

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de BIOLOGIE



MÉMOIRE

Présenté par

Djebbar Sarra

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Immunologie

Thème

Corrélation entre formes familiales et consanguinité chez les patients atteints de la sclérose en plaques

Soutenu le 19/06/2023, devant le jury composé de :

Président	NOUARI Wafaa	MCB	Université de Tlemcen
Encadrant	BRAHAMI Nabila	MCA	Université de Mostaganem
Examineur	LAISSOUF Ahlem	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire 2022/2023

Résumé :

Introduction : La sclérose en plaques (SEP) est une affection dysimmunitaire, caractérisée par une atteinte inflammatoire d'émulsion multifocale et chronique du système nerveux central (SNC), dans laquelle le système immunitaire est influencé par plusieurs facteurs environnementaux, génétiques et de mode de vie, entraînant une atteinte progressive du tissu cérébral, conduisant à un état Neurodégénératif.

Objectif : Évaluer une étude sur la corrélation entre les formes familiales et consanguinité chez les patients SEP à la wilaya de Tlemcen.

Matériel et méthodes : C'est une étude transversale descriptive sur 20 des patients atteints de la SEP suivis au service neurologiques CHU-Tlemcen de 28-01-2023 à 16-05-2023

Résultats : Parmi nos 20 patients, 80% sont des femmes, le sex-ratio (F/H) est 4, L'âge moyen d'apparition est de 20 à 35 ans ; 40% des patients habitent dans la ville.

En plus, La forme clinique la plus rencontrée était la SEP-RR (75% des patients). Ont trouvé une consanguinité de 25% par rapport à toute la population et par rapport à sex on a de 31.3% chez les femmes et de 0% chez les hommes. Ensuite, L'antécédent familial de SEP est taux de 25 % avec la présence des cas qui ont les maladies auto-immunes familiales de 60%.

Conclusion : La SEP est une maladie assez fréquente dans la région de Tlemcen, constitue un prototype d'affection chronique nécessitant une prise en charge multidisciplinaire bien coordonnée entre les différents intervenants.

La SEP n'est pas héréditaire car la susceptibilité génétique est portée par une vingtaine de gènes qui ne sont jamais transmis en bloc. La plupart des apparentés atteints de SEP sont des apparentés au premier degré. Donc c'est compatible avec le caractère polygénique de la SEP.

Mots clés : La sclérose en plaques ; susceptibilité génétique ; Consanguinité ; formes familiales.

Abstract :

Introduction : Multiple sclerosis (MS) is a dysimmunitary disease characterized by chronic multifocal demyelinating inflammatory damage to the central nervous system (CNS), in which the immune system is influenced by several environmental, genetic and lifestyle factors, leading to a progressive damage to brain tissue, leading to a neurodegenerative state.

Objective : To evaluate a study on the correlation between family forms and consanguinity in MS patients in the wilaya of Tlemcen.

Material and methods : This is a descriptive cross-sectional study on 20 patients with MS followed in the CHU-Tlemcen neurological department from 28-01-2023 to 16-05-2023

Results : Among our 20 patients, 80% are women, the sex ratio (F/M) is 4, the average age of onset is 20 to 35 years old ; 40% of patients live in the city.

In addition, the most common clinical form was RRMS (75% of patients). We found a consanguinity of 25% compared to all the population and compared to sex we have 31.3% in women and 0% in men. Then, the family history of MS is 25% with the presence of cases that have family autoimmune diseases of 60%.

Conclusion : MS is a fairly common disease in the Tlemcen region, is a prototype of a chronic condition requiring well-coordinated multidisciplinary care between the various stakeholders.

MS is not hereditary because the genetic susceptibility is carried by twenty genes that are never transmitted en bloc. Most relatives with MS are first-degree relatives. So it's compatible with the polygenic nature of MS.

Keywords : Multiple sclerosis ; genetic susceptibility ; consanguinity ; family forms.

Résumé en arabe :

المقدمة:

حيث التصلب المتعدد هو خلل في الجهاز المناعي يتميز بأضرار التهابية مزمنة متعددة البؤر مزيلة للميالين للجهاز العصبي المركزي يتأثر الجهاز المناعي بالعديد من العوامل البيئية والوراثية ونمط الحياة ، مما يؤدي إلى تلف تدريجي في أنسجة المخ ، مما يؤدي إلى حالة عصبية

الهدف:

لتقييم دراسة عن العلاقة بين أشكال الأسرة وقرابة الأقارب لدى مرضى التصلب المتعدد في ولاية تلمسان

المواد والأساليب

CHU-Tlemcen هذه دراسة وصفية مقطعية أجريت على 20 مريضاً مصاباً بمرض التصلب العصبي المتعدد متبعة في قسم الأعصاب من 2023-01-28 إلى 2023-05-16

النتائج: من بين 20 مريض لدينا 80 ٪ من النساء، ونسبة الجنس (F / M) هي 4، ومتوسط عمر بدء المرض هو 20 إلى 35 سنة؛ 40٪ من المرضى يعيشون في المدينة.

بالإضافة إلى ذلك، كان الشكل السريري الأكثر شيوعاً هو التصلب العصبي المتعدد الناكس والهاجر (75٪ من المرضى). وجدنا قرابة بنسبة 25٪ مقارنة بجميع السكان ومقارنة بالجنس لدينا 31.3٪ عند النساء و0٪ عند الرجال. بعد ذلك، فإن تاريخ العائلة للإصابة بمرض التصلب العصبي المتعدد هو 25٪ مع وجود حالات مصابة بأمراض المناعة الذاتية العائلية بنسبة 60٪.

الخاتمة:

يعد مرض التصلب العصبي المتعدد مرضاً شائعاً إلى حد ما في منطقة تلمسان، وهو نموذج أولي لحالة مزمنة تتطلب رعاية متعددة التخصصات جيدة التنسيق بين مختلف أصحاب المصلحة

مرض التصلب العصبي المتعدد ليس وراثياً لأن القابلية الوراثية تحمل بواسطة عشرين جيناً لا ينتقل أبداً بشكل كتلة. معظم الأقارب المصابين بمرض التصلب العصبي المتعدد هم أقارب من الدرجة الأولى. لذلك فهو متوافق مع الطبيعة متعددة الجينات لمرض التصلب العصبي المتعدد

الكلمات الرئيسية: التصلب المتعدد. القابلية الوراثية؛ القرابة. أشكال الأسرة

Remerciements

*En tout premier lieu, Je remercie le **bon Dieu**, Tout puissant, De m'avoir donné la force pour survivre, Ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.*

*Je tiens à remercier et exprimer ma profonde gratitude à **Pr. ARIBI Mourad** et **Dr. NOUARI Wafaa** la responsable de la spécialité Immunologie, je n'oublierai vos conseils et votre encouragement.*

*Je remercie mon encadreur **Dr. BRAHAMI.N** qui ma pousser à réaliser cette mémoire de fin d'étude.*

Je tiens à remercier l'équipe de service neurologie et les patients qui nous ont accueillis avec joie et plaisir

*Tous mes appréciations à **DR. BELHASNA.I** et à **PR. Gaouar Semir Bechir Suheil** pour ces conseils et ces aides.*

Je remercie tous ceux qui par leurs encouragements, Leur aide, Leurs conseils ou leurs critiques, Ont contribuer à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

A mes grands-parents :

Qui m'ont toujours souhaité du succès

A mes parents :

A mon cher père qui travaille pour moi jour et nuit. Et à ma mère bien-aimée, qui avec son amour a fait de moi une femme forte, que Dieu vous protège tous les deux et vous garde comme une lumière pour ma vie. Je t'aime

A mon mari :

Mon soutien et la perfection de ma vie. Dieu te garde pour moi

A mes frères :

Mon bonheur et mon sourire de ma vie je t'aime

A mes amis :

Sabiha, Meriem, Chaimaa, Imane et Fatima je vous souhaiter tout le bonheur et le succès dans la vie professionnel et personnel, et à tout ma promo d'immunologie.

Sarra



Table des matières

Résumé	i
Abstracts	ii
Résumé en arabe	iii
Remerciment	iv
Dédicace	v
Table des matières	vi
Liste des figures	vii
Liste des tableaux	viii
Liste des abréviations	ix
Introduction general	1
Chapitre I : Revue de la littérature	
I. La sclérose en plaque	3
1) Définition	3
2) Épidémiologie	3
a. La prévalence de la SEP dans le monde	3
b. La prévalence de la SEP dans l'Algérie	4
3) Histoire du SEP	5
4) Etiologie et déterminants du SEP	6
a. Facteurs génétiques	6
b. Facteurs environnementaux	7
c. Facteurs de mode de vie	10
5) Les formes du SEP	12
a. Définition d'une poussée	12
b. Définition de la progression	13
c. Les formes cliniques évolutives de la sclérose en plaques	13
II. La neuro-immunologie de la SEP	15
1) Neuropathologie de SEP	15
a. Neurodégénérescence de SEP	15
b. La physiopathologie de la SEP	15
2) Immunopathologie de SEP	17

a.	L'implication de l'immunité innée	18
b.	L'implication de l'immunité adaptative	19
c.	L'histo-immunologiques des lésions actives (Anatomopathologie de la SEP)	23
III.	La génétique de la SEP	24
1)	Existe-t-il des SEP familiales ?	24
2)	Les gènes impliqués dans la SEP	26
a.	Implication du CMH-II dans la susceptibilité à la sclérose en plaques	27
b.	Implication du CMH-I dans la susceptibilité à la sclérose en plaques	27
c.	Les autres gènes associés à la susceptibilité à la sclérose en plaques	28
IV.	Problématique	30
V.	But	31
VI.	Objectif	3

Chapitre II : Matériels et méthodes

I.	Cadre de l'étude	33
II.	Populations étudiées	33
III.	Type et la durée de l'étude	33
IV.	Critères d'inclusion	33
V.	Critères d'exclusion	33
VI.	Recueil des données	33
VII.	L'analyse et traitements des données	34
VIII.	Le questionnaire individuel	34

Chapitre III : Résultats

I.	Les Résultats d'analyse descriptives par logiciel SPSS	36
1)	Répartition des patients SEP selon le sex	36
2)	Répartition selon la consanguinité	37
3)	Répartition des patients selon les formes	38
II.	Les Résultats d'analyse descriptives par logiciel EXCEL	42
1)	Répartition selon la région de résidence	42
2)	Répartition selon l'âge d'apparition de la SEP	42

3) Répartition selon la forme de SEP	43
4) Répartition des patients selon les maladies auto-immunes familiales	43

Chapitre IV : Discussion

Conclusion	49
-------------------------	----

Références bibliographies

Liste des figures

Figure 1: la prévalence de la sclérose en plaques dans le monde jeudi 8 octobre 2020	4
Figure 2: les deux présentations cliniques caractérisant la sclérose en plaque ((Masson, b)	13
Figure 3: les 4 types de formes du SEP (Evolution de la Sclérose en Plaques Ligue française contre la sclérose en plaques)	14
Figure 4 : La processus de démyélinisation	16
Figure 5: les étapes de la transmigration de BHE	18
Figure 6: Différenciation des lymphocytes T CD4+ naïf et leur fonction	19
Figure 7: Lymphocytes T CD8+ responsables de la perte axonale et des déficits cliniques.	20
Figure 8: Mécanismes physiopathologiques dans la sclérose en plaques	22
Figure 9: les 4 types différentes des lésions actives de SEP	24
Figure 10: Risque de récurrence intrafamiliale pour la SEP.	26
Figure 11: Secteur représente la répartition des patients selon le sexe	36
Figure 12: Répartition des patients selon la consanguinité	37
Figure 13 : Répartition des patients selon la consanguinité	38
Figure 14 : distribution en fonction du sexe et consanguinité	39
Figure 15 : Graphique à barres (Sexe x formes familiales)	41
Figure 16: Répartition selon la région de résidence	42
Figure 17: Répartition selon l'âge d'apparition	43
Figure 18: Répartition selon la forme de SEP	43
Figure 19: Répartition des patients selon les maladies auto-immunes familiaux	44

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : la répartition des patients selon le sex</i>	36
<i>Tableau 2 : Répartition des patients selon la consanguinité</i>	37
<i>Tableau 3 : Répartition selon les formes familiales</i>	38
<i>Tableau 4 : Tableau Croisé de Consanguinité</i>	39
<i>Tableau 5 : Tests du khi-carré (Sexe x Consanguinité)</i>	40
<i>Tableau 6 : Tableau croisé de formes familiales et sex</i>	40
<i>Tableau 7 : Tests du khi-carré (Sexe x formes familiales)</i>	41

Liste des abréviations

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CD : Closture de différenciation

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

D2 : l'ergocalciférol

D3 : le cholécalciférol

EAE : l'encéphalite allergique expérimentale

EBV : virus d'Epstein-Barr

GWAS : GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES

GZMB : granzyme B

HR : Hazard ratio

IgG anti EBNA-1 : anticorps anti antigène nucléaire)

IgG anti-VCA : dirigés contre la capsid du virus

IgG : immunoglobine G

IL : Interleukine

IMC : l'indice de masse corporelle

IRM : l'imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LMP1 : latent membrane protein-1

MAG : Myelin-associated Glycoprotein

MBP : La protéine basic de la myéline

MOG : Myelin-oligodendrocyte Glycoprotein

MSIF : La Fédération internationale de la sclérose en plaques

OCB : Bandes Oligoclonales

OMS : Organisation mondiale de santé

OR : Odds ratio

PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns

PLP : Protéine protéolipide de la myéline

PM : Particulate Matter

RR : Rechute Réduit

SEP : Sclérose en plaques

SNC : Système nerveux central

TCR : T cell receptor

TYK2 : Tyrosine Kinase 2

UBV : Ultra-violet B

Introduction

Générale

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux centrale, et invalidante cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune

La SEP une maladie neurologique répandue dans l'hémisphère nord, touche 2,8million de personnes dans le monde. Elle se déclare en moyenne entre 20et 40ans, avec une forte prédominance féminine (Multiple Sclerosis, 2013)

La SEP a été décrite pour la première fois en 14ème siècle chez une femme du peuple Viking (Hoballah, *a*).

Le terme "Sclérose en Plaques " est utilisé pour la 1ère fois par Alfred Vulpian en 1866. Après, Jean-Martin Charcot a été défini la Sclérose en Plaques en 1868. Dernièrement, il a été construit un consortium international pour la thérapie par cellules souches (2009) (Arsep. Historique de la maladie.)

Les causes de la sclérose en plaques ont longtemps été mystérieuses. Un grand consensus scientifique développant un contexte génétique et a émergé fonder un lien entre le risque de sclérose en plaques (SEP) et de multiples variants d'ADN indépendants, qui sont fréquents dans la population et agissent sous l'effet de facteurs environnementaux (Hoballah, *a*).

Il s'agit d'une maladie multifactorielle et polygénique d'héritabilité. Grace à des études d'association à l'échelle du génome (GWAS), la science découvrir plus de 200 locus ont été fermement associés à la susceptibilité à la SEP (Arsep. Historique de la maladie.)

Depuis quelques années, des recherches intensives a soulevé une partie du voile et donne des mécanismes immuno-pathologiques à l'origine de cette maladie, tels les facteurs de déclenchement, ce qui laisse entrevoir des possibilités de développement de thérapies plus spécifiques et efficaces pour cette maladie souvent dévastatrice (Hoballah, *a*).

Chapitre I

Revue de la littérature

I. La sclérose en plaques

1) Définition

Les maladies auto-immunes affectent 5-9 % de la population mondiale, résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire VIS à VIS des constituants du soi « rupture de la tolérance au soi » (Vojdani & Vojdani, 2021).

Sont définie comme des pathologies de l'immunité adaptative par la présence d'auto-anticorps et de lymphocytes T auto-réactifs aux auto-antigènes restreints au CMH (Opdenakker *et al.*, 2020).

