 du CMH associé à la sclérose en plaques est régulée par la vitamine D. *PLoS Genet.* 2009., 5 : e1000369.
84. Roxburgh RH, et al. Score de gravité de la sclérose en plaques : utilisation de l'incapacité et de la durée de la maladie pour évaluer la gravité de la maladie. *Neurologie.* 2005., 64 (7) : 1144-1151.
85. Sadovnick AD, Ebers GC. Génétique de la sclérose en plaques Cliniques neurologiques. 1995., 13 : 99-118.
86. Sadovnick AD, et al. Une étude basée sur la population de la sclérose en plaques chez les jumeaux : mise à jour. *Annale de neurologie.* 1993., 33 : 281-285.
87. Sadovnick AD, Risch NJ, Ebers GC. Canadian collaborative project on genetic susceptibility to MS, phase 2: rationale and method. Canadian Collaborative Study Group. *Can J NeurolSci.* 1998.,25(3):216–221.
88. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CC, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011.,476(7359):214–219. doi: 10.1038/nature10251.
89. Sawcer S. La génétique complexe de la sclérose en plaques : pièges et perspectives. *Cerveau.* 2008
90. Schumacher GA. Multiple sclerosis and its treatment. *JAMA* 1950.,143:1059-65, 146-54, 241-50.
91. Shevell MI, Evans BK. The "Schaltenbrand experiment," Wurzburg, 1940: Scientific, historical, and ethical perspectives. *Neurology* 1994.,44(2) :350-6.
92. Sheykhsari, S., Kozielski, K., Bill, J., Sitti, M., Gemmati, D., Zamboni, P., et al. (2018). Redox metals homeostasis in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: a review review. *Cell Death Dis.* 9:348. doi: 10.1038/s41419-018-0379-2
93. Silverstein AM. Autoimmunity versus horror autotoxicus: the struggle for recognition. *Nat Immunol* 2001.,2(4):279- 81.



94. Smith KJ, J Pyrdol, Gauthier L, Wiley DC, Wucherpfennig KW. Structure cristalline de HLA-DR2 (DRA * 0101, DRB1 * 1501) complexée avec un peptide de la protéine basique de la myéline humaine. *J Exp Med.* 1998., 188 : 1511-1520.
95. Stranger BE, AC Nica, MS Forrest, Dimas A, Bird CP, et al. Génomique de la population de l'expression des gènes humains. *Nat Genet.* 2007., 39 : 1217-24.
96. Sundstrom P, Nystrom L, Hallmans G. Fumée augmente le risque de sclérose en plaques. *Eur.J.Neurol.* 2008., 15 (6): 579-583.
97. Vincent Damotte. Génétique de la Sclérose En Plaques : Héritabilité manquante et Charge génétique. Génétique humaine. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2013. Français.
98. Vincent R, Louis P, Gongora C, Papa I, Clot J, et al. Analyse quantitative de l'expression des gènes HLA-DRB au niveau transcriptionnel par réaction en chaîne de la polymérase compétitive. *J Immunol.* 1996., 156 : 603-610.
99. Vukusic S et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004., 127: 1353-60.
100. Wang LM, Zhang DM, Xu YM, Sun SL. Interleukin 2 receptor alpha gene polymorphism and risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Int Med Res.* 2011.,39(5):1625–1635.
101. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981.,2(8255):1063-6.
102. Zhang R, Duan L, Jiang Y, Zhang X, Sun P, Li J, Zhang M, Tang G, Wang X, Li X. Association between the IL7R T244I polymorphism and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mol BiolRep.* 2011.,38(8):5079–5084. doi: 10.1007/s11033-010-0654-5.
103. Zhang Z, Duvefelt K, Svensson F, Masterman T, Jonasdottir G, Salter H, Emahazion T, Hellgren D, Falk G, Olsson T, Hillert J, Anvret M. Two genes encoding immune-regulatory molecules (LAG3 and IL7R) confer susceptibility to multiple sclerosis. *Genes Immun.* 2005.,6(2):145–152. 6364171.
104. Zivadinov, R., Schirda, C., Dwyer, M. G., Haacke, M. E., Weinstock-Guttman, B., Menegatti, E., et al. (2010). Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. *Int. Angiol.* 29, 158–175.
105. Zivadinov, R., Tavazzi, E., Bergsland, N., Hagemeyer, J., Lin, F., Dwyer, M. G., et al. (2018). Brain iron at quantitative mri is associated with disability in multiple sclerosis. *Radiology* 289, 487–496. doi: 10.1148/radiol.2018180136

