

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR



ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

ETUDE IMMUNO-CLINIQUE DES PATIENTS
ATTEINTS DE LA SCLEROSE EN PLAQUE

Mémoire de fin d'étude

Pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie

Session : 2023

Réalisé par :

-ELLHADRA SOUMIA.

-DJELLAL MOUNA.

-BOUACHERIA SELSABILA.

Devant les jurys :

Encadreur : Pr BOUDJELLA Mohammed Lotfi : professeur en immunologie.

Co-encadreur: Pr BEN AZZIZ Ouarda: professeur en pharmacie galénique.

Président : Dr CHERGHELAINÉ Khaled. : Maitre assistant en immunologie.

Examinatrice : Dr REZGUI Imene : assistante en immunologie.

REMERCIEMENT

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

Nous tenons à saisir cette occasion à adresser nos profonds remerciements à :

Notre encadreur Pr BOUDJELLA qui nous a encadré avec patience durant la réalisation de ce travail.

Nous remercierons les membres de jury

Dr CHERGHELAINÉ qui nous a fait l'honneur de présider ce jury et pour sa gentillesse et ses conseils.

Pr BEN AZZIZ et Dr REZGUI Imene qui nous ont fait l'honneur d'évaluer ce travail et d'accepter de faire partie de notre jury.

Nous sommes redevables aux membres de notre famille surtout nos chers parents ABD ELHAFID DJELLAL et AICHA ZARWAL.

SAILAA KHADIDJA et SLIMANE ELHADRA.

SAID BOUACHERIA et FATMAZOHRA MEZIANE.

Pour leur soutien moral et leur confiance indéfectible.

Nous adressons nos remerciements à nos amis RANIA, MERIEM, HADJER, AICHA, SIHAM, et à celles et ceux qui nous sont chers.

Nous remercions toutes les personnes qui nous ont aidés pendant l'élaboration de ce travail.

SOMMAIRE :

REMERCIEMENT

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION	1
I.PARTIE THEORIQUE	2
I.1.DEFINITION	3
I.2.HISTORIQUE	3
I.3. EPIDEMIOLOGIE	4
I.4.RAPPEL SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL	5
I.4.1.MODELE EXPERIMENTALE DE SEP : ENCEPHALOMYLITE AUTO- IMMUNEEXPERIMENTALE (EAE)	7
I.5.PHYSIOPATHOLOGIE	8
I.5.1.LES FACTEURS FAVORISANTS	8
I.5.2.PRIVILEGE IMMUN	12
I.5.3.EFFECTEURS DE LA SEP	13
I.6. CRITERE CLINIQUE	19
I.6.1.SYMPATOMATOLOGIE	19
I.7.EVOLUTION	24
I.7.1. LES FORMES CLINIQUES	24
I.7.2.L'ECHELLE EXPANDED DISABIHTY STATUS SCALE (EDSS)	27
I.8. DIAGNOSTIC	28
I.9.LE TRAITEMENT	33
I.9.1.Les traitements de fond	34
I.9.2.Traitement des poussées	37
I.9.3. Les traitements symptomatiques	38
I.9.4. Strategies thérapeutiques	40
II. OBJECTIF	42
III. PARTIE PRATIQUE.	44
V. PATIENTS ET MÉTHODES.	44
V. I. PATIENTS	44
V. II. MÉTHODES	44
VII. DISCUSSION	99
VIII. CONCLUSION	103
IX. PERSPECTIVE	103
RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE.	104
ANNEXES	111
RÉSUMÉ	123

LISTE DES ABREVIATIONS

AA : acide aminé.

AC : anticorps.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

BHE : la barrière hémato-encéphalique.

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité.

DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorders.

EAE : Encéphalomyélite allergique expérimentale.

EBV : Virus d'Epstein-Barr.

EDSS: Expanded disability status scale.

FDA: Food and Drug Administration.

GM CSF: Granulocyte macrophage colony stimulating factor.

HERVs : rétrovirus endogènes.

HHV-6 : Human Herpès virus.

HLA: Human leucocyte – antigen.

HSP: Heat shock protein.

HSV: Herpes simplex virus.

IFN: Interferon.

IgG : Immunoglobuline G.

IMC : indice de masse corporelle.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

LB : Lymphocyte B.

LCR : Liquide céphalo- rachidien.

LT : Lymphocyte T.

MBP : la protéine basique de la myéline.

MMP : Métallo protéinase matricielle.

MOG : glycoprotéine de la myéline et de l'oligodendrocyte.

MS : multiple sclerosis.

PLP : la protéine protéolipidique.

SCI : le syndrome cliniquement isolé.

SEP : la sclérose en plaques.

SEP-PP : la forme progressive primaire.

SEP-RR : La forme récurrente rémittente.

SEP-SP : La forme secondairement progressive.

SNC : le système nerveux central.

SRI : le syndrome radiologiquement isolé.

VZV : Virus Varicello-Zonateux

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : les mécanismes sous jacents.	18
Figure 2: Diagramme de Reiber utilisant l'index IgG, défini par le rapport du QIgG/Qalb et permettant de déterminer le type d'anomalie.	30
Figure 3: Profils de LCR et sérums en isoélectrofocalisation.	32
Figure 3 : automate SPA plus.	45
Figure 4 : principe de la turbidimétrie.	45
Figure 5 : diagramme de Reiber.	47
Figure 6 : Répartition des patients selon le sexe.	50
Figure 7 : l'âge moyen de début des symptômes.	51
Figure 8 : Répartition des patients selon le résultat de l'index IgG.	52
Figure 9 : Répartition des patients selon le résultat de l'IEF.	53
Figure 10 : exemple d'un résultat d'IEF négatif.	54
Figure 11 : Exemple d'un résultat d'IEF (profil en miroir).	54
Figure 12 Exemple d'un résultat d'IEF avec des bandes supplémentaires dans LCR.	55
Figure 13 : Exemple d'un résultat d'IEF positif.	55
Figure 14 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 01.	57
Figure 15 : Résultat de l'IEF de patient 01.	57
Figure 16 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 02.	59
Figure 17 : Résultat de l'IEF de patient 02.	59
Figure 18 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 03.	61
Figure 19 : Résultat de l'IEF de patient 03 en position 1, 2, 3.	61
Figure 20 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 04.	63
Figure 21 : Résultat de l'IEF de patient 04.	63
Figure 22 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 05.	65
Figure 23 : Résultat de l'IEF de patient 05.	65
Figure 24 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 06.	66
Figure 25 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 06.	67
Figure 26 : Résultat de l'IEF de patient 06.	67
Figure 27 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 07.	68
Figure 28 : Résultat de l'IEF de patient 07.	69
Figure 29 : Résultat de l'IEF de patient 08.	71
Figure 30 : Résultat de l'IEF de patient 09.	73
Figure 31 : Résultat de l'IEF de patient 10.	75
Figure 32 : Résultats des analyses supplémentaires de patient 10.	75
Figure 33 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 11.	76
Figure 34 : Résultat de l'IEF de patient 11.	77
Figure 35 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 12.	78
Figure 36 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 12.	79
Figure 37 : Résultat de l'IEF de patient 12.	79
Figure 38 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 13.	80
Figure 39 : Résultat de l'IEF de patient 13.	81
Figure 40 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 14.	82
Figure 41 : Résultat de l'IEF de patient 14.	83

Figure 42 : Résultat de l'IEF de patient 15.	84
Figure 43 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 16.	86
Figure 44 : Résultat de l'IEF de patient 16.	86
Figure 45 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 17.	88
Figure 46 : Résultat de l'IEF de patient 17.	88
Figure 47 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 18.	90
Figure 48 : Résultat de l'IEF de patient 18.	90
Figure 49 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 19.	92
Figure 50 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 19.	92
Figure 51 : Résultat de l'IEF de patient 19.	93
Figure 52 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 20.	94
Figure 53 : Résultat de l'IEF de patient 20.	95
Figure 54 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 21.	96
Figure 55 : Résultat de l'IEF de patient 21.	96
Figure 56 : Résultat de l'IEF de patient 22.	98
Figure 58: la prévalence de sclérose en plaque dans le monde.	111
Figure 59 : la structure d'une cellule nerveuse.	111
Figure 60 : Schéma global des acteurs de la réponse immunitaire.	113
Figure 61 : Différenciation des LT CD4+ naïfs en fonction des cytokines.	113
Figure 62: Différentes formes d'évolution de la sclérose en plaques.	114
Figure 63 : L'imagerie cérébrale dans la sclérose en plaque.	115
Figure 64 : les traitements de la SEP en fonction de leur rapport risque /efficacité.	116
Figure 65 : stratégie thérapeutique.	116

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1: les médicaments immunomodulateurs.....	36
Tableau 2 : les différents traitements symptomatiques.....	39
Tableau 3 : Répartition des patients selon le motif de la demande d'IEF.....	51
Tableau 4 : Répartition des patients selon le résultat de diagramme de Reiber.....	52
Tableau 5 : Répartition des patients selon le résultat de l'IEF.....	53
Tableau 6 : Les résultats de dosage de patient 01.....	56
Tableau 7 : Les résultats de calcul de patient 01.....	56
Tableau 8 : Les résultats de dosage de patient 03.....	60
Tableau 9 : Les résultats de calcul de patient 03.....	60
Tableau 10 : Les résultats de dosage de patient 04.....	62
Tableau 11 : Les résultats de calcul de patient 04.....	62
Tableau 12 : Les résultats de dosage de patient 05.....	64
Tableau 13 : Les résultats de calcul de patient 05.....	64
Tableau 14 : Les résultats de dosage de patient 06.....	66
Tableau 15 : Les résultats de calcul de patient 06.....	67
Tableau 16 : Les résultats de dosage de patient 07.....	68
Tableau 17 : Les résultats de calcul de patient 07.....	69
Tableau 18 : Les résultats de dosage de patient 08.....	70
Tableau 19 : Les résultats de calcul de patient 08.....	70
Tableau 20 : Résultats des analyses supplémentaires de patient 08.....	71
Tableau 21 : Les résultats de dosage de patient 09.....	72
Tableau 22 : Les résultats de calcul de patient 09.....	72
Tableau 23 : Les résultats de dosage de patient 10.....	74
Tableau 24 : Les résultats de calcul de patient 10.....	74
Tableau 25 : Les résultats de dosage de patient 11.....	76
Tableau 26 : Les résultats de calcul de patient 11.....	77
Tableau 27 : Les résultats de dosage de patient 12.....	78
Tableau 28 : Les résultats de calcul de patient 12.....	78
Tableau 29 : Les résultats de dosage de patient 13.....	80
Tableau 30 : Les résultats de calcul de patient 13.....	80
Tableau 31 : Les résultats de dosage de patient 14.....	82
Tableau 32 : Les résultats de calcul de patient 14.....	82
Tableau 33 : Les résultats de dosage de patient 15.....	84
Tableau 34 : Les résultats de calcul de patient 15.....	84
Tableau 35 : Les résultats de dosage de patient 16.....	85
Tableau 36 : Les résultats de calcul de patient 16.....	85
Tableau 37 : Les résultats de dosage de patient 17.....	87
Tableau 38 : Les résultats de calcul de patient 17.....	87
Tableau 39 : Les résultats de dosage de patient 18.....	89
Tableau 40 : Les résultats de calcul de patient 18.....	89
Tableau 41 : Les résultats de dosage de patient 19.....	91
Tableau 42 : Les résultats de calcul de patient 19.....	91
Tableau 43 : Les résultats de dosage de patient 20.....	93

Tableau 44 : Les résultats de calcule de patient 20.....	94
Tableau 45 : Les résultats de dosage de patient 21.....	95
Tableau 46 : Les résultats de calcule de patient 21.....	96
Tableau 47 : Les résultats de dosage de patient 22.....	97
Tableau 48 : Les résultats de calcule de patient 22.....	98
Tableau 49 : résultat de calcule de l'index IgG dans les déférents études.....	99
Tableau 50 : résultat de l'IEF dans les déférentes études.....	100
Tableau 51 : Classification de Luccinetti.....	113
Tableau 52: Evaluation du handicap suivant l'échelle EDSS d'après Kurtzke.....	114
Tableau 53 : Les critères de Mc Donald révisés en 2017 pour la forme RR de La SEP.....	115

INTRODUCTION :

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central, liée à un processus immunitaire, et qui sera à l'origine d'une démyélinisation avec une dégénérescence axonale du cerveau et la moelle épinière (1) .

La SEP représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune. (2) Décrite initialement par Jean Martin Charcot en 1868, la SEP affecte environ 2,8 millions d'individus dans le monde (3) avec une sex-ratio indiquant une prédominance féminine (environ 3F/H) (4), et une fréquence variable d'un pays à l'autre.

Actuellement, elle est considérée comme une maladie auto-immune favorisée par des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. (2)

Le diagnostic de la SEP, repose sur un faisceau d'arguments cliniques et para-cliniques, cliniquement une dissémination temporo-spatiale d'une diversité des signes cliniques (troubles visuels, troubles moteurs, troubles de l'humeur, de sensibilité...), et à l'imagerie par résonance magnétique mets en évidence des lésions de démyélinisations de la substance blanche formée dans différentes zones de SNC et à l'analyse du liquide céphalo-rachidien avec la recherche des bandes oligoclonales.

La SEP est caractérisé par la survenue deux événements, la poussée et la progression du handicap. (5)

Le traitement de la SEP se limite au traitement des poussées et à un traitement de fond, afin de limiter le risque de survenu des poussée et de ralentir ainsi la progression de la maladie. (6)

L'objectif de ce travail est de déterminer l'intérêt de l'IEF dans le diagnostic immunologique de la SEP.

I.PARTIE THEORIQUE

I.1.DEFINITION :

La SEP ou MS (multiple sclerosis) est une maladie inflammatoire chronique affectant le SNC, diagnostiquée le plus souvent chez l'adulte jeune. C'est une maladie auto-immune au cours de laquelle la gaine de myéline qui entoure et protège les axones est progressivement détruite. A cause de cette altération, des lésions dispersées au sein de la substance blanche apparaissent et forment des plaques de démyélinisation, ce qui aboutit à une dégénérescence axonale. (5)

I.2.HISTORIQUE :

Les documents les plus anciens relatant des troubles cliniques pouvant correspondre à la SEP remontent à la fin du XIVème siècle, ces documents ont permis d'identifier les premières descriptions d'une personne possiblement atteinte de SEP, nommément sainte Ludvine de Schiedam (7) issue d'une ancienne famille noble 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. En se basant sur son journal où il consacre des passages à l'historique de ses symptômes ; on suggère aujourd'hui qu'il avait été touché par la SEP. (8) Ce n'est qu'à partir du XIX siècle qu'on a pu progressivement distinguer les caractéristiques de cette maladie. Il convient de citer les premières représentations des lésions anatomiques de la moelle sous forme de tache en îles par Jean Cruveilhier en 1838 et la mise en évidence en 1863 d'une inflammation de la substance blanche qui serait responsable de la démyélinisation par Eduard Rindfleisch. Le terme sclérose en plaques est utilisé pour la première fois en 1866 par Alfred Vulpian. Deux ans après Jean-Martin Charcot définit la SEP en faisant une synthèse des travaux et connaissances accumulées au cours des décennies précédentes. (7)

Jean-Martin Charcot, neurologue français, a commencé à étudier attentivement et à enregistrer les manifestations cliniques 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. Ce processus est appelé le système anatomo-clinique. Il a permis de définir les faisceaux et les noyaux responsables des signes neurologiques normaux et anormaux (9) . Dans sa description des symptômes cliniques ; il s'est beaucoup inspiré d'une de ses servantes qui présentait trois signes particulier : une élocution mal articulée

(dysarthrie), des mouvements saccadés des yeux (nystagmus) et un tremblement des bras lorsqu'elle voulait prendre un objet (tremblement intentionnel). Il avait posé le diagnostic de syphilis de la moelle épinière, mais à l'autopsie il fit la découverte de petites taches typique de la SEP ; ce fut sa première corrélation anatomo-clinique. (10)

Au début de XXème siècle ; on considérait que la SEP était presque certainement infectieuse, faisant suite à des maladies infectieuses telle que la typhoïde, la rougeole. (10) A partir de 1966, l'immunologie se développe et parallèlement l'encéphalite allergique expérimentale (EAE) connue en 1935 devient le modèle animal permettant d'étudier les mécanismes responsables de démyélinisation et 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 (7) (10) .La fin du 20ème siècle est marquée par l'amélioration des essais thérapeutiques et par l'essor de nouveaux outils diagnostiques tels que les potentiels évoqués, l'examen du liquide céphalo-rachidien par la recherche quantitatives d' (IgG) et qualitative des bandes oligoclonales , et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). (7)

I.3. EPIDEMIOLOGIE :

Selon Kurtzke, la prévalence de la SEP décroît dans chaque hémisphère lorsqu'on s'approche de l'équateur. (11). Il identifie trois zones:

- Une zone de forte prévalence ou à haut risque (plus 30/100.000) comportant le nord de l'Europe, des Etats-Unis et du Canada et sud de l'Australie et de la Nouvelle-Zélande.
- Une zone de moyenne prévalence (5-25/100.000) comportant le sud de l'Europe et le pourtour méditerranéen ainsi que le sud des Etats-Unis et le nord de l'Australie.
- Une zone de faible prévalence (inférieure à 5/100.000) plus au sud (Asie, Amérique du sud, Afrique).

Cette distribution géographique de la SEP dans le monde est entrain de changer .La prévalence a augmenté dans beaucoup de pays, notamment dans les pays situés dans les zones à faible risque. (12)

La SEP est une maladie de l'adulte jeune touchant plus de 2,8 million de personnes dans le monde (3) préférentiellement les femmes avec sex-ratio de 1 homme pour 3 femmes. (4)

Cette maladie débute entre 25 et 35 ans dans 70 % des cas avec la présence des cas pédiatriques (avant 18 ans) et des cas débutant après 50 ans. (13)

L'épidémiologie de la SEP a connu des changements significatifs au cours des dernières décennies dans le monde, mais encore dans l'Afrique du Nord. En effet, cette région est passée d'une zone de faible prévalence à une zone de moyenne, voire haute prévalence en une quarantaine d'années. (14).

En Algérie, dans une étude épidémiologique, la prévalence était de 10 pour 100 000 habitants. (14). A Tlemcen dans l'ouest algérien, la prévalence est estimée à 41,5 pour 100 000 habitants, avec un sex-ratio à 3,05 et la forme RR était la plus fréquente, elle est observée chez 72,7% des cas, la forme SP< est présentée chez 20,9% et la forme PP chez 69,3%. (15).

En Tunisie, les premiers rapports concernant la prévalence de la SEP ont indiqué des taux bas de l'ordre 3,34 pour 100 000 habitants. A Kelibia, une ville du Nord Est, la prévalence a été évaluée à 9 pour 100 000 mais selon l'étude d'Ammar et al, la prévalence corrigée était estimée à 20,1 pour 100 000. (14).

Le Maroc appartient à une zone de moyenne prévalence avec une fréquence de l'ordre de 20 pour 100 000. En Libye la prévalence de l'ordre de 5,9 pour 100 000. (14)

I.4.RAPPEL SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL :

Le SNC est constitué, par l'encéphale qui forme le cerveau, tronc cérébral et cervelet situés dans la boîte crânienne, prolongé par la moelle épinière située dans le canal rachidien (16), (6).

SNC est le centre d'intégration qui est spécialisé dans la régulation et le contrôle des fonctions essentielles de l'organisme (motrice, sensibilité,...) ainsi que les fonctions intellectuelles, la conduction, la transmission et le traitement des informations (16), (6). Le tissu nerveux est constitué de :

1. Les neurones :

Sont les cellules fonctionnelles du système nerveux. Ils ont une fonction spécifique : la conduction de l'influx nerveux. Le neurone se compose de trois parties principales :

-Le corps cellulaire : ou soma contenant le noyau.

-L'axone: prolongement unique dont la longueur peut atteindre 1 mètre pour seulement 1 à 15 micromètre de diamètre il est entouré par des cellules de Schwann séparées par les nœuds de Ranvier, à fonction efférente qui se termine en plusieurs collatérales à l'extrémité desquelles se trouvent les boutons synaptiques où les neurones s'articulent entre eux.

-Les dendrites: prolongements courts du soma, conduisent l'influx nerveux vers le corps cellulaire (16), (6) .

2. Les cellules gliales :

Les cellules gliales constituent le tissu de soutien du SNC. Elles assurent le lien avec les vaisseaux sanguins, apportent les nutriments essentiels au fonctionnement métabolique du système nerveux, éliminent les cellules mortes et combattent les pathogènes. Ces cellules sont capables de se reproduire tout au long de leur vie. On distingue en général 4 principaux types de cellules gliales:

- Les astrocytes: ce sont les cellules les plus nombreuses, cellules de soutien et de communication, ils contribuent à la nutrition des neurones.
- Les cellules épendymocytes: ce sont des cellules épithéliales .Elles jouent un rôle important dans les échanges entre le liquide céphalo-rachidien et les parenchymes cérébraux.
- Les microglies: sont les macrophages du SNC qui ont un rôle de phagocytose vis à vis des éléments étrangers et des cellules mortes.
- Les oligodendrocytes: leur rôle principal est la synthèse de la gaine de myéline.

(16) (6)

La gaine de myéline: c'est une enveloppe qui recouvre les neurones du système nerveux. Cette enveloppe protectrice assure la conduite normale des messages nerveux. La gaine de myéline isolante qui entoure l'axone séparés par de très courts espaces dépourvus de myéline, les nœuds de Ranvier. Elle permet une conduction rapide des potentiels d'action de type saltatoire d'un nœud de Ranvier à un autre.

La myéline contient 70% de lipides (cholestérol, phospholipides et glycolipides) et 30% de protéines. Les principales protéines spécifiques sont la PLP, MBP, la MAG et la MOG (16) (6).

La barrière hémato-encéphalique (BHE) : c'est un filtre quasiment fermé sélectif qui sépare le sang et le tissu nerveux. Elle est formée par prolongement des astocytes et par les cellules endothéliales des capillaires cérébraux liées par des jonctions serrées.

Elle maintient une composition chimiques étroitement contrôlée et régule les échanges entre le sang et le cerveau par:

- Un passage sélectif de certaines substances: l'eau, l'oxygène, le dioxyde de carbone, le glucose ou quelques acides aminés.
- Empêche le plasma, les cellules sanguines, les agents pathogènes de pénétrer dans le cerveau, ainsi qu'à de nombreuses molécules pouvant être potentiellement toxiques pour les neurones.

La BHE devient anormale perméable dans certaines circonstances pathologiques dont la SEP. (17)

I.4.1.MODELE EXPERIMENTALE DE SEP : ENCEPHALOMYLITE AUTO-IMMUNE EXPERIMENTALE (EAE) :

L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), modèle d'étude des mécanismes de recrutement des effecteurs immunitaires dans le SNC, est utilisée pour étudier la physiopathologie de la maladie et les approches thérapeutiques pour le traitement de SEP. Celle-ci consiste à injecter à un animal, souvent chez un rongeur, soit :

Par des épitopes de myéline combinent ou non à un adjuvant activateur de l'immunité innée (EAE active) c'est ta dire immunisation contre la myéline ou contre des antigènes de la myéline tels que la protéine basique de la myéline (MBP) ; la protéine protéolipidique (PLP), et la glycoprotéine de la myéline et de l'oligodendrocyte (MOG), ou plus habituellement contre des peptides de ces antigènes en émulsion dans adjuvant complet de fraude. Cette immunisation suscite une réponse lymphocytaire T CD4 auto réactive traversent la BHE et ils sont stimulés /réactivés par les cellules présentatrices d'antigènes présentes dans l'espace péri vasculaire, Ils pénètrent alors le tissu nerveux ou leur production de cytokines et de chémokines pro-inflammatoires permet le recrutement et l'activation des cellules microgiales et macrophagiques et le développement de lésions inflammatoires démyélinisantes. Des auto anticorps dirigés contre des antigènes de surface (comme la MOG) peuvent également

contribuer à la démyélinisation par activation du système du complément et par l'induction d'une cytotoxicité dépendante des anticorps. (18)

Aussi la maladie expérimentale peut être induite par transférer des LT pré-actives spécifiquement contre ces peptides provenant d'animaux immunisés (EAE passive).

Dans ce modèle expérimental, l'injection provoque des lésions neurologiques et des symptômes très proches de ceux observés chez les patients atteints de SEP: infiltration de cellules immunitaires, démyélinisation, paralysies des membres postérieurs. Cette technique a permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes de maladies auto-immunes notamment la SEP, et en particulier pour déterminer comment les cellules immunitaires pouvaient interagir avec le système nerveux et pour comprendre le rôle des différents acteurs cellulaires. (19)

I.5.PHYSIOPATHOLOGIE:

I.5.1.LES FACTEURS FAVORISANTS:

La SEP est une maladie multifactorielle, elle résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques de susceptibilité et environnementaux.

1) Les facteurs génétiques :

La SEP n'est pas une maladie héréditaire puisqu'elle est non transmissible génétiquement. C'est une affection dont l'origine est multifactorielle et une prédisposition génétique peut aussi être présente qui n'est pas suffisante à elle seule pour que la maladie apparaisse, mais qu'elle constitue un terrain favorable à son développement. (20)

La part de la génétique dans le risque de développement de la SEP été mise en évidence grâce à un certain nombre d'études épidémiologiques, qui ont permis de déterminer que 15 à 20% des patients atteints avaient également une personne de leur famille atteinte. Plus le partage de matériel génétique est important avec le membre de la famille atteint, plus le risque de développer la SEP augmente. (21)

Les études d'agrégation familial montre que c'est une maladie « multi génique » ou plusieurs gènes différents sont incrimines et son déclenchement n'est pas corrélé à l'expression d'un seul gène et qu'une mutation unique n'est pas suffisante (22).