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune neurodégénérative chronique, inflammatoire et démyélinisante au sein de la substance blanche du système nerveux central (SNC) (cerveau et moelle épinière), qui en résulte des plaques de démyélinisation multifocales et de conséquence un déficit progressif des fonctions neurologiques (Lassmann, 2018).

La SEP est la 1^{ère} cause de handicap sévère non traumatique chez les jeunes adultes, les retentissements de l'incapacité du handicap sur la vie quotidienne familiale et professionnelle est souvent majeur après plusieurs années d'évolution qui génère un coût économique considérable par la consommation des médicaux et hospitaliers d'une part et la perte de l'aptitude de travail d'une autre part(Lassmann, 2018).

2) Épidémiologie

a. La prévalence de la SEP dans le monde

Compilé par la Fédération internationale de la sclérose en plaques (MSIF), l'Atlas de la SEP est un recueil mondial de données open source concernant l'épidémiologie de la SEP et la disponibilité des ressources pour les personnes atteintes de SEP signalées dans le pays, niveaux régional et mondial. La première édition a été produite en 2008 en collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et elle a été mise à jour en 2013.

Le nombre estimé de personnes atteintes de SEP dans le monde est passé à 2,8 millions en 2020. En appliquant la même méthodologie qu'en 2013, l'estimation est supérieure de 30 % à celle

de 2013. La prévalence mondiale en 2020 est de 35,9 [IC à 95 % : 35,87, 35,95]. Pour 100000 personnes (Walton *et al.*, 2020).

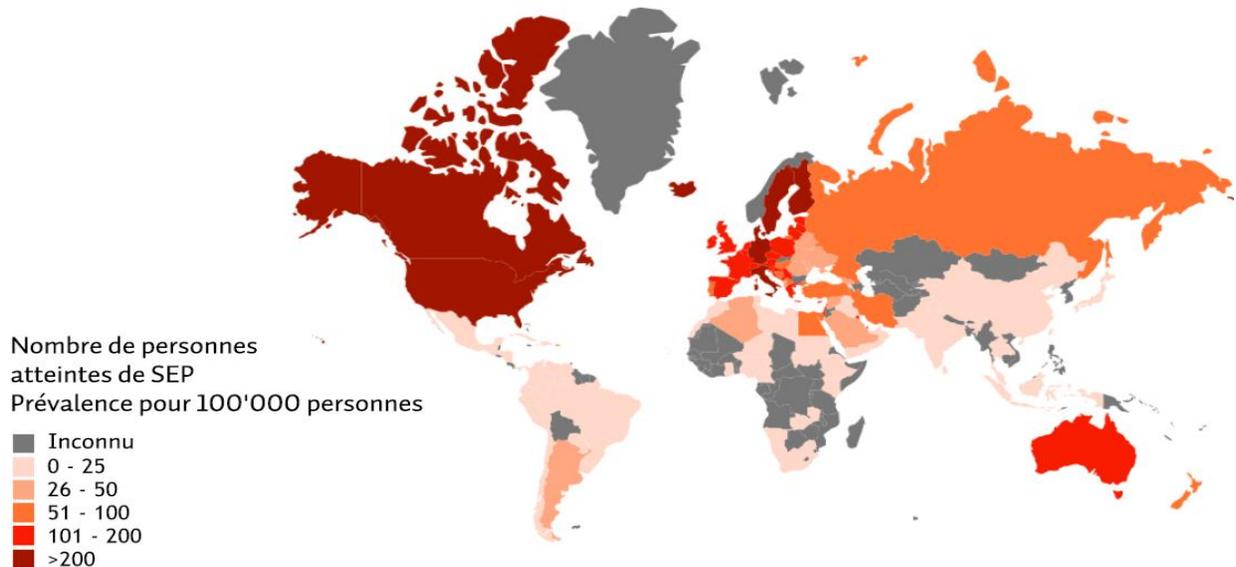


Figure 1: la prévalence de la sclérose en plaques dans le monde jeudi 8 octobre 2020

b. La prévalence de la SEP dans l'Algérie

En Algérie, la prévalence de la sclérose en plaques était de 10 pour 100 000 en 1984. Actuellement, elle a atteint environ 40 pour 100 000 dans certaines régions (41,5 pour 100 000 à Tlemcen et 39,5 pour 100 000 à Blida) (NAILI Baya, SEBTI Ghania, 2019).

Une deuxième étude était publiée par l'équipe du Pr Arezki à Blida en 2005, puis en 2012, où la prévalence de la maladie a nettement augmenté 20,1/100000 h (CHIKH_Manel.).

En Algérie :

- Le sexe-ratio était à 1,7/1 en 1984 à Alger.
- À Blida et à Oran, il était de 2,26/1 et 2,19/1 en 2018 h (CHIKH_Manel.).

En Tlemcen :

La prévalence de SEP est calculée en le 30 novembre 2012 et était de 26,3/100 000 habitants. et ce nombre est montré après l'avoir pris d'adresse exacte de tous les patients sur la carte d'identité nationale, et vérification au sein de leur domicile (Dr-Bedrane -Barka-Zahira.).

Un registre national des patients atteints de sclérose en plaques a été créé en 2021 par La cheffe de service de neurologie au CHU Mustapha-Pacha et révélé que le nombre de malades atteints de cette maladie oscille entre 15.000 et 17.000, 1.200 nouveaux cas sont enregistrés chaque année. L'Algérie a été classée comme une région à haute prévalence de la maladie (Sclérose en plaques 19/05/2021) .

3) Histoire du SEP

Les documents les plus anciens relatant des troubles cliniques pouvant correspondre à la SEP remontent à la fin du XIV^{ème} siècle (Hoballah, *a*)., ces textes ont permis d'identifier les premières descriptions d'une personne possiblement atteinte de SEP, nommément sainte Ludvine de Schiedam en Hollande. Un deuxième cas plus ancien fut celui d'Auguste d'Este, petit-fils de George III roi du Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande vers la fin de XVII^{ème} siècle. En se basant sur son journal.

Le terme sclérose en plaques est utilisé pour la première fois en 1866 par Alfred Vulpian. Deux années après, Jean Martin Charcot, neurologue français définit la SEP en faisant une synthèse des travaux et connaissances accumulées au cours des décennies précédentes, et commencé à étudier attentivement et à prendre note de l'image clinique de ces patients dans un fichier pour être suivi plus tard jusqu'à l'autopsie développant ainsi sa technique de corrélation de l'image clinique avec la pathologie à leur mort, un processus qu'il avait appelé système anatomoclinique (Doctissimo, 2019).

A partir des années 30 l'immunologie se développe et l'encéphalite allergique expérimentale (EAE) connue en 1933 devient le modèle animal permettant d'étudier les mécanismes responsables de démyélinisation (Doctissimo, 2019).

Enfin, Alvin A Kabbat qui confirme la composante immunologique de la maladie fit pencher la balance en faveur d'une appartenance de la SEP aux maladies immunitaires.

La fin du 20^{ème} siècle est marqué par le perfectionnement des essais thérapeutiques et par l'essor de nouveaux outils diagnostiques tels que les potentiels évoqués visuels, auditifs, sensitifs, l'examen du liquide céphalo-rachidien par la recherche qualitative de bandes oligoclonales et quantitatives d'immunoglobine G (IgG), et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (La sclérose en plaques).

4) Etiologie et déterminants du SEP

LA SEP est une maladie complexe d'origine multifactorielle, avec une composante génétique et intervention des facteurs environnementaux et de mode de vie qui jouent un rôle principale dans le développement de la maladie (Dagenais), parmi ces facteurs ,on retrouve :

a. Facteurs génétiques

Ethnicité :

La prévalence de la SEP augmente avec la latitude, tant au nord qu'au sud de l'équateur. En conséquence, la maladie est plus fréquente en Europe, en Amérique du Nord et en Australie, alors qu'elle est rare en Afrique et en Asie (Hecker *et al.*, 2021).

La prévalence estimée en Europe pour 100 000 habitants est de 142,8. encore plus élevée aux États-Unis et au Canada, avec respectivement 288 et 250 cas pour 100 000 habitants (Hecker *et al.*, 2021).

En Asie, les taux de prévalence les plus bas ont été trouvés en Chine et au Japon, avec respectivement 3 et 4 cas pour 100 000 (Hecker *et al.*, 2021).

L'ascendance génétique explique très probablement une grande partie de la variation géographique du risque de SEP. Notamment, une étude axée sur la région de l'est de Londres a rapporté que la prévalence locale de la SEP était de 180, 74 et 29 pour les populations blanche, noire et asiatique, respectivement. Dans une province d'Afrique du Sud, une prévalence beaucoup plus élevée de SEP chez les Blancs (25,6 sur 100 000) que chez les Noirs (0,2 sur 100 000) a été observée. Les Noirs présentaient des taux d'incidence similaires à ceux des Blancs (hommes : 8,4 contre 7,3, femmes : 26,3 contre 25,8) dans une cohorte nationale de la population américaine, ce qui suggère que les interactions gène-environnement jouent un rôle important dans l'étiologie de la SEP (Hecker *et al.*, 2021).

Différences sexuelles :

Des différences de sexe ont été observées pour la sensibilité à la SEP, la symptomatologie et la progression de la maladie. Dans l'ensemble, les femmes ont jusqu'à trois fois plus de risques de développer une SEP que les hommes, mais il n'y a pas de prépondérance féminine chez les patientes atteintes de sclérose en plaques primaire progressive (Hecker *et al.*, 2021).

Par conséquent, les patients masculins présentent plus souvent un cours progressif de maladie avec une accumulation plus rapide d'invalidité. L'atrophie cérébrale et le déclin cognitif sont également plus forts chez les hommes par rapport aux femmes atteintes de SEP (Hecker *et al.*, 2021).

En revanche, les patientes auraient un taux de rechute d'environ 20% plus élevé (Hecker *et al.*, 2021).

b. Facteurs environnementaux

Ensoleillement et vitamine D :

Pour rappel, il existe deux formes principales de vitamine D : le cholécalciférol (D3) c'est-à-dire la forme animal et l'ergocalciférol (D2) que l'on retrouve dans les végétaux. Les vitamines D2 et D3 peuvent toutes les deux être apportées par l'alimentation mais seul le cholécalciférol est synthétisé par la peau grâce aux UVB. Ensuite, la vitamine D est transformée en 25-hydroxyvitamine D 25(OH)D selon les besoins de l'organisme ; puis sur stimulation de la parathormone thyroïdienne, ce métabolite est à son tour transformé par le rein en sa forme active, la dihydroxyvitamine D 1,25(OH)2D. La vitamine D est importante pour le métabolisme osseux mais elle participe également à la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire ainsi qu'à l'apoptose et la régulation des cellules immunitaires (Niino *et al.*, 2008).

Il a été démontré qu'une augmentation du niveau de vitamine D dans la circulation a un effet de protection contre le déclenchement de la SEP puisque sous sa forme biologiquement active, elle peut agir sur le système immunitaire, notamment au niveau de la modulation de la réponse adaptative (Hart *et al.*, 2011).

En effet, la vitamine D peut modifier la différenciation des lymphocytes T CD4+ en cellules TReg ainsi qu'en cellules TH, afin de promouvoir le développement d'un environnement non-inflammatoire. Cela mène donc à une augmentation de la différenciation et des capacités répressives des TReg et une diminution de la différenciation en TH1 et TH17 ainsi que de la production d'anticorps par les cellules B (Hart *et al.*, 2011).

Chez l'humain, une des voies permettant de synthétiser la vitamine D est à travers l'exposition à la lumière du soleil. Ainsi, différentes études ont mis en évidence une association entre une carence en vitamine D et le développement de la SEP (Smolders *et al.*, 2011). Cette insuffisance peut augmenter les risques de poussées ou encore entraîner le développement d'un handicap avancé chez l'humain (Smolders *et al.*, 2011). Dans plusieurs études, les patients avaient des taux significativement plus faibles en vitamine D lors de leurs poussées que pendant les périodes latentes. Une corrélation inverse a également été établie entre le taux de vitamine D et le risque de rechute ainsi qu'avec l'EDSS (Expanded Disability Status Scale, échelle de l'évolution clinique de la SEP). Des taux faibles étaient ainsi associés à un risque de poussées plus élevé et à une progression clinique du handicap plus importante.

Les infections :

Les infections virales :

On estime que 90% de la population mondiale est infectée par l'EBV. Ce virus est contracté durant l'enfance et l'enfant l'ayant contracté reste asymptomatique ; aussi aboutir à la mononucléose infectieuse, en particulier si la primo-infection a lieu durant l'adolescence ou plus tard (Svejgaard, 2008).

Cela fait près de 40 ans que les premières hypothèses sur un lien entre une infection à EBV et la sclérose en plaques sont apparues, puisque la séropositivité à EBV est plus fréquente chez les patients atteints que dans la population témoin. On estime qu'environ 100% des malades ont des IgG anti EBV, donc les sujets séropositifs à EBV avaient un risque plus important, particulièrement ceux ayant des IgG anti EBNA-1 (anticorps anti antigène nucléaire) et anti-VCA (dirigés contre la capsid du virus) (Svejgaard, 2008).

La présentation d'un peptide du virus d'Epstein-Barr (EBV) par l'allèle HLA-DRB5*0101 penser qu'une infection par l'EBV permettrait l'activation, via la présentation de peptides viraux

par HLA-DRB5*0101, de cellules réagissant contre la protéine MBP présentée par le HLA-DRB1*1501. Cela pourrait conduire à une réaction auto-immune (Svejgaard, 2008).

Une étude qui fait in vitro sur les anticorps et leur interaction avec les protéines MBP et LMP1 démontrer que les anticorps sont réagis avec ces protéines. Donc ; les anticorps induits contre LMP1 au cours de l'infection par le virus Epstein-Barr pourraient agir comme déclencheur inflammatoire en réagissant avec MBP, suggérant un mimétisme moléculaire dans le mécanisme de la pathogenèse de la SEP (Gabibov *et al.*, 2011).

Chez les enfants avec SEP, le taux d'infection est de 83% alors que la majorité de la population adulte soit infectée par EBV ne développent pas de SEP.

Une hypothèse suggère que L'EBV jouerait un rôle au niveau de la dérégulation globale du système immunitaire, comme c'est le cas dans d'autres maladies auto-immunes (Leprieur) (Laurence_Tremblay_2018).

Les infections bactériennes :

Parmi les agents infectieux, certaines bactéries sont également des candidates potentielles et notamment CHLAMYDIA PNEUMONIAE, il été retrouvé des taux d'anticorps spécifiques plus élevées dans le sérum chez les patients SEP (Agnès Roux).

Les vaccins :

Les vaccins ne sont pas associés à un risque accru de survenue d'une SEP, y compris les vaccins contre l'hépatite B et le papillomavirus humain ; ils ne sont pas associés à un risque accru de poussée (données insuffisantes pour la fièvre jaune) (Masson, c).

Pollution d'air :

Les particules en suspension (notées PM en anglais pour Particulate matter) incluent les matières microscopiques en suspension dans l'air ou dans l'eau de diamètre inférieur à 10µm sont toxiques. Elles peuvent être émises directement dans l'air par des activités anthropiques (industrie, résidentiel, agriculture, transports) et par des sources naturelles (feux de forêt, éruptions volcaniques) ...

Une relation significative entre les particules (PM) et la prévalence ou la rechute de la SEP a été observée. (Hecker *et al.*, 2021). Une étude italienne a montré que dans les zones urbaines, où des niveaux élevés de particules fines (PM_{2,5}) ont été mesurés sur une base annuelle moyenne, la prévalence de la SEP était significativement plus élevée que dans les villages et les campagnes où les niveaux de PM étaient beaucoup plus faibles (Hecker *et al.*, 2021).

c. Facteurs de mode de vie

Habitudes alimentaires (L'obésité) :

Contrairement aux facteurs environnementaux les facteurs de style de vie sont généralement modifiables de manière plus réalisable. Ils présentent donc un intérêt particulier pour la prévention et l'atténuation des maladies. L'obésité chez les enfants et les adolescents est un facteur de risque important pour la SEP et est en partie la conséquence d'un comportement alimentaire malsain et d'un mode de vie sédentaire (Hecker *et al.*, 2021).