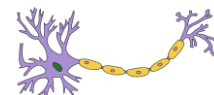


Annexes

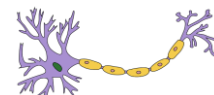
Annexe 1: Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

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

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0., SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1)., ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2., les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2., ou 2 SF 3., ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos., handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).



7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide., essentiellement confiné au fauteuil roulant., fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert., est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+., très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas., strictement confiné au fauteuil roulant., a parfois besoin d'une aide pour le transfert., peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée., peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne., peut rester hors du lit la majeure partie de la journée., conserve la plupart des fonctions élémentaires., conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée., garde un usage partiel des bras., conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire., peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.



Annexe 2 : Questionnaire

Questionnaire sur la sclérose en plaques auprès de personnes atteintes de la maladie

Notre objectif en tant qu'étudiants de L3 Génétique dans un travail de mémoire est de mieux comprendre la sclérose en plaques. Pour cela, un questionnaire a été réalisé spécialement pour vous.

Vos réponses resteront confidentielles et anonymes. Veuillez pour chaque question entourer votre réponse même si elle est incertaine.

Entourez votre tranche d'âge :

- 15-20 ans
- 20-35 ans
- 35 ans et plus (précisez l'âge)

DDN :

Grp Sng :

Etes-vous :

- Un homme
- Une femme

A quel âge cette maladie s'est-elle déclenchée ?

.....

Avez-vous eu les symptômes ci-dessous ? (Plusieurs réponses possibles)

- Troubles de la sensibilité
- Troubles de l'équilibre
- Fatigue anormale
- Contractures musculaires douloureuses
- Troubles moteurs

Avez-vous eu d'autres symptômes ?

.....
.....

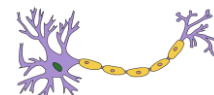
Avez-vous des antécédents familiaux ?

- Oui
- Non

Combien d'individus :

Avez-vous fait des examens ?

- Cliniques (chez le médecin)
- Para cliniques (dans un établissement spécialisé)
- Les deux



Votre maladie a-t-elle un impact dans votre vie quotidienne ?

- Oui
- Non

Si oui précisez pourquoi

.....
.....

Votre maladie a-t-elle un impact sur votre vie professionnelle ?

- Oui
- Non

Si oui précisez pourquoi

.....
.....

Si vous travaillez, avez-vous eu besoin d'aménagements professionnels ?

- Oui (lesquels)

.....
.....

- Non

Comment ont réagi vos proches à l'annonce de cette nouvelle ?

.....
.....

Quels traitements prenez-vous ?

.....
.....

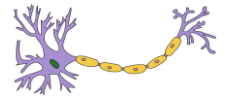
Vous considérez-vous handicapé ?

- Oui
- Non

Pensez-vous que cette maladie vous détruit mentalement ? Que faites-vous pour y faire face ?

.....
.....
.....

Merci d'avoir répondu à nos questions



Résumé

Introduction : La Sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire du système nerveux central de cause inconnue. Elle est envisagée sous trois aspects : génétique, viral et immunitaire. La SEP est caractérisée par une évolution et une sévérité variable d'un patient à l'autre, d'une expression clinique très polymorphe et d'un pronostic imprévisible avec l'absence d'un traitement efficace.