Les allèles de HLADR15 (plus particulièrement HLADRB1*1501) qui se situe dans La région CMH de classe II (23) augmentent le risque relatif de SEP de 2 à 4 fois. Cette

susceptibilité est liée au fait que cet allèle HLA est capable de lier un auto-antigène de la myéline avec une affinité suffisante pour développer une réponse des cellules T auto-immunes. HLADRB1*15 a été associé de manière significative avec un phénotype féminin et un début précoce dans plusieurs études, et ce, dans toutes les formes cliniques (SEP-RR, SEP-SP ou SEP-PP). (24) Par contre, l'haplo type HLADRB1*04 pourrait présenter un effet protecteur vis-à-vis de l'inflammation et diminuer le risque de poussée.

D'autres gènes sont faiblement impliqués dans le développement de la maladie tels que les allèles IL2RA et IL7RA (25).

2) Les facteurs environnementaux :

Le caractère environnemental est bien démontré par les études de migration : les personnes émigrant avant l'âge de 15 ans acquièrent le risque du pays où ils émigrent alors que les personnes émigrant après l'âge de 15 ans conservent le risque de leur pays d'origine. En effet la migration avant l'âge de 15 ans d'un pays de faible prévalence vers un pays de forte prévalence est associée à un risque de développer une SEP à une prévalence identique du pays d'accueil (26).

3) Facteur climatique :

Des études qui portaient sur la répartition de la SEP dans le monde ont montré que cette répartition n'était pas uniforme. Le nombre de personnes atteintes augmente au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur.

Ainsi des chercheurs de l'Université de Genève étudient l'influence de température sur l'évolution de la SEP. En exposant des modèles SEP murins à deux environnements distincts (-10 °C et température ambiante), après quelques jours ils ont observé une diminution des lésions démyélinisées dans le SNC et une nette amélioration de la sévérité clinique de la maladie. On admet que les ressources énergétiques allouées au système immunitaire seraient réaffectées au maintien de la température corporelle ainsi le froid module l'activité des monocytes inflammatoires en diminuant leur capacité à présenter des antigènes, ce qui a rendu les LT moins actifs.

Les scientifiques souhaitent approfondir leurs recherches afin de mieux comprendre comment leur découverte pourrait être développée dans des applications cliniques. (27)

4) Vitamine D :

La prévalence de la SEP est plus forte dans les régions de pauvre ensoleillement.

La vitamine D inhibe, *in vitro*, la production de cytokine pro-inflammatoire et facilite le développement des T régulateurs. Les macrophages et les cellules T et B ont des récepteurs à la vitamine D dont l'activation va influencer la réponse immunitaire (28).

Les chercheurs dans leurs études constatées que les taux sérique en vitamine D était plus faible chez les patients SEP, et cela associées a un risque de poussées plus élevé et a une progression clinique du handicap plus importante. Ainsi un taux sanguin élever en vitamine D était associe a une réduction du risque de poussées (29).

5) Les facteurs infectieux :

De nombreux agents infectieux ont été suspectés dans la physiopathologie de la SEP dont les virus d'Epstein-Barr (EBV), Herpès 6 (HHV-6), du Virus Varicello-Zonateux (VZV) et de rétrovirus endogènes (HERVs). Des lésions cérébrales proches de celles observées dans la SEP ayant été mises en évidence chez des animaux de laboratoire porteurs d'infections virales. Ainsi les taux d'anticorps antiviraux chez les patients atteint de SEP sont souvent plus élevés que chez les personnes sains. Ces infections, en sollicitant fortement les systèmes de défense de l'organisme et en provoquant des réactions inflammatoires, pourraient perturber et désorganiser le système immunitaire et être à l'origine de la survenue d'une première poussée (30).

Des études comparatives structurales par cristallographie des associations peptide-HLA suggèrent que Le virus EBV présente des similitudes avec la protéine basique de la myéline. Cela semble induire une confusion du système immunitaire, qui s'est développé des cellules T pour neutraliser le virus EBV, mais qui par similitude attaquerait la myéline (31).

La théorie du mimétisme moléculaire :

Repose sur le fait que certains des antigènes des agents pathogènes exogènes (viraux ou bactériens) présentent des séquences peptidiques homologues avec des protéines du soi. Ainsi, se déclenche une réponse immunitaire vis-à-vis de l'antigène exogène mais aussi vis-à-vis des protéines du soi qui lui sont similaires (24)

Dans le cas de la SEP, cette théorie repose sur l'existence de réactions croisées entre des antigènes myéliniques MBP et des antigènes divers activant des CD4+. Des réactions croisées sont aussi observées avec HHV6, HSV ou EBV. Ces virus peuvent enclencher un processus auto-immunitaire contre la myéline car leur enveloppe présente des séquences d'acides aminés qui se retrouvent également dans la structure de la MBP (32).

Ainsi, les LT spécifiques de l'antigène de l'agent infectieux et un des peptides de la myéline pourraient être activées en périphérie lors d'une infection, ce qui les rendrait capables de traverser la BHE et d'entraîner une inflammation au sein du SNC (33).

6) Stress :

Le stress, les émotions étaient perçus comme étant responsables du déclenchement de la SEP. Le stress agirait sur la SEP par le biais du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux autonome. Une des hypothèses serait qu'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 (34).

7) Le tabac :

Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la SEP sont multiples et complexes et reste encore mal connu. Cela dépend des composés contenus dans la cigarette, leur dose et de la durée d'exposition.

- La nicotine agirait sur la perméabilité de la BHE en augmentant la concentration plasmatique de monoxyde d'azote, et aurait pour conséquence l'influx de lymphocytes auto-réactifs au niveau du SNC.
- Les composés cyanuriques contenus dans la cigarette, dont l'oxyde nitrique serait toxique pour la myéline.

La fumée de cigarette contient des oxydants, des éléments carcinogènes et mutagènes. Cette fumée provoquerait au niveau pulmonaire des réactions de stress oxydatif et pro inflammatoire, qui réactiveraient les cellules mémoires auto-immunes. (35) .Le risque de développer une SEP est 1,2 à 1,5 fois plus important chez les fumeurs que les non-fumeurs (36). Ce risque est augmenté de 40 % chez les fumeuses et de 80 % chez les fumeurs (37). Ainsi l'évolution vers une forme progressive chez les fumeurs est plus importante et le risque de passage en forme secondairement progressive serait multiplié par 3. (38)

8) Le microbiote :

La composition de la flore intestinale joue un rôle dans l'inflammation et la régulation du système immunitaire. Cela semble établi pour certaines maladies auto-immunes dont la SEP.

Des travaux essentiellement portés sur le modèle expérimental de la SEP, ont montré que la flore microbienne intestinale contribuait de façon significative à une maladie auto-immune. La survenue d'une EAE spontanée est nettement réduite chez des souris transgéniques et élevées en situation stérile ou germe free (GF). (39)

Un traitement antibiotique induisant une altération de la flore intestinale affecte aussi la sévérité de la maladie expérimentale (40).

10) L'obésité:

L'augmentation du tissu adipeux induit l'augmentation d'adipokines, responsable d'une réponse pro-inflammatoire et d'une rupture de la balance Treg/Th17, en faveur d'une surexpression des lymphocytes Th17 avec augmentation des maladies auto-inflammatoires comme la SEP (41).

Un IMC élevé pendant l'enfance et l'adolescence étant associé à un risque de SEP augmenté (42).

9) Alimentation :

Selon les aliments consommés, un effet pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire peut être observé. En effet Une alimentation riche en gras saturés diminue la fluidité des membranes, mène à la production de cholestérol et contribue à la formation de molécules inflammatoires, des facteurs nuisibles dans la SEP (43) .

Selon une étude d'une équipe de l'université de Yale qui observé que chez des patients atteints de SEP, les tissus adipeux manquaient d'acide oléique, ce qui entraînerait une perte de capteurs métaboliques. Ces dernières activent les LT. Sans activation des LT régulatrices, le système immunitaire est défaillant. Il peut alors attaquer les cellules saines du SNC et provoquer divers symptômes liés à la SEP. Cette étude montre qu'un changement de régime alimentaire pourrait contribuer à aider des patients atteints de SEP, et aussi que l'acide oléique pourrait servir de bio marqueur dans de futures recherches (44).

I.5.2.PRIVILEGE IMMUN :

Le privilège immun désigne des sites de l'organisme où la réponse immunitaire est moindre. Ce concept a été fondé en 1948, après les expériences de greffe réalisées par Medawar. Ce dernier avait fait l'observation que certaines régions du corps, comme l'œil, le système

nerveux et les organes reproducteurs, ne rejettent pas les greffes. Le privilège immunitaire pourrait être un mécanisme d'adaptation destiné à protéger certaines structures vitales des phénomènes inflammatoires. (45)

Un organe, ou un tissu, bénéficie d'un privilège immunitaire lorsqu'une greffe de tissu dans cet organe est ignorée, ou lentement rejetée, par le système immunitaire de l'hôte. Medawar et d'autres transplantèrent des tumeurs, des tissus fœtaux mais aussi des biopsies de peau dans le parenchyme cérébral de lapin, ils constatèrent le lent rejet de ces tissus étrangers, en comparaison de greffes similaires réalisées dans l'abdomen de l'animal, rejetées beaucoup plus rapidement. De ces premières expériences, a découlé le concept que le cerveau et le système nerveux central (SNC) en général sont des organes immunologiquement privilégiés où les réponses immunitaires sont lentes ou inexistantes. (45)

Les raisons invoquées pour cette particularité sont multiples, notamment de par la présence de la barrière hémato-encéphalique, l'absence de cellules présentatrices d'antigènes au sein du parenchyme cérébral, mais également l'absence d'un réseau lymphatique.

Cependant, des expériences réalisées par Medawar lui-même montrèrent que, lorsque la greffe de peau au niveau du cerveau était précédée d'une greffe provenant d'un même donneur, dans l'abdomen, alors la greffe intracérébrale était rejetée aussi rapidement qu'une autre greffe. Ceci montrait que lorsqu'elles étaient activées en périphérie, les cellules immunitaires, responsables du rejet, étaient capables de franchir la barrière hémato-encéphalique, d'infiltrer le parenchyme cérébral et d'induire le rejet de la greffe, relativisant ainsi le rôle de la barrière dans la tolérance immunitaire cérébrale (45).

I.5.3.EFFECTEURS DE LA SEP :

I.5.3.1.Rappel sur le système immunitaire :

Le système immunitaire est un système complexe qui assure la défense de l'organisme contre le milieu extérieur par deux processus :

I. Immunité innée :

Représente la première ligne de défense contre les éléments pathogènes. Il s'agit d'une réponse rapide et spontanée ne nécessitant aucun contact préalable avec l'agent pathogène. Elle fait intervenir des effecteurs cellulaires (monocytes, macrophages, polynucléaires,

cellules dendritiques, cellules tueuses naturelles...) qui possèdent des récepteurs des antigènes tels que les (TLR) qui reconnaissent des composants microbiens. Ils activent la réponse immunitaire innée et la réponse inflammatoire. L'immunité innée fait aussi intervenir des effecteurs humoraux tels que des cytokines [Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α), interféron alpha (IFN α), interleukine 1 (IL1), IL12, IL18], et des chimiokines. Cette réponse innée n'entraîne pas de mémoire immunologique mais peut intervenir dans le déclenchement de l'immunité adaptative (46).

II. Immunité adaptative

L'immunité adaptative est résulte du contact du système immunitaire avec les antigènes grâce à la caractéristique d'apprentissage et mémorisation du système immunitaire. La première intrusion d'un antigène entraîne une réponse lente et une réaction difficile du système immunitaire cependant, elle permet de mémoriser l'antigène grâce à ses marqueurs. Si le même antigène pénètre une seconde fois le corps, la réponse sera plus rapide et bien spécifique avec production d'anticorps particuliers pour cet antigène. Les lymphocytes T, les lymphocytes B et les immunoglobulines constituent les principaux acteurs de l'immunité adaptative. L'immunité adaptative est dite immunité à mémoire. La réponse de l'immunité adaptative est lancée après la réponse de l'immunité innée, les deux types d'immunités sont liées et se complètent. (46)

I.5.3.2. Anapathologie:

Les plaques sont des lésions focales de démyélinisation du SNC, Il coexiste ainsi des lésions d'âges et d'évolutions différentes. Elles siègent au sein de toutes les zones myélinisées du SNC (particulièrement dans les aires péri ventriculaires, les nerfs optiques, la substance blanche hémisphérique, la fosse cérébrale postérieure et la moelle cervicale) expliquant la diversité des signes cliniques. Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser avec des plaques de remyélinisation « shadow plaques » décrit par James Walker Dawson. L'examen macroscopique met en évidence des plaques de forme, de couleur et de taille différentes, bien limitées et non systématisées. Ces plaques correspondent à des zones grisâtres ou translucides de quelques millimètres à plusieurs centimètres dans leur grand axe. L'examen microscopique retrouve une atteinte sélective de la myéline associée à des degrés divers d'atteinte axonale (47).

Une classification neuro-pathologique a été proposée récemment par Luchenitti : dans une étude immuno-histopathologique de lésions démyélinisantes actives de SEP à partir de 83 cas (51 biopsies et 32 autopsies), Luchenitti étant identifié 4 patterns pathologiques distincts : (48)

L'hétérogénéité des plaques illustrent bien les différents mécanismes de démyélinisation qui existent en SEP. (48) Sur plan de l'autopsie Les différents types de lésions observées dans le parenchyme cérébral sont :

- A. lésions aiguës / actives: ont un bord souvent flou et sont caractérisées par une perte de la myéline avec une importante infiltration péri vasculaire de cellules mononuclées (lymphocytes T, CD4 ou CD8+, lymphocytes B, quelques plasmocytes). La lésion est très infiltrée de macrophages pleins de débris myéliniques. Au sein de la lésion, les axones apparaissent nus avec une gaine de myéline fine, suggérant une remyélinisation précoce. La perte des oligodendrocytes est variable, dans le centre de la lésion, une préservation des oligodendrocytes est possible.
- B. chroniques inactives: est la plus fréquemment retrouvée, elle est caractérisée par une perte de la myéline, avec un bord bien délimité par rapport au tissu adjacent, la présence diffuse de macrophages, une absence ou une rareté de l'infiltration lymphocytaire péri vasculaire ou intra parenchymateuse. La taille des lésions est variable. Les macrophages infiltrant ne contiennent pas, le plus souvent, des débris myéliniques intra cytoplasmiques.
- C. chroniques actives.

Cette classification n'a pas de rapport avec la clinique et on peut donc observer des lésions aiguës chez des patients ayant une forme progressive, comme on peut observer des lésions chroniques chez des patients ayant une forme rémittente de SEP. (49)

La SEP est une maladie auto-immune chronique du SNC de mécanismes complexes dont l'origine reste encore mystérieuse malgré les progrès importants réalisés dans les domaines de l'immunologie, de la biologie cellulaire et de la génétique les caractéristiques pathologiques de la SEP sont **l'inflammation, la démyélinisation, la remyélinisation, la neurodégénérescence et la formation de cicatrices gliales.** (50)

I.5.3.3.EFFECTEURS DE LA SEP :

La plupart des cellules de la cascade immunitaire peuvent être impliquées dans cette maladie. Il n'en reste pas moins qu'il existe des acteurs majeurs, tels les LT CD4, LT régulateurs, les LB, les LT CD8 ou les macrophages. (24)

Lymphocytes T CD4 et T régulateurs, l'immunité cellulaire :

Le lymphocyte T CD4 est considéré comme la cellule auto réactive, c'est-à-dire la cellule qui attaque le SNC. Les arguments sont multiples, à la fois les données venant de l'étude anatomopathologique des plaques chez des patients atteints de SEP, mais aussi l'analyse du liquide céphalorachidien qui montre que des cellules sont à plus de 90 % de lymphocytes T activés récemment. Enfin, il est possible de transférer l'encéphalomyélite expérimentale d'une souris atteinte, à une souris saine, juste en injectant à la souris saine les lymphocytes T CD4. Ces lymphocytes T CD4 peuvent, en s'activant, s'engager dans différentes voies, notamment la voie TH2 qui serait une voie anti-inflammatoire et donc protectrice contre la sclérose en plaques, mais aussi la voie TH1 ou voie pro-inflammatoire.

Récemment, il a été découvert une nouvelle voie, la voie TH17. La modulation de la différenciation TH1/TH2 est probablement un mécanisme d'action principal des interférons. Les T régulateurs sont connus depuis le début des années 2000, leur rôle serait de maintenir quiescent les cellules auto réactives présentes chez un individu. La découverte des T régulateurs vient d'une maladie mendélienne, ou une mutation dans le gène codant pour FOXP3 qui a la particularité d'inhiber les lymphocytes T régulateurs, conduit à la constitution chez les hommes de maladies auto-immunes multiples. (24) (31)

Les lymphocytes CD8+

Les LT CD8+ sont les meilleurs acteurs que les LT CD4+ pour induire directement des lésions au sein du SNC par leurs effets cytotoxiques. Pour exercer leur effet cytolytique, les LT CD8+ doivent reconnaître les peptides antigéniques associés au CMH de classe I présentés à la surface des CPA. Or, en condition inflammatoire et pathologique, les neurones, astrocytes et oligodendrocytes, expriment le CMH I, ce qui en fait des cibles potentielles pour la lyse par les LT CD8+. Les LT CD8+ s'activent donc par leur le TCR avec le complexe CMH de classe I / peptide porté par la CPA.

Les LT CD8+ produisent également de l'IL-17 retrouvé dans les lésions actives mais pas dans les lésions inactives. Ils jouent donc un rôle important dans la phase aigüe de la maladie.

Chez l'homme, les LT CD8+ sont retrouvés au sein des lésions de SEP en plus grande proportion que les CD4+. (24)(31)

Lymphocytes B et l'immunité humorale:

La SEP est aussi une maladie du lymphocyte B, comme en témoigne de façon la plus éclatante, la présence du profil oligoclonal dans le LCR. Il existe d'autres arguments, notamment anatomopathologiques et la classification du Lucchinetti définit le groupe 2 où la maladie est essentiellement médiée par la présence d'AC et du complément. Le LB et l'immunité humorale sont la cible des traitements ciblant la molécule CD20 (rituximab [Mabthera W] et les molécules humanisées. (24) (31)

Destruction de la myéline:

Plusieurs mécanismes sont décrits : Le premier implique principalement des lymphocytes cytotoxiques CD8 qui attaquent les oligodendrocyte. La seconde implique la libération des facteurs cytotoxiques, notamment des cytokines, au cours du processus inflammatoire. Un rôle controversé revient au TNF il est cytotoxique pour les oligodendrocyte, mais le TNF soit également neuroprotecteur rend difficile la réalisation d'approches thérapeutiques qui bloquent la molécule. La présence d'immunoglobulines et de plasmocytes, et de fractions du complément indique la destruction de la myéline et des oligodendrocyte par les auto-anticorps et l'activation de la cascade du complément. Les réponses d'anticorps sont également indirectement indiquées par la présence d'une synthèse intrathécale d'anticorps, qui est la preuve d'une infiltration lympho-plasmocytaire. (24), (31)

L'atteinte axonale:

Est considérée qu'elle se produit tardivement au cours de l'évolution de la maladie, associée à la perte du soutien trophique assuré par les fibres myéliniques, cependant, des études neuropathologiques ont montré des atteintes axonales dans les lésions aiguës au sein de la substance blanche. L'atteinte axonale aiguë est en rapport avec l'inflammation (reflétée par la présence de cellules T CD8 +et de macrophages). Dans la plupart des cas, les dommages axonaux sont en corrélation avec l'intensité de la démyélinisation, mais certaines études soutiennent une réponse immunitaire directe contre les antigènes axonaux. (24) (31)

Une réparation de la myéline :

Dans certains cas, on observe un phénomène spontané de réparation de la myéline qui, s'il survient à un stade précoce après la formation de la lésion, empêche la mort neuronale et

l'installation d'un handicap. Ce phénomène n'est pas rare, mais il existe une hétérogénéité considérable entre les patients concernant cette capacité intrinsèque à réparer les lésions causées par la SEP. (24), (31)

Des mécanismes sous jacentes:

- Lésion mitochondriale
- Le stress oxydatif
- Accumulation de fer
- Modification de l'homéostasie ionique axonale

Aucun des mécanismes pathogéniques décrits n'a fourni Interprétation cohérente pour l'ensemble des aspects la SEP, et de toutes les altérations pathologiques associées à la conversion de SEP RR en SEP SP. En l'absence d'un mécanisme pathologique défini, les données actuelles suggèrent que de nombreuses voies interconnectées contribuent à la pathogenèse de la SEP. Dans toutes les formes et à tous les stades de la maladie, l'inflammation semble entraîner une démyélinisation et une neurodégénérescence. Les dommages tissulaires peuvent être obtenus par l'activation de l'activité micro gliale et macrophage avec des dommages oxydatifs et mitochondriaux ultérieurs. Aux stades progressifs de la SEP, des dommages oxydatifs sont déjà produits et les dommages tissulaires peuvent être amplifiés par la libération de fer intracellulaire, qui s'accumule avec l'âge dans les oligodendrocyte. Dommages oxydatifs chroniques et démyélinisation chronique peuvent conduire à un déséquilibre ionique dans les axones et les neurones, ce qui pourrait amplifier la neurodégénérescence. Enfin, l'accumulation de lésions tissulaires conduira l'épuisement de la capacité de réserve fonctionnelle du cerveau, ce qui pourrait accélérer la détérioration clinique malgré une lésion tissulaire lente et progressive. (49)

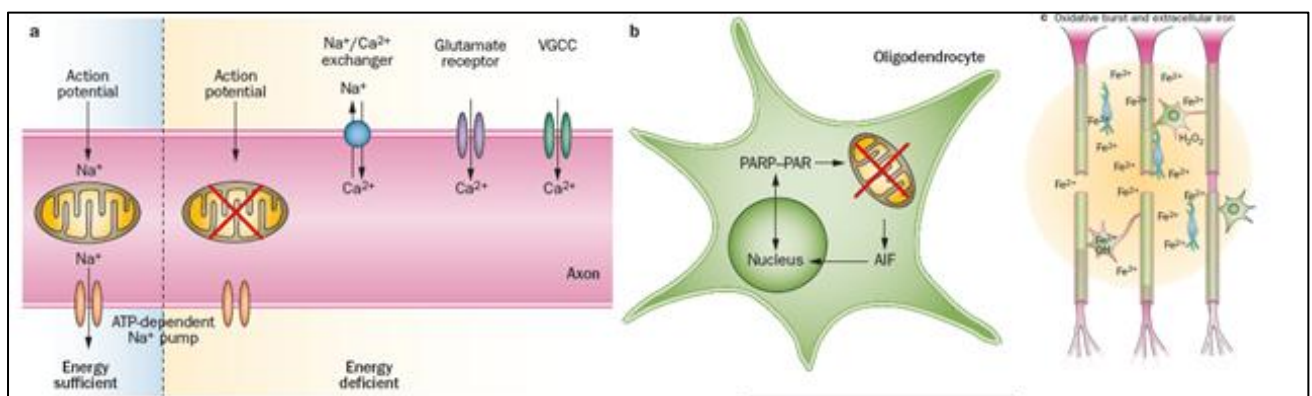


Figure 1 : les mécanismes sous jacents. (49)

I.6. CRITERE CLINIQUE:

I.6.1.SYMPTOMATOLOGIE :

Les symptômes cliniques de la SEP varient d'un individu à un autre et se modifient aussi au cours de la vie chez le même individu, il n'existe pas un schéma commun à l'ensemble des patients puisqu'elles dépendent de la localisation des plaques de démyélinisation et de l'inflammation, ainsi le type et la gravité des symptômes dépend des changements de taille, de nombre, et de localisation de ces lésions.

Les manifestations cliniques initiales sont variées, habituellement mono symptomatiques (2/3 des cas), plus rarement poly symptomatique (1/3 des cas). Les patients peuvent avoir les symptômes suivants : (51)

Durant les premiers symptômes que l'on appelle des "poussées" les patients peuvent avoir plusieurs troubles (moteurs, sensitifs..). Le patient peut donc ressentir ces poussées à intervalles plus ou moins longs en fonction de l'âge, du sexe, et de la rapidité du développement de la maladie. Il s'agit là de la première phase. La phase secondaire apparaît après un délai allant de 5 à 20 ans en fonction du patient. Un handicap permanent peut s'installer et s'aggraver plus ou moins rapidement. Dans la majorité des cas, des difficultés à marcher apparaissent 20 ans après le début de la maladie. Dans d'autres cas, il n'y aura pas de première phase, pas de poussées et les symptômes importants apparaîtront directement.

I.6.1.1.Les troubles visuels :

La névrite optique c'est l'une des premiers symptômes observée chez 20% des patients atteints de SEP (52). Il s'agit d'un trouble inflammatoire démyélinisant aigu du nerf optique, et se manifeste soit par diminution de la vision/cécité d'un œil ou vision floue .Elle est caractérisée par une perte visuelle unilatérale exceptionnellement bilatérale, aiguë ou subaiguë et douloureuse. Les couleurs peuvent sembler délavées et la vision nocturne peut être particulièrement difficile, une sensibilité aux contrastes de lumière ou la présence de trous. La récupération visuelle se fait en quelques semaines et la douleur disparaît en quelques jours (53).

Il existe d'autres Types des troubles visuels qui résultent de lésions du tronc cérébral : (53)

- La diplopie ou "double vision", survient lorsque les muscles qui contrôlent le mouvement oculaire particulier sont affaiblis et non coordonnés. Elle se résout généralement sans traitement médical.
- Le nystagmus : c'est un trouble qui résulte d'une faiblesse musculaire et d'une perte de coordination autour de l'œil. Il s'agit des mouvements non contrôlés d'un côté à l'autre (horizontaux) ou de haut en bas (verticaux) de l'œil. Généralement asymptomatique ou elle peut perturber la vision, les objets peuvent sembler sauter ou se déplacer de manière imprévisible car les deux yeux ne se coordonnent plus bien l'un avec l'autre.