Un risque accru de survenue de SEP a été observé chez les femmes et les hommes avec un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg / m² à 20 ans par rapport aux sujets avec un IMC compris entre 18,5 et 21,0 kg / m² (OR = ~ 2), Chez les filles, mais pas chez les garçons, l'obésité était également associée à un risque significativement accru de la survenue de la SEP (OR jusqu'à 3,76) (Hecker *et al.*, 2021).

De plus, des interactions importantes entre l'obésité et les allèles HLA en ce qui concerne la sensibilité aux SEP ont été trouvées, en tant que sujets avec un IMC > 27 kg / m² à 20 ans et deux génotypes de risque (la présence de HLA-DRB1 * 15 et l'absence de HLA-A * 02) avaient une OR ~ 15 par rapport aux sujets non obèses sans ces facteurs de risque génétique (Hecker *et al.*, 2021).

L'obésité est associée à un taux faible, mais chronique d'inflammation, ce qui pourrait augmenter le risque de recrutement de cellules T CD4⁺ qui ciblent les antigènes du SNC, à travers l'augmentation de la production de cytokines pro inflammatoires, la promotion d'une réponse TH1 et une diminution du nombre de cellules T régulatrice. Également, un indice de masse corporelle élevé corrèle avec un taux de vitamine D circulant plus bas (Laurence_Tremblay_2018).

L'expression du récepteur de la leptine, une hormone impliquée dans l'appétit et les réserves de graisse, est augmentée sur les cellules T CD8⁺ et les monocytes de patients en poussées

comparativement aux patients en rémission ou au sujet sains, ce qui pourrait indiquer un rôle de ce récepteur dans le développement de poussées (Laurence_Tremblay_2018).

Tabagisme :

Plusieurs études ont été réalisées afin d'explorer l'impact du tabagisme non seulement au niveau du risque de développement de la SEP mais aussi, dans l'évolution de la maladie (Hecker *et al.*, 2021).

Au niveau de l'évolution de la SEP, le tabagisme est associé à un plus grand risque de développer une forme progressive de la maladie. De plus, il semble y avoir plus d'inflammation et d'atrophie cérébrale visible par imagerie chez les patients qui fument. Bien que les mécanismes affectant la susceptibilité et la progression de la SEP n'ont pas été clairement identifiés à ce jour, le fait de fumer semble lié à l'initiation d'une réponse de type T helper 17 dans les poumons (Laurence_Tremblay_2018; Hecker *et al.*, 2021).

Les méta-analyses systématiques ont clairement démontré un risque accru de SEP en raison du tabagisme. L'effet du tabagisme interagit avec les variantes HLA. Le tabagisme aggrave également le pronostic dans la SEP. Une association importante de tabagisme actif et de conversion du RRMS au SPMS a été observée (HR (hazard ratio) = 1,8), la majorité des études montrant des signes d'une relation dose-réponse. Par conséquent, les patients atteints de SEP doivent être avisés d'arrêter de fumer (Laurence_Tremblay_2018; Hecker *et al.*, 2021).

L'activité physique :

L'activité physique (PA) est un important mode de vie modifiable / facteur comportemental lié au vieillissement en bonne santé. PA prévient l'obésité et a également été signalé pour réduire le risque et la gravité de la SEP. bien qu'il ait été débattu de la réduction de l'activité physique en réponse à la SEP sous-clinique déjà avant le début des premiers symptômes neurologiques. Il a été démontré que la PA préserve la fonction neuromusculaire et physique et induire des effets neuroprotecteurs (Hecker *et al.*, 2021).

Dans les études interventionnelles avec des patients atteints de SEP, la formation aérobie et d'autres formes d'exercice ont conduit à une meilleure connectivité fonctionnelle du cerveau et à la plasticité de la matière blanche ainsi qu'à un taux de rechute réduit (RR = 0,73). Ainsi, une PA régulière est recommandée pour les patients atteints de SEP (Hecker *et al.*, 2021).

Le Stress psychologique :

Des circonstances de vie stressantes pourraient expliquer le moment de l'exacerbation des symptômes pour certains patients atteints de SEP, un stress modéré entrainerait la production de cytokines pro inflammatoires délétères alors qu'un stress majeur entrainerait la libération de glucocorticoïdes dont le rôle est immunosuppresseur (Mohr *et al.*, 2004).

De nombreuses études ont été réalisées sur le rôle du stress dans le déclenchement de la SEP. Une méta-analyse incluant 14 études « recevables » (7 cas-témoins et 7 prospectives) entre 1965 et février 2003 conclue à une association modeste entre stress et SEP (Mohr *et al.*, 2004).

La maladie, les accidents ou le décès d'un membre de la famille et les changements majeurs dans une relation amoureuse ou de travail ont posé un risque accru de 14% à 26% de SEP (Jiang *et al.*, 2020).

L'Activité Professionnelle

Une étude été réalisée sur l'influence de l'activité professionnelle au jeune âge adulte sur le risque de la SEP. Dans leur étude, OR du développement de la SEP était de 2,0 pour ceux qui avaient travaillé pendant ≥ 3 ans avant l'âge de 20 ans par rapport à ceux qui n'avaient jamais travaillé (Hecker *et al.*, 2021).

Lorsque l'on considère l'intensité de l'activité professionnelle, le risque de SEP s'est révélé augmenté avec une OR de 1,04 pour chaque quart de nuit supplémentaire par mois. Il reste à clarifier si le travail posté a également un impact sur la gravité de la maladie mais, une petite étude a rapporté que la production anormale de mélatonine chez les patients atteints de SEP était liée à des scores d'invalidité et de fatigue plus élevés (Hecker *et al.*, 2021).

5) Les formes du SEP

a. Définition d'une poussée

Une poussée est l'émergence de nouveaux symptômes ou de signes neurologiques préexistants, sont des épisodes de dysfonctionnement neurologiques pouvant durer 24h à quelques jours, elles peuvent être totalement régressives ou s'accompagner de séquelles

neurologique, Elle se manifeste par des symptômes différents selon la localisation de l'atteinte neurologique (Masson, b).

b. Définition de la progression

C'est l'aggravation des signes neurologiques durant 6 mois et plus (figure 2).

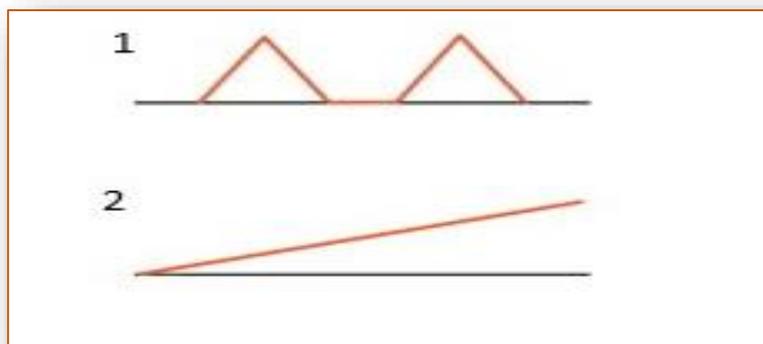


Figure 2: les deux présentations cliniques caractérisant la sclérose en plaque ((Masson, b)

1-SEP avec poussées 2-SEP avec progression

c. Les formes cliniques évolutives de la sclérose en plaques

Forme Rémittente-Récurrente (SEP-RR) :

C'est la forme la plus courante, se retrouve chez 80 à 90% des cas de SEP et se caractérise par des poussées (figure 3) , donne la présentation neurologique suivante :

- Symptômes neurologiques nouveaux ou récurrents.
- Les symptômes restent durent de 24 à 48 heures.
- Les périodes entre les poussées sont caractérisées par un manque de progression de la maladie.

Forme progressive primaire (SEP-PP) :

Affecte 15 à 20% des patients, caractérisées par une détérioration progressive dès le début sans stade de rémission. À évolution d'emblée chronique, progressive et irréversible. La progression de cette maladie est indépendante des poussées, Contrairement aux autres formes ; il

n'y a pas de prévalence féminine et débute plus tardivement (vers 40 ans) (Ziemssen & Schrempf, 2007).

Forme Secondairement Progressive (SEP-SP) :

C'est l'évolution naturelle tardive de la forme RR, une fois que l'état entre les poussées commence à s'aggraver progressivement, la personne est considérée comme étant passée de la SEP-RR à la SEP-SP. 50 % des formes RR évoluent vers une forme secondairement progressive (SP) après une période plus au moins longue de 10 à 15 ans. et 90 % des cas progressent après 25 ans d'évolution (NAILI Baya, SEBTI Ghania, 2019).

La forme rémittente progressive ou progressive à rechutes ou progressive avec poussées (SEP-PR) :

Affecte 5% des patients, Elle se caractérise par une progression de la maladie dès le début avec des poussées aiguës clairement identifiées, avec ou sans récupération et des périodes entre les poussées où il existe clairement une aggravation continue. Cette forme est parfois apparentée aux formes primaires progressives avec poussées surajoutées (NAILI Baya ,SEBTI Ghania 2019) (Ziemssen & Schrempf, 2007; Ouallet & Brochet, 2004).

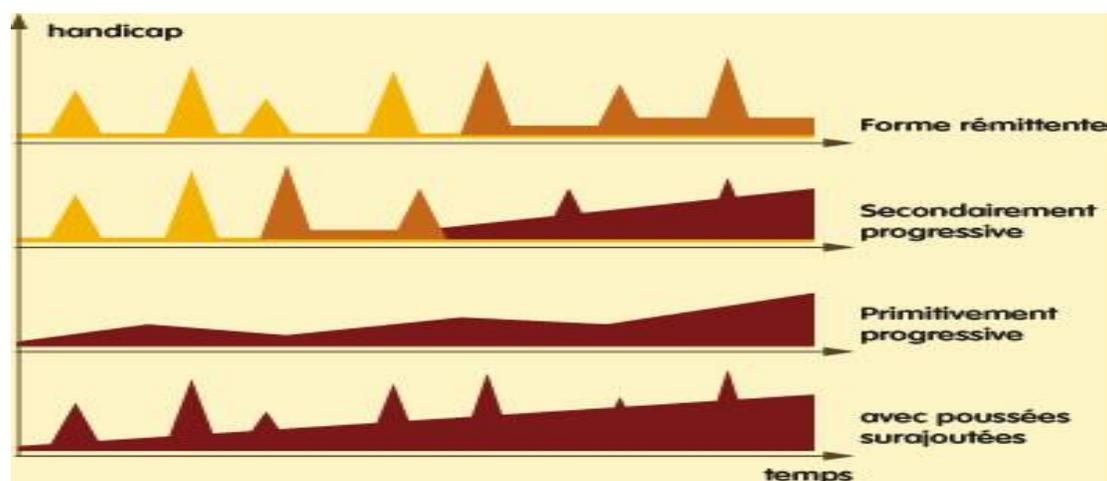


Figure 3: les 4types de formes du SEP(Evolution de la Sclérose en Plaques | Ligue française contre la sclérose en plaques)

II. La neuro-immunologie de la SEP

1) Neuropathologie de SEP

a. Neurodégénérescence de SEP

Bien que la SEP semble être principalement une maladie auto-immune inflammatoire, il a été défini en 1868 par Marie Jean Charcot, c'est une pathologie inflammatoire chronique qui affecte le système nerveux central. (Schumacher *et al.*, 1965) ,Cette maladie est associée à un phénomène neuro-dégénératif inflammatoire a pour conséquence la destruction de la myéline au sein de la substance blanche du système nerveux central formant des plaques de sclérose disséminées.

Un durcissement des tissus dans les régions atteintes du cerveau et de la moelle épinière (tissu cicatriciel) justifie l'utilisation du mot « Sclérose ». En s'attaquant au cerveau et à la moelle épinière. Les plaques sont constituées d'axones démyélinisés, de débris de la couche de myéline et d'un nombre anormalement élevé de cellules immunitaires (Schumacher *et al.*, 1965).

Cette inflammation entraîne des perturbations dans la transmission d'influx nerveux. Celles-ci sont transmises aux différentes parties du corps, entraînant les différents symptômes observés dans la maladie. A cette démyélinisation s'associe assez invariablement une atteinte azonale à des degrés variables selon les besoins, c'est la neurodégénérescence (Masson, *a*).

b. La physiopathologie de la SEP

Bien que la SEP est principalement une maladie auto-immune inflammatoire, il est devenu que la perte axonale est important dans la pathogenèse de l'invalidité chez les patients atteints de SEP (Ziemssen & Schrempf, 2007).

Donc on dit que La SEP est une maladie inflammatoire, démyélinisante du SNC, ça physiopathologie fait intervenir un mécanisme immuno- pathologique au sein du SNC (Ziemssen & Schrempf, 2007).

La marque pathologique de la SEP est "plaques de démyélinisation" qui caractérisées par la présence d'un infiltrat inflammatoire essentiellement composé de macrophages et de LT qui cible la gaine de myéline (figure4), et endommage la barrière cérébrale et à perdre de la myéline (Ziemssen & Schrempf, 2007).

Ces plaques sont responsables d'une altération de la conduction nerveuse qui s'associe à une atteinte axonale à des degrés variables selon les lésions et entraînant un handicap fonctionnel de la localisation de ces plaques au niveau de la substance blanche. (Ziemssen & Schrempf, 2007)

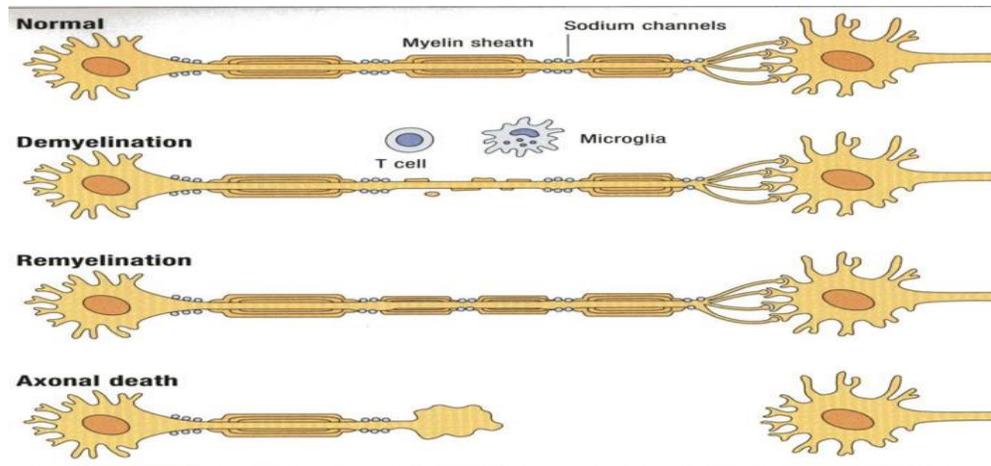


Figure 4 : La processus de démyélinisation

Les étapes de démyélinisation :

La démyélinisation c'est la destruction de la gaine de myéline qui aboutit, sur le long temp, à la dégénérescence axonale et donc au handicap et se fait par les étapes suivantes :

- Démyélinisation primaire: la gaine de myéline est légèrement affectée (sans atteinte initiale des axones), entraînant :une mauvaise conduction nerveuse et un ralentissement de la propagation de l'influx nerveux qui provoque des symptômes neurologiques typiquement retrouvés lors des poussées) (Elsevier; Leprieur).
- Remyélinisation: c'est variable, complète ou non, avec l'augmentation de nombre d'oligodendrocytes et de cellules progénitrices avec mais, le diamètre de la nouvelle gaine de myéline n'atteint jamais celui de l'originale) (Leprieur).

À l'exception des certains cas, la remyélinisation est complète qu'est difficile de distinguer la plaque fantôme de la substance blanche normale. Cette étape explique qu'un patient puis se observer une récupération clinique partielle ou totale suite à une poussée (handicap réversible) (Elsevier).