Objectifs : L'évaluation de l'impact du fer dans la pathologie de sclérose en plaques, et la détermination de la corrélation entre les taux du fer sérique et les concentrations en AA chez les patients atteints de sclérose en plaques à Tlemcen.

Matériels et méthodes : On a déterminé le taux du fer sérique chez quarante-deux patients atteints de sclérose en plaques et cinquante-deux contrôles sains. Le dosage du fer sérique a été réalisé par la méthode de détermination quantitative du fer par automate médicale. Les tests statistiques de comparaison et de corrélation ont été effectués par le logiciel SPSS.

Résultats : Les résultats de la comparaison entre les patients SEP et les contrôles ont montré une augmentation des valeurs du fer sérique chez le groupe des patients, la différence entre les deux groupes était significative avec un p -value de 0.019. Les résultats de corrélation ont témoigné d'une corrélation positive significative entre le taux de fer et la concentration de la phénylalanine chez le même groupe de patients.

Mots-clés : Sclérose en plaque, fer sérique, dosage automatisé, acide aminée, corrélation.

Abstract

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is an inflammatory disease of the central nervous system of unknown cause. It is considered under three aspects: genetic, viral and immune. MS is characterized by a variable evolution and severity from one patient to another, a highly polymorphic clinical expression and an unpredictable prognosis with the absence of an effective treatment.

Objectives: The evaluation of the impact of iron in the pathology of multiple sclerosis, and the determination of the correlation between serum iron levels and AA concentrations in multiple sclerosis patients in Tlemcen.

Materials and Methods: Serum iron levels were determined in forty-two multiple sclerosis patients and fifty-two healthy controls. The serum iron was determined by the method of quantitative determination of iron by a medical automaton. Statistical comparison and correlation tests were performed using SPSS software.

Results: The results of the comparison between MS patients and controls showed an increase in serum iron values in the patient group, the difference between the two groups was significant with a p -value of 0.019. Correlation results showed a significant positive correlation between iron and phenylalanine levels in the same group of patients.

Keywords: Multiple sclerosis, serum iron, automated assay, amino acid, correlation.

ملخص

مقدمة: التصلب المتعدد (MS) هو مرض التهابي للجهاز العصبي المركزي لسبب غير معروف. يعتبر من ثلاثة جوانب: الجينية والفيروسية والمناعية. يتميز مرض التصلب العصبي المتعدد بتطور وشدة تختلف من مريض لآخر، مع تعبير سريري متعدد الأشكال للغاية وتوقعات غير متوقعة مع غياب العلاج الفعال.

الأهداف: لتقييم تأثير الحديد في أمراض التصلب المتعدد، ولتحديد الارتباط بين مستويات الحديد في الدم وتركيزات الأحماض الأمينية في مرضى التصلب المتعدد في تلمسان.

المواد والطرق: تم تحديد مستوى الحديد في الدم في اثنين وأربعين مريضا يعانون من التصلب المتعدد واثنين وخمسين من الأصحاء. تم تحديد مستوى الحديد في الدم من خلال طريقة التقدير الكمي للحديد بواسطة جهاز طبي آلي. تم إجراء اختبارات المقارنة والارتباط الإحصائية بواسطة برنامج SPSS.

النتائج: أظهرت نتائج المقارنة بين مرضى التصلب المتعدد والأصحاء زيادة في قيم الحديد في الدم في مجموعة المرضى، وكان الفرق بين المجموعتين معنويا بقيمة احتمالية 0.019. أظهرت نتائج الارتباط وجود علاقة ارتباط موجبة معنوية بين مستوى الحديد وتركيز الفينيل ألانين في نفس المجموعة من المرضى.

الكلمات المفتاحية: التصلب المتعدد، قيمة الحديد في الدم، الفحص الآلي، الأحماض الأمينية، الارتباط.