I.6.1.2.Troubles moteurs :

Elle résulte suite à deux types de dysfonctionnement :

- ❖ L'atteinte du système pyramidal (voie cortico-spinale) : très fréquente (80% des cas), ce système permet de transmettre les informations nerveuses du SNC jusqu'à la moelle épinière, son dysfonctionnement entraînant donc un déficit moteur, ce dernier commence par l'apparition d'une fatigue à la marche après quelques minutes, résultant à une douleur ou faiblesse musculaire nécessitant l'arrêt de l'effort. Cette faiblesse peut prédominer sur un des deux membres inférieurs mais son évolution bilatérale peut conduire à une atteinte des quatre membres avec diminution de la capacité de contraction des muscles.

La topographie du syndrome pyramidal est variable et peuvent être sous forme de :

- Paraparésie : c'est une paralysie légère des membres inférieurs, l'atteinte motrice est moindre.
- Monoparésie : c'est une paralysie qui touche un seul membre ou une seule partie de membre.
- Hémiplégie : c'est une paralysie d'une ou plusieurs parties du corps d'un seul côté.
- Paraplégie : c'est une paralysie plus ou moins complète de la moitié inférieure du corps (forme très évoluée de la SEP).

Cette atteinte pyramidale apparaît de façon lente et insidieuse dans les SEP progressives. Dans les SEP-RR, chaque poussée pourra laisser des séquelles motrices qui s'aggraveront après chaque nouvel épisode (24)

La spasticité est un symptôme courant de la SEP, qui se caractérise par des muscles qui deviennent tendus et parfois même rigides. Elle peut être très inconfortable et douloureuse.

❖ L'atteinte cérébelleuse touche 10 % des patients à la phase initiale et jusqu'à 70 % à la phase d'état. Elle associe aux signes suivants :

- des troubles de l'exécution des mouvements : Une incoordination (asynergie, dissymétrie) du tronc et des membres, avec parfois des tremblements.

- des troubles de l'équilibre -

L'atteinte statique peut être responsable d'une ataxie à la marche. (24)

I.6.1.3. Les troubles sensitifs : sont très variés et fréquents dès le début de la maladie : des picotements, fourmillements, engourdissements, sensation de striction, sensation de ruissellement « eau qui coule », plus rarement une douleur cuisante ou prurit.

L'engourdissement est le principal trouble de la sensibilité associé à la SEP, qui se manifeste dans un ou plusieurs membres. Il est divisé en quatre catégories : (54)

Les syndromes douloureux sont fréquents, comme Le syndrome de l'hermite caractéristique mais non spécifique de la SEP, c'est une sensation de décharge électrique parcourant le dos et les jambes lors de la flexion de la colonne cervicale. Déclenchée par la flexion de la nuque ou la névralgie du nerf trijumeau, provoquant des douleurs faciales en décharge. (55)

I.6.1.4. Atteinte du tronc cérébral :

Les symptômes du tronc cérébral représentent environ 20% des patients

- L'atteinte des nerfs oculomoteurs se manifeste par une diplopie, et un nystagmus.
- L'atteinte du trijumeau aboutit ou à une névralgie faciale (névralgie du trijumeau) qui doit faire évoquer le diagnostic de SEP quand elle survient chez un sujet jeune.

- L'atteinte vestibulaire s'exprime par des vertiges (grand vertige rotatoire) ou la sensation de «tourner», des nausées lors des changements de position ou de rotation de la tête et des troubles de l'équilibre (24).

I.6.1.5.La fatigue :

C'est une perte subjective d'énergie physique et/ou mentale qui est perçue par l'individu ou les personnes et qui interfèrent avec ses activités habituelles. (56)

Elle est présente chez 90% des personnes atteintes de SEP. Ce symptôme peut être primaire (découlant du processus inflammatoire) ou secondaire liée aux autres conséquences de la maladie dont les troubles psychologiques, troubles du sommeil, la douleur... (57) . Sa physiopathologie est mal connue : des troubles de la conduction des fibres nerveuses myélinisées, une diminution du métabolisme oxydatif musculaire, des facteurs psychiques, l'influence des troubles du sommeil et une libération de cytokines pro-inflammatoires sont évoqués.

Elle peut entraîner un arrêt de l'activité professionnelle et avoir un retentissement sur les interactions sociales et relationnelles, d'où l'importance de prendre ce symptôme en considération (58)

I.6.1.6.La douleur :

Environ 50 % des personnes atteintes de SEP ressentent de la douleur .La prise en considération de la douleur dans la SEP reste assez récente puisque cette maladie était considérée comme peu ou pas douloureuse. (21)

I.6.1.7.Troubles vésico-sphinctérien s et sexuels :

Le dysfonctionnement de la vessie, qui survient chez au moins 80 % des personnes atteintes de SEP, survient lorsque les lésions de SEP bloquent ou retardent la transmission des signaux nerveux dans les zones du SNC qui contrôlent la vessie et les sphincters urinaires (59) .

L'excitation sexuelle est générée par le SNC grâce à la transmission de messages entre le cerveau, les organes sexuels et d'autres parties du corps, le long des fibres nerveuses de la moelle épinière. La détérioration de ces fibres peut altérer directement la réponse et les sensations sexuelles (60) . Les symptômes courants de la dysfonction sexuelle peuvent

inclure : Sensation diminuée, dysfonction orgasmique, rapport sexuel douloureux, diminution de la lubrification vaginale, dysfonction éjaculatoire. Ainsi selon les différentes études, 26 % à 75 % des hommes présentent une dysérection, ces troubles peuvent s'associer à une baisse de la libido (61)

I.6.1.8.Troubles neuropsychologiques et psychiatriques :

1. Les troubles cognitifs : ils touchent de 40 % à 60 % des personnes atteintes de cette maladie. Elle peut toucher diverses fonctions cognitives qu'on tient pour acquises comme le traitement de l'information, la planification, la résolution de problèmes, la prise de décisions.
2. Troubles émotionnels : le malade atteint de SEP peut être hyperémotif (euphorie), hypersensible (rires ou pleurs spasmodiques) et hyper expressif.

Cet état est fluctuant au court de la maladie, selon que le patient est en phase de poussée ou de rémission. (24)

I.6.1.9.Troubles de l'humeur :

La dépression est plus répandue chez les personnes atteintes de SEP que dans la population en général .elle peut être liée à des changements physiologiques et au processus pathologique lui-même, ainsi elle peut résulte suite aux Effets secondaires de certains médicaments qui peuvent déclencher ou aggraver la dépression chez les personnes sensibles.

Des études ont suggéré que la dépression clinique (la forme la plus grave) qui peut durer plusieurs mois produit des poussées appelées épisodes dépressifs majeurs. Les symptômes comprennent : Tristesse et/ou irritabilité, Perte d'intérêt ou de joie dans les activités quotidiennes, Perte d'appétit ou augmentation de l'appétit, Fatigue. (62)

Concernant l'anxiété, c'est l'effet le plus éprouvant et le moins bien traité de la SEP. Il ne semble pas résulter du processus pathologique physique de la SEP, mais découle plutôt des réalités de la vie avec la SEP. Les personnes atteintes de SEP savent que c'est l'imprévisibilité, et donc la difficulté, à planifier et à se préparer aux effets de la SEP sur votre vie, qui alimente l'anxiété. On estime que les troubles anxieux affectent 43 % des personnes atteintes de SEP et sont également plus fréquents chez les femmes. (63)

I.6.1.10.Troubles de la déglutition :

La mastication et la déglutition nécessitent un certain nombre de muscles de la bouche et de la gorge pour travailler de manière coordonnée. Dans la SEP, les nerfs qui contrôlent ces muscles peuvent être endommagés, entraînant une faiblesse et une incoordination pouvant provoquer des problèmes de déglutition. De plus, un engourdissement de la bouche et de la gorge peut survenir et rendre la mastication et la déglutition difficiles. , la plupart de ces problèmes sont bénins et sont autogérés par les patients. (63)

I.6.1.11.Troubles de la communication :

Les capacités de communication varient en fonction des périodes de poussées, de la fatigue, de l'évolution de la maladie. Les difficultés de parole et aussi les troubles de langage qui peuvent être de plusieurs natures: troubles de la dénomination, troubles de la narration, troubles de la compréhension de phrases, troubles de la lecture, troubles de la fluence verbale ou troubles des fonctions supérieures du langage. (64)

Autre symptômes :

- Les manifestations épileptiques peuvent être associées de manière fortuite mais elles peuvent également être une manifestation de l'atteinte inflammatoire corticale. (55)
- Les symptômes intestinaux : la SEP peut bloquer l'augmentation naturelle de l'activité du côlon après les repas ce qui entraîne une constipation le plus fréquent, concernant 50 % de la population ; ou elle peut entraîner une perte de contrôle des intestins et de la diarrhée (63)

I.7.EVOLUTION :

I.7.1. LES FORMES CLINIQUES :

La SEP se présente sous de nombreuses formes qui varient en fonction de l'interaction entre deux événements cliniques fondamentaux qui sont d'une part la poussée et d'autre part la progression du handicap dans le temps.

Définition de la poussée : C'est l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants s'installant en quelques heures à quelques jours, sa durée est supérieure à 24 heures, en absence de fièvre ou de problèmes infectieux associés. Les signes disparaissent en quelques jours à quelques semaines.

La disparition des signes cliniques peut être totale ou partielle accompagnée de séquelles sans retour à l'état neurologique normal (65)

Définition de progression : C'est l'aggravation continue sur une période d'au moins 6 mois, de symptômes neurologiques. (50)

Selon la classification de Lublin et Reingold en 1996 On distingue essentiellement trois formes cliniques principales :

La forme récurrente rémittente (SEP-RR) :

C'est la forme la plus fréquente et courante, qui se retrouve dans 85% des cas. L'âge moyen de début est de 30 ans. Elle se caractérise par des épisodes de dysfonction neurologique ou des poussées qui peuvent durer de quelques jours à un mois durant lesquels les patients présentent des symptômes nombreux et intenses souvent associés à une fatigue extrême et inhabituelle évocatrice du diagnostic, suivie des périodes de rémission plus ou moins complètes dans les périodes entre deux poussées il n'y a pas de progression de la maladie. (66) (67)

Les symptômes les plus fréquents de la SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) incluent des périodes épisodiques de fatigue, engourdissement, troubles de la vision, spasticité ou raideur, et des problèmes intestinaux ou de vessie.

La forme secondairement progressive (SEP-SP) :

Au début dans 85 % des cas la maladie commence par une forme évolutive RR, cette phase se caractérise par des poussées. Entre 5 à 20 ans après le début des symptômes la pathologie peut ensuite prendre une forme évolutive secondairement progressive (SP), c'est-à-dire une évolution marquée par une aggravation assez régulière des troubles, sans poussée. Cela expliquée par une inflammation cérébrale diffuse et chronique s'installe malgré une barrière sang-cerveau intacte, aboutissant à une dégénération neuronale progressive. Le passage de la forme RR à la forme SP reste à un moment mal défini et ce diagnostic est difficile à poser, Il est donc très souvent fait rétrospectivement puisque le diagnostic de SEP est déjà connu. Il n'est donc pas nécessaire d'attendre un an d'aggravation pour établir un diagnostic de transition vers une forme SP. Les modalités du traitement de fond sont différentes en forme RR et en forme SP, ce qui nécessite de prendre des précautions avant d'affirmer ce changement de forme évolutive. Des études suggèrent qu'un diagnostic à un

stade plus précoce et les traitements immuno modulateurs/supprimeurs de la maladie retardent la survenue de cette seconde phase progressive. (68) (67)

La forme progressive primaire (SEP- PP) :

Affecte environ 15 % des patients (69). Cette forme est plus grave, et débute un peu plus tardivement vers 40 ans. La progression de la maladie se fait d'emblée sur un mode chronique, lent, continu, irréversible, se caractérise par aggravation des symptômes sur plus d'un an sans aucune amélioration et sans poussée ni rémission.

Les symptômes cliniques évocateurs sont : une paralysie plus ou moins complète des deux membres inférieurs (para parésie spastique), des troubles de l'équilibre et de la coordination (ataxie cérébelleuse). Les autres atteintes (visuelle, tronc cérébral, cognitive) sont plus rarement des symptômes initiaux des formes progressives, l'atteinte corticale (diminution du volume du cortex cérébral) et l'atrophie médullaire (diminution du volume de la moelle) sont plus souvent retrouvés dans les formes progressives, comparativement aux formes rémittentes. (70)

Cette classification a été révisée en 2013 (71) .Les points principaux ayant évolués sont : la caractérisation de deux nouveaux phénotypes : le syndrome cliniquement isolé (SCI) et le syndrome radiologiquement isolé (SRI).

Le syndrome cliniquement isolé (SCI) :

Pour poser un diagnostic de SEP, deux poussées sont nécessaires, Après le premier épisode, on ne peut pas dire qu'il s'agit de la SEP, alors on appelle cette premier épisode de démyélinisation d'origine inflammatoire touchant le SNC un syndrome clinique isolé (SCI) qui peut évoluer en SEP. (72)

Pour diagnostiquer une SCI, les symptômes chez un sujet atteint doivent être caractéristiques d'une poussée de SEP. Le tableau clinique de la première poussée est très variable, et non spécifique d'un sujet à l'autre, elle peut-être mono focale ou poly focale du SNC. (73)

Lorsque le SCI s'accompagne des lésions de type SEP visibles à l'IRM, le risque d'avoir un deuxième épisode et d'être diagnostiqué avec la SEP est plus élevé (environ 80 % en 10

ans). Lorsque le SCI n'est pas accompagné de lésions typiques de la SEP, le risque d'être atteint de la maladie demeure relativement faible (environ 20 % en 10 ans). (24)

Le syndrome radiologiquement isolé (SRI):

C'est la découverte fortuite d'anomalies en imagerie, compatibles avec une démyélinisation d'origine inflammatoire, sans aucun signe clinique associée. Si on observe au moins deux lésions dans des régions différentes du SNC (critère de dissémination spatiale), on parlera alors de SRI. Et si l'analyse du LCR révèle des BOC, et qu'une IRM de contrôle montre la présence de nouvelles lésions hyper intenses en T2 ou des prises de contraste après injection de gadolinium, le SRI est considéré comme un SRI à haut risque pour développer un événement clinique et ainsi d'évoluer en SCI et SEP. (24)

En fin la description précise des formes et des différents phénotypes de la SEP ne donnent pas d'information sur les processus physiopathologiques responsable de l'évolution clinique d'un patient. Mais c'est essentiel pour permettre une communication de qualité avec les patients, estimer un pronostic de la maladie, construire des essais cliniques et choisir un traitement de fond de façon éclairée. (74)

1.7.2.L'ECHELLE EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS):

Elle a été proposée en 1983 par l'américain et neurologue JF Kurtzke et reste aujourd'hui l'échelle de référence de notation clinique de base à tous les neurologues pour évaluer le handicap lié à la SEP des patients Elle est basée sur l'examen neurologique et le périmètre de marche. Les scores vont de 0 (aucune anomalie neurologique) à 10 (décès lié à la SEP) (75). L'examen neurologique standardisé évalue huit systèmes ou paramètres fonctionnels :

- Fonction pyramidale.
- Fonction cérébelleuse.
- Fonction sensitive.
- Fonction du tronc cérébral.
- Fonction urinaire et du transit intestinal.

- Fonction visuelle.
- Fonction mentale.
- Autres fonctions.

I.8. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de la SEP repose principalement sur des critères cliniques de la dissémination temporelle et la dissémination spatiale. L'hétérogénéité clinique de la SEP rend souvent le diagnostic difficile et nécessite le recours à des examens complémentaires. Parmi ces dernières IRM et l'analyse du LCR qui sont les plus utiles. Cependant, aucun examen n'est spécifique de la SEP. (76)

L'âge de survenue de la maladie est également un élément important qui oriente le diagnostic (21).

Critères cliniques : Le diagnostic clinique repose sur 2 critères principaux : (2)

-La dissémination des lésions ou des symptômes dans l'espace c'est-à-dire la dissémination spatiale (DIS) : atteintes de plusieurs zones distincts de SNC.

-La dissémination des lésions ou des symptômes dans le temps c'est-à-dire la dissémination temporelle (DIT) : survenue de deux épisodes distincts (cas de SEP évolue par poussées) ou évolution progressive de la maladie sur six mois.

Critères de diagnostic : Les critères diagnostiques de la SEP ont évolué au fil du temps. L'émergence de progrès technologiques, l'accumulation de nouvelles données et la révision régulière de consensus, permettant un diagnostic et une prise en charge thérapeutique plus précoce, avec de meilleures sensibilités et spécificités. (77)

Les premiers critères utilisés étaient ceux de Poser et al 1983, puis les critères de Mc Donald ont été publiés en 2001, révisés en 2005 et 2010. Une dernière révision des critères de Mc Donald a eu lieu en 2017. VOIRE ANEX. (78) (79)

- **IRM** C'est l'examen complémentaire le plus utile au diagnostic de la SEP. Il permet au neurologue de bien visualiser les lésions présentes dans le SNC et de repérer les régions cérébrales touchées par l'inflammation. Ces lésions peuvent être apparues

comme des taches blanches (hyper signaux) sur les séquences pondérées en T2 (le LCR apparaît en blanc) ou en T2/FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) qui est une séquence T2 avec inversion du signal du LCR qui apparaît en hypo signal. (80)

La séquence T1 permet de visualiser les lésions en hypo signal. Les lésions les plus foncées sont communément appelées lésions hypo intense ou trous noirs ; elles correspondent à des lésions particulièrement destructrices. Cette séquence peut être réalisée en injectant un produit de contraste qui est le gadolinium pour identifier le caractère ancien ou récent des lésions. Au cours de nouvelles lésions (moins de 3 mois) le gadolinium peut pénétrer dans le cerveau indiquant une rupture de la BHE et donc une plaque active. Contrairement aux anciennes lésions qui ne sont pas rehaussées par le gadolinium ; elles sont dites non actives. (50) (81)

A. IRM en séquence FLAIR chez un patient ayant une maladie évoluée : hypersignaux confluents de la substance blanche associés à une atrophie corticale. (80)

- **L'étude de liquide céphalo-rachidien:**

Le LCR est un liquide biologique transparent dans lequel baignent le cerveau et la moelle épinière. Il joue un rôle multiple, il assure une fonction métabolique (le transport de différents constituants) et une fonction mécanique (protection de SNC contre les traumatismes et les chocs) (82) (83).

La SEP est une maladie caractérisée par une infiltration de la substance blanche du cerveau et de la moelle épinière par des cellules inflammatoires. L'analyse de LCR représente un élément important pour la mise en évidence d'une inflammation du SNC. (84)

Dans le cadre d'une SEP l'étude de LCR comporte des analyses quantitatives des protéines totales, des protéines spécifiques (Albumine et les immunoglobulines) et des analyses qualitatives par isoélectrofocalisation. (85)

Les analyses quantitatives :

L'Albumine est la protéine quantitativement la plus importante de LCR. Son origine est plasmatique, est un excellent marqueur de l'état de la BHE. Le calcul d'un quotient Albumine selon la formule $Q_{alb} = \text{Alb (LCR)} / \text{Alb (sérum)}$ permet de déterminer l'altération de la BHE.

En cas de transsudation, c'est-à-dire lors d'une altération de la BHE : l'Albumineorachie et le QAlb sont augmentés le QAlb. (2)

Plusieurs index peuvent être calculé : le plus important pour évaluer la synthèse intrathécale en tenant compte de l'état de la BHE est l'index de Tibbling -Link (ou index IgG) , il est défini par la formule suivante : $\text{Index IgG} = \frac{\text{QIgG}}{\text{Qalb}}$ avec un quotient IgG (QIgG)= $\frac{\text{IgG Lcr}}{\text{IgG sérum}}$ (5) . Le profil de Réiber permet de définir 5 profils selon la valeur de l'index IgG (2)

Le dosage des protéines spécifiques doivent être réalisé en parallèle sur sérum et LCR. Et l'interprétation des résultats ce fais par le diagramme de Reiber. (84)

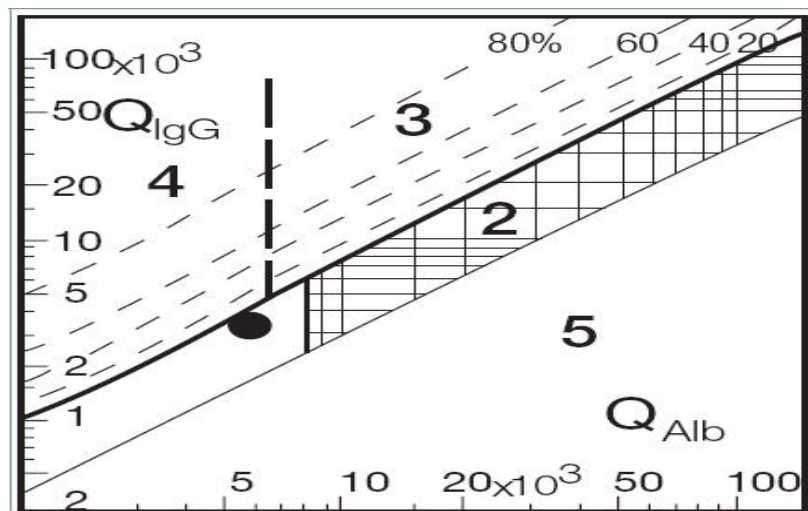


Figure 2: Diagramme de Reiber utilisant l'index IgG, défini par le rapport du QIgG/Qalb et permettant de déterminer le type d'anomalie.

1. Domaine normal.
2. Atteinte de la barrière hémato-méningée.
3. Atteinte de la barrière hémato-méningée associée à une synthèse intrathécale d'IgG.
4. Synthèse intrathécale d'IgG.
5. Impossibilité technique (erreur dosage).

Les analyses qualitatives :

L'analyse qualitative permet la recherche des BOC d' IgG par isoélectrofocalisation ; technique de référence. L'interprétation se fait par une comparaison des profils LCR-sérum et

une détermination du nombre de bandes d'IgG, en vérifiant tout particulièrement devant toute bande présente dans le LCR, la présence ou l'absence de bande correspondante dans le sérum.
(84)

On peut déterminer plusieurs profils :

- L'absence des BOC dans le sérum et le LCR montre l'absence de la pathologie. **(échantillon3)**
- La présence d'au moins deux BOC uniquement dans le LCR indique une synthèse intrathécale d'IgG, alors que le LCR est qualifié d'inflammatoire. **(échantillon2et7)**
- En cas de profil identique entre le LCR et le sérum, on parle de « mêmes anomalies » et on considère qu'il n'y a pas de synthèse intrathécale. Sur le gel, les BOC présentes dans le LCR sont au même niveau et de même intensité que celles retrouvées dans le sérum **(échantillon6)**. Il s'agit d'un phénomène de transsudation.
- La présence d'une seule bande surnuméraire est le profil le plus difficile à interpréter car une seule bande ne permet pas de qualifier le LCR d'inflammatoire. Ce profil nécessite une surveillance particulière des patients. **(échantillon4et5)**.
- Il est également possible de visualiser une image assez caractéristique « en miroir » avec la présence d'une bande plus intense que les autres et de bandes identiques dans le sérum et le LCR espacées les unes des autres avec le même intervalle **(échantillon1)**. Ce profil est présent chez les patients ayant une gammapathie monoclonale visible sur l'électrophorèse des protéines sériques.
- La présence de BOC identiques entre le sérum et le LCR en même position et même intensité ; associées à des bandes surnuméraires montre un phénomène de transsudation associé à une synthèse intrathécale d'IgG. Ce profil peut s'observer chez des patients ayant une gammapathie monoclonale et une synthèse intrathécale d'IgG. **(échantillon 8)**.

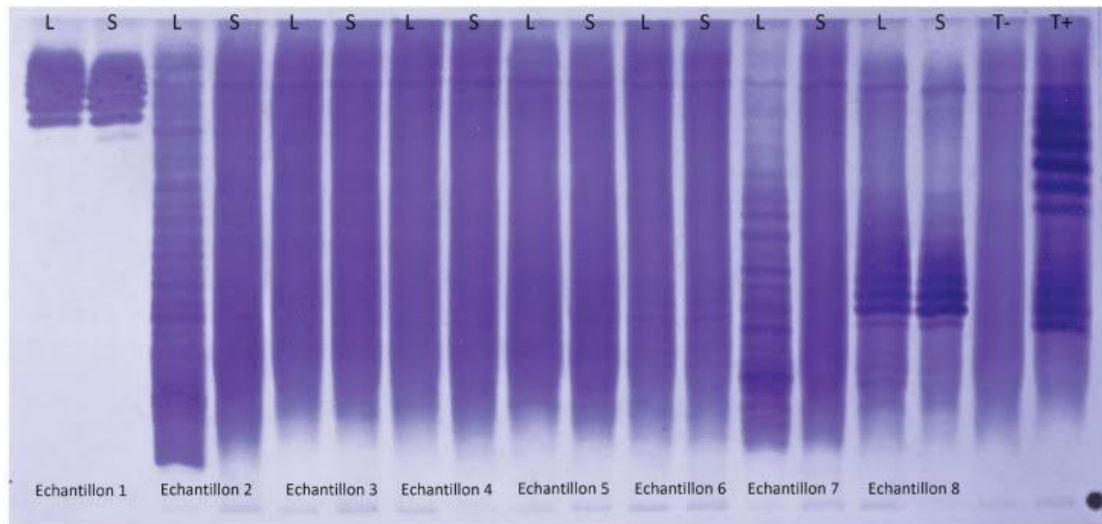


Figure 3: Profils de LCR et sérums en isoélectrofocalisation.

- Échantillon 1. Image en miroir.
- Échantillon 2. Présence de nombreuses bandes oligoclonales (BOC) uniquement dans le LCR.
- Échantillon 3. Absence de BOC dans le LCR et le sérum.
- Échantillon 4. Présence d'une seule bande dans le LCR.
- Échantillon 5. Présence d'une seule bande dans le LCR.
- Échantillon 6. Mêmes anomalies entre le sérum et le LCR
- Échantillon 7. Présence de nombreuses BOC uniquement dans le LCR.
- Échantillon 8. Image en miroir associée à la présence de quelques BOC uniquement dans le LCR.