- Demyélinisation secondaire : Cependant avec le temps et la répétition de démyélinisation, les cellules progénitrices deviennent rares et une cicatrice gliale finit par empêcher toute remyélinisation. C'est l'étape la plus sévère et irréversible avec atteinte axonale avec l'apparition de séquelles irréversibles (handicap irréversible). (Elsevier; Leprieur)

2) Immunopathologie de SEP :

Les maladies auto-immunes provoquent des inflammations qui peuvent affecter plusieurs parties du corps, affaiblir les fonctions corporelles. Ils sont hétérogènes en termes de prévalence, de manifestations et de pathogénèse et plus fréquents chez les femmes et peuvent courir dans les familles. Les scientifiques connaissent plus de 80 maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques (Hayter & Cook, 2012).

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie complexe considérée comme une maladie auto-immune médiée par les différentes cellules immunitaires innées et adaptatives impliquées dans sa pathogénèse, (en particulier les cellules T comme le type de cellule le plus reconnu) (Damoiseaux & Tervaert, 2002; Høglund & Maghazachi, 2014).

Le SNC est un organe immunoprivilégié, la BHE protège le système nerveux d'agents pathogènes et limite le passage des cellules immunitaires entre le sang périphérique et le SNC par travers les jonctions serrées de la BHE (il y a très peu de cellules immunitaires au niveau extra vasculaire dans le SNC) (Losy, 2013).

Dans le cas de la SEP, la BHE est fragilisée par ouverture des jonctions serrées et partiellement détruite à cause des cellules immunitaires qui la traversent (Losy, 2013).

Les leucocytes traversent les surfaces endothéliales pour la recherche de jonctions interendothéliales, la transmigration se produit en réponse aux chimiokines aboluminales (figure 5) (Losy, 2013).

En fin, les leucocytes pénètrent à travers la membrane du sous-sol endothélial jusqu'à l'espace périvasculaire (Losy, 2013).

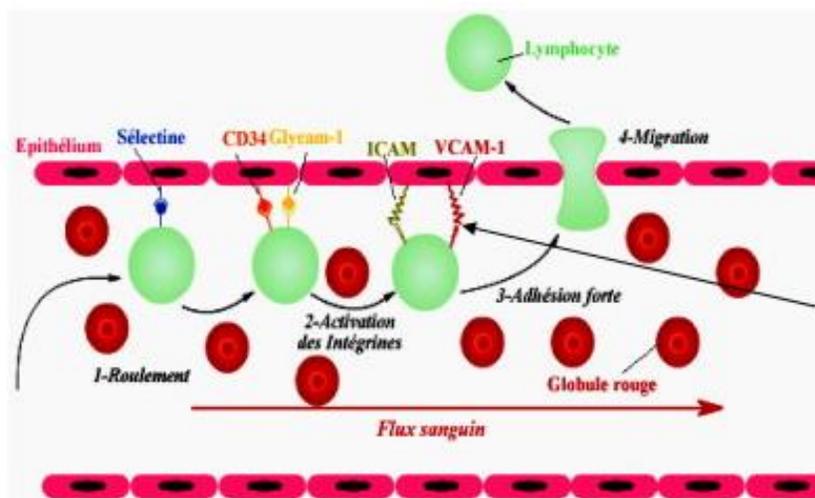


Figure 5: les étapes de la transmigration de BHE

a. L'implication de l'immunité innée

Les macrophages : sont systématiquement retrouvés dans les lésions. la progression de l'EAE (Encéphalite Auto-immune Expérimentale)(un modèle animal de SEP). est associée à une augmentation de l'infiltration de macrophages dans le SNC (Høglund & Maghazachi, 2014; Ajami *et al.*, 2011).

Des études ont montré que leur activité fonctionnelle est variable et plus faible chez les patients atteints de SEP que chez les individus sains, et dans des périodes de diminution du nombre de cellules NK dans le sang ont été associées à une tendance à la rechute plus élevée et observé que bloquer l'infiltration des cellules NK au niveau du SNC provoquait une exacerbation des symptômes dans les modèles EAE (Høglund & Maghazachi, 2014).

Une autre étude a constaté un rôle pro-inflammatoire de ces cellules par leur interaction avec les LT, les LB et les cellules présentatrices d'antigènes. D'autre part, les patients SEP-RR présentant une activité importante des cellules NK sont plus à risque de développer des lésions actives et donc l'implication des cellules NK reste controversée(Høglund & Maghazachi, 2014; Ajami *et al.*, 2011).

Les mastocytes: identifiés dans les lésions actives chroniques de SEP en plusieurs régions du cerveau(Dighiri *et al.*, 2023).

b. L'implication de l'immunité adaptative

Les LT CD4⁺ sont impliqués dans la maladie par l'attache génétique entre la SEP et les molécules CMH II présentes à la surface des CPA, notamment le HLA DRB1-1501, qui est fortement associée à la maladie (Dighriri *et al.*, 2023).

En périphérie, la CPA (la cellule dendritique 'DC'), est activée par des Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) par des récepteurs spécifiques du système immunitaire inné (les Patterns Recognition L).

Ensuite la CPA active le LT via trois signaux : la reconnaissance TCR/CMH-peptide, les molécules de co-stimulation CD80/CD86 avec CD28 et le signal cytokinique (Dighriri *et al.*, 2023).

Le précurseur LT helper (LTh0) se différencie selon quatre voies : LTh1, LTh2, LTh17 et LTreg (LTreg induit) (figure 6). Ces différenciations sont contrôlées par les cytokines sécrétées par les cellules de l'immunité innée (Dighriri *et al.*, 2023).

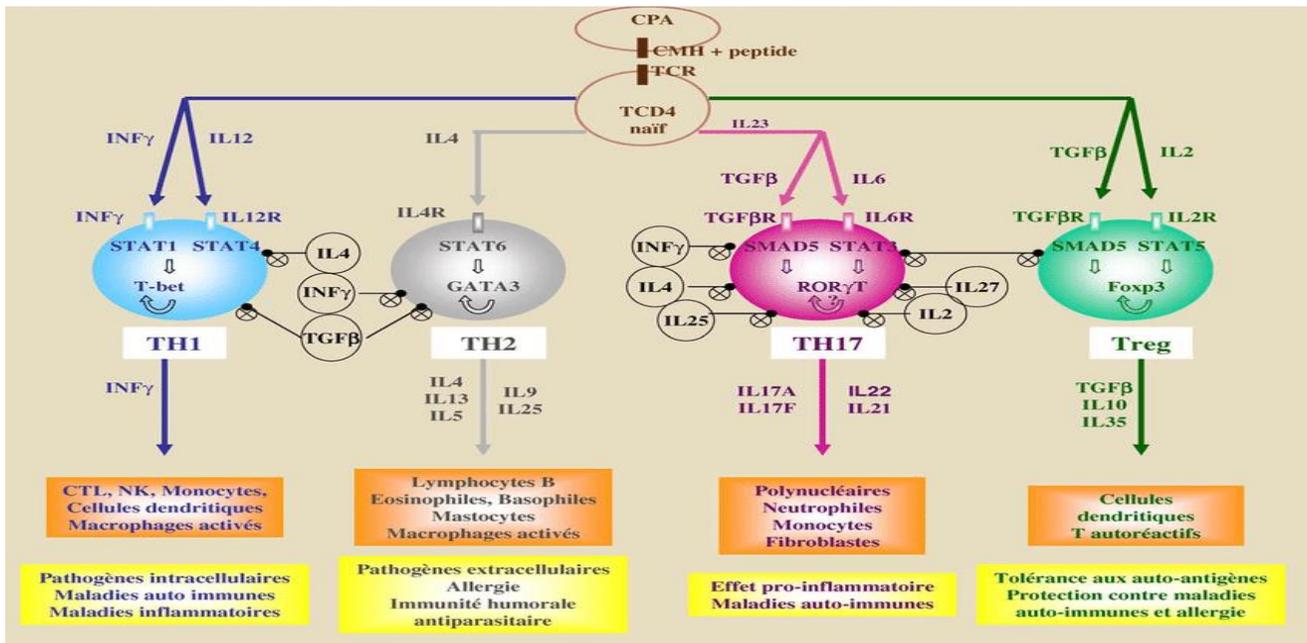


Figure 6: Différenciation des lymphocytes T CD4⁺ naïf et leur fonction

LTCD8⁺: dans le cas normale les molécules du CMH de classe I ne sont présentes que dans les cellules vasculaires et méningées et faiblement exprimées sur les neurones et la glie, mais dans des conditions inflammatoires, toutes les cellules du SNC (astrocytes, oligodendrocytes et

neurones) expriment des molécules du CMH de classe I et reconnues par les lymphocytes T CD8+cytotoxiques(Denic *et al.*, 2013; Bergereau, 2010).

In vitro, une étude a conclu que les lymphocytes T CD8 + tuent les neurones et les astrocytes via la perforine (figure 7).

Une autre étude pathologique a démontrée qu'il ya un contact étroit démontré entre les lymphocytes T CD8+ et démyélinisés axones dans la lésion cérébrale de la SEP humaine ainsi que des granules cytotoxiques de granzyme B polarisés vers les axones (Denic *et al.*, 2013; Bergereau, 2010).

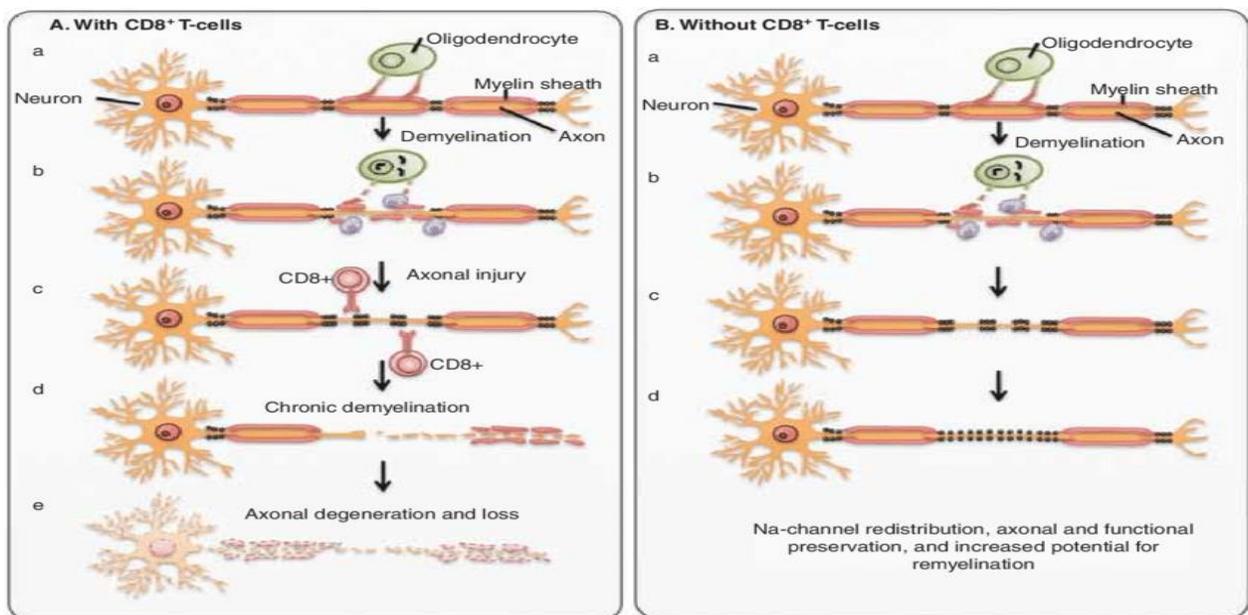


Figure 7: Lymphocytes T CD8+ responsables de la perte axonale et des déficits cliniques.

A. les lymphocytes T CD8+ induisent une lésion des axones, entraînant une perte axonale progressive dans l'environnement avec des axones nus et non protégés en raison de la démyélinisation chronique. B. les lymphocytes T CD8+ sont absents, une démyélinisation peut encore se produire, mais en raison de la redistribution des canaux sodiques, il existe une préservation relative des axones, une préservation fonctionnelle et un potentiel accru de Remyélinisation(Denic *et al.*, 2013; Bergereau, 2010).(Comi *et al.*, 2021)

Les LB autoréactives : Par rapport aux cellules T, dans le liquide cérébral ya une augmentation de la production intrathécale d'immunoglobulines oligoclonales appelées "bandes

oligoclonales (OCB)" par les lymphocytes B et c'est une caractéristique diagnostique de la SEP(Comi *et al.*, 2021).

Les plasmocytes qui sécrétant des anticorps augmentent chez les patients atteints de sclérose en plaques progressive primaire ou secondaire.

Aussi, un grande nombre des lymphocytes B mémoire CD27+ (sont amplifiés par clonage) trouvées dans les méninges, le parenchyme et le liquide céphalo-rachidien (LCR) (Comi *et al.*, 2021).

Les auto-antigènes: MOG, la neurofascine, la contactine et le canal potassique sont reconnus par les cellules B pathogènes(Comi *et al.*, 2021).

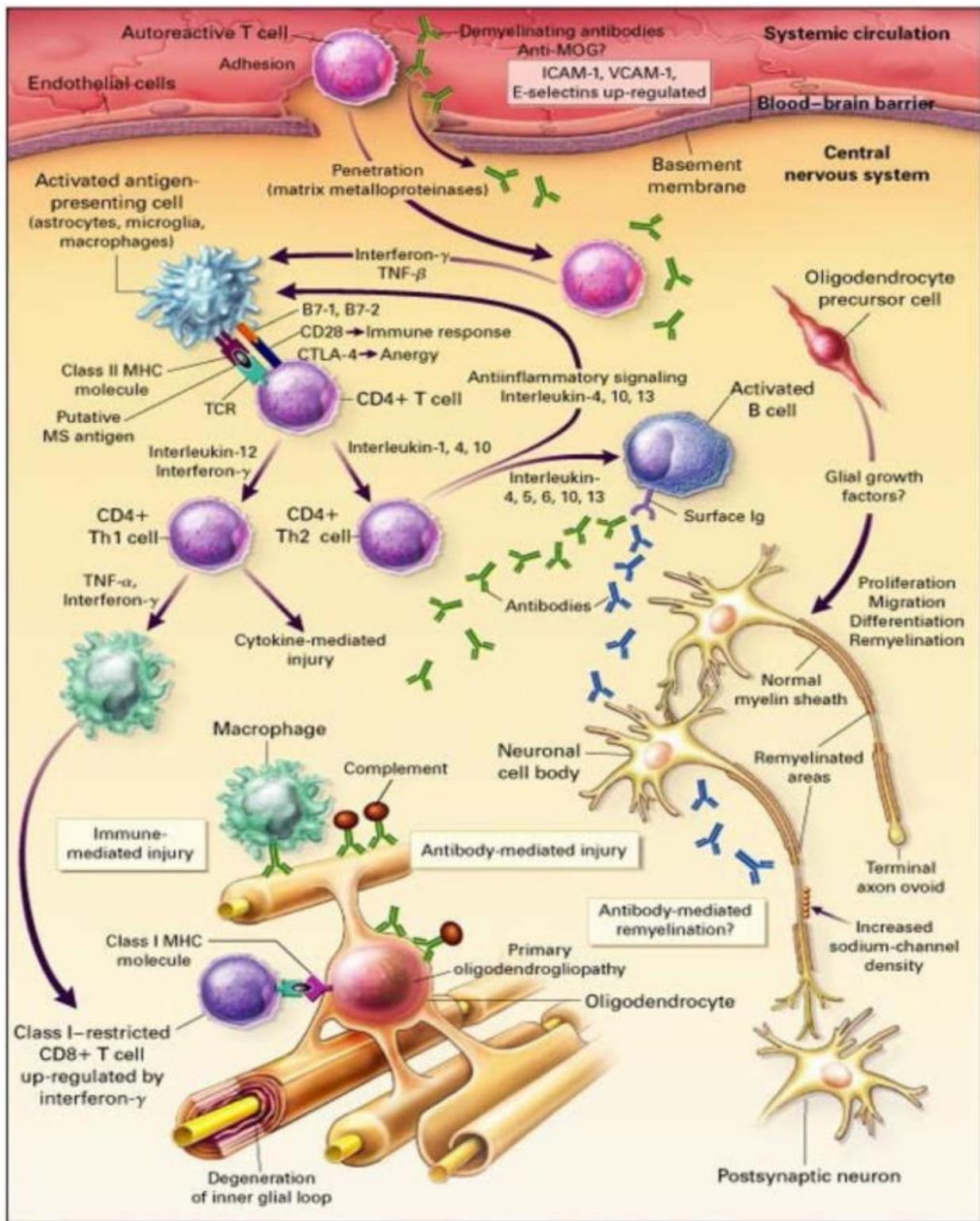


Figure 8: Mécanismes physiopathologiques dans la sclérose en plaques

c. L'histo-immunologiques des lésions actives (Anatomopathologie de la SEP)

Une démyélinisation active c'est des lésions tissulaires qui s'associe à des cellules phagocytaires densément peuplées, qui dévoilent un phénotype morphologique de microglie ou de macrophages activés (Lassmann, 2018).

Avec la description des stades évolutifs de la maladie, une autre classification et des analyses de Lucchinetti et collaborateurs qui basée sur le principe des lésions selon la composition cellulaire et les molécules impliquées se distinguent quatre types différents profils de démyélinisation activées prélevées à partir de tissus humains post-mortem (examens histo-immunologiques des lésions activées) (Lucchinetti *et al.*, 2000, 2004).

Ces analyses anatomopathologiques des patterns (des profils) donne la compréhension des mécanismes aboutissant à la formation des lésions des maladies inflammatoires et démyélinisantes (Richard; La sclérose en plaque Étude épidémiologique dans la région de Constantine. NAILI Baya ,SEBTI Ghania 2019; Elsevier; Hoballah, *b*).

Les 4 profils sont caractérisés par la présence et quantité des cellules immunitaires, de complément et d'anticorps, et aussi par la perte myélinique et l'apoptose oligodendrocytaire (figure 9).

Les lésions de type 01 : trouvé chez 15% des patients, les cellules de phénotype microglial sont rares, mais la majorité des cellules phagocytaires sont sous forme de macrophages activées avec (Elsevier; Hoballah) l'effet cytotoxique des lymphocytes T et des molécules effectrices le TNF α , les radicaux libres et l'IFN- γ avec l'absence d'immunoglobuline et de complément (Richard;).

Les lésions de type 02 : trouvé 58% des biopsies et observé dans les plaques actives précoces. C'est similaire au type I, mais avec la prépondérance d'anticorps (anticorps anti-MOG et anti-MBP (myelin basic protein) sont retrouvés dans les lésions sur les gaines de myéline interrompues, à la surface des oligodendrocytes et dans le cytoplasme des macrophages chargés de débris) et de complément (des dépôts de complexe C9 néo du complément) donc la destruction de la myéline est médiée par l'immunité humorale (Elsevier; Hoballah).

Les lésions de type 03 : trouvés 26% des patients. Il Ya une apoptose des oligodendrocytes. Ce type caractérisé par une absence de remyélinisation, d'immunoglobuline, de dépôt du complément et manque d'activité des macrophages que dans les types I et II, avec une perte de la MAG (myelin associated Glycoprotein) (feuillet interne de la gaine) (Richard).

Les lésions de type 04 : Lésions rares, trouvées dans 1% des patients, caractérisées par une atteinte dégénérative des oligodendrocytes et associée à une démyélinisation extensive et par des infiltrats inflammatoires contenant des LT et des macrophages et l'absence d'immunoglobulines et de complément Présent dans les formes progressives de SEP, Ce profile sévère est probablement conditionné par une susceptibilité génétique du tissu cible à une agression immunitaire(Richard; NAILI Baya ,SEBTI Ghania 2019; Elsevier; Hoballah, b).

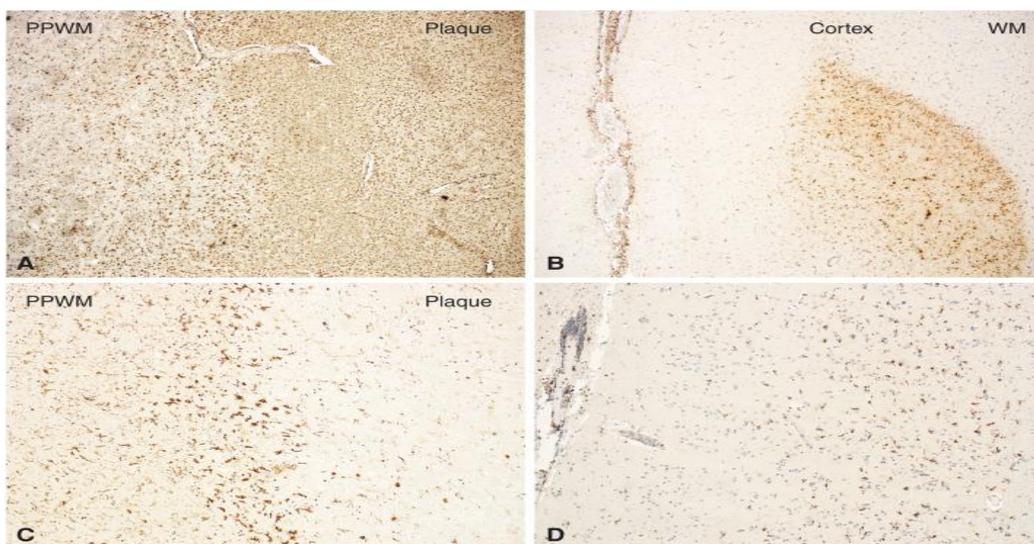


Figure 9: les 4 types différentes des lésions actives de SEP

III. La génétique de la SEP

1) Existe-t-il des SEP familiales ?

La SEP est une maladie non héréditaire à transmission Mendélienne, n'est pas transmise directement des parents à leurs enfants parce qu'elle n'est pas causée par un seul gène, La prévalence de la SEP familiale est d'environ 13 % pour tous les phénotypes de SEP. Le risque de récurrence au sein des familles augmente avec le pourcentage de partage génétique.

Les chercheurs ont déterminé les chances des parents de développer la SEP en étudiant l'histoire de la SEP dans les familles du monde entier. Les chances que quelqu'un développe lui-même la SEP, s'il a un parent atteint de SEP (Patsopoulos, 2018).

Des études familiales ont montré que le risque de développer une SEP augmente lorsqu'une personne dans la famille est touchée et divers selon le degré de proximité.

Le risque de 0,1% à 3% pour les personnes apparentées au 1er degré (5% pour les frères et sœurs, 2% pour les parents et 2% pour les enfants par rapport à la population Générale).

S'il s'agit des personnes apparentées au 2ème et 3ème degré, le risque proche de 1% (demi-sœur et frères de 1,5%, ils partagent seulement 25% de leur information génétique).

Dans le cas de jumeaux dizygotes, le risque est le même que pour un frère ou une sœur, n'augmente que d'environ 5%(Dyment *et al.*, 2004). mais dans le cas des jumeaux monozygotes le risque augmenté de 25 à 30%, un jumeau monozygotique d'un patient atteint de SEP présente un risque environ 100 fois plus élevé de développer la maladie (Filippi *et al.*, 2018).

D'autre part, environ 20% des patients ont au moins un apparenté atteint.

Sur la base de ces données, une estimation des contributions globales des gènes et de l'environnement a donné des valeurs d'héritabilité génétique de 54%, environnement familial partagé de 17% et environnement de 29% (O'Gorman *et al.*, 2013). Les frères et sœurs atteints de SEP sont susceptibles d'avoir le même cours clinique de SEP. Cependant, il n'y a aucune preuve de concordance intrafamiliale de la gravité de la maladie (par exemple, entre les frères et sœurs concernés et les parents – paires d'enfants).donc plus les gènes de deux d'une même famille se ressemblent plus le risque d'être atteint de la même maladie est élevé Ce qui souligne clairement l'importance de la prédisposition génétique dans le développement de la SEP (Bertho *et al.*, 2021).

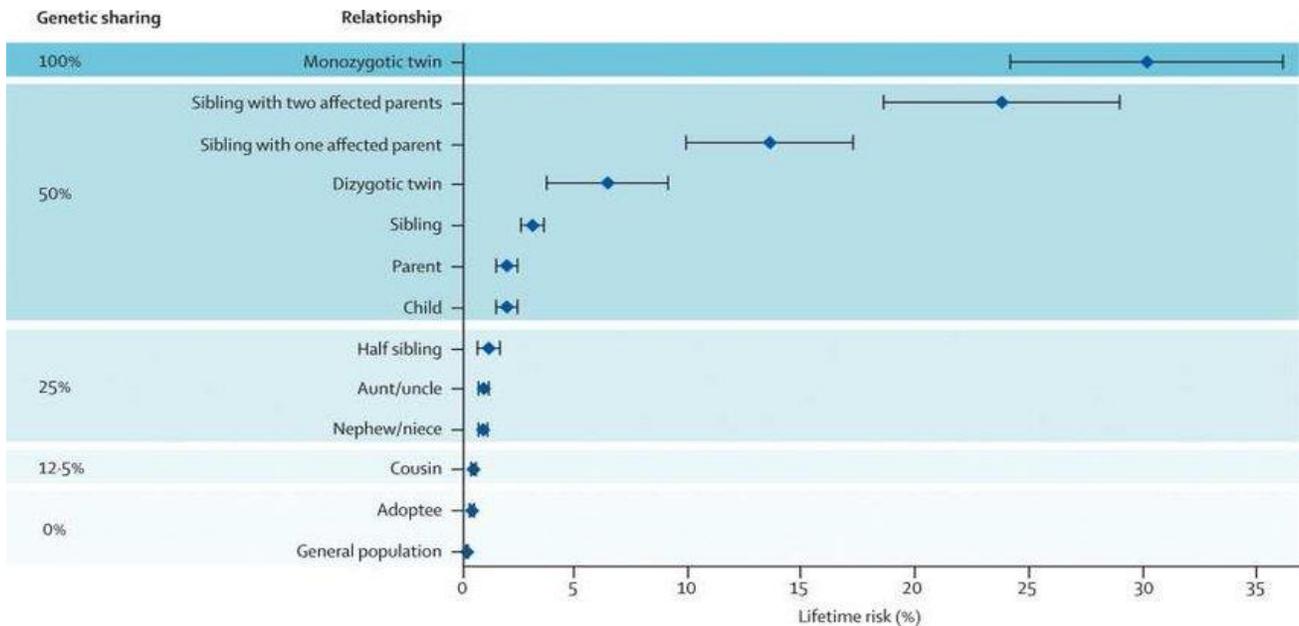


Figure 10: Risque de récurrence intrafamiliale pour la SEP.

2) Les gènes impliqués dans la SEP

Dans les dernières années, les chercheurs donner la façon des gènes jouent un rôle et comment pourraient influencer le risque de développer la SEP. mais Il n'y a pas gène unique qu'est la cause à développer la SEP, et Jusqu'à présent, il a été découvert plus de 200 gènes qui peut rendre une personne plus sensible à la SEP.

Mais ces personnes atteintes de ces gènes ne développeront pas la SEP sauf avec l'existence des facteurs environnementaux et de style de vie, donc les personnes qui porte certains des gènes du facteur de risque doit encore être exposé à des facteurs environnementaux pour déclencher la SEP.

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est importance dans le développement de maladies auto-immunes humaines via ses fonctions dans la réponse immunitaire. Chez l'Homme, le domaine du CMH se localise sur le bras court du chromosome 6 (6p21), où il s'étend sur un domaine de 7,6 mégabases, lui faisant contenir plus de 252 gènes dont ceux du CMH de classe I (CMH-I) et de classe II (CMH-II). Les gènes du CMH ont des fonctions diverses impliquées dans

l'activité du système immunitaire (développement, maturation et fonction) mais plusieurs allèles du CMH sont associés à diverses maladies auto-immunes tel que la SEP et diabète de type 1...

Au début des années 1970, plusieurs gènes de susceptibilité ont été décrits et localisés sur le chromosome 6p21 dans la région du CMH, qui est considéré comme expliquant 10 à 60 % du risque génétique de la SEP (Consortium *et al.*, 2011).

a. Implication du CMH-II dans la susceptibilité à la sclérose en plaques

Des études montrées que le déterminant DR2 incluait deux sous-types sérologiques : HLA-DR15 et HLA-DR16. Plus tard, Il fut démontré que chaque sous-type pouvait également être séparé en deux : HLA-DRB1*1501 et 1502 pour DR15, HLA-DRB1*1601 et 1602 pour HLA-DR16. Aujourd'hui, nous savons que le facteur critique dans l'association entre HLA DR2 et la SEP est l'allèle HLA-DRB1*1501 (Svejgaard, 2008).

L'allèle HLA-DRB1*15 :01 est celui qui confère le plus fort risque de SEP, avec un risque relatif supérieur à 3 (OR = 3,92) (odds ratio).

Un TCR provenant d'une personne atteinte de SEP avait la capacité de reconnaître d'une part la MBP présentée par l'allèle HLA-DRB1*1501. Certains variants alléliques dans le locus HLA ont été décrits comme étant protecteurs du développement de SEP, tels que la classe HLA I allèle HLA-A * 02 :01 a des effets protecteurs (OR = 0,67).

La distribution mondiale de la fréquence des allèles HLA-DRB1 pourrait expliquer en partie le risque de maladie plus élevé dans les populations européennes. HLA-DRB1 * 15 : 01 aurait également été associé à l'étendue de la démyélinisation dans les cas de SEP plus jeunes, entraînant une diminution du volume cérébral et des performances cognitives, mais dans l'ensemble, aucune contribution forte des allèles HLA à la gravité de la maladie ou à l'évolution clinique n'a été trouvée.

b. Implication du CMH-I dans la susceptibilité à la sclérose en plaque

L'allèle HLA-A*03 conférait une augmentation du risque de développer une SEP avec un risque relatif d'environ 2,8. Une étude est confirmer l'implication directe du CMH-I dans le modèle EAE (souris transgéniques) exprimant l'allèle HLA-A*03 ainsi que le TCR humain 2D1 spécifique

de la protéine de la gaine de myéline (PLP(protéine protéolipide de la myéline)) présentée par le HLA-A*03 et HLA-A*02, Où 71% des souris infectées par la maladie (Friese *et al.*, 2008).

Les molécules d'HLA-C chargées avec un peptide interagissent avec 'killer cell immunoglobulin-like receptors' (KIR sont les récepteurs membranaires de fonctions inhibitrices ou activatrices chez les cellules NK et les lymphocytes T).

c. Les autres gènes associés à la susceptibilité à la sclérose en plaques

Bien que la région du CMH est la région du génome donne un risque majeur dans le développement de la SEP, il existe d'autres gènes non-CMH contribuent aussi au risque.

Le récepteur à l'IL-7 :

En 2007, une étude de grande ampleur (334 923 polymorphismes testés) sur l'association de polymorphismes avec la susceptibilité à la SEP identifia un polymorphisme du gène codant pour la chaîne alpha du récepteur à l'IL-7 (IL-7R α) comme un facteur à risque.

Gregory *et al.* Démontrèrent eux aussi qu'il existe ait une transmission excessive de l'allèle C du polymorphisme rs6897932(localisé dans l'exon 6, il induit un changement de tryptophane en isoleucine en position 244 de la protéine) des parents vers les enfants souffrant de SEP. Si le risque de développement d'une SEP est de 40,1% pour CMH, il est de 16,4% pour le génotype G/G du polymorphisme rs6897932 et de 49,6% pour la combinaison des deux facteurs.