L : LCR ; S : sérum ; T- : témoin négatif (LCR non inflammatoire).

T+ : témoin positif (LCR inflammatoire) (5)

Les tests immunologiques et le diagnostic différentielle :

La SEP est une maladie sans marqueurs spécifiques, elle reste un diagnostic d'élimination. Il s'agit donc d'éliminer toute autres pathologies qui présentent des symptômes analogues avant de poser le diagnostic. Parmi ces pathologies l'encéphalomyélite aigue disséminé (ADEM) et la neuromyéélite optique (NMO). Pour cela d'autres marqueurs peuvent être étudié :

-Les anticorps anti-aquaporine4 (Anti-AQP4) : ce sont des anticorps plus spécifiques de la NMO, retrouvés dans le sérum des patients. Ils sont localisés au niveau de BHE et dirigés contre un canal transmembranaire appelé aquaporine-4 .Ces anticorps n'ont jamais été trouvés dans le sérum de patients atteints de SEP, ce qui en fait un excellent marqueur pour distinguer les patients atteint de NMO de ceux touchés par une SEP (21)

- Les anticorps anti-myéline-oligodendrocyte glycoprotein (Anti-MoG) :
La glycoprotéine oligodendrocyte de myéline MOG est un antigène de myéline à la surface extérieure de la gaine de myéline de SNC, qui peut déclencher des réponses des lymphocytes T ainsi que des lymphocytes B. Il constitue donc une cible pivot des réponses auto-immune, qui se traduisent par une inflammation mais aussi une démyélinisation du SNC. Les anticorps dirigés contre le MOG sont retrouvés notamment dans les neuromyérites optiques séronégatives aux anti- AQP4. (86) (21)

-Les anticorps anti myéline basique protéine (Anti MBP) : Ce sont les anticorps dirigés contre la protéine basique de la myéline MBP qui est une protéine abondante dans la myéline de SNC (87)

Ces biomarqueurs permettant une détection précoce de l'apparition de la SEP, une prédiction de son évolution et une évaluation du processus immunopathologique responsable du SEP de chaque individu. Ainsi, un traitement adapté et optimal peut être proposé et un éventuel échappement thérapeutique peut être rapidement identifié. Jusqu'à présent, aucun marqueur biologique n'a été développé pour faire la distinction entre un SER-RR et un SEP-PR précocement, ce qui rend d'offrir le meilleur traitement au début de l'évolution de la maladie. (21)

- **Les Potentiels évoqués :**

Ce sont les réponses électriques enregistrées après une brève stimulation. Cet examen permet de mesurer la conduction de l'influx nerveux et d'objectiver le ralentissement de la conduction nerveuse. (24) Ils sont moins pratiqués et réalisés que dans les cas cliniquement compatible avec le diagnostic de SEP. (80)

I.9.LE TRAITEMENT :

La prise en charge thérapeutique comporte des différentes classes de traitement, on distingue:

-Les médicaments qui ont un effet sur la maladie, qui empêchent l'évolution de la maladie.

-Les traitements que l'on utilise au moment des poussées.

-Les traitements utilisés pour traiter les symptômes résiduels. (6)

I.9.1. Les traitements de fond :

Ils agissent en empêchant l'agression du système nerveux par le système immunitaire. Ces traitements permettent de :

- réduire la fréquence et l'intensité des poussées

- ralentir l'évolution de la maladie.

Ils sont proposés dès le diagnostic de SEP rémittente et doivent être pris continuellement, même en l'absence des symptômes. Il existe 2 types de traitements de fond: les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs. (6)

I.9.1.1. Les immunomodulateurs:

Sont les premiers traitements spécifiques de la SEP. Dont le but est de freiner le système immunitaire pour limiter l'intensité de la réaction inflammatoire. Ils contiennent deux classes thérapeutiques: les interférons et l'acétate de glatiramère.

Récemment deux traitements orale sont disponibles : le diméthyle fumarate et le tériflunomide (6).

- Interférons-béta (INF) :

Sont des cytokines interviennent dans les activités antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices, sécrétées naturellement par l'organisme. Leur action réduit le risque d'activation de la cascade neurotoxique à l'origine de la SEP en diminuant l'activation des LT et leur liaison aux molécules d'adhésion, inhibant ainsi leur passage à travers la BHE et orientant préférentiellement la différenciation des lymphocytes vers la voie anti-inflammatoire Th2 aux dépens de la voie pro-inflammatoire Th1 par la diminution de la synthèse et la libération de l'interféron gamma et du facteur de nécrose tumoral (TNF).

Les INF ont prouvé leur efficacité en diminuant la fréquence des poussées de 30%, la progression des lésions de 50%, ainsi que celle du handicap fonctionnel. (6)

-Acétate de Glatiramère (AG) :

Est un assemblage de quatre AA (tyrosine, glutamate, alanine, lysine), possédant une réactivité croisée avec la protéine MBP, potentiel antigène impliqué dans la physiopathologie de la SEP.

L'AG agit au niveau des LT mémoire par stimulation d'une réponse immune spécifique, caractérisée par une prolifération clonale Th2. Après leur pénétration dans SNC, ces lymphocytes Th2 secrètent des cytokines anti-inflammatoires inhibant l'activité des cellules Th1 au niveau du site d'inflammation. (24).

-Le diméthyl fumarate (Tecfidera®) :

Est un dérivé du fumarate, utilisé dans le psoriasis. Son mécanisme d'action est mal connu. Mais il:

- favorise la sécrétion des molécules anti-inflammatoires.
- Assure la protection cellulaire (voie anti-oxydante).
- empêche l'infiltration des cellules immunitaires au sein du SNC.

Tecfidera® a démontré son efficacité sur la réduction du taux annualisé de poussées (53% et 44%) et sur l'apparition de nouvelles lésions en IRM (6).

-Le tériflunomide (Aubagio®)

Est un dérivé du léflunomide utilisé depuis plus de 10 ans dans la polyarthrite rhumatoïde. Ce médicament a démontré son efficacité sur le taux annualisé de poussées (36,3% et 31,5%). (6)

Tableau 1: les médicaments immunomodulateurs.

	DCI	noms commerciaux	voie d'administration	posologie
LES IMMUNOMODULATEURS	IFN bêta-1a	REBIF ®	SC	22 ou 44 µg 3x/semaine
		AVONEX®	IM	30 µg 1x/semaine
	L'IFN-bêta-1b	BETAFERON® EXTAVIA®	SC	250 µg 1x/2j
	Acétate de Glatiramère (AG)	COPAXONE®	SC	20mg 1X/J
	Le diméthyl fumarate	DEFINE® CONFIRM® Tecfidera®	oral (gélules)	240 mg 2x/j
	Le tériflunomide	TOWER TEMZO	Oral	14 mg 1cp/j

I.9.1.2. Les immunosuppresseurs:

Qui visent les cellules immunitaires afin de supprimer totalement la réaction inflammatoire. Leur usage se limite aux formes les plus graves de la maladie. (6)

-Méthotrexate :

C'est un analogue des folates qui entraîne une inhibition de la dihydrofolate réductase. Le MTX est un immunosuppresseur non spécifique dont l'utilisation dans la SEP est restreinte aux formes plutôt progressives. (24)

-Mitoxantrone :

C'est apparenté aux anthracyclines. Utilisé initialement en cancérologie, son mécanisme d'action dans la SEP est mal connu, mais toute fois elle diminue la prolifération des

macrophages, lymphocytes B et lymphocytes T et inhibe la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (24)

I.9.1.2.4. Les anticorps monoclonaux:

Sont des immunoglobulines monoclonales élaborer par des cellules en culture et spécifiques d'une cible thérapeutique. Ils ont deux propriétés importantes:

- la liaison très spécifique à l'antigène cible par leur région Fab (fragment « antigen binding»).
- l'interaction avec le système immunitaire par leur région Fc (fragment cristallisable)

1. Natalizumab :

C'est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Il est le seul agent immunosuppresseur sélectif indiqué dans la SEP. (6)

2. Rituximab :

C'est un anticorps monoclonal chimérique et utiliser dans le traitement du la polyarthrite rhumatoïde et de lymphome B .Grace à son action sur les LB, sa bonne tolérance et sa simplicité d'utilisation, il est indiqué dans la SEP après l'échec des traitements classique.

I.9.2.Traitement des poussées :

Généralement ne sont pas recommander dans les poussées de faible intensité, car les signes s'atténuer en quelques jours. Ils sont prescrits en cas des poussé de fort intensité afin de réduire la durée d'une poussée, favoriser la récupération. (6)

-Les corticoïdes :

Basé sur l'administration de fortes doses de corticoïdes (bolus).Les médicaments le plus utilisés sont méthyl prednisolone par voie injectable à la dose de 1 g par jour en perfusion lente sur 3 heures pendant 3 jours à 5 jours de suite. Leur effets est très rapide et temporaires. La corticothérapie est généralement bien tolérée mais n'influence jamais l'évolution de la SEP. (6)

-Par échanges plasmatique (plasmaphérèse)

Est utilisé généralement en cas d'échec de la corticothérapie. Il consiste à remplacer une quantité importante de plasma par de l'Albumine à 4 % pour laver le plasma de toutes les substances nocives pour la myéline, ce procédé fait par un séparateur de cellules et un double abord veineux mise en place sur le patient. Les échanges plasmatiques durent environ trois

heures, et sont réalisés habituellement tous les deux jours jusqu'à cinq ou six échanges. Ils sont généralement bien tolérés, la principale difficulté est la nécessité d'un abord veineux de bonne qualité. Les plasmaphérèses sont réalisées un jour sur deux car le traitement est très fatigant pour le patient (24)

I.9.3. Les traitements symptomatiques:

Le traitement symptomatique est primordial pour améliorer la qualité de vie des patients.
(6)

De nombreux médicaments sont présentés dans le tableau suivant : (88), (6), (24)

Tableau 2 : les différents traitements symptomatiques.

<u>TRAITEMENT</u> symptômes	classe pharmacologiques	Médicaments
les tremblements	antiépileptique.	clonazépam, primidone.
	Bêtabloquant.	propranolol.
les mouvements anormaux	-la rééducation et l'ergothérapie -benzodiazépine -bêtabloquant	l'isoniazide. laprimidone (Mysoline®).
la douleur	Antiépileptique (pour les douleurs neurogène).	-gabapentine (Neurontin®), -oxcarbazépine (Trileptal®). -clonazépam (Rivotril®)
	antidépresseurs tricycliques	amitriptyline (Laroxyl®)
la spasticité	analogue structurel de GABA	Le baclofène (Lioréal®)
	Myorelaxant	dantrolène (Dantrium ®)
les troubles vesico- sphinctériens.	Anti cholinergique	chlorure de trospium. Oxybutynine.
	alpha-bloquants	alfuzosine. Tamsulosine.
les troubles sexuels	inhibiteurs de la phosphodiesterase	sildénafil. Tadalafil.
	analogues de la prostaglandine E1	Alprostadil
	Papavérine	en injection intra- caverneuse
Fatigue	traitement non pharmacologique est conseillé en 1ère ligne	rééducation et une hygiène de vie
	pour la fatigue liée aux poussées	méthyl prednisolone IV
	pour la fatigue chronique agoniste dopaminergique. Psychostimulants	amantadine modafinil amantadine (Mantadix®) modafinil (Modiodal®)
Dépression	Antidépresseurs	fluoxétine, venlafaxine, bupropion.

I.9.4. Strategies thérapeutiques: (89) (90)

A ce jour, il n'existe pas de traitement permettant de guérir complètement cette maladie chronique auto-immune. Les traitements doivent être maintenus tout au long de la vie.

- On distingue aujourd'hui :

I.9.4.1. Les traitements de première ligne:

Les immunomodulateurs par voie injectable : sont utilisés en première ligne ont toujours leur place dans l'arsenal thérapeutique, eu égard à leur bon profil de tolérance à long terme (peu toxiques et d'efficacité modérée)

-l'interféron bêta-1b : Le premier médicament approuvé par la FDA pour la SEP, en 1993, était. Il est indiqué pour le traitement des formes rémittentes de SEP afin de réduire la fréquence des exacerbations cliniques.

-L'acétate de glatiramère : il est indiqué dans les formes rémittentes de SEP et pour les SCI.

-Le tériflunomide (Aubagio®) : il est indiqué dans la forme rémittente récurrente.

-Le diméthyl fumarate (Tecfidera®).

I.9.4.2. Les traitements de deuxième ligne:

Immunosuppresseurs, utilisés en cas d'échec des premiers, mais qui ont un niveau de toxicité plus élevé.

-Natalizumab (Tysabri®) : Le natalizumab (Tysabri®) est indiqué en monothérapie chez deux types de patients : Les patients qui présentent une forme très active de la maladie malgré un traitement par interféron bêta, et ceux ayant une SEP rémittente sévère et d'évolution rapide. (Fingolimod (Gylénia®), Alemtuzumab)

II.9.4.3. les traitements dits de recours ou 3ème ligne:

-La mitoxantrone : indiquer dans les formes agressives de SEP de type RR ou SP, définie par la survenue d'au moins 2 poussées avec séquelles ou d'une aggravation de 2 points d'EDSS

dans les 12 mois précédant l'initiation du traitement et présence d'au moins une lésion IRM prenant le gadolinium dans les 3 mois précédant le début du traitement.

- Il n'y a pas d'association de plusieurs traitements de fond de SEP.

- Il convient notamment de développer les traitements dans les formes progressives de la SEP, alors que les traitements pour les formes rémittentes sont nombreux.

Actuellement, les axes de recherche sont les suivants : (91), (88)

Le développement de médicaments agissant sur l'immunité, mais moins difficiles à manipuler et moins lourds à supporter pour le patient. L'objectif est de diminuer encore les effets secondaires et les risques infectieux.

- La mise au point de médicaments destinés à protéger la fibre nerveuse lors d'un phénomène inflammatoire.
- Dans un futur plus lointain, la mise au point de traitements permettant de réparer les dégâts causés par les lésions inflammatoires, qui se traduisent par différents degrés de l' handicap.

Les traitements non médicamenteux

La rééducation

La rééducation par un kinésithérapeute est un aspect important de la prise en charge des patients. A chaque stade de la maladie, elle est essentielle pour le maintien musculaire, évitant les complications liées à l'immobilité et permettant aux patients de poursuivre leurs activités quotidiennes. Il peut également avoir des effets bénéfiques spécifiques sur l'évolution de la maladie (92)

Régénérer la myéline:

La remyélinisation peut être stimulée par voie endogène ou exogène

- Par voie endogène: il s'agit de favoriser la réparation spontanée de la myéline, qui est le plus souvent insuffisante. Les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans cette remyélinisation sont de mieux en mieux connus. Cette recherche fondamentale a conduit à l'identification de cibles thérapeutiques, puis à plusieurs essais thérapeutiques de phase 2.

Parmi ceux-ci, le traitement par opicinumab (anticorps monoclonal dirigé contre la molécule Lingo-1, un inhibiteur de la remyélinisation) a montré un effet partiellement positif dans les atteintes démyélinisantes du nerf optique chez des personnes atteintes de sclérose en plaques.

- Par voie exogène: correspond quant à elle à la greffe de cellules myélinisantes. Plus que par un effet direct, les cellules greffées agissent en sécrétant des facteurs nécessaires à la production endogène de myéline (on parle d'effet bystander). Après les résultats encourageants obtenus dans des modèles animaux, un essai thérapeutique de phase précoce, évaluant la sécurité de l'injection de cellules souches neurales d'origine fœtale dans le liquide céphalo-rachidien (injection par voie intrathécale), a été récemment réalisé par une équipe milanaise chez des patients atteints de forme secondairement progressive de sclérose en plaques. Il devrait se poursuivre par une étude de phase 2.

- **transplantations de cellules-souches hématopoïétiques:** ont été proposés dans des cas très sévères réfractaires aux autres traitements. (92)

Plusieurs études ont montré qu'en plus des traitements pharmacologiques, il existe des thérapies supplémentaires non médicamenteuses qui ne guérissent ni la maladie ni son évolution, mais elles améliorent l'état du patient et aident à stabiliser la maladie et à limiter son évolution, parmi lesquelles : Les vitamines (vitamine D, vitamine B12, vitamine E) , l'apport des éléments alimentaires comme les acides gras (oméga 3, oméga 6), aussi Curcumine, Cannabis Médical et L'api thérapie. (91), (88)

II. Objectif.

II.1. Objectif principal

- Déterminer l'intérêt de l'IEF dans le diagnostic immunologique de la sclérose en plaques.

II.2. Objectifs secondaires

- Étudier l'intérêt de la mise en place d'IEF au niveau de laboratoire CHU-BLIDA dans le diagnostic immunologique de la sclérose en plaques.
- Déterminer l'intérêt de l'IEF dans les autres maladies inflammatoires du SNC

III. Partie pratique.

III.I. Type de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective sur les couples LCR/sérum envoyés par le service de neurologies. Les échantillons ont été analysés par IEF au niveau de l'unité d'immunologie de l'unité hospitalo- universitaire Hassiba Benbouali -Blida.

V. Patients et méthodes.

V. I. Patients :

Notre étude a été effectuée sur 22 dossiers des patients présentant différents signes cliniques évoquant une SEP, hospitalisés aux niveaux de service neurologie CHU BLIDA dans 86% des cas, service pédiatrie CHU BLIDA dans 9% des cas, et service infectieuse EPH BOUFARIK dans 5% des cas, les patients venaient de différentes régions : Blida, Tipaza, Khenchela, Tiaret, Ain defla, Média. Le recrutement a été effectué dans une période allant de mars 2022 à février 2023.

Dans notre étude nous avons exploré des patients âgés de 4 et 70 ans avec un âge moyenne de 40.5 ans parmi eux, il y avait 15 hommes (68%) et 7 femmes (31%) avec sex-ratio H/F= 2.

V. II. Méthodes :

Dans notre laboratoire nous avons effectué l'analyse du couple LCR-sérum d'un même patient prélevés le matin (jeun préférable pour le sérum) et doit être étudié en même temps .Les échantillons qu'on a reçu ont été transportés à température ambiante, peuvent être conservés 3 jours entre 2...8°C ou 2 semaines à -20°C, cependant l'utilisation de sérums ou de LCR fraîchement prélevés est fortement recommandée.

Le LCR doit être déposé pur. Le sérum doit être dilué dans eau physiologique pour ramener la concentration des IgG sériques à celle du LCR.

Les échantillons ne doivent pas être utilisés s'ils présentent un signe visuel d'hémolyse, (élimination des hématies (ponction traumatique).

Centrifugation préalable (3000t 10min) .

V.II.1.Techniques de dosage des protéines dans le sérum et le LCR

Dosage d'IgG et Albumine:

L'Albumine et les IgG sont dosés en parallèle dans le LCR et le sérum du patient, par turbidimétrie sur automate SPA plus.



Figure 3 : automate SPA plus.

Principe :

C'est une technique d'immunoprécipitation en milieu liquide. Les complexes d'une protéine à doser par son anticorps spécifique (antigènes-anticorps) forment une solution trouble qui peut disperser la lumière de façon plus importante que les antigènes ou anticorps libres, (93). La turbidimétrie mesure la quantité de la lumière qui peut traverser cette solution qui est inversement proportionnelle à la concentration des particules. (94)

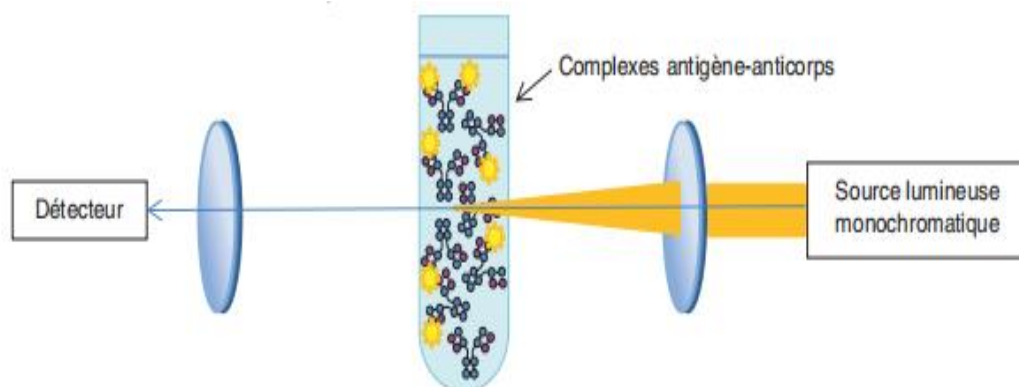


Figure 4 : principe de la turbidimétrie.

Les étapes :

1. Après un prélèvement sur tube sec, une décantation a été faite pour séparer le sérum
2. Les extraits protéiques à analyser sont incubés avec les anticorps. Cette étape permet la formation des complexes antigènes anticorps
3. Les complexes sont séparés par simple centrifugation
4. Le laser projette un faisceau lumineux sur l'échantillon, et un détecteur mesure la lumière diffusée et donne des résultats, toutes ces étapes se produisent automatiquement.

Résultats

Les valeurs normales :

	LCR mg/l	sérum g/l
IgG	<34	6,11-11,16
Albumine	<350	37,81-51,98

A. Calcule le quotient Albumine (Qalb) :

L'Albumine est synthétisée exclusivement par le foie elle ne provient donc jamais du SNC et sa présence reflète une diffusion passive indique une altération de la BHE.

Le quotient Albumine (Qalb) : c'est un marqueur de l'état de la BHE. Il représente le rapport des concentrations d'Albumine entre le LCR et le sérum.

Il est calculé par la formule suivante :

$$Qalb = \frac{\text{Albumine LCS}}{\text{Albumine sérum g/l}} (2)$$

Les normes de Qalb varient en fonction de l'âge (95):

- $< 5 \times 10^{-3}$ chez l'enfant de moins de 15 ans
- $< 6,5 \times 10^{-3}$ entre 16 et 40 ans
- $< 8 \times 10^{-3}$ entre 40 et 60 ans
- $< 9 \times 10^{-3}$ chez les sujets de plus de 60 ans.

B. L 'index d'IgG:

La norme d'IgG dans le LCR est inférieure à 34 mg/l, une augmentation de la concentration des IgG dans le LCR est due à une augmentation de la filtration des protéines plasmatiques liée à une altération fonctionnelle de la BHE ou une synthèse intrathécale.

*Différentes formules permettent d'évaluer quantitativement la SI, l'index IgG est le plus fréquemment utilisé. (96)

Selon la formule de Tibbling et Link (96)

$$\text{Index IgG} = \text{Quotient IgG (QIgG)}/\text{Quotient Albumine (QAlb)}$$

$$(\text{QIgG}) = \text{IgG LCR}/\text{IgG sérum} ; (\text{QAlb}) = \text{Albumine LCR}/\text{Albumine sérum}.$$

Le seuil de positivité de l'index IgG a été retenu à 0,6 (60%).

Interprétation :

a. Diagramme de Reiber :

Permet de faciliter l'interprétation des résultats des dosages. Le diagramme représente le QIgG (X) en fonction du Qalb, l'intersection entre le Qalb et le QIgG du patient donne un point, qui suivant la zone dans laquelle il se trouve, indique s'il existe une SIT d'IgG et/ou une dysfonction de la BHE. (95)

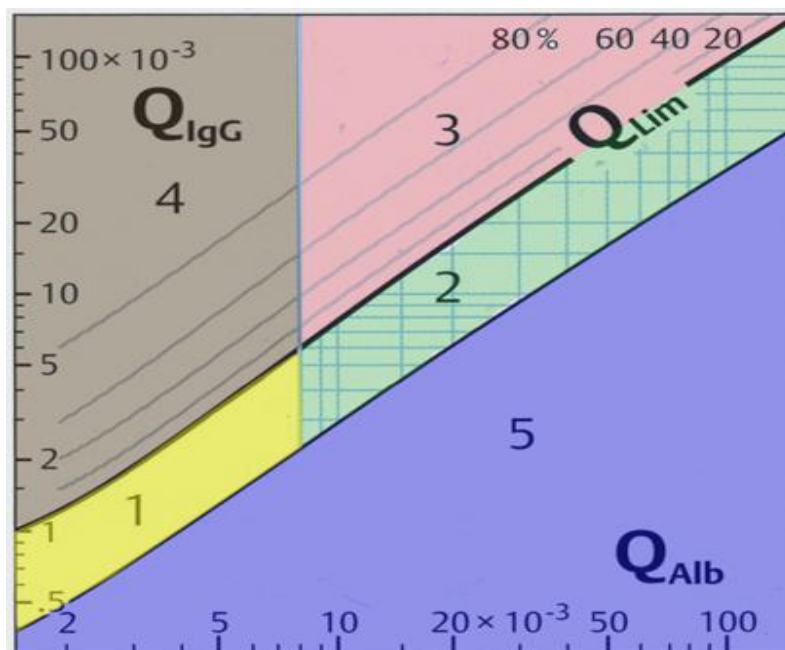


Figure 5 : diagramme de Reiber.

Le diagramme est donc partagé en 5 zones: (95)

1: zone des valeurs normales.

2: altération de la barrière sans synthèse intrathécale.

3: synthèse intrathécale et altération de la barrière.

4 : synthèse intrathécale sans altération de la barrière.