Gregory *et al.* Montrèrent que ce polymorphisme pouvait être responsable de l'augmentation de la forme soluble du récepteur, Lundmark *et al.* Démontrèrent une augmentation de l'IL-7R et de l'IL-7 dans le LCR de patients SEP par rapport à des témoins.

Le voie de l'IL-7 est importante dans le développement des lymphocytes T, et l'activation des cellules immunitaires en périphérie. Donc Les polymorphismes touchant le gène de l'IL-7R α pourraient avoir des conséquences à la fois sur la réponse immunitaire innée et adaptative. Cependant, les conséquences exactes de ces polymorphismes sur la voie IL-7/IL-7R ainsi que sur la susceptibilité à la SEP restent encore soumises à investigation (Gregory *et al.*, 2007).

Le récepteur à l'IL-2 :

L'association de deux polymorphismes (rs12722489 et rs2104286) avec la SEP est confirmée par plusieurs travaux indépendants. Ces deux polymorphismes se localisent dans le gène codant pour la chaîne α du récepteur à l'interleukine 2 (IL-2R α (l'IL-2R α est aussi mieux connu sous le nom du marqueur de surface CD25)) (Maier, Lowe *et al.*, 2009).

Chez les patients SEP, la concentration sérique en IL-2R α est augmentée de 2,3 ng/ml et 2 ng/ml. Donc les deux polymorphismes associés à la SEP affectaient l'expression sérique de l'IL-2R α à la fois chez les patients SEP et chez les personnes témoins.

Le génotype du polymorphisme rs12722489 explique à 15% la variance sérique en IL-2R α chez les témoins (2% chez les patients SEP), et le génotype du polymorphisme rs2104286 explique à 18% de la variance chez les patients SEP (5% chez les patients SEP) (Maier, Lowe *et al.*, 2009; Maier, Anderson *et al.*, 2009).

La tyrosine kinase 2 :

L'allèle G majoritaire du polymorphisme rs34536443 présente une fréquence augmentée chez les patients souffrant de SEP avec un risque relatif de 1,32 par rapport aux témoins.

L'association du gène TYK2 à la SEP confirmée dans une étude de GWAS indépendante.

Un autre travail montrée un autre polymorphisme (rs8118449) de TYK2 lié à la SEP. MAIS, aucune de ces deux études n'apportèrent d'explication fonctionnelle sur les possibles rôles de TYK2 dans l'étiologie de la SEP (Tomasson *et al.*, 2008).

TYK2 est une protéine à activité tyrosine kinase et activée par phosphorylation, Leur fonction kinase de TYK2 est requise pour la transmission du signal à la suite de l'interaction d'une cytokine avec son récepteur. Il est associé avec les récepteurs aux interférons de type 1 (IFN α et IFN β), TYK2 est définie comme interagissant avec de nombreux récepteurs aux cytokines : IL-12, IL-23, IL-10 et IL-6. donc, des modifications de la fonction de TYK2 donne des conséquences multiples sur le système immunitaire (Tomasson *et al.*, 2008).

Le polymorphisme rs34536443 est responsable du changement d'une proline en alanine en position 1104 de la protéine. Ce changement d'acide aminé touche le domaine kinase de TYK2 et il pourrait donc avoir des conséquences importantes sur la fonction de la protéine.

Le changement de la proline en position 1104 par une valine avait pour conséquence de diminuer la phosphorylation de TYK2 et par conséquent son état d'activation. donc pour comprendre l'importance de TYK2 dans l'étiologie de la maladie, il faut de confirmer que le polymorphisme rs34536443 Conduit à une modulation la réponse immune(Tomasson *et al.*, 2008).

Le CD58 :

Le gène codant pour le CD58 sortait en 6ème position. Le polymorphisme rs12044852 du gène CD58 confère un risque relatif de 1,24 (Consortium *et al.*, 2007).

L'implication du CD58 dans la SEP fut confirmée par les études qui associèrent deux polymorphismes : rs1335532 et rs2300747, ils sont présents dans le LCR des patients SEP, l'expression du CD58 était diminuée par rapport à des témoins (avec CD58 exprimé à la surface de nombreux types cellulaires).

Le polymorphisme rs2300747 seraient d'altérer les fonctions du système immunitaire, il localise dans le premier intron du CD58, est associé à une modification de l'expression du CD58 (De Jager *et al.*, 2009).

Le CD58 (connu sous le nom de LFA-3), est une molécule de costimulation qui se lie avec CD2. Cette interaction augmenter le signal libéré par le TCR. Il fut démontré que l'engagement du CD2 exprimé à la surface des lymphocytes T régulateurs augmentait l'expression de FOXP3 (un récepteur nucléaire fortement impliqué dans les fonctions régulatrices des cellules T). Ces données suggèrent que l'effet protecteur du locus CD58 dans la SEP passe par les fonctions régulatrices des lymphocytes T (De Jager *et al.*, 2009).

Le CD58, en plus de son implication dans la signalisation, est une molécule d'adhésion. ainsi, suggérer que le CD58 intervient dans la susceptibilité à la SEP par cette seule voie biologique reste soumise à caution (De Jager *et al.*, 2009).

IV. Problématique

La SEP est une maladie auto-immune qui touche la gaine de myéline au sein de la substance blanche du système nerveux central, dans laquelle le système immunitaire influencées par des plusieurs facteurs environnementaux, génétiques....

Dans ce travail j'ai essayé de poser les questions suivantes :

Existe-t-il des cas familiaux liée à cette maladie à Tlemcen ?

Existence une corrélation entres les formes familiales et la consanguinité chez les patients SEP ?

V. But

Recherche d'une corrélation entre les formes familiales et la consanguinité chez les patients des deux sexes atteints de SEP.

VI. Objectif

Évaluer une étude sur la corrélation entre les formes familiales et consanguinité chez les patients SEP à la wilaya de Tlemcen et la distribution des cas selon la région, le sexe et l'existence de maladies auto-immunes dans la famille.

Chapitre II

Matériels et méthodes

I. Cadre de l'étude

L'étude se déroule au niveau du CHU Dr. Tidjani DAMARDJI de Tlemcen (Ouest algérien), au sein du service de neurologie.

II. Populations étudiées

Les personnes engagées sont des patients diagnostiqués pour la SEP dans la wilaya de Tlemcen et les wilayas limitrophes, et ayant un dossier au service du CHU-Tlemcen.

III. Type et la durée de l'étude

C'est une étude transversale descriptive sur 20 patients atteints de la SEP suivis au service neurologiques CHU-Tlemcen de 28-01-2023 à 16-05-2023, et sur suivis des malades dans une durée de 02 mois.

IV. Critères d'inclusion

- Les deux sexes à l'âge jeunes adultes sont concernées par l'étude.
- Les patients diagnostiqués étant la sclérose en plaques selon les critères de l'OMS
- Les malades dont les noms figurent sur les dossiers d'hospitalisation.
- Les Patients résidants à la wilaya de Tlemcen et les autres wilayas limitrophes.

V. Critères d'exclusion

Sont exclus tous les malades ne figurant pas sur les dossiers d'hospitalisation

VI. Recueil des données

Les données sont recueillies à l'aide d'un questionnaire individuel.

Les sources des différentes données sont recueillies est d'un interrogatoire avec les malades atteints de SEP et leurs médecins, ainsi que sur les dossiers des patients (des observations médicales dans le service, les résultats des examens para cliniques et les fiches de suivi).

VII. L'analyse et traitements des données

Les différentes données recueillies sont organisées, saisies et analysées à l'aide d'un logiciel Microsoft Excel 2016.

VIII. Le questionnaire individuel

Le questionnaire individuel avec lequel laissez-moi mené cette enquête a permis de recueillir un certain nombre d'informations que je l'ai classé :

- Le sexe du patient : (male/femmel)
- Situation familiale : (marié/divorcé/célibataire ou Veuf)
- L'âge d'apparition et de diagnostique de la maladie
- Consanguinité : (entre les parents)
- Les formes familiales:(oui/non)
- Exposition à des facteurs causes de la maladie:(TABAC, l'obésité à l'adolescence, Travail nocturne, Exposition au soleil avant la maladie, vaccin contre l'Hépatit B, L'activité physiques)
- Symptômes de la maladie :
 - Troubles de la sensibilité
 - Symptômes visuels
 - Troubles de l'équilibre et de la coordination ou de vertiges
 - Troubles cognitifs,
 - Troubles moteurs
 - Troubles urinaires et sexuels
- Traitements: (REBIF, AVONEX, BETAFERON, TYSABRI, MABTHERA, Piqures d'Abeilles)

Chapitre III

Résultats

I. Les Résultats d'analyse descriptives par logiciel SPSS

1) Répartition des patients SEP selon le sexe

Parmi nos 20 patients atteints de sclérose en plaques, comprend 4 hommes et 16 femmes, On observe une prédominance féminine, avec un taux de 80%, soit une sex-ratio femme/homme est de 4 démontrée dans la figure 11 et Tableau 1.

Tableau 1 : la répartition des patients selon le sexe

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	femme	16	80,0	80,0	80,0
	homme	4	20,0	20,0	100,0
	Total	20	100,0	100,0	

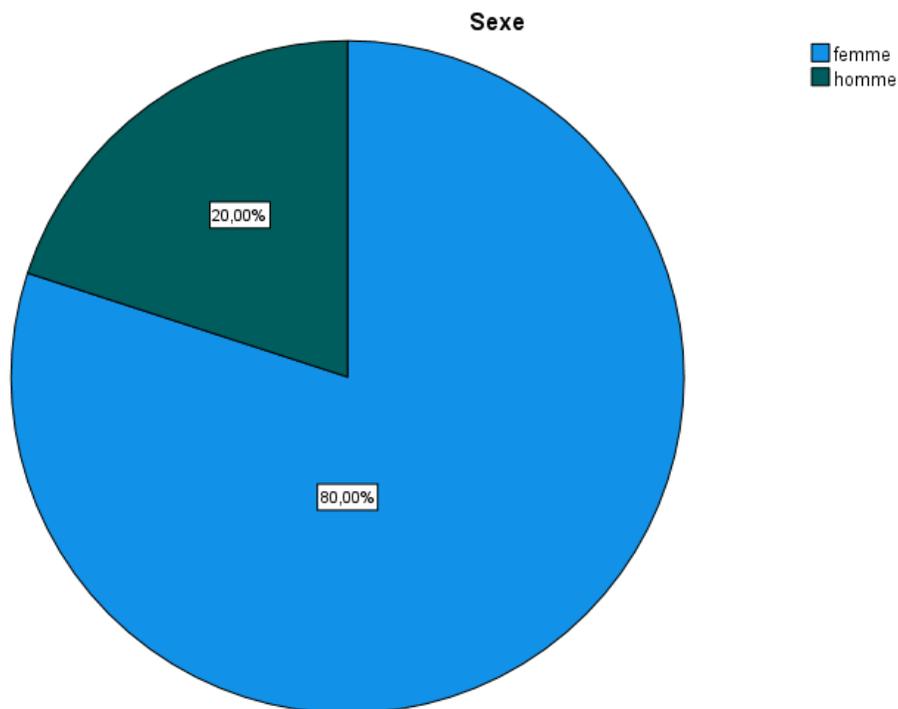


Figure 11: Secteur représente la répartition des patients selon le sexe

2) Répartition selon la consanguinité

L'analyse de la population d'étude montre que 25% des patients marquent l'existence de la consanguinité, par contre, 75 % des patients marquent l'absence de cette dernière.

Tableau 2 : Répartition des patients selon la consanguinité

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	non	15	75,0	75,0	75,0
	oui	5	25,0	25,0	100,0
	Total	20	100,0	100,0	

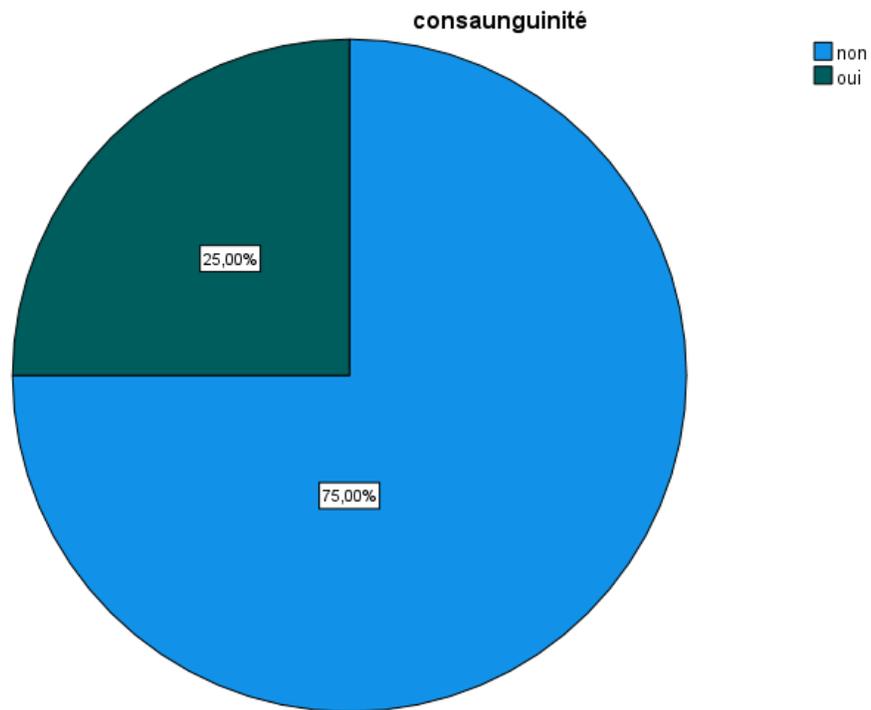


Figure 12: Répartition des patients selon la consanguinité

3) Répartition des patients selon les formes

Notre population marque une absence de formes familiales chez la plupart des patients soit 15 individus soit 75% de la population totale.

Tableau 3 : Répartition selon les formes familiales

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	non	15	75,0	75,0	75,0
	oui	5	25,0	25,0	100,0
	Total	20	100,0	100,0	

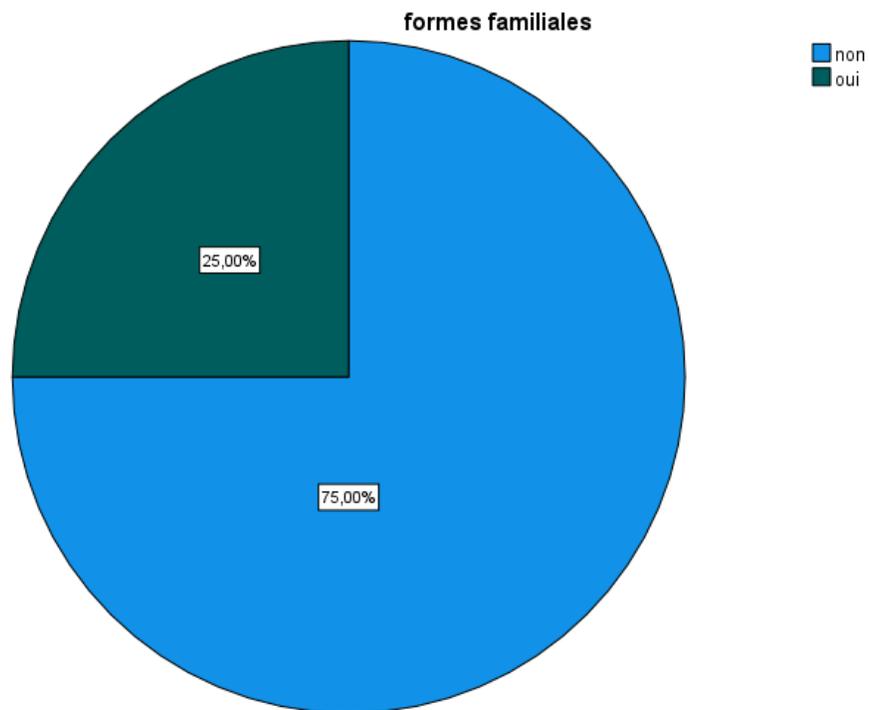


Figure 13 : Répartition des patients selon la consanguinité

Statistiques descriptives khi - deux :

Nous observons dans le premier tableau que pour l'analyse que nous avons menée, 20 participants ont donné des réponses valide aux questions. Cela représente 100% de l'échantillon. Le test sera donc basé sur ces observations.