5 : zone des résultats physiologiquement impossibles.

b. Logiciel

La société Siemens (Date-Behring) a commercialisé des logiciels capables d'effectuer les différents calculs permettant de positionner les données sur le diagramme, de déterminer le pourcentage d'IgG synthétisées dans le SNC, d'interpréter les résultats en fonction de l'âge et de générer un commentaire : programme SEPP (Système Expert Profils Protéines) basé sur l'adaptation française du diagramme de Reiber (diagramme de Fatah Moghadam) ou Protis, et sa version 2007 Protis 2 basé sur le diagramme de Reiber. Les résultats peuvent être introduits manuellement dans un PC indépendant ou traités directement par un ordinateur connecté au turbidimètre. (95)

V.II.2. Technique d'identification des bandes oligoclonale par isoélectrofocalisation :

Technique : Isoélectrofocalisation des protéines sur gel d'agarose Helena SAS

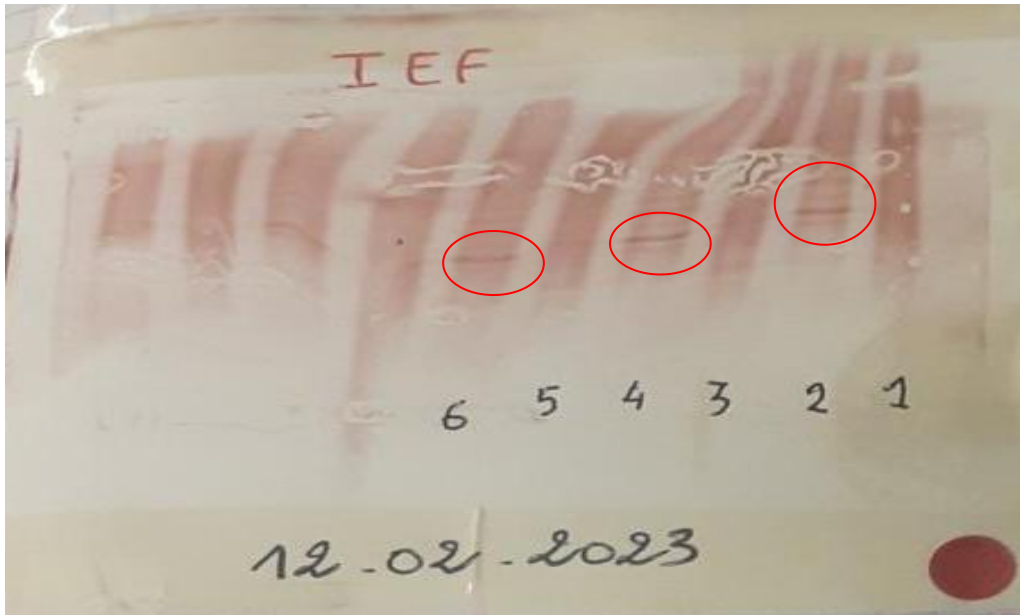
Principe : C'est une technique électro-phorétique, qui permet l'identification des bandes oligoclonales spécifiques aux IgG dans le sérum et le LCR, . (97) En IEF, les protéines à analyser migrent dans un gel contenant des molécules poly-électrolytiques de petite taille appelées ampholines. Ces ampholines ont une bonne capacité tampon et sont conductrices à leur point isoélectrique (P_{Hi}). Soumises à un champ électrique, elles migrent et se fixent à leur P_{Hi} respectif où leur charge nette est nulle, créant ainsi sur toute la longueur du gel un gradient de pH.

Résultats : Les bandes oligoclonales d'IgG apparaissent colorées en rouge/brun sur la membrane.

Interprétation :

L'interprétation des résultats se fait par comparaison des profils LCR-sérum et détermination du nombre de bandes d'IgG surnuméraires dans le LCR par rapport au sérum

Il doit être confronté au dossier clinique du patient et d'autres tests de confirmation tels que



l'IRM/les potentiels évoqués/les dépistages sanguins.

Résultats d'IEF négatif : montre une absence des BOC dans le sérum et le LCR

Résultats d'IEF positif :

- Présence des BOC identique dans sérum/LCR qui s'explique par l'existence de diffusion (filtration) passive des IgG de sang dans LCR et l'altération de BHM (profil en miroir)
- BOC dans LCR et sérum avec des bandes supplémentaires dans LCR.
- Présence des BOC dans LCR mais avec moins de 3 bandes
- La présence évidente des BOC, plus que 3 bandes seulement dans LCR il s'agit de sécrétions intrathécales d'IgG, ce qui suggère un diagnostic de SEP en 99% des cas.

VI. Résultat.

V.1. Répartition des patients selon le sexe :

Nous avons exploré dans notre étude 22 patients, dont 15 hommes (68%) et 7 femmes (31%) avec sex-ratio H/F= 2.

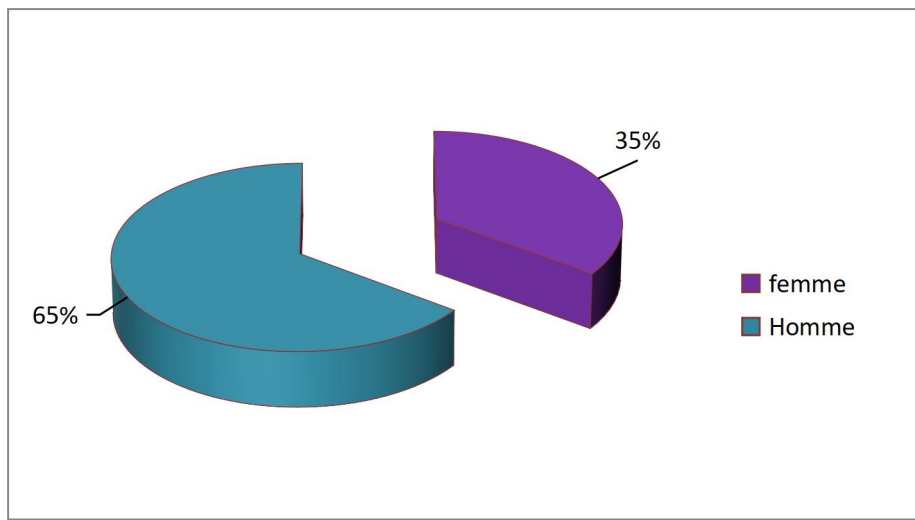


Figure 6 : Répartition des patients selon le sexe.

V.2. Répartition des patients selon l'âge:

La moyenne d'âge de notre population était de 40.5 ans avec un minimum de 4 ans et un maximum de 70 ans, et un écart type de 21.

V.3. Répartition des patients selon l'origine :

Notre étude effectuée sur des patients hospitalisés aux niveaux de service neurologie CHU BLIDA dans 86% des cas, service pédiatrie CHU BLIDA dans 9% des cas, et service infectieuse EPH BOUFARIK dans 5% des cas, prévenus de différentes régions : Blida, Tipaza, Khenchela, Tiaret, Ain defla, Média.

V.4. Répartition des patients selon le motif de la demande d'IEF :

Nous avons effectué l'IEF pour 22 patients suspectés d'une SEP sur la base des symptomatologies suivants :

Des neuropathies et neurogène dans 6 cas, des syndromes cérébelleux et pyramidale dans 3 cas, des troubles ophtalmiques dans 3 cas, un SLA dans 3 cas, une ataxie cérébelleuse dans 3 cas, et d'autres signes (méningite chronique, Myélites, troubles moteurs, fourmillements) dans le reste des cas.

Tableau 3 : Répartition des patients selon le motif de la demande d'IEF.

signe clinique	Patients
neuropathies et neurogène	27.27%
syndromes cérébelleux et pyramidale	13.6 %
SLA	13.6 %
troubles ophtalmique	13.6 %
ataxie cérébelleuse	13.6 %
méningite chronique.	4%
myélite	4%
troubles moteurs	4%
Fourmillements	4%

L'âge moyen de début de ces symptômes dans notre population est 39 ans.

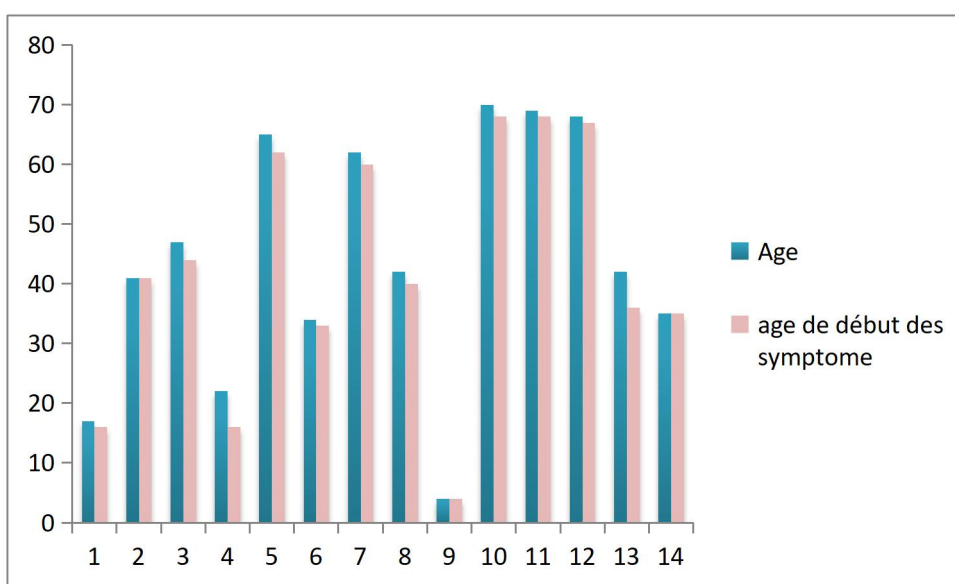


Figure 7 : l'âge moyen de début des symptômes.

L'IRM a montré des différentes anomalies évoquant une maladie inflammatoire (SEP) :

- Des lésions ventriculaires droites.
- Des anomalies de la substance blanche.
- Des leucopathies sub-ventriculaire fronto-parietales bilatérales.

V.5. Répartition des patients selon le résultat des analyses quantitatives :

L'index IgG de notre population était $\geq 0,6$ dans 59% des cas :

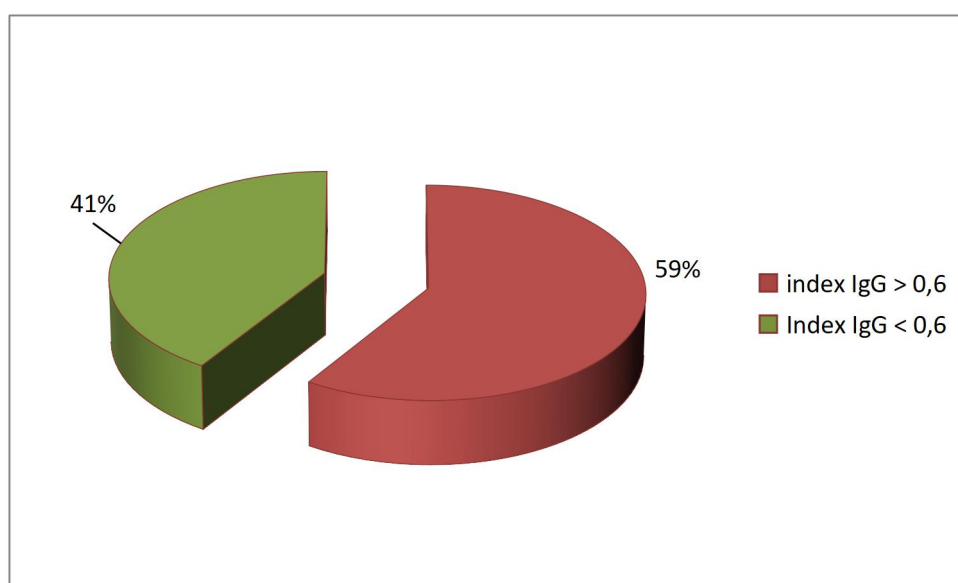


Figure 8 : Répartition des patients selon le résultat de l'index IgG.

D'après l'interprétation par le diagramme de Reiber 54% présentent un profil protéique rachidien avec SI. Ces patients ayant bénéficié d'une IEF.

Tableau 4 : Répartition des patients selon le résultat de diagramme de Reiber.

	index IgG > 0,6	Index IgG < 0,6
Profil protéique rachidien inflammatoire avec SI	23%	00%
Rupture de la BHE avec SI	9%	00%
Profil protéique rachidien normal ou altération de la BHE sans SI	23%	45%

V.6. Répartition des patients selon le résultat de l'IEF :

Lors de notre étude la recherche des BOC était positives chez 7 patients, La positivité des BOC était associée à un âge moyenne de 43.5 ans, et un index IgG plus élevé.

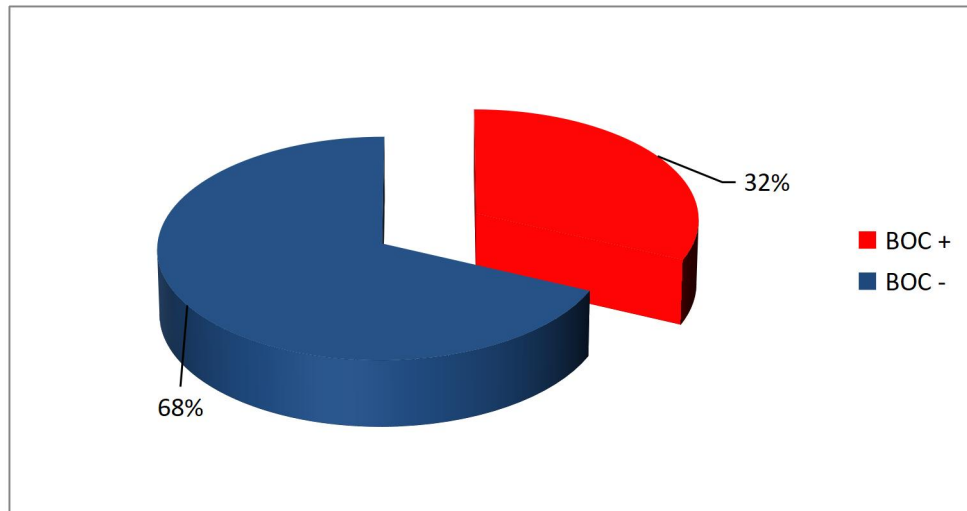


Figure 9 : Répartition des patients selon le résultat de l'IEF

Tableau 5 : Répartition des patients selon le résultat de l'IEF.

	BOC +	BOC -
Patients	7(32%)	15(68%)
Age moyen	43,5(4-65)	39,21(4-70)
sexe ratio	2.5 (5H /2F)	2 (10H /5F)
Index IgG		
<0,6	0%	60%
>0,6	100%	40%
SI sans altération de la BHE (profil inflammatoire)	5(71%)	00%
SI avec rupture de la BHE	2(29%)	00%

L'interprétation se fait par comparaison des profils LCR-sérum et détermination du nombre de bandes d'IgG surnuméraires dans le LCR par rapport au sérum, on distingue :

Résultats d'IEF négatif: est observé dans 15 cas (68%).

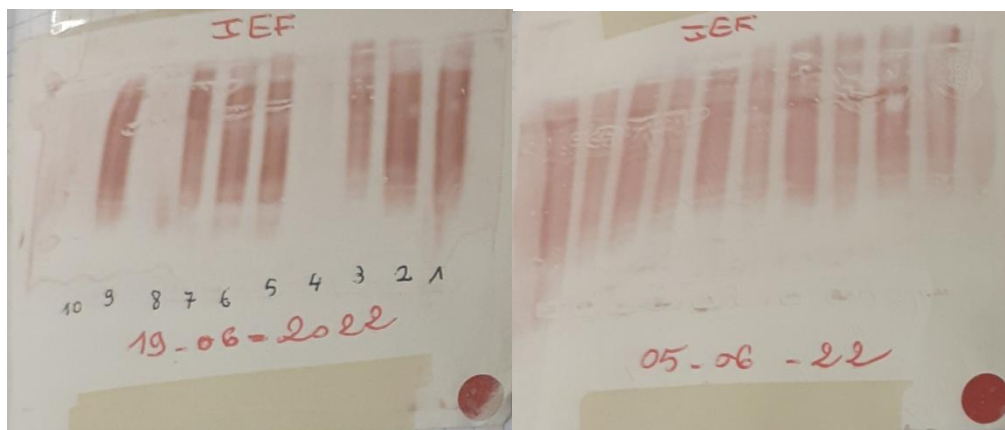


Figure 10 : exemple d'un résultat d'IEF négatif

Résultat d'IEF positif :

-Présence des BOC identique dans sérum/LCR qui s'explique par l'existence de diffusion (filtration) passive des IgG de sang dans LCR et l'altération de BHM (profil en miroir), ce profil est observé chez un seul cas. (Patient 17)



Figure 11 : Exemple d'un résultat d'IEF (profil en miroir)

-BOC dans LCR et sérum avec des bandes supplémentaires dans LCR nous avons observé dans un seul cas. (Patient 22)

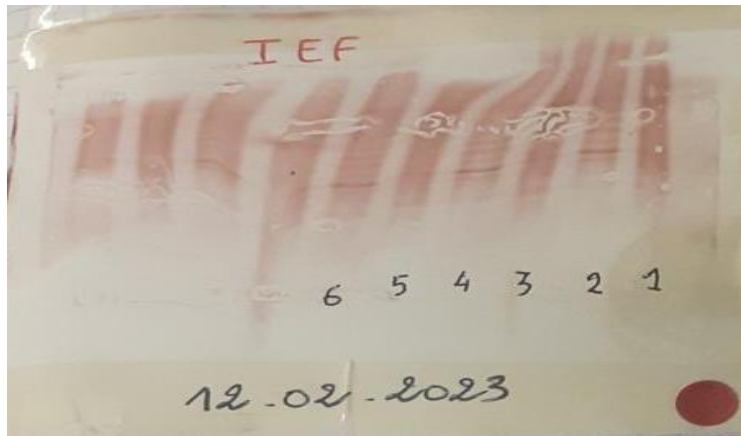


Figure 12 Exemple d'un résultat d'IEF avec des bandes supplémentaires dans LCR

- la présence évidente des BOC, plus que 3 bandes seulement dans LCR il s'agit secrétions intrathécales d'IgG, ce qui suggèrent un diagnostic de SEP en 99% des cas, ce profil présente chez 5 patients parmi les 22 cas suspectés.

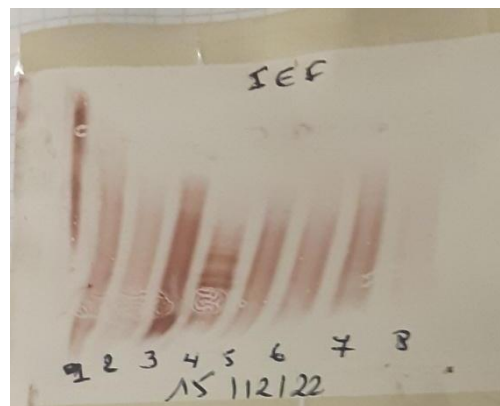
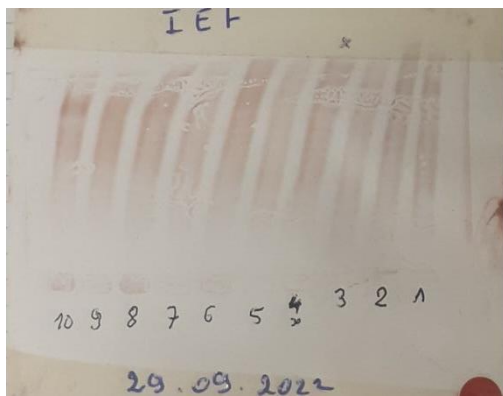


Figure 13 : Exemple d'un résultat d'IEF positif.

Des cas clinique

Patient 01 :

Il s'agit de **B. Madjid**, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida.

Le sérum et le LCR du patient ont été reçu le 01/03/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats :

Tableau 6 : Les résultats de dosage de patient 01.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum(g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR
14,41	37,69	82,25	387,4
		100,93	346,9

L'interprétation: IgG LCR est élevé par rapport à la valeur normale.

-Profil protéique rachidien :

Les résultats:

Tableau 7 : Les résultats de calcul de patient 01.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
5,7	10,27	51%

L'interprétation:

Selon le diagramme de Reiber:

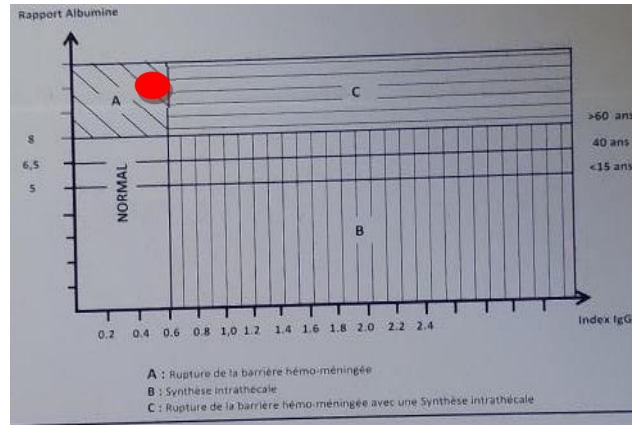


Figure 14 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 01

Le profil protéique rachidien est de type transsudatif non inflammatoire.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et sérum de patient.

Les résultats:

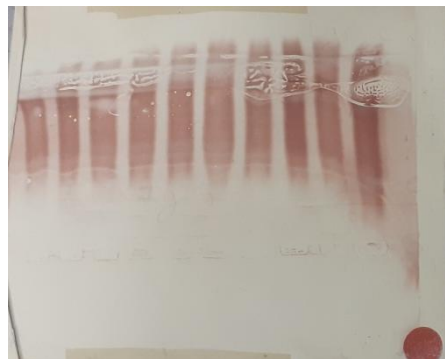


Figure 15 : Résultat de l'IEF de patient 01.

L'interprétation:

L'IEF n'a pas révélée la présence des bandes oligoclonales de type IgG.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 02:

Il s'agit de **M. Zoulikha**, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration des signes cliniques évoquant une myélite.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 27/03/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 8 : Les résultats de dosage de patient 02.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
11,45	47,32	93,50	94,8
9,98	37,22	70,62	84,8

L'interprétation: IgG LCR est élevé par rapport à la valeur normale.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 9 : Les résultats de calcul de patient 02

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
8,2	2	3,36
7,07	2,27	3,04

L'interprétation :

Selon le diagramme de Reiber

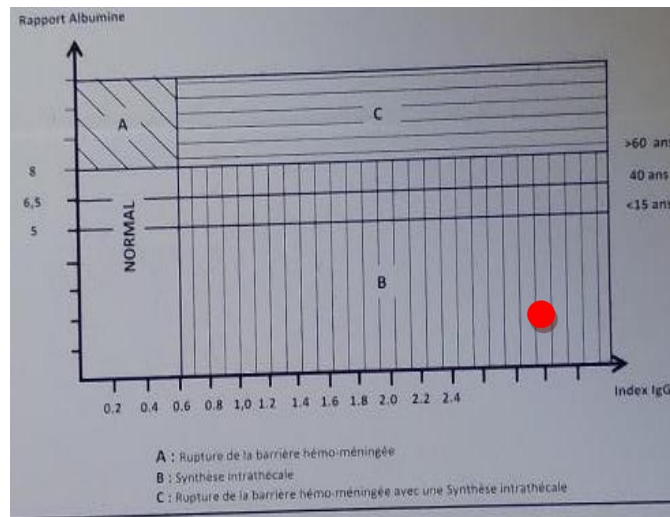


Figure 16 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 02.

Le profil protéique rachidien est de type inflammatoire avec synthèse intrathécale d'IgG.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et le sérum de patient.

Les résultats:

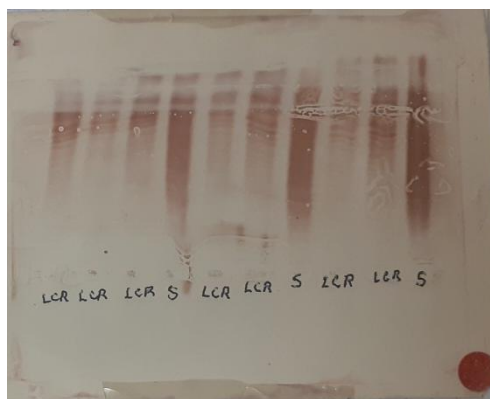


Figure 17 : Résultat de l'IEF de patient 02.

L'interprétation :

L'IEF a révélée la présence des bandes oligoclonales.

Conclusion:

D' après l'analyse des résultats obtenus, le diagnostic en faveur d'une SEP.

Patient 03:

Il s'agit de F.S fille âgé de 17ans, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'une diplopie apparue depuis 2021, le patient a été traité par les corticoïdes en bolus le 16/01/2022 pendant 3 jours. selon les signes cliniques qui la présente, le diagnostic suspecté a été une SEP ou une vascularite.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 12/04/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour exploration immunologique du sérum/LCR.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 10 : Les résultats de dosage de patient 03.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
10,74	43,04	24,22	107,6
11,27	51,12	23,49	106,2

L'interprétation : les résultats sans anomalies.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 11 : Les résultats de calcul de patient 03.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
2,25	2,5	0,9
2,08	2,07	0,99(99%)

L'interprétation:

Selon le diagramme de Reiber

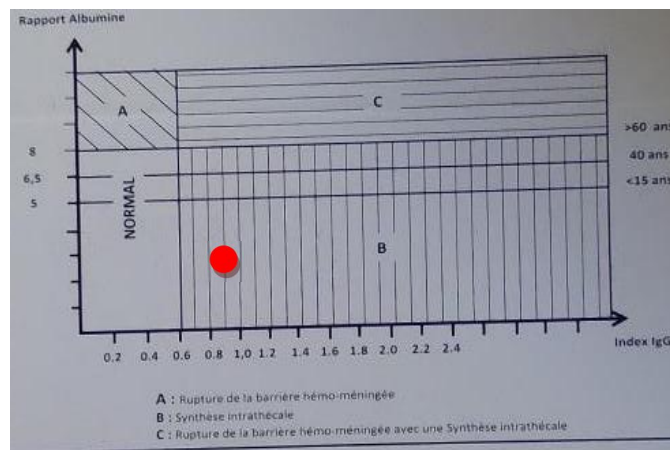


Figure 18 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 03.

Le profil protéique rachidien n'a pas révélée de rupture de BHM.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et le sérum de patient.