Tableau 4 : Tableau Croisé de Consanguinité

			non	oui	Total
Sexe	femme	Effectif	11	5	16
		% dans Sexe	68,8%	31,3%	100,0%
	homme	Effectif	4	0	4
	% dans Sexe	100,0%	0,0%	100,0%	
Total		Effectif	15	5	20
		% dans Sexe	75,0%	25,0%	100,0%

La distribution en fonction du sexe et consanguinité montre une absence de consanguinité chez la plupart des femmes avec 68.8 % et chez tous les hommes (100%). Soit une présence consanguinité avec 31.3% chez les femmes.

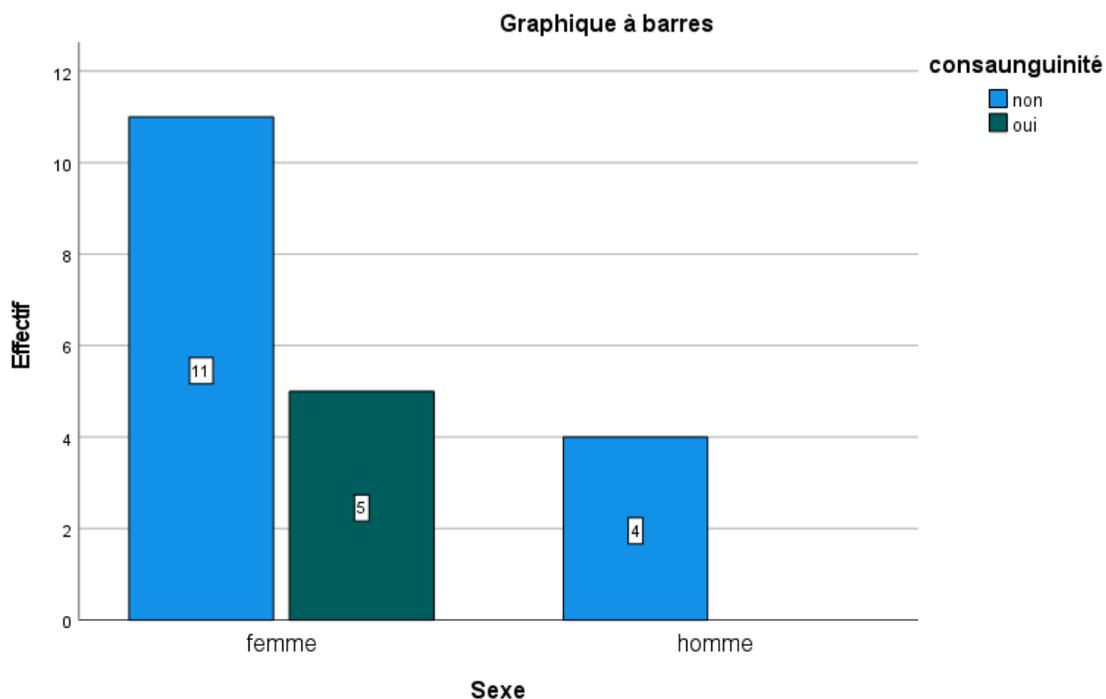


Figure 14 : distribution en fonction du sexe et consanguinité

Tableau 5 : Tests du khi-carré (Sexe x Consanguinité)

	Valeur	df	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	1,667 ^a	1	,197		
Correction pour continuité ^b	,417	1	,519		
Rapport de vraisemblance	2,619	1	,106		
Test exact de Fisher				,530	,282
Association linéaire par linéaire	1,583	1	,208		
N d'observations valides	20				

a. 3 cellules (75,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 1,00.

b. Calculée uniquement pour une table 2x2

Pour ce tableau, le niveau de signification (0. 197) est supérieur à 0.05, donc les variables (Sexe x Consanguinité) n'affirment pas une relation entre eux.

Tableau 6 : Tableau croisé de formes familiales et sexe

		formes familiales		Total	
		non	oui		
Sexe	femme	Effectif	12	4	16
		% dans Sexe	75,0%	25,0%	100,0%
	homme	Effectif	3	1	4
		% dans Sexe	75,0%	25,0%	100,0%
Total		Effectif	15	5	20
		% dans Sexe	75,0%	25,0%	100,0%

Parmi les 20 cas, la plupart des hommes et des femmes n'ont pas de formes familiales avec 75 %, mais, seulement 25 % des patients (hommes et femmes) ont marqué une présence de ces formes familiales.

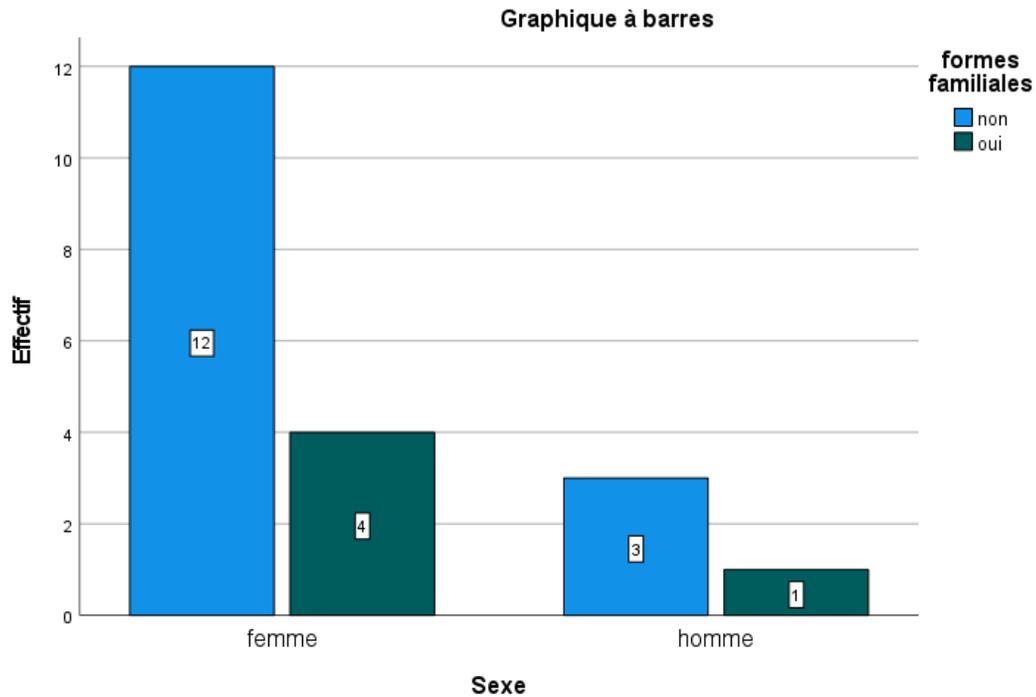


Figure 15 : Graphique à barres (Sexe x formes familiales)

Tableau 7 : Tests du khi-carré (Sexe x formes familiales)

	Valeur	df	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)	Sig. exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	,000 ^a	1	1,000		
Correction pour continuité ^b	,000	1	1,000		
Rapport de vraisemblance	,000	1	1,000		
Test exact de Fisher				1,000	,751
Association linéaire par linéaire	,000	1	1,000		
N d'observations valides	20				

a. 3 cellules (75,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 1,00.

b. Calculée uniquement pour une table 2x2.

Pour ce tableau, le niveau de signification (1.000) est supérieur à 0.05, donc les variables (Sexe x formes familiales) n'affirment pas une relation entre eux.

II. Les Résultats d'analyse descriptives par logiciel EXCEL

1) Répartition selon la région de résidence

Dans ce graphe on observe que 40% des patients SEP habitant dans la région village et 60% des patients dans la ville, c à dire la prédominance est pour la ville qui montre que la Ville est un environnement propice à la propagation de la maladie.

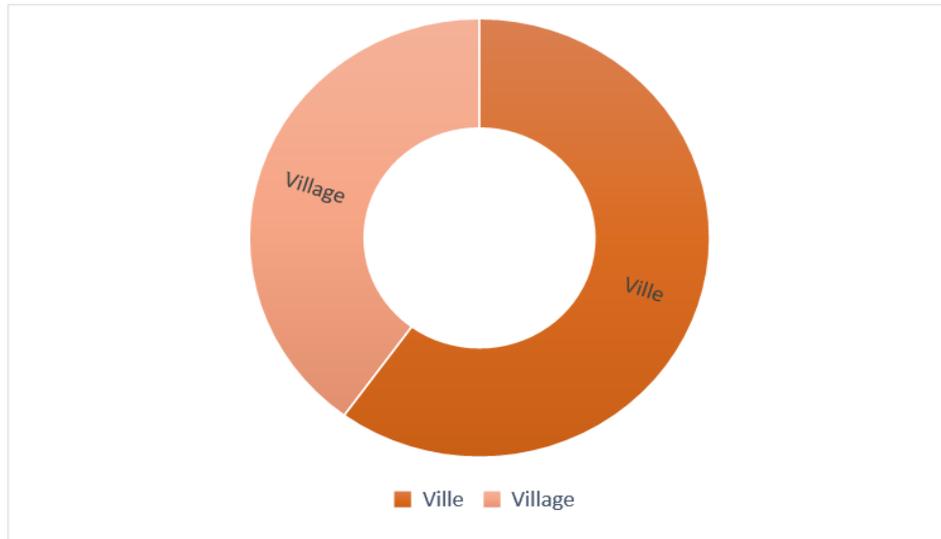


Figure 16: Répartition selon la région de résidence

2) Répartition selon l'âge d'apparition de la SEP

L'analyse descriptive des cas de maladie de Sclérose en plaque retrouvait un âge moyen entre 25 et 30 ans avec un minimum d'âge de 15 ans et un maximum de 45 ans.

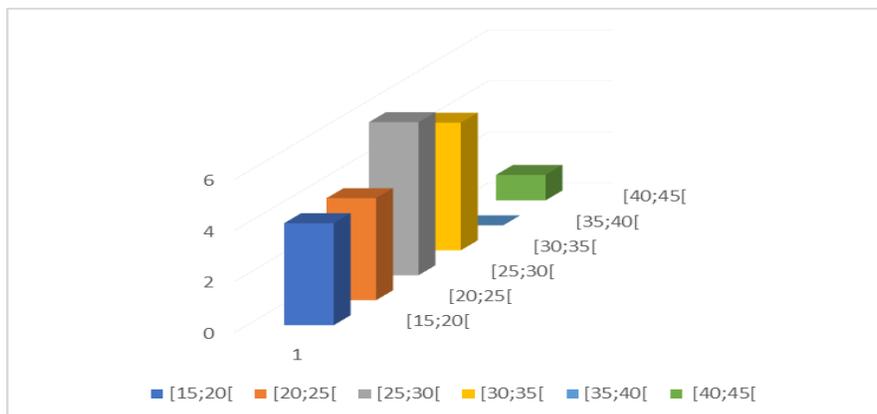


Figure 17: Répartition selon l'âge d'apparition

3) Répartition selon la forme de SEP

Il s'agit d'un graphe à secteur représentée les formes cliniques de SEP, montre que 25% des patients ont la forme SEP-SP et 75% ont la forme SEP-RR qui indique que c'est la forme le plus fréquente.

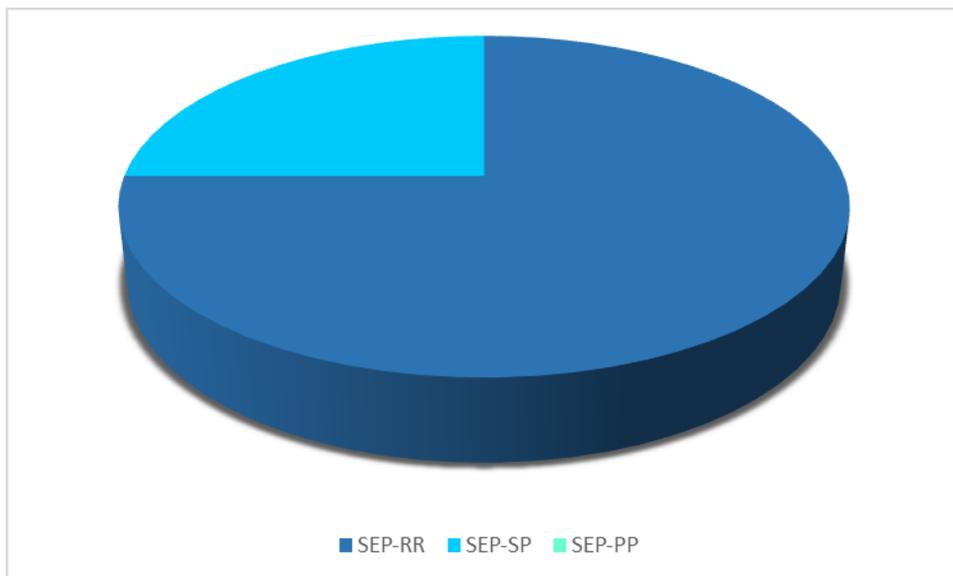


Figure 18: Répartition selon la forme de SEP

4) Répartition des patients selon les maladies auto-immunes familiales

Parmi nos 20 patients SEP, nous avons trouvé 60% des cas qu'ont d'autres maladies auto-immunes que la SEP dans leurs familles et le reste il n'y a pas (40%).

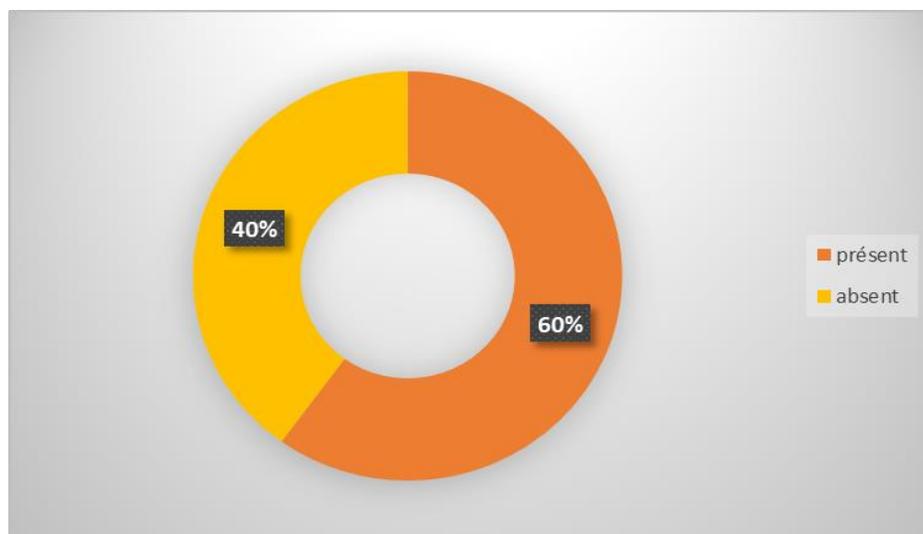


Figure 19: Répartition des patients selon les maladies auto-immunes familiaux

Chapitre IV :

Discussion

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire du système nerveux central d'étiologie auto-immun sous l'influence de la susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux et de mode de vie.

Dans une étude en 2015, il a été noté que la majorité des patients vivaient dans des zones urbaines. Il existe des facteurs de risque potentiels de développement de la SEP associés à l'urbanisation, notamment une exposition réduite au soleil, un poids corporel plus élevé, un stress accru et le tabagisme(Mouhieddine et al., 2015)

Une étude menée dans le service de neurologie du CHU de Tlemcen (Ouest Algérie) de 2019 à 2021, a relevé une consanguinité estimée à 24%, et un antécédent familial de SEP avec un taux de 17,1%, l'association entre consanguinité et SEP familiale qui a été une valeur de 0,141(Brahmi *et al.*, 2023).

Alors que dans notre étude ont relèvent une consanguinité par rapport à tous la population estimée à 25% et par rapport à sex nous n'avons trouvé la consanguinité seulement chez les femmes estimées à 31.3% et un antécédent familial de SEP avec un taux de 25 %.

Une autre étude algérienne a trouvé 14,2% des cas avec des antécédents familiaux de SEP(Barka Bedrane et al., 2018)

Dans notre étude sur nos 20 patients atteints de sclérose en plaques qui comprend 4 hommes et 16 femmes on observe :

une prédominance féminine avec un taux de 80%, soit une sex-ratio femme/homme est de 4

L'analyse de la population d'étude montre que 25% des patients marquent l'existence de la consanguinité, par contre, 75 % des patients marquent l'absence de cette dernière

On marquent un taux de formes familiales de 25% de la population totale .

La distribution en fonction du sexe et consanguinité montre une présence consanguinité avec 31.3% chez les femmes et chez tous les hommes (0%).

Parmi les 20 cas, on observe que 40% des patients SEP habitant dans la région village et 60% des patients dans la ville, c à dire la Ville est un environnement propice à la propagation de la maladie.

L'analyse descriptive des cas de maladie de Sclérose en plaque retrouvait un âge moyen entre 25 et 30 ans avec un minimum d'âge de 15 ans et un maximum de 45 ans.

Pour la forme de SEP, on montre que 25% des patients ont la forme SEP-SP et 75% ont la forme SEP-RR qui indique que c'est la forme la plus fréquente.

Selon les maladies auto-immunes familiales nous avons trouvé 60% des cas qu'ont d'autres maladies auto-immunes que la SEP dans leurs familles et le reste il n'ya pas (40%).

Conclusion

La SEP est une affection dont les manifestations cliniques et les signes neuropathologiques sont connus, sa cause principale demeure inconnue. Les études épidémiologiques indiquent que la SEP est une maladie multifactorielle faisant intervenir des facteurs environnementaux et génétiques.

Les conséquences de la maladie en termes d'incapacité, de handicap et de retentissement sur la vie quotidienne, la vie familiale et sur l'activité professionnelle des patients atteints de SEP révèle une sous-évaluation des difficultés rencontrées par les patients dans leurs activités quotidiennes dès les premiers stades de la maladie.

Les conséquences ne concernent pas que les personnes ayant une SEP mais également leur entourage.

La SEP a bénéficié ces dernières années d'une prise en charge standardisée, une symptomatologie clinique et une évolution mieux connue, des examens complémentaires de réalisation hiérarchisée, d'interprétation uniformisée et des critères diagnostique établis, afin d'aboutir à une décision thérapeutique standardisée. Un registre national des patients atteints de sclérose en plaques a été créé en 2021 par La cheffe de service de neurologie au CHU Mustapha-Pacha

Il est important de souligner que la prise en charge du patient SEP est multidisciplinaire, et ce à tous les stades de son évolution, IL faut d'exister des études s'avèrent essentielles dans différentes régions d'Algérie particulièrement dans les régions du sud, tout en tenant compte des différences ethniques sociales et culturelles.

- De Jager, P. L., Baecher-Allan, C., Maier, L. M., Arthur, A. T., Ottoboni, L., Barcellos, L., McCauley, J. L., Sawcer, S., Goris, A., Saarela, J., Yelensky, R., Price, A., Leppa, V., Patterson, N., de Bakker, P. I. W., Tran, D., Aubin, C., Pobywajlo, S., Rossin, E., Hu, X., Ashley, C. W., Choy, E., Rioux, J. D., Pericak-Vance, M. A., Iverson, A., Booth, D. R., Stewart, G. J., Palotie, A., Peltonen, L., Dubois, B., Haines, J. L., Weiner, H. L., Compston, A., Hauser, S. L., Daly, M. J., Reich, D., Oksenberg, J. R. & Hafler, D. A. (2009). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106**, 5264–5269.
- Denic, A., Wootla, B. & Rodriguez, M. (2013). *Expert Opin. Ther. Targets* **17**, 1053–1066.
- Dighriri, I. M., Aldalbahi, A. A., Albeladi, F., Tahiri, A. A., Kinani, E. M., Almohsen, R. A., Alamoudi, N. H., Alanazi, A. A., Alkhamshi, S. J., Althomali, N. A., Alrubaiei, S. N. & Altowairqi, F. K. (2023). *Cureus* **15**, e33242.
- Doctissimo (2019). Doctissimo, https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/sep/sa_4121_sep_histoire.htm.
- Dr-Bedrane -Barka-Zahira.
- Dyment, D. A., Ebers, G. C. & Sadovnick, A. D. (2004). *Lancet Neurol.* **3**, 104–110.
- Elsevier Elsevier Connect, <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/neuroneuropsy/anatomie-pathologique-de-la-sclerose-en-plaques-et-des-maladies-apparentees>.
- Evolution de la Sclérose en Plaques | Ligue française contre la sclérose en plaques <https://www.ligue-sclerose.fr/La-SEP/Evolution-de-la-Sclerose-en-Plaques>.
- Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S. & Rocca, M. A. (2018). *Nat. Rev. Dis. Primer* **4**, 43.
- Friese, M. A., Jakobsen, K. B., Friis, L., Etzensperger, R., Craner, M. J., McMahon, R. M., Jensen, L. T., Huygelen, V., Jones, E. Y., Bell, J. I. & Fugger, L. (2008). *Nat. Med.* **14**, 1227–1235.
- Gabibov, A. G., Belogurov, A. A., Lomakin, Y. A., Zakharova, M. Y., Avakyan, M. E., Dubrovskaya, V. V., Smirnov, I. V., Ivanov, A. S., Molnar, A. A., Gurtsevitch, V. E., Diduk, S. V., Smirnova, K. V., Avalle, B., Sharanova, S. N., Tramontano, A., Friboulet, A., Boyko, A. N., Ponomarenko, N. A. & Tikunova, N. V. (2011). *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **25**, 4211–4221.
- Gregory, S. G., Schmidt, S., Seth, P., Oksenberg, J. R., Hart, J., Prokop, A., Caillier, S. J., Ban, M., Goris, A., Barcellos, L. F., Lincoln, R., McCauley, J. L., Sawcer, S. J., Compston, D. a. S., Dubois, B., Hauser, S. L., Garcia-Blanco, M. A., Pericak-Vance, M. A., Haines, J. L., & Multiple Sclerosis Genetics Group (2007). *Nat. Genet.* **39**, 1083–1091.
- Hart, P. H., Gorman, S. & Finlay-Jones, J. J. (2011). *Nat. Rev. Immunol.* **11**, 584–596.
- Hayter, S. M. & Cook, M. C. (2012). *Autoimmun. Rev.* **11**, 754–765.
- Hecker, M., Bühring, J., Fitzner, B., Rommer, P. S. & Zettl, U. K. (2021). *Biomolecules* **11**, 1510.
- Hoballah, N. (a).

Hoballah, N. (b).

Høglund, R. A. & Maghazachi, A. A. (2014). *World J. Exp. Med.* **4**, 27–37.

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler, D. A., Compston, A., Sawcer, S., Lander, E. S., Daly, M. J., De Jager, P. L., de Bakker, P. I. W., Gabriel, S. B., Mirel, D. B., Ivinson, A. J., Pericak-Vance, M. A., Gregory, S. G., Rioux, J. D., McCauley, J. L., Haines, J. L., Barcellos, L. F., Cree, B., Oksenberg, J. R. & Hauser, S. L. (2007). *N. Engl. J. Med.* **357**, 851–862.

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C. C. A., Patsopoulos, N. A., Moutsianas, L., Dilthey, A., Su, Z., Freeman, C., Hunt, S. E., Edkins, S., Gray, E., Booth, D. R., Potter, S. C., Goris, A., Band, G., Oturai, A. B., Strange, A., Saarela, J., Bellenguez, C., Fontaine, B., Gillman, M., Hemmer, B., Gwilliam, R., Zipp, F., Jayakumar, A., Martin, R., Leslie, S., Hawkins, S., Giannoulatou, E., D'Alfonso, S., Blackburn, H., Martinelli Boneschi, F., Liddle, J., Harbo, H. F., Perez, M. L., Spurkland, A., Waller, M. J., Mycko, M. P., Ricketts, M., Comabella, M., Hammond, N., Kockum, I., McCann, O. T., Ban, M., Whittaker, P., Kempainen, A., Weston, P., Hawkins, C., Widaa, S., Zajicek, J., Dronov, S., Robertson, N., Bumpstead, S. J., Barcellos, L. F., Ravindrarajah, R., Abraham, R., Alfredsson, L., Ardlie, K., Aubin, C., Baker, A., Baker, K., Baranzini, S. E., Bergamaschi, L., Bergamaschi, R., Bernstein, A., Berthele, A., Boggild, M., Bradfield, J. P., Brassat, D., Broadley, S. A., Buck, D., Butzkueven, H., Capra, R., Carroll, W. M., Cavalla, P., Celius, E. G., Cepok, S., Chiavacci, R., Clerget-Darpoux, F., Clysters, K., Comi, G., Cossburn, M., Cournu-Rebeix, I., Cox, M. B., Cozen, W., Cree, B. A. C., Cross, A. H., Cusi, D., Daly, M. J., Davis, E., de Bakker, P. I. W., Debouverie, M., D'hooghe, M. B., Dixon, K., Dobosi, R., Dubois, B., Ellinghaus, D., Elovaara, I., Esposito, F., Fontenille, C., Foote, S., Franke, A., Galimberti, D., Ghezzi, A., Glessner, J., Gomez, R., Gout, O., Graham, C., Grant, S. F. A., Guerini, F. R., Hakonarson, H., Hall, P., Hamsten, A., Hartung, H.-P., Heard, R. N., Heath, S., Hobart, J., Hoshi, M., Infante-Duarte, C., Ingram, G., Ingram, W., Islam, T., Jagodic, M., Kabesch, M., Kermode, A. G., Kilpatrick, T. J., Kim, C., Klopp, N., Koivisto, K., Larsson, M., Lathrop, M., Lechner-Scott, J. S., Leone, M. A., Leppä, V., Liljedahl, U., Bomfim, I. L., Lincoln, R. R., Link, J., Liu, J., Lorentzen, A. R., Lupoli, S., Macchiardi, F., Mack, T., Marriott, M., Martinelli, V., Mason, D., McCauley, J. L., Mentch, F., Mero, I.-L., Mihalova, T., Montalban, X., Mottershead, J., Myhr, K.-M., Naldi, P., Ollier, W., Page, A., Palotie, A., Pelletier, J., Piccio, L., Pickersgill, T., Piehl, F., Pobywajlo, S., Quach, H. L., Ramsay, P. P., Reunanen, M., Reynolds, R., Rioux, J. D., Rodegher, M., Roesner, S., Rubio, J. P., Rückert, I.-M., Salvetti, M., Salvi, E., Santaniello, A., Schaefer, C. A., Schreiber, S., Schulze, C., Scott, R. J., Sellebjerg, F., Selmaj, K. W., Sexton, D., Shen, L., Simms-Acuna, B., Skidmore, S., Sleiman, P. M. A., Smestad, C., Sørensen, P. S., Søndergaard, H. B., Stankovich, J., Strange, R. C., Sulonen, A.-M., Sundqvist, E., Syvänen, A.-C., Taddeo, F., Taylor, B., Blackwell, J. M., Tienari, P., Bramon, E., Tourbah, A., Brown, M. A., Tronczynska, E., Casas, J. P., Tubridy, N., Corvin, A., Vickery, J., Jankowski, J., Villoslada, P., Markus, H. S., Wang, K., Mathew, C. G., Wason, J., Palmer, C. N. A., Wichmann, H.-E., Plomin, R., Willoughby, E., Rautanen, A., Winkelmann, J., Wittig, M., Trembath, R. C., Yaouanq, J., Viswanathan, A. C., Zhang, H., Wood, N. W., Zuvich, R., Deloukas, P., Langford, C., Duncanson, A., Oksenberg, J. R., Pericak-Vance, M. A., Haines, J. L., Olsson, T., Hillert, J., Ivinson, A. J., De Jager, P. L., Peltonen, L., Stewart, G. J., Hafler, D. A., Hauser, S. L., McVean, G., Donnelly, P. & Compston, A. (2011). *Nature* **476**, 214–219.

Jiang, X., Olsson, T., Hillert, J., Kockum, I. & Alfredsson, L. (2020). *Eur. J. Neurol.* **27**, 2539–2548.

La sclérose en plaques.

Lassmann, H. (2018). *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **8**, a028936.

Laurence_Tremblay_2018.

Leprieur, A.

Losy, J. (2013). *J. Neural Transm.* **120**, 1459–1462.

Lucchinetti, C., Brück, W., Parisi, J., Scheithauer, B., Rodriguez, M. & Lassmann, H. (2000). *Ann. Neurol.* **47**, 707–717.

Lucchinetti, C. F., Bruck, W. & Lassmann, H. (2004). *Ann. Neurol.* **56**, 308.

Maier, L. M., Anderson, D. E., Severson, C. A., Baecher-Allan, C., Healy, B., Liu, D. V., Wittrup, K. D., De Jager, P. L. & Hafler, D. A. (2009). *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **182**, 1541–1547.

Maier, L. M., Lowe, C. E., Cooper, J., Downes, K., Anderson, D. E., Severson, C., Clark, P. M., Healy, B., Walker, N., Aubin, C., Oksenberg, J. R., Hauser, S. L., Compston, A., Sawcer, S., De Jager, P. L., Wicker, L. S., Todd, J. A. & Hafler, D. A. (2009). *PLoS Genet.* **5**, e1000322.

Masson, E. (a). EM-Consulte, <https://www.em-consulte.com/article/675580/la-sepc-une-inflammation-neuronale-autohimmune>.

Masson, E. (b). EM-Consulte, <https://www.em-consulte.com/article/737547/le-point-sur-la-sclerose-en-plaques>.

Masson, E. (c). EM-Consulte, <https://www.em-consulte.com/article/1283927/vaccinations-et-sclerose-en-plaques-recommandatio>.

Mohr, D. C., Hart, S. L., Julian, L., Cox, D. & Pelletier, D. (2004). *BMJ* **328**, 731.

Mouhieddine, T. H., Darwish, H., Fawaz, L., Yamout, B., Tamim, H. & Khoury, S. J. (2015). *Clin. Immunol. Orlando Fla* **158**, 59–66.

Multiple Sclerosis International Federation. ATLAS OF MS, 2013 . Lien URL: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf> - Recherche Google
<https://www.google.com/search?q=Multiple+Sclerosis+International+Federation.+ATLAS+OF+MS%2C+2013+.+Lien+URL%3A+https%3A%2F%2Fwww.msif.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2014%2F09%2FAtlas-of-MS.pdf&oq=Multiple+Sclerosis+International+Federation.+ATLAS+OF+MS%2C+2013+.+Lien+URL%3A+https%3A%2F%2Fwww.msif.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2014%2F09%2FAtlas-of-MS.pdf&aqs=chrome..69i57.3811j0j1&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.

NAILI Baya ,SEBTI Ghania

<https://www.google.com/search?q=La+scl%C3%A9rose+en+plaque+%C3%89tude+%C3%A9pid%C3%A9miologique+dans+la+r%C3%A9gion+de+Constantine.+NAILI+Baya+%2CSEBTI+Ghania+Le+%3A+05-+10+%E2%80%93+2019&sxsrf=APwXEdepymsNRQQI->

Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., Robertson, N., La Rocca, N., Uitdehaag, B., Van Der Mei, I., Wallin, M., Helme, A., Angood Napier, C., Rijke, N. & Baneke, P. (2020). *Mult. Scler. J.* **26**, 1816–1821.

Ziemssen, T. & Schrempf, W. (2007). *Int. Rev. Neurobiol.* **79**, 537–570.