Résultats :

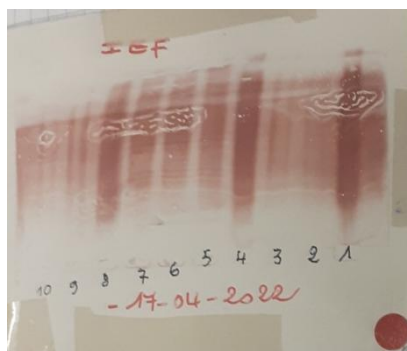


Figure 19 : Résultat de l'IEF de patient 03 en position 1, 2,3.

L'interprétation:

L'IEF n'a pas révélée la présence des bandes oligoclonales de type IgG.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 04:

Il s'agit de **S.E**, homme âgé de 41 ans, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'une ataxie profond et tétra-parésie apparue depuis 3 mois .Dans ces antécédentes on note le diabète.

Selon les signes cliniques qui le présenté le diagnostic suspecté a été la SEP ou la vascularite.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 12/04/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 12 : Les résultats de dosage de patient 04.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
11,01	43,36	207,57	364

L'interprétation: IgG LCR est élevé par rapport a la valeur normal.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 13 : Les résultats de calcule de patient 04.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
18,35	8,39	2,07(207%)

L'interprétation:

Selon le diagramme de Reiber

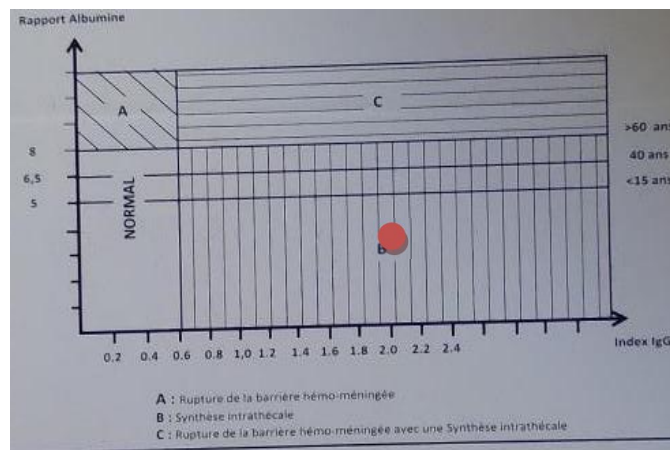


Figure 20 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 04.

Le profil protéique rachidien en faveur d'une rupture de BHM avec synthèse intrathécale d'IgG.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et du sérum de patient.

Résultats :

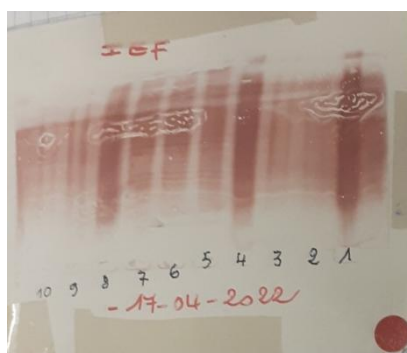


Figure 21 : Résultat de l'IEF de patient 04.

Le résultat d'IEF de ce patient en position 4, 5, 6,7.

L'interprétation:

-l'IEF a révélée la présence des bandes oligoclonales de type d'IgG.

Conclusion:

D' après l'analyse des résultats obtenus, le diagnostic en faveur d'une SEP.

Patient 05:

Il s'agit de **A.W**, femme âgé de 47 ans, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'une troubles moteurs et de l'équilibre apparue

depuis 2019. Selon les symptômes qui la présentent le diagnostic suspecté a été une SEP ou une vascularite.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 12/04/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 14 : Les résultats de dosage de patient 05.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
9,99	37,47	24,16	110,6
11,11	44,04	23,3	109

L'interprétation: les résultats sans anomalies

-Profil protéique rachidien :

Tableau 15 : Les résultats de calcul de patient 05.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
2,41	2,95	0,81
2,09	2,47	0,83(83%)

L'interprétation :

Selon le diagramme de Reiber

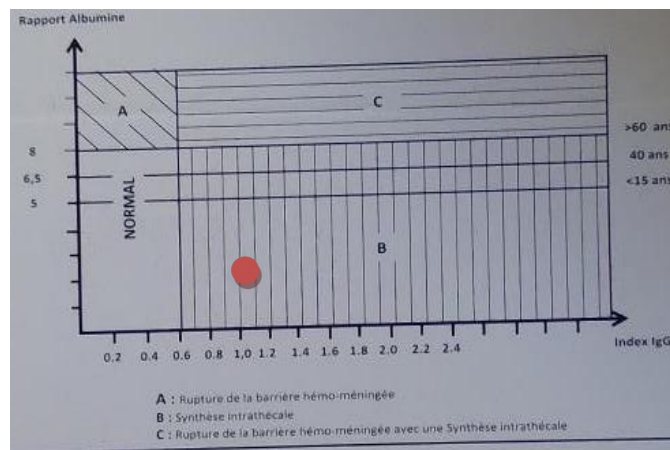


Figure 22 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 05.

Le profil protéique rachidien de type inflammatoire en faveur d'une synthèse intrathécale d'IgG.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et du sérum de patient.

Les résultats :

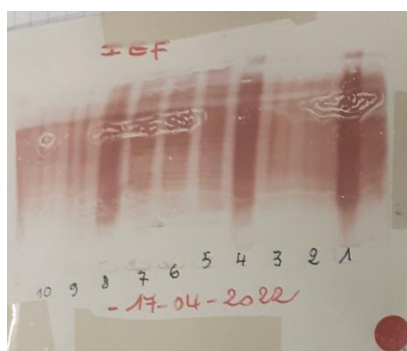


Figure 23 : Résultat de l'IEF de patient 05.

Le résultat d'IEF de ce patient en position 8, 9,10.

L'interprétation:

-l'IEF a révélée la présence des bandes oligoclonales de type d'IgG.

Conclusion:

D' après l'analyse des résultats obtenus, le diagnostic en faveur d'une SEP.

Patient 06:

Il s'agit de **B.A** fille âgé de 22 ans de Khenchela, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'une ataxie cérébelleuse et d'un

ophtalmoplogie, le début de la symptomatologie remonte à 2016. Le médecin traitant a suspecté à une vascularite ou une cytopathie mitochondriale.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 01/06/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie et nous effectuons IEF du LCR et une électrophorèse des protéines.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 16 : Les résultats de dosage de patient 06.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
13,79	38,63	295,97 306,32	1503,7 1476,7

L'interprétation : IgG LCR et Albumine LCR sont élevé.

- électrophorèse des protéines a montre la présence d'un syndrome inflammatoire chronique évolutif.

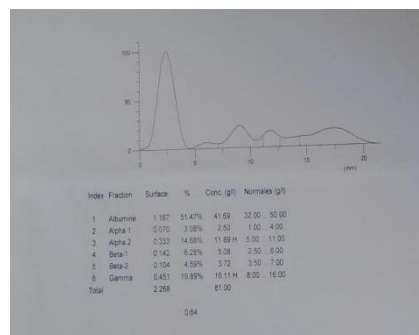


Figure 24 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 06

-Profil protéique rachidien :

Tableau 17 : Les résultats de calcule de patient 06

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
21,46	38,92	0,55
22,21	38,22	0,58(58%)

L'interprétation:

Selon le diagramme de Reiber

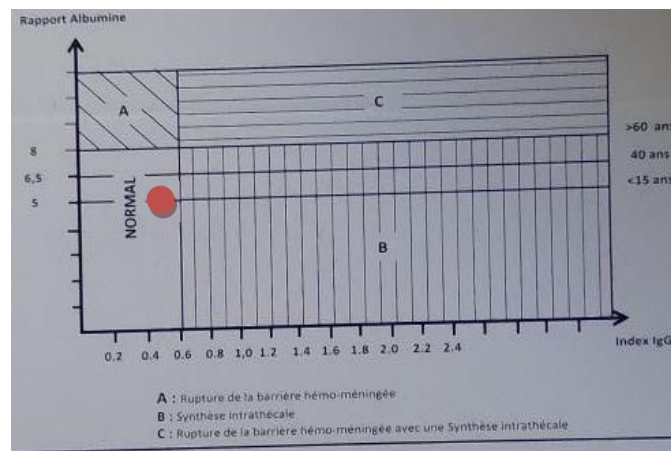


Figure 25 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 06

Le profil protéique rachidien transsudatif non inflammatoire avec un taux normal d'IgG sérique en faveur d'une rupture de BHM.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et du sérum de patient.

Les résultats :

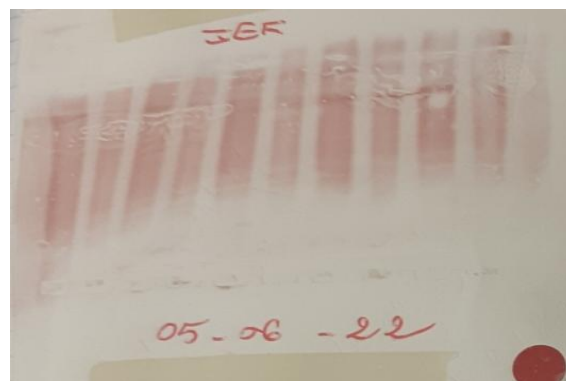


Figure 26 : Résultat de l'IEF de patient 06.

L'interprétation:

-IEF n'a pas révélé la présence de bandes oligoclonales de type IgG.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 07:

il s'agit de **Kh. A** homme âgé de 35 ans, originaire de Médéa, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'une neuropathie multifocale.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 09/06/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 18 : Les résultats de dosage de patient 07.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
13,73	44,66	101,86	515

Electrophorèse des protéines: profil électrophorétique sérique d'aspect normal.

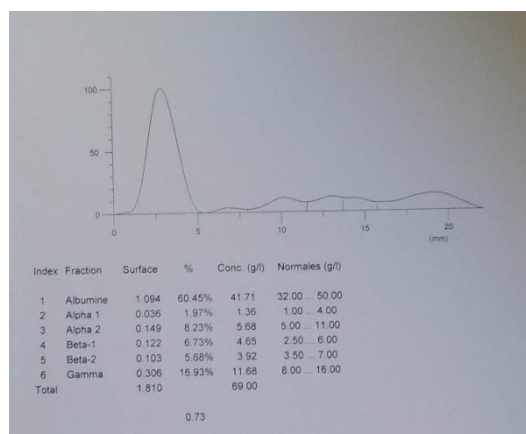


Figure 27 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 07.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 19 : Les résultats de calcul de patient 07.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
7,41	11,54	0,64(64%)

L'interprétation:

- L'analyse de l'index IgG ne montre pas une synthèse d'IgG intrathécale.

Selon le diagramme de Reiber

Le profil protéique rachidien est de type trrsudatif avec altération de la BHM

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et du sérum de patient.

Les résultats:

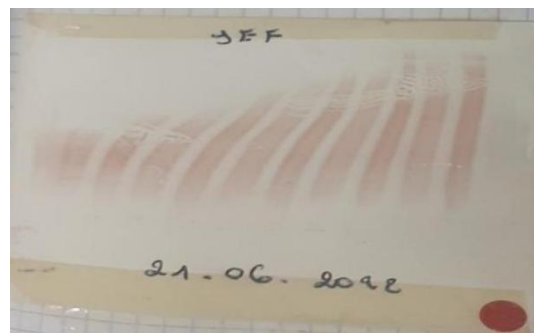


Figure 28 : Résultat de l'IEF de patient 07.

L'interprétation:

-IEF n'a pas révélé de présence des bandes oligoclonales de type IgG.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 08:

Il s'agit de F.Y enfant de 4 ans qui a été hospitalisé au niveau de service de pédiatrie CHU-Blida pour une névrite optique bilatérale d'installation aiguë précédé par un syndrome infectieuse.

IRM cérébrale effectué en faveur d'une leucopathie sus-tentorielle fronto pariétal bilatéral non active faisant évoquer un ADEM.

Le médecin traitant a observé une légère amélioration après 4 jours de corticothérapie.

Le sérum et LCR du patient ont été reçus le 12/06/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 20 : Les résultats de dosage de patient 08.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
7,87	30,9	5,85	204,6

L'interprétation :

Le profil protéique en faveur d'une hypo Albuminémie avec un syndrome inflammatoire aiguë.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 21 : Les résultats de calcul de patient 08.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
0,74	6,62	0,11(11%)

L'interprétation:

- L'analyse de l'index IgG ne montre pas une synthèse intrathécale d'IgG.

Selon le diagramme de Reiber

Le profil protéique rachidien est de type transsudatif avec légère altération de la barrière hemo-méningée.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et du sérum de patient.

Les résultats :

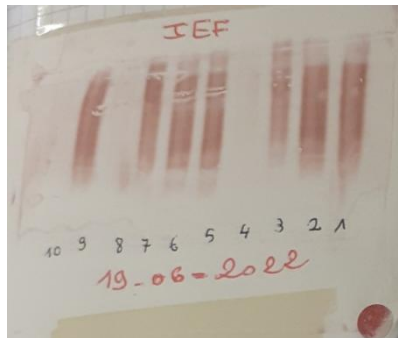


Figure 29 : Résultat de l'IEF de patient 08.

L'interprétation:

-IEF n'a pas révélée de présence des bandes oligoclonales de type IgG.

-Le patient a subi également des analyses supplémentaires immunologique et non immunologique.

Les résultats :

Tableau 22 : Résultats des analyses supplémentaires de patient 08.

IgA (g/l)	IgM (g/l)	C3 (g/l)	C4 (g/l)	TRF (g/l)	HPT (g/l)	ORO (g/l)
0,9	0,5	1,26	0,12	2,63	1,64	1,16

L'interprétation:

- Hypo IgM

-Des valeurs élevées en HPT et ORO.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 09:

Il s'agit de **O.M** homme âgé de 65 ans, qui a été hospitalisé au niveau de service de CHU-Blida, pour exploration d'un syndrome pyramidal aux quatre membres et d'un syndrome cordonal postérieur, les symptômes apparue depuis 3ans .le patient a été traité par les corticoïdes en bolus le 04/2022. le médecin a suspecté d'une SEP (PP).

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 22/09/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 23 : Les résultats de dosage de patient 09.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
8,83	39,02	91,85	414

Interprétation :

-Profil protéique rachidien :

Tableau 24 : Les résultats de calcul de patient 09.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
10,4	10,61	0,98(98%)

L'interprétation:

Selon le diagramme de Reiber

Le profil protéique rachidien en faveur d'une rupture de BHM avec synthèse intrathécale d'IgG.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et du sérum de patient.

Les résultats:

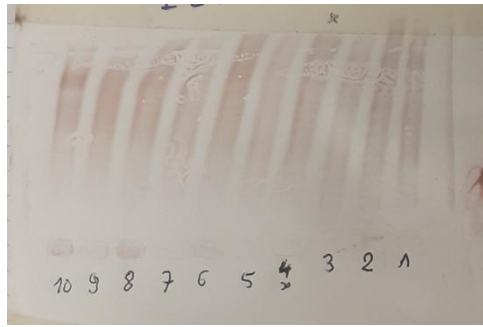


Figure 30 : Résultat de l'IEF de patient 09.

L'interprétation:

-l'IEF a révélée la présence des bandes oligoclonales de type d'IgG.

Conclusion:

D' après l'analyse des résultats obtenus, le diagnostic en faveur d'une SEP.

Patient 10:

Il s'agit de **B. CH**, fille de 13 ans, qui a été hospitalisé au niveau de service de pédiatrie CHU-Blida, pour exploration des céphalées, l'examen neurologie sans anomalies sauf des fourmillements de la main gauche.

IRM évoquant une maladie inflammatoire (SEP) avec anomalie au niveau de la substance blanche.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 29/09/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 25 : Les résultats de dosage de patient 10.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
13,06	42,52	85,1	406,6

L'interprétation : IgG LCR élevé.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 26 : Les résultats de calcul de patient 10.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
6,51	9,56	0,66(66%)

L'interprétation:

L'analyse de l'index IgG ne montre pas une synthèse intrathécale d'IgG.

Un rapport d'Albumine pathologique accru.

Selon le diagramme de Reiber

Le profil protéique rachidien est de type transsudatif non inflammatoire avec une rupture au niveau de la BHE.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et du sérum de patient.

Les résultats:

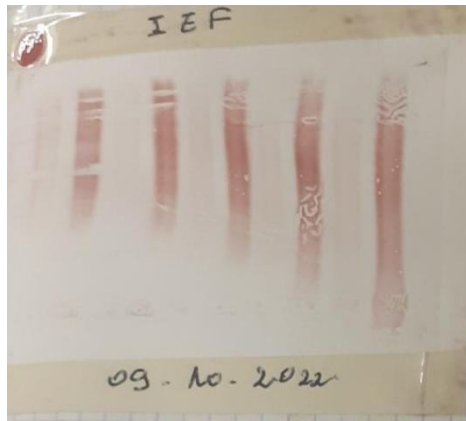


Figure 31 : Résultat de l'IEF de patient 10.

L'interprétation :

-IEF n'a pas révélée de présence des bandes oligoclonales de type IgG.

-Le patient a subi également des analyses supplémentaires immunologiques et non immunologie.

Les résultats:

Figure 32 : Résultats des analyses supplémentaires de patient 10.

IgA (g/l)	IgM (g/l)	C3 (g/l)	C4 (g/l)	TRF (g/l)	HPT (g/l)	ORO (g/l)
1,63	1,84	1,41	0,23	2,65	1,54	0,86

L'interprétation :

-Des valeurs élevées en IgA, et IgM.

- Une valeur élevée en HPT.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 11:

Il s'agit de **M.AR**, homme âgé de 70 ans, originaire de Blida, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'un syndrome neurogène périphérique aux 4 membres apparue 10 jours auparavant. La symptomatologie évoquant une neuropathie multiple avec bloc de la conduction.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 27/10/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 27 : Les résultats de dosage de patient 11.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
11,21	40,01	38,59	183,1

Electrophorèse des protéines

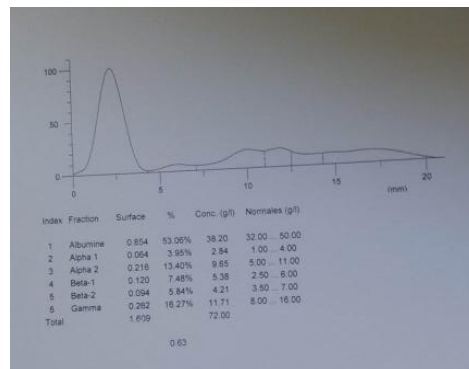


Figure 33 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 11.

-Profil électrophorique d'aspect normal.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 28 : Les résultats de calcule de patient 11.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
3,42	4,57	0,75(75%)

L'interprétation:

Selon le diagramme de Reiber

-le Profil protéique rachidien est normal

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et du sérum de patient.

Les résultats :



Figure 34 : Résultat de l'IEF de patient 11

Le résultat d'IEF de ce patient en position 1, 2, 7.

L'interprétation:

-l' IEF effectuée n'a pas révélée la présence des bandes oligoclonales d'IgG.

- Nous effectuons également des analyses supplémentaires Immunologique (Anti Nucléaires AAN) et les résultats sans anomalies.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 12:

Il s'agit de **I. H**, homme âgé de 36 ans, originaire de Blida, qui a été hospitalisé au niveau de service de CHU-Blida pour un syndrome neurogène périphérique aux 4 membres, les signes cliniques évoquant une PRNA .

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 27/10/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie et nous effectuons IEF du LCR et un électrophorèse des protéines.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 29 : Les résultats de dosage de patient 12.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
10,25	36,52	11,18	84,6

L'interprétation : les résultats sans anomalie.

Electrophorèse des protéines

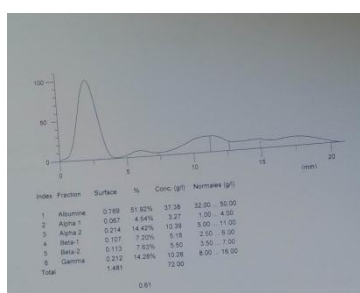


Figure 35 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 12.

-Profil électrophorique d'aspect normal.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 30 : Les résultats de calcul de patient 12.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
1,09	2,31	0,47(47%)

L'interprétation:

Selon le diagramme de Reiber:

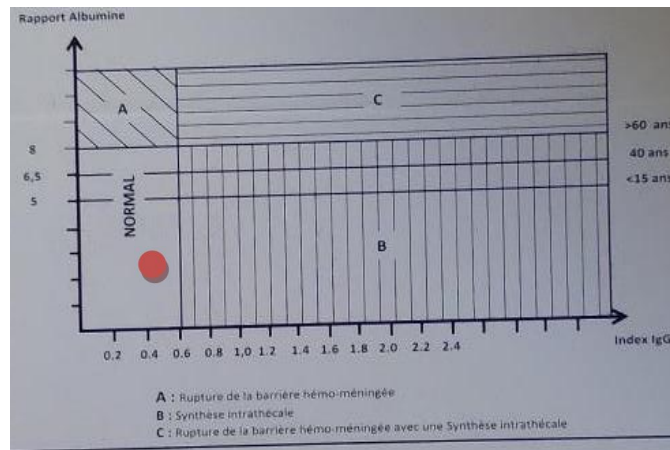


Figure 36 : Résultat de diagramme de Reiber de patient 12.

-le profil protéique rachidien est normal.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et du sérum de patient.

Les résultats :



Figure 37 : Résultat de l'IEF de patient 12.

Le résultat d'IEF de ce patient en position 3, 4, 8.

L'interprétation:

-l' IEF effectuée n'a pas révélée la présence des bandes oligoclonales d'IgG .

- Nous effectuons également des analyses supplémentaires Immunologique (Anti Nucléaires AAN) et les résultats sans anomalies.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 13:

Il s'agit de **B.A**, homme âgé de 34 ans, originaire de Tiaret, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'un syndrome de sclérose latérale amyotrophique du membre supérieur gauche, apparue depuis 1an, les signes clinique qui le présenté évoquant une neuropathie motrice acquise.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 27/10/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologie.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 31 : Les résultats de dosage de patient 13.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
10,58	41,59	15,47	144,9

L'interprétation: les résultats sans anomalies.

-Electrophorèse des protéines.

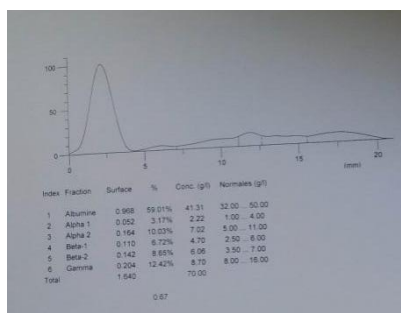


Figure 38 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 13.

-Profil électrophorique d'aspect normal.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 32 : Les résultats de calcule de patient 13.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
1,46	3,24	0,41(41%)

L'interprétation

Selon le diagramme de Reiber

-le Profil protéique rachidien est normal

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et du sérum de patient.

Les résultats :

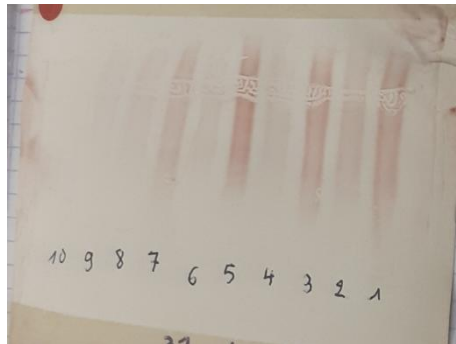


Figure 39 : Résultat de l'IEF de patient 13.

Le résultat d'IEF de ce patient en position 5, 6, 9, 10.

L'interprétation:

L'IEF effectuée n'a pas révélée la présence des bandes oligoclonales d'IgG.

- Nous effectuons également des analyses immunologiques supplémentaires:

Anti-Ag soluble ENA screening sans anomalies

Anti Nucléaires AAN révélé la présence d'un titre significativement positif en AC

Le patient a recontrôler dans 3 mois.

Conclusion: l'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 14:

Il s'agit de **Y. M**, homme âgé de 62 ans, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'une ataxie cérébelleuse apparue depuis 02 ans .La symptomatologie évoquant une vascularite.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 14/11/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 33 : Les résultats de dosage de patient 14.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
12,82	36,407	37,17	176,3

L'interprétation : les résultats sans anomalies.

-Electrophorèse des protéines a révélé la présence d'une syndrome inflammatoire chronique évolutif

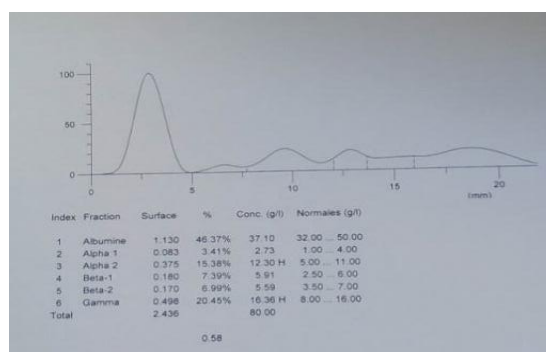


Figure 40 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 14.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 34 : Les résultats de calcul de patient 14.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
2,89	4,84	0,57(57%)

L'interprétation

Selon le diagramme de Reiber

Le Profil protéique rachidien est normal

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et du sérum de patient.

Les résultats:

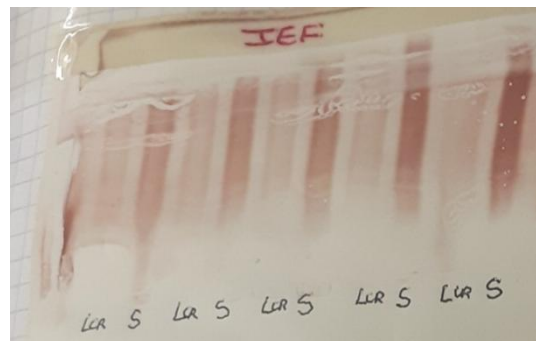


Figure 41 : Résultat de l'IEF de patient 14.

L'interprétation:

L'IEF effectuée n'a pas révélée la présence des bandes oligoclonales d'IgG.

- Nous effectuons également des analyses immunologiques supplémentaire (Anti ADN natif) et les résultats sans anomalies .

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 15:

Il s'agit de **H.E**, femme âgé de 34 ans, qui a été hospitalisé au niveau d'EPH-Boufarik, pour exploration d'une méningite chronique, le patient a été traité par les corticoïdes et anti BK sans amélioration clinique.

-IRM cérébrale a montré la présence de lésion ventriculaire droite.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 22/11/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 35 : Les résultats de dosage de patient 15.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
10,14	39,68	313,48	1547

L'interprétation: IgG et Albumine dans LCR sont élevé par rapport les valeurs normales.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 36 : Les résultats de calcul de patient 15

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
30,91	38,98	0,77(77%)

L'interprétation : index IgG élevé.

Selon le diagramme de Reiber

-Un rapport Albumine pathologique accru.

-le Profil protéique rachidien de type transsudatif avec une altération de BHM.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et sérum de patient.

Les résultats:

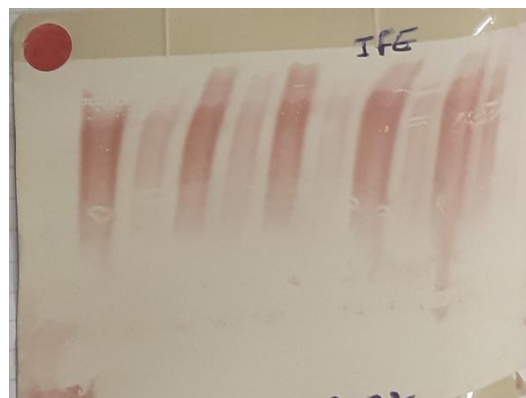


Figure 42 : Résultat de l'IEF de patient 15.

L'interprétation :

-l' IEF effectuée n'a pas révélée la présence des bandes oligoclonales d'IgG.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 16:

Il s'agit de **C.F**, homme âgé de 42 ans, originaire de Msila, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'un syndrome neurogène périphérique apparue depuis 2 ans. Dans ces antécédentes on note un diabète de type 2 les symptômes. Selon les signes clinique qui le présenté le diagnostic suspecté était une polyradiculonévrite chronique.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 23/11/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 37 : Les résultats de dosage de patient 16.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
12,54	39,04	91,81	444,6

L'interprétation: IgG et Albumine dans LCR élevé par rapport à les valeurs normales.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 38 : Les résultats de calcule de patient 16.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
7,32	11,38	0,64(64%)

L'interprétation : Un rapport Albumine pathologique accru.

Selon le diagramme de Reiber

-le Profil protéique rachidien de type transsudatif non inflammatoire avec une altération de BHM.

Nous avons effectué ensuite l'électrophorèse des protéines.

Les résultats:

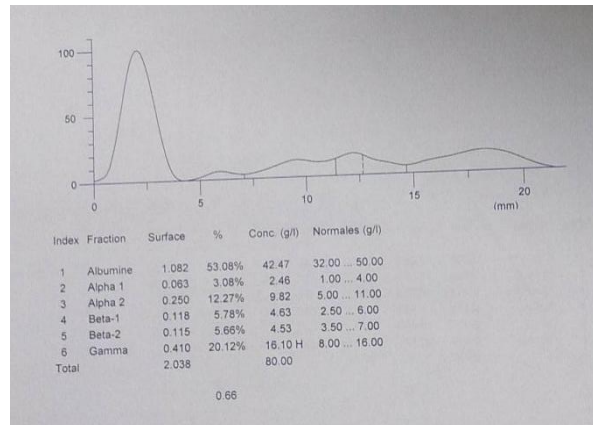


Figure 43 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 16.

L'interprétation :

- électrophorèse des protéines a montré une augmentation polyclonale et modérés des Gammaglobuline.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et sérum de patient.

Les résultats:

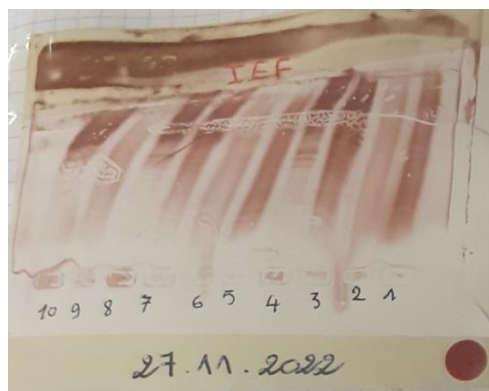


Figure 44 : Résultat de l'IEF de patient 16.

L'interprétation :

-l'IEF n'a pas révélée la présence des bandes oligoclonales d'IgG.

- Nous effectuons également des analyses immunologiques supplémentaires et les résultats sans anomalies.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 17:

Il s'agit de M.A, enfant âgé de 4 ans et 8 mois, originaire de Boumedfaa, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'une ataxie cérébelleuse et myoclonies apparus depuis 3 mois, le médecin qui a consulté ce patient a suspecté une vascularite.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 24/11/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 39 : Les résultats de dosage de patient 17.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
17,91	41,14	225,89	120,4
18,79	44,88	234,62	122,4

L'interprétation: IgG LCR élevé par rapport à la valeur normale.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 40 : Les résultats de calcul de patient 17.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
12,61	2,92	4,30
12,48	2,72	4,57

L'interprétation:

- Le Profil protéique rachidien a montré un rapport d'Albumine normal ce qu'a confirmé l'absence d'une altération de BHM.

L'index IgG été très élevé expliqué par une augmentation sérique d'IgG.

Nous avons effectué ensuite l'électrophorèse des protéines.

Les résultats:

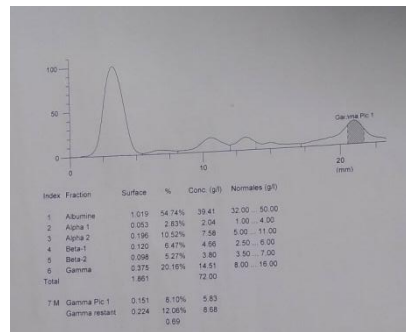


Figure 45 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 17.

L'interprétation :

-Électrophorèse de protéines a montré la présence d'un composant monoclonal en position Gamma à une concentration estimée à 5.83 g/l par immunofixation sérique à identifier qu'il s'agit d'un IgG à chaînes légères Kappa.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et sérum de patient.

Les résultats:



Figure 46 : Résultat de l'IEF de patient 17.

L'interprétation :

-L'IEF a révélé la présence des bandes oligoclonales identique dans le sang et LCR par filtration passive d'IgG du sang dans LCR, sur un fond de processus immunitaire systémique (image en miroir) sans synthèse intrathécale d'IgG

- Nous effectuons également des analyses immunologiques et non immunologiques supplémentaire et les résultats sans anomalies.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 18:

Il s'agit de **M.MS** un homme âgé de 70 ans, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'une polyneuropathie apparue depuis 2 ans

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 01/12/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons précédés dans un premier temps un dosage des protéines es des immunoglobulines dans le sérum et LCR.

Les résultats:

Tableau 41 : Les résultats de dosage de patient 18.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
9,83	28,46	37,24	188,5

L'interprétation : IgG LCR élevé par rapport à les valeurs normales.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 42 : Les résultats de calcule de patient 18.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
3,79		0,579(57%)

L'interprétation :

Selon le diagramme de Reiber

-le Profil protéique rachidien est normal

Nous avons effectué ensuite l'électrophorèse des protéines.

Les résultats:

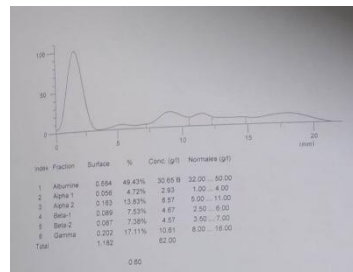


Figure 47 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 18.

L'interprétation :

-Électrophorèse de protéines a révélé à une hypo Albuminémie.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et sérum de patient.

Les résultats:

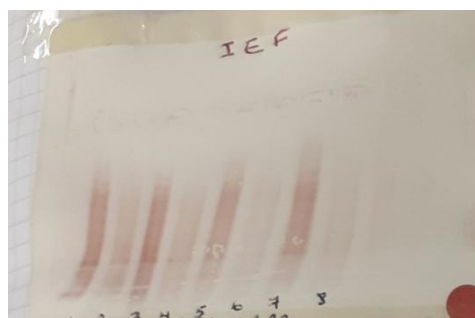


Figure 48 : Résultat de l'IEF de patient 18.

Le résultat d'IEF de ce patient en position 1, 2, 3, 4.

L'interprétation :

- Nous avons effectué également des analyses immunologiques supplémentaires (Anti ADN natif) et les résultats sans anomalies.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 19:

Il s'agit de **M.Z** un homme de 69 ans qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'un syndrome SLA. Dans ces antécédentes on note MGUS depuis 1 ans et demi.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 12/12/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 43 : Les résultats de dosage de patient 19.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
13,53	35,22	80,88	202,7

L'interprétation : La valeur d'IgG et Albumine dans LCR est élevée par rapport à la valeur normale.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 44 : Les résultats de calcul de patient 19

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
5,98	5,75	1,01(101%)

L'interprétation : index IgG élevé.

Selon le diagramme de Reiber

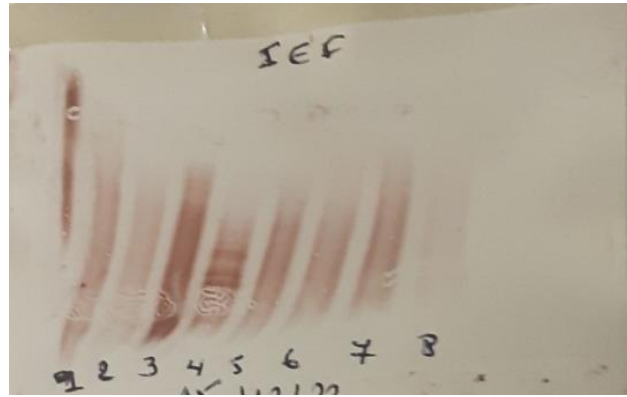


Figure 51 : Résultat de l'IEF de patient 19.

Le résultat d'IEF de ce patient en position 3, 4.

L'interprétation :

-l'IEF a révélée la présence des bandes oligoclonales de type IgG avec un index IgG élevée a confirme la sécrétion intrathécale d'IgG ce que expliqué par une réaction immunitaire local.

Conclusion:

D' après l'analyse des résultats obtenus, le diagnostic en faveur d'une SEP.

Patient 20:

Il s'agit de **TS.K**, homme âgé de 58 ans, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'une SLA apparue depuis 5 mois.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 15/12/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 45 : Les résultats de dosage de patient 20.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
12,37	40,59	54,7	401,1

L'interprétation : La valeur d'IgG et Albumine dans LCR est élevée par rapport à la valeur normale.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 46 : Les résultats de calcul de patient 20.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
4,42	9,89	0,44(44%)

L'interprétation : index IgG normale, rapport Albumine pathologique accru.

Selon le diagramme de Reiber

Le profil protéique rachidien est de type transsudatif non inflammatoire, avec légère altération de la BHM.

Nous avons effectué ensuite l'électrophorèse des protéines.

Les résultats :

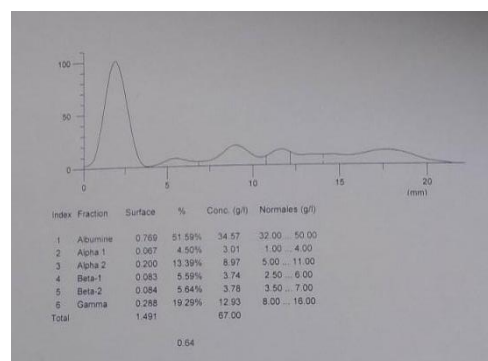


Figure 52 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 20.

L'interprétation :

- électrophorèse des protéines d'aspect normal.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et sérum de patient.

Les résultats:

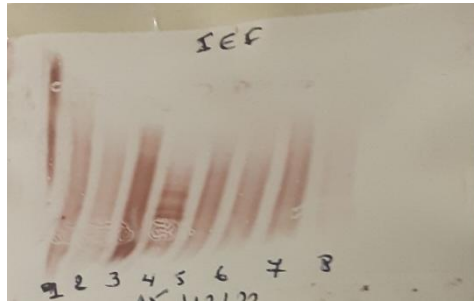


Figure 53 : Résultat de l'IEF de patient 20.

Le résultat d'IEF de ce patient en position 5, 6.

L'interprétation :

-l'IEF n'a pas révélée la présence des bandes oligoclonales d'IgG.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 21:

Il s'agit d'O.F, femme âgé de 42 ans, originaire de Blida, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'un syndrome cérébelleuse et pyramidal apparue depuis 2016. Selon les signes cliniques qui la présenté le diagnostic suspecté est une SEP ou une vascularite.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 15/12/2022 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats :

Tableau 47 : Les résultats de dosage de patient 21.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
11,61	37,18	19,7	114,2

L'interprétation : les valeurs sans anomalie.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 48 : Les résultats de calcule de patient 21

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
1,69	3,07	0,54(54%)

L'interprétation :

Selon le diagramme de Reiber

-Le Profil protéique rachidien est normal.

Nous avons effectué ensuite l'électrophorèse des protéines.

Les résultats :

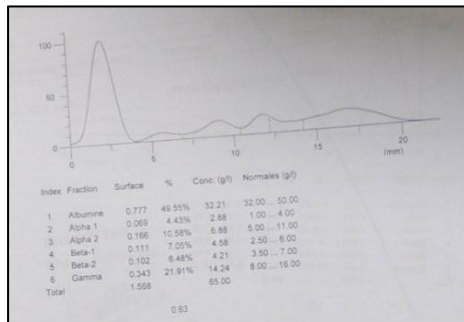


Figure 54 : Résultat de l'électrophorèse des protéines de patient 21.

L'interprétation :

- électrophorèse des protéines d'aspect normal.

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et sérum de patient.

Les résultats:

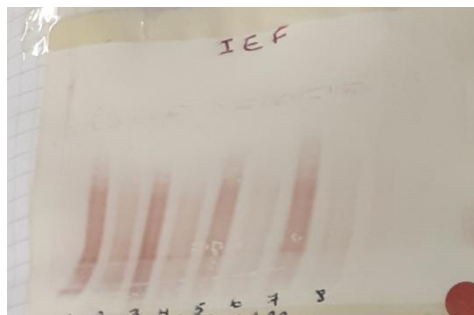


Figure 55 : Résultat de l'IEF de patient 21.

Le résultat d'IEF de ce patient en position 5, 6, 7, 8.

L'interprétation :

-l'IEF n'a pas révélée la présence des bandes oligoclonales d'IgG.

Nous effectuons également des analyses supplémentaires Immunologique (Anti ADN natif) et les résultats sans anomalies.

Conclusion:

L'analyse des résultats obtenus, a permis d'exclure le diagnostic de SEP.

Patient 22:

Il s'agit de E. A, homme âgé de 35 ans, originaire de Tipaza, qui a été hospitalisé au niveau de service de neurologie CHU-Blida, pour exploration d'un:

-Syndrome cérébelleuse statique et cinétique.

-Syndrome pyramidal aux quatre membres.

-Problèmes d'équilibres et de la marche apparus depuis 6 mois. (Le patient est toxicomane et a des rapports sexuels non protégés).

Selon les signe cliniques qui a présenté, le diagnostique suspecté était une SEP ou une vascularite.

Le sérum et LCR du patient ont été reçu le 06/02/2023 au niveau du laboratoire d'unité d'immunologie pour une exploration immunologique.

Nous avons procédé dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines dans LCR et le sérum.

Les résultats:

Tableau 49 : Les résultats de dosage de patient 22.

IgG sérum (g/l)	Albumine sérum (g/l)	IgG LCR (mg/l)	Albumine LCR (mg/l)
9,18	47,1	67,27	269,9

L'interprétation :

IgG LCR est élevé par rapport à la valeur normale.

-Profil protéique rachidien :

Tableau 50 : Les résultats de calcul de patient 22.

Q IgG	Q Albumine	Index IgG
7,32	5,73	1,27(127%)

L'interprétation : rapport Albumine normal .Index d'IgG élevé.

Selon le diagramme de Reiber

- Le profil protéique rachidien est de type inflammatoire avec sécrétion intrathécale d'IgG dans une réaction immunitaire systémique

Nous avons effectué ensuite l'IEF du LCR et sérum de patient.

Les résultats:



Figure 56 : Résultat de l'IEF de patient 22.

L'interprétation :

-l'IEF a révélée la présence des bandes oligoclonales d'IgG dans le LCR et le sérum avec des bandes supplémentaires dans le LCR.

Nous effectuons également des analyses supplémentaires immunologique et non immunologique et les résultats sans anomalies. Sauf que la présence d'un titre moyennement positif en auto anticorps anti-cytoplasme, l'identification de ces auto anticorps n'a pas été effectuée par manque de réactifs.

Le patient à recontrôler dans 3 mois.

Conclusion: d' après l'analyse des résultats obtenus, le diagnostic en faveur d'une SEP.

VII. Discussion :

Nous avons effectué une étude rétrospective sur 22 patients suspectés d'une SEP ayant bénéficié d'une exploration au niveau de l'unité de neuro-immunologie CHU BLIDA.

Dans notre étude nous avons exploré des patient dont l'âge et compris entre 4 et 70 ans avec un âge moyenne de 40.5 ans parmi eux on a 15 hommes (68%) et 7 femmes (31%) avec sex-ratio H/F= 2.

Nous avons étudié les performances de la technique d'IEF dans le diagnostic de la SEP et déterminé la corrélation des résultats avec ceux obtenus par le diagramme de Reiber.

Selon l'étude de Sabrina Mejdoub et al effectuée en Tunisie, le calcul de l'index IgG était élevé seulement dans 73,5 % des cas BOC(+) et inférieur à 0.6 dans tous les cas BOC(-). (96) Ainsi dans l'étude de Mariana Gianoli Guillermel l'index IgG était élevé dans 68.5% des cas positifs (95). Ces résultats diffèrent légèrement de notre étude, nous avons constaté que l'index IgG était élevé dans tous les cas BOC(+) et inférieur a 0.6 dans 60% des cas BOC(-).

Tableau 51 : résultat de calcule de l'index IgG dans les déférents études.

	Index IgG >0.6 avec BOC(+)	Index IgG <0.6 avec BOC(+)	Index IgG <0.6 avec BOC(-)	Index IgG >0.6 avec BOC(-)
Notre étude	100%	0%	60%	40%
Sabrina Mejdoub et al (2019)	73,5 %	26.5%	100%	00%
Mariana Gianoli Guillermel (2016)	68.5%	/	/	/

Selon l'étude de Sabrina Mejdoub et al effectué en Tunisie, l'interprétation des résultats par le diagramme de Reiber permet de détecter un SIT dans 57.5% des cas positif (96). Ce résultat concorde avec notre étude, nous avons observé un profile protéique rachidien en faveur d'une synthèse intrathécale dans tous les cas BOC(+).

Selon l'étude de Compston A effectuée en Europe 90% des patients atteints de la SEP présentent des BOC. Dans l'étude de Sabrina Mejdoub et al la positivité des BOC est observée chez 77% des patients atteints de la SEP (96).

Dans notre étude nous avons retrouvé 7 parmi les 22 cas étudiés avec des résultats de l'IEF positifs. Parmi eux 86% ont été diagnostiqués avec une SEP.

Tableau 52 : résultat de l'IEF dans les différentes études.

	SEP avec BOC+
Notre étude	86%
Compson A (2008)	90%
Sabrina Mejdoub et al (2019)	77%
Youssef Sidhom et al (2014)	70%

Selon l'étude de Tagajdid MR, la sensibilité et la spécificité de l'IEF dans le diagnostic de la SEP ont atteint respectivement 94 % et 96 % (98). Ainsi, dans l'étude de Halbgebauer S, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 100% et 94,7% (99) Caudie C et al ont trouvé 91% et 96% de sensibilité et spécificité (100), et dans l'étude de Brandao CO et al la spécificité de l'IEF étaient de 91,3 % et la sensibilité de 97,1 (101) Dans notre étude, la sensibilité était de 100 % et la spécificité de 93 %.

Tableau 53 : la sensibilité et la spécificité de l'IEF dans les différentes études.

	sensibilité	Spécificité
Notre étude	100%	93%
Tagajdid MR (2011)	94 %	96 %
Halbgebauer S (2015)	100%	94,7%
Caudie C et al (2005)	91 %	96 %
Brandao C O (2005)	91,3 %	97,1 %

Dans notre étude l'IEF a permis de diagnostiquer 6 patients avec la SEP.

Dans la littérature, la maladie est à nette prédominance féminine (102;), cependant nos résultats montrent une prédominance masculine (66.67% des cas), cette observation a également été faite dans une étude tunisienne similaire (103)

Cette prédominance masculine est associée à un sexe ratio de 2H/F, ce qui est en contradiction avec d'autres études ,en Algérie différentes études constatés que cette maladie est plus fréquente chez les femmes avec sexe ratio de 5.5 a Telmcen en 2015 (104)et de 2.26 Blida 2018 (105), en France le sex-ratio était d'environ 3 femmes pour 1 homme (106). En Tunisie, le sex-ratio est de 2,34/1. (107)Au Maroc, deux études menées en 2014 retrouvaient des taux de l'ordre de 1,7/1 et 2,1/1, En Libye, il était de 1,6/1 dans la cohorte de patients suivis pour SEP dans la région de Benghazi (102)

Cette incompatibilité peut s'expliquer par la taille réduite de la population étudié .

La SEP touche généralement les adultes âgés de 20 a 50 ans, dans notre étude nous constatons que L'âge moyen de nos patients est de 43.5 ans, cette résultat est cohérent avec plusieurs études et comparable à celui rapporté dans d'autre étude tunisienne qui constate que l'âge moyen (37,6 ans). (96)

L'âge moyen de début de la maladie était de 39 ans ,ce qui est en accord avec des études similaire .En France il était de 20 à 39 ans (106), en Tunisie il était de 40 ans (103), Celui-ci était légèrement supérieur à l'âge de début dans les autres études maghrébines récentes (102)

Nos patients présentent des signes cliniques comparables aux symptômes caractéristiques de la maladie. Dans notre étude les troubles moteurs et le syndrome pyramidale constituent le mode d'entrée le plus fréquent, cette résultat est en accord avec deux grandes étude, la première de Bardel B (108) qui permet de démontrer l'atteinte motrice chez les patients atteints de la SEP et la deuxième de Ouallet J (109) qui constate que 80% des patients présentaient une atteinte pyramidale.

L'analyse des cas cliniques nous a permis de distinguer principalement 3 catégories :

- Les cas négatifs :

-Les patients (01, 06, 08, 12, 13, 14, 18, 20, 21) :

La présence d'un profil protéique rachidien normal ou une légère altération de la BHE sans synthèse intrathécale et un index IgG normal avec l'absence des bandes oligoclonales. Cela s'explique par l'absence d'une réaction immunitaire locale dans le SNC et donc le diagnostic de la SEP est écarté.

-Les patients (03, 07, 10, 11, 15, 16) :

La présence d'une altération de la BHE et un index IgG légèrement élevé, l'analyse de l'index ne permet pas de détecter une synthèse intrathécale d'IgG. Ainsi une absence des bandes oligoclonales par l'IEF.

Cela s'explique par l'absence d'une réaction immunitaire locale dans le SNC et donc le diagnostic de la SEP est écarté.

- Les cas positifs :

-Les patients (02, 05, 19, 22) :

La présence d'un profil protéique rachidien de type inflammatoire avec la présence des bandes oligoclonales de type IgG correspondant à une synthèse intrathécale d'IgG dans une réaction immunitaire locale dans le SNC suite à l'activation des LB qui deviennent des plasmocytes et qui secrètent ensuite des anticorps attaquant la myéline.

-Les patients 04 et 09 :

Le profil protéique rachidien en faveur d'une rupture de la BHE avec SI, et la présence des bandes oligoclonales de type IgG correspondant à une synthèse intrathécale d'IgG dans une réaction immunitaire locale dans le SNC suite à l'activation des LB qui deviennent des plasmocytes et qui secrètent ensuite des anticorps attaquant la myéline.

- Les cas faussement positifs : patient 17.

Le Profil protéique rachidien montre un rapport d'Albumine normal sans altération de BHM. L'index IgG est très élevé expliqué par une augmentation sérique d'IgG.

La présence des bandes oligoclonales identiques dans le sang et LCR par filtration passive d'IgG du sang dans LCR, sur un fond de processus immunitaire systémique (image en miroir) sans synthèse intrathécale d'IgG.

VIII. Conclusion :

La sclérose en plaque est une pathologie inflammatoire d'origine auto-immune, qui se caractérise par une dégénérescence neuronale progressive, conduisant à différents signes cliniques.

Le diagnostic de la SEP repose sur l'élimination des autres pathologies inflammatoires de SNC, il est basé sur un faisceau d'argument clinique et radiologique ainsi que la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'IgG qui fait partie du diagnostic immunologique de la SEP, cette SIT d'IgG est prouvée par des méthodes quantitatives qui nécessitent dans un premier temps un dosage d'Albumine et d'IgG dans le sérum et le LCR puis l'interprétation des résultats selon le diagramme de Reiber, et des méthodes qualitatives qui permettent de visualiser les BOC par IEF, une technique de référence qui fait l'objet de notre étude.

Après la mise en place de la technique de l'IEF au niveau de laboratoire CHU-BLIDA nous avons exploré 22 patients dans une période de 11 mois (mars 2022 à février 2023) dont le diagnostic de la SEP est suspecté.

Ainsi, Grâce à notre étude, nous avons conclu que la technique d'IEF est primordiale dans le diagnostic immunologique de la SEP en raison de sa grande sensibilité. Nous avons également constaté que les résultats obtenus à l'aide de cette technique étaient cohérents avec ceux des études quantitatives.

IX. Perspective :

Nous souhaitons d'augmenter la taille de notre population d'étude afin de consolider nos résultats, D'autre part, nous espérons obtenir plus de renseignements sur les éléments cliniques et radiologiques des patients afin d'étudier la compatibilité avec les résultats des analyses immunologiques et pour confirmer l'importance de l'IEF et sa supériorité dans le diagnostic de la SEP par rapport aux autres méthodes de diagnostic. Donc il est important de continuer à investir dans la recherche sur cette maladie afin de développer cette technique et de découvrir d'autres techniques permettant de diagnostiquer cette maladie et de comprendre ses mécanismes.

Référence bibliographique:

1. **Milo, Ron et Miller., Ariel.** Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. Autoimmunity Reviews.vol13.n4-5.avril-mai2014.p518-524).
2. **:(Pierre-olivier Bertho, Maxime Carpentier, Edouard le Carpentier, Anne Hay-Lombardite, Edith Bigot-Corbel.,** Marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic de la sclérose en plaques, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES.N 534.Juillet-Aout 2021.
3. **Lubetzki, C.** Physiopathologie de la sclérose en plaque :actualités Sclérose en plaque : le point sur la pathogenèse. s.l. : Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine,Tome 206 , n 6 ,juin 2022,pages 721-726.
4. **Franck Talmont, Anastassia Hatzoglou, Olivier Cuvillier.,** La sclérose en plaques et les médicaments immunomodulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate, médecine /sciences 2020 ;36 :243-52.
5. **Eléonore Micoud, Morgane Gossez, Françoise Poitevin , Christophe Malcus, Guillaume Monneret ,Marine Godignon .** Apport du dosage des chaînes légères kappa et lambda dans le diagnostic de la sclérose en plaques. s.l. : REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES.N531., avril 2021.
6. **vidal.,** [En ligne] mars 2023. lien : <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep/traitement.html>.
7. **P.Kerschen.** La sclérose en plaque :aperçu historique ,la lettre de neurologue. Février 2010. vol.XIV-n2 .
8. **Anne- Marie Landtblom, Patrik Fazio ,Sten Fredrikson,Enrico Granieri.** The first case history of multiple Sclerosis :August d'Esté(1794-1848)Neurol Sci. 2010.
9. **G.Goetz., Christophe.** Jean- Martin Charcot et la méthode anatomo-clinique de la neurologie .Manuel de neurologie clinique Tome 95. s.l. : Tome 95 ;page203, 2009.
10. **.Gonsette, R.** La sclérose en plaques Maladie ,espoirs et réalités, Fondation Charcot . *URL* <https://www.fondation-charcot.org>).
11. **JF, Kurtzke.** :Geographic distribution of multiple Sclerosis :an update with special reference to Europe and the Mediterranean region . s.l. : Acta Neurol Scand1980 ;62 ;65-80.
12. Multiple Sclerosis International Federation Atlas de la SEP 3ème édition 2020 pdf. Septembre 2020.
13. **Pierre-olivier Bertho, Maxime Carpentier, Edouard le Carpentier, Anne Hay-Lombardite, Edith Bigot-Corbel.,** Marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic de la sclérose en plaques, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES.N 534. Aout 2021.
14. **R. Gouider, S.Mrabet, Y.Sidhom, I.Kacem, C.Lubetzki, C.Papiex .** Spécificités de la sclérose en plaques chez les Maghrébins : rôle des facteurs environnementaux et génétique. 2019.

15. **Zahira Barka Bedrane, Mehdi Saada , Bouchenaki Mehdi, Atif Merad, Salim Allal , Selma Mrini, Djaouad Bouchenak Khelladi.** Augmentation de la prévalence de la sclérose en plaque à l'extrême ouest d'Algérie. *Pratique Neurologique*. V175. Suppl. avril 2019.
16. **POIRIER, Jacques.** LE SYSTÈME NERVEUX, Central et périphérique : formation, fonction et rôle , lien : www.arsep.com.
17. **Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV.** . Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back-Downloaded from lien: www.physiology.org/journal/physrev). 2019.
18. **Goel R, linington C, Lassman H, Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal model : 70 years of merits and culprits in experimental model.** Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal model : 70 years of merits and culprits in experimental model.
19. **Claudio Procaccini a, Veronica De Rosa a,b, Valentina Pucino c, Luigi FormisanodGiuseppeMatarese .** Animal models of Multiple Sclerosislien . 2015. :<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar..03.042>.
20. **INSERM, Zalc B.** Sclérose en plaques (SEP). *INSERM*. [En ligne] Octobre 2014. Lien URL : <https://www.inserm.fr/infrmation-en-sante/dossiers information/sclerose-en-plaques-sep>).
21. **(Alexia Leprieur, 2019.** Sclérose en plaques : la maladie et les avancées thérapeutiques, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02459204>.
22. **NA, Patsopoulos.** . Genetics of multiple sclerosis: an overview and new directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018.
23. **Labalette M, Bahram S, Béné MC.** Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA).Polymorphisme et présentation des antigènes aux lymphocytes T).
24. **Nadime Hoballah, 2018.** , La sclérose en plaques : histoire, physiopathologie et thérapeutiques actuelles, lien : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01863495>) .
25. **Hafler DA, Compston A,Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, et al.** International Multiple Sclerosis Genetics Consortium,Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* . 2007.
26. **Vukusic S, Confavreux C.** Natural history of multiple sclerosis:risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* . 2007.
27. **al, spiljar et.** Cold exposure protects from neuroinflammation through immunologic reprogramming. 2021.
28. **Von Essen MR1, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C.** Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. 2010.
29. **Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby A-L, Pittas F, Tremlett H, et al.** Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010.
30. **al, Tao C et.** Association between human herpesvirus & human endogenous retrovirus and MS onset & progression. *J Neurol Sci*, 2017, 372:239–249.

31. **David Brassat, 2010.** Physiopathologie de la sclérose en plaques .
32. **S, Virtanen O and Jacobson.** Virus and Multiple Sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*.2012, 11(5): 528–544.
33. **al, Salou M et.** Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev med interne*, 2013, 34:479-486.
34. **Kern, S., and Ziemssen, T.** Brain-immune communication psychoneuroimmunology of multiple sclerosis. *Mult Scler* ,2008,14, 6-21.
35. **Fromont., A.** Tabac et Sclérose En Plaques. *Le courrier de la SEP*, 2011, N°129.
36. **C, Hawkes.** Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2007;13:610-615.
37. **Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L.** Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009.
38. **Hernan M, Jick S, Logroscino G, Olek M, Ascherio A, Jick H.** Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005.
39. **al., Berer K et.** Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature* 2011.
40. **al., Yokote H et.** NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am J Pathol* 2008.
41. **al., Versini M et.** Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmunity Reviews*, 2014.
42. **Fayemendy P, Desport JC, Cornu J, Ragi O, Jésus P.** Nutrition et sclérose en plaques : le point de la littérature. *Nutr Clin Métabolisme*. 2018;32(1):67-80).
43. **J., Swank R and Goodwin.** Review of MS Patient Survival on a Swank Low Saturated Fat Diet Nutrition, 2003, .
44. **al., Pompura et.** Oleic acid restores suppressive defects in tissue-resident FOXP3 Tregs from patients with multiple sclerosis,2020.
45. **PB., Medawar.** Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 1948 ; 29 : 58–69. [PubMed] [Google Scholar].
46. **r Peter J. Delves, PhD.,** Présentation du système immunitaire, University College London, London, UK *Revue/Révision complète* . . [En ligne] sept 2021. <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-immunitaires/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/pr%C3%A9sentatio>.
47. **Ouallet J-C, Brochet B.** Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol.* 2004 Oct;1(4):415–57.
48. **al., Lucchini C et.** Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand? *Continuum (Minneapolis)*, 2013, 19(4):901–921.).

49. **Lassmann, H. et al.** Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis *Nat. Rev. Neurol.* 8, 647–656 (2012); doi:10.1038/nrneurol.2012.168).
50. **Moreau, Pr Thibault.** Le point sur la sclérose en plaques. 2020.
51. **Elsevier Masson, 2010.** Collège des enseignants en neurologie. Item 125 – Sclérose en plaques. Abrégés connaissances et pratiqueP 349-357 Lien URL: http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_125/site/html/cours.pdf).
52. **LJ., Balcer.** Clinical practice. Optic Neuritis. *N Engl J Med*, 2006, 354 (12):1273-80.
53. **shin, Robert K.** multiple sclerosis association of america . [En ligne] 2022 . <https://mymsaa.org/ms-information/symptoms/visual-disorders/>.
54. **nationalmssociety.** [En ligne] <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms/Numbness> .
55. **Masson, Elsevier.** Le point sur la sclérose en plaques. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kine..04.005>.
56. **F., Béthoux.** Fatigue et sclérose en plaques. *Ann Réadapt Médecine Phys.* 2006.
57. **D, GROETZINGER.** La sclérose en plaques :ses effets sur vous et sur ceux qui vous sont chers, Société canadienne de la SP. 2012.
58. **H., Zéphir.** Fatigue et sclérose en plaques. *Prat Neurol - FMC.* 2014;5(1):49-56.
59. **A, Marie.** multiple sclerosis association of america . [En ligne] <https://mymsaa.org/ms-information/symptoms/bladder-dysfunction/>, .
60. **Ross, Amy Perrin.** multiple sclerosis association of america. [En ligne] <https://mymsaa.org/ms-information/symptoms/sexual-dysfunction/> .
61. **Nortvedt MW, Riise T, Frugård J, Mohn J, Bakke A, Skår AB, et al.** Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. *Mult Scler* 2007;13:106–12.
62. **national ms society.** [En ligne] <https://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis>.
63. **multiple sclerosis association of america.** [En ligne] 2022. <https://mymsaa.org/ms-information/overview/process-symptoms/>.
64. **Nota, A.** Les troubles du langage en SEP, Mission APF SEP, http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/IMG/pdf/conference_apf_sep_2002.pdf). 2002.
65. **P., Labauge.** Critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *JNLF* 2017. .
66. **Blein C, Chamoux C, Reynaud D, Lepage V.** Diversité des prises en charge des patients atteints de sclérose en plaques entre régions françaises. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* . 2018.
67. **Brochet B, De Sèze J, Lebrun-Frenay C, Zéphir H, Defer G.** La sclérose en plaques-Clinique et thérapeutique. Elsevier Health Sciences. . 2017.
68. **Ciron, Jonathan.** COURRIER-Ligue159_dossier-secondaireprogressive. 2018 .

69. **L., Magy.** La sclérose en plaques, première maladie invalidante de l'adulte jeune. *Actualités Pharmaceutiques.* . 2018. 57(573) : 20-23). .
70. **LABAUGE, Pierre.** es formes primaires progressives de la SEP LE COURRIER DE LA SEP N°149. 2016.
71. **Fred D., Lublin MD, et al.** Définir l'évolution clinique de la sclérose en plaques. *Les révisions de 2013 Neurologie.* . 2014; 15: pp. 278-286 229.).
72. **(Wingerchuk DM, Carter JL.** Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies. *Mayo Clinic Proceedings.*2014. 89(2): 225–240. doi:10.1016/j.mayocp.2013.11.002.).
73. **Jeffrey M. Gelfand.** Multiple sclerosis : diagnostic d'erroné diagnostic et présentation clinique chapitre 12 *Handbook of clinical neurology*, Vol 122, Elsevier.). 2014.
74. **Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al.** Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology* 2014.
75. **Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al.** Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-73.).
76. **K .Blanc-Laserre, T. Moreau.** Diagnostic différentiel pratique de la sclérose en plaques, *La lettre de neurologue-n 6-vol IV-décembre 2000).*
77. **A.Kwiatkowski.** Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaque Mise à jours sur l'évolution clinique et les critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Pratique Neurologique FMC*, Tome10 n°2, avril 2019.
78. **P.labaugé.** Critères diagnostiques de la sclérose en plaques *Diagnosis criteria for multiple sclerosis.* Volume8, Issue2, March2017. Pages 118-121.
79. **P.Labaugé.** Les critères diagnostiques de la SEP : de 1983 à2017 Quelle utilité en pratique ? .*La Lettre de neurologue .Vol. XXII-n°9-novembre 2018.*
80. Sclérose en plaques. Collège des enseignants de Neurologie.URL <http://cen-neurologie.fr>. 2019.
81. IRM-Diagnostic de la SEP 2018. *sep-ensemble.* [En ligne] 2018. <https://www.sep-ensemble.fr>.
82. **Glover-Bondeau.Anne-Sophie.** Liquide céphalo-rachidien :définition rôle et maladies associées .URL <http://www.femmeactuelle.fr> . 2022.
83. **Audrey Gabelle, S.Roche,Sylvain Lehmann.** les marqueurs biologiques protéiques du liquide céphalorachidien : caractéristiques et implication cliniques dans les démences. *Revue neurologique* ,2009 ;165(3) ,pp.213-222).
84. **O.Delaroche, B.Evreux,E.Bigot-Corbel,S.Weirttlewsky,F.Bailly,V.Loubersac,J.L.Orsonneau.** Etude de liquide céphalorachidien dans le cadre de la sclérose en plaques.2003.
85. **Pierre-olivier Bertho, Maxime Carpentier, Edouard le Carpentier, Anne Hay-Lombardite, Edith Bigot-Corbel.** Marqueurs biologiques utilisés dans le diagnostic de la sclérose en plaques, *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES.*N 534.Juillet-Aout 2021).

86. **De-Hyung Lee, Ralf A Linker.** The role of myelin oligodendrocyte glycoprotein in autoimmune demyelination :a target for multiple sclerosis therapy. *Expert Opin The Cibles*.2012.16(5) :451-462.
87. **vebjorn Martinsen, Petri Kursula.** Multiple Sclerosis and myelin basic protein :insights into protein disorder and disease .*Amino Acids*. Jan 2022).
88. Société canadienne de la SP. [En ligne] 2023. <https://scleroseenplaques.ca/ressources/bibliotheque>.
89. **R. Depaz * , J. Aboab , O. Gout.** Update on diagnosis and treatment of multiple sclerosis . s.l. : Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société nationale française de médecine interne (SNFMI). , 2013 . <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.02.011>.
90. **Stephen L. Hauser MD, Bruce A.C. Cree MD, PhD, MAS ,.** Treatment of Multiple Sclerosis: A Review, *The American Journal of Medicine* . 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>.
91. INSERM, Sclérose en plaques (SEP) Une recherche active pour améliorer la prise en charge des patients, 2017 . [En ligne] <https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/>.
92. **Stankoff, Catherine Lubetzki et Bruno.** Inserm. [En ligne] 2020. :<https://www.inserm.fr/dossier/sc>.
93. **M., Vaubourdolle.** Toxicologie, Sciences mathématiques, Physiques et Chimiques. Wolters Kluwer France. 2007.
94. **collège des enseignants d'immunologie Assim.** méthode immunologie des principes aux bonnes application,pdf.
95. **Mariana Gianoli-Guillerme.** mise en evidence de la synthese intrathecale par le modele de Reiber : etude des performances dans une cohorte de patients atteints de sclerose en plaques au ch de pau,. 2016.
96. **al, Sabrina Mejdoub et.** Performances comparatives des tests immunologiques du liquide céphalo-rachidien dans le diagnostic de la sclérose en plaques. 2019.
97. helena bioscience . <https://www.helena-biosciences.com/>. [En ligne]
98. **Tagajdid MR, Bouaiti M, Dami A et al.** Intérêt de l'immunofixation du couple LCR/sérum dans le diagnostic des maladies inflammatoires du système nerveux central. *Rev Neurol (Paris)*. 2011;.
99. **Halbgebauer S, Haußmann U, Klafki H, Tumani H, Wiltfang J, Otto M.** Capillary isoelectric focusing immunoassay as a new nanoscale approach for the detection of oligoclonal bands. *Electrophoresis*. 2015,.
100. **Caudie C, Birouk AM, Bancel J, et al.** Le profil cytoimmunologique du LCR lors du diagnostic précoce de la sclérose en plaques. *Pathol Biol*. 2005.
101. **Brandão CO, Ruocco HH, Dos Santos Farias A et al.** Cytokines and intrathecal IgG synthesis in multiple sclerosis patients during clinical remission. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 .
102. **Gouider R, et al.** Spécificités de la sclérose en plaques chez les Maghrébins : rôle des facteurs environnementaux et génétiques. s.l. : Bull Acad Natl Med 2020, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.09.003>.

103. **N. Ammar, N. Gouider-Khouja, F. Hentati.** Étude comparative des aspects cliniques et paracliniques de la sclérose en plaques en Tunisie. 2006.
104. profil épidémiologique et clinique de la sclérose en plaques au service de neurologie CHU Tlemcen. 2015.
105. **drai.** Etude clinique et Profil évolutif des patients suivis pour une Sclérose en plaques au niveau du CHU de Blida, avec une estimation de la prévalence dans la commune de Blida. 2018.
106. La Revue du Praticien2021-groupe Global Média Santé.
107. **Youssef Sidhom, Mariem Damak, Anis Riahi, Yosr Hizem, Ridha Mrissa, Chokri Mhiri, Riadh Gouider.** Clinical features and disability progression in multiple sclerosis in Tunisia: Do we really have a more aggressive disease course? Journal of the Neurological sciences. 2014. 10.1016/j.jns.2014.05.049.
108. **Bardel B., Chalah M. A., Créange A., Lefaucheur J. P., Ayache, S. S.).** Étude des altérations de la préparation du mouvement dans la sclérose en plaques. Revue Neurologique. 2019.
109. **Ouallet J. C, et Brochet B.** Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. EMC - Neurologie. 2004.
110. arsep. [En ligne] www.arsep.org.systeme_nerveux_central.
111. **Noseworthy JH, Lucchinetti C, Weinshenker BG.** Multiple sclerosis. N Eng J Med, 2000,(343):938- 52.
112. **Fromont A, Moreau T.** Sclérose en plaques. Rev Prat. 2013 Juin;63:851–9.
113. **JF, Kurtzke.** Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. Neurology 1983, 33:1444-1452.
114. **Leprieur, Alexia. ,** Sclérose en plaques : la maladie et les avancées thérapeutiques, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02459204>.) . 2019.
115. **Compston A, Coles A.** Genetics of multiple sclerosis. Lancet, 2008, 25:1502-1517).
116. LE COURRIER DE LA SEP ,Infections et SEP , 2011 N°129).

Annexes :

Annexe 01 :

Prévalence mondiale de la SEP¹



Figure 58: la prévalence de sclérose en plaque dans le monde.

Annexe 02 :

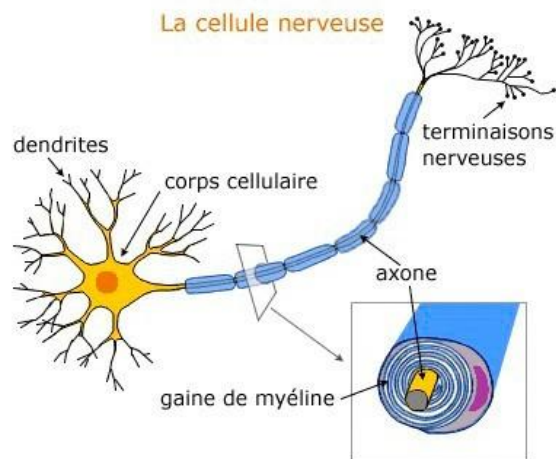


Figure 59 : la structure d'une cellule nerveuse. (110)

Annexe 03 :

Tableau 54 : Classification de Luccinetti . (49)

Aspects	Patron I	Patron II	Patron III	Patron IV
Fréquence	12%, surtout SEP « aiguës »	53%, toutes formes	30%, surtout SEP « aiguës »	3% (30% des formes PP)
Inflammation	Lymphocytes T et macrophages	Lymphocytes T et macrophages	Lymphocytes T, macrophages, microglie activée	Lymphocytes T et macrophages
Démyélinisation	Périveineuse, limite nette	Périveineuse, limite nette	Concentrique, pas périveineuse, limite floue	Mort des oligodendrocytes en périphérie de la plaque
IgG et complément	-	++	-	-
Perte des protéines myéliniques	Tous ensembles	Tous ensembles	Surtout la MAG (myelin associated glycoprotein)	Tous ensembles
Apoptose des oligodendrocytes	-	-	++	-
Remyélinisation dans les shadow plaques associées	++	++	-	-

Annexe 04 :

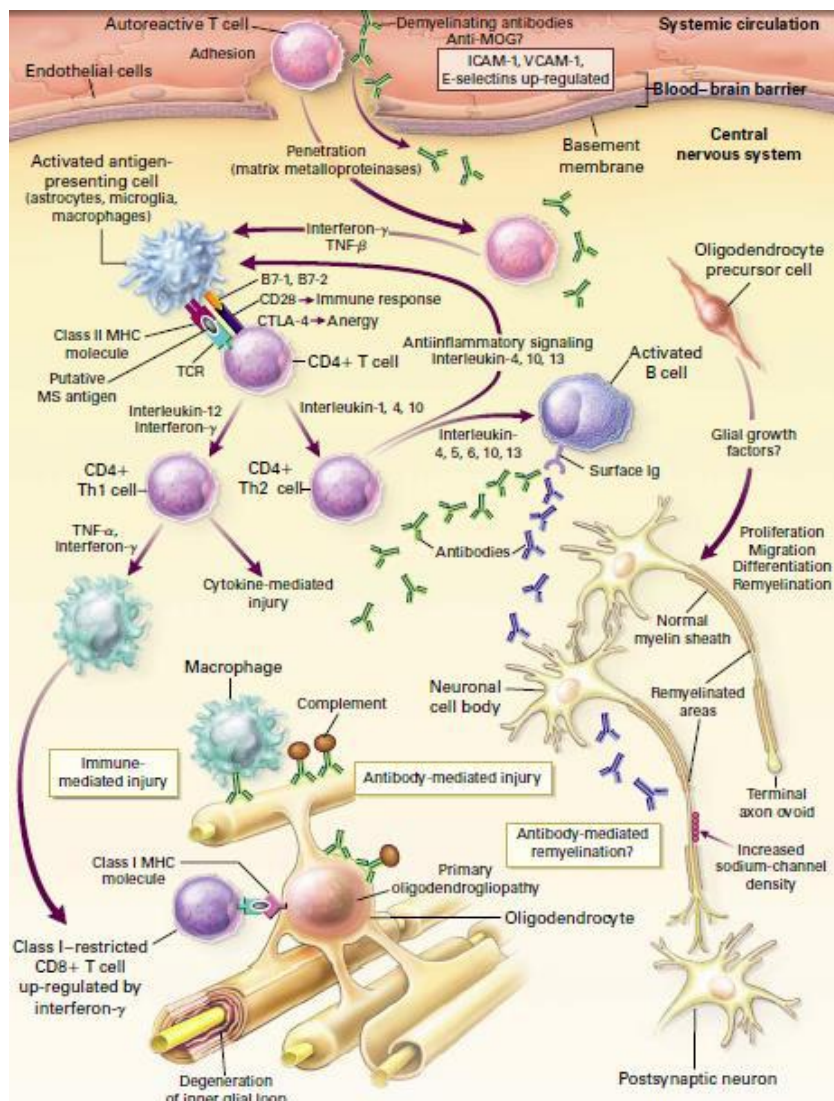


Figure 60 : Schéma global des acteurs de la réponse immunitaire. (111)

Annexe 05 :

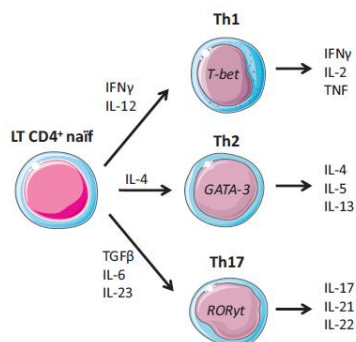


Figure 61 : Différenciation des LT CD4+ naïfs en fonction des cytokines.

Annexe 06 :

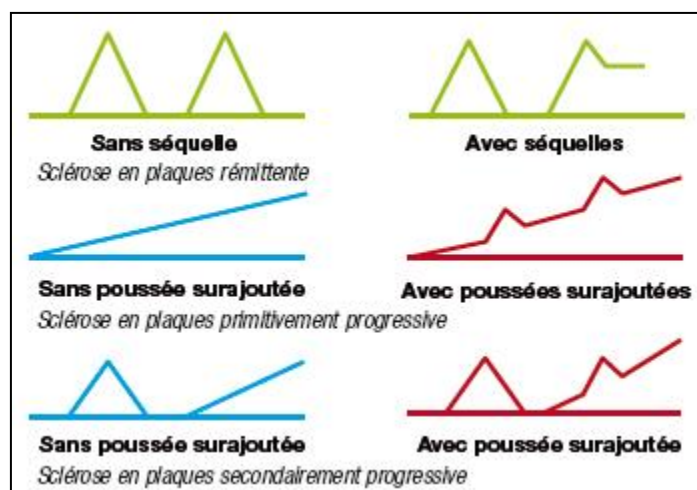


Figure 62: Différentes formes d'évolution de la sclérose en plaques. (112)

Annexe 07 :

Tableau 55: Evaluation du handicap suivant l'échelle EDSS d'après Kurtzke. (113)

Score	Signification
0	Aucune incapacité, examen neurologique normal
1	Aucune incapacité, changements minimes observés à l'examen neurologique
2	Incapacité minime
3	Incapacité modérée
4	Incapacité relativement grave, mais toujours en mesure de déambuler jusqu'à environ 12 h par jour et de marcher sans canne
5	Incapacité assez grave pour que les activités quotidiennes s'en ressentent
6	Obligation de marcher à l'aide d'une canne, besoin d'aide pour fonctionner au travail
7	Limité au fauteuil roulant
8	Limité à l'alitement ou au fauteuil roulant
9	Alité
10	Décès attribuable à la SEP

Annexe 08 :

Tableau 56 : Les critères de Mc Donald révisés en 2017 de La SEP : (77)

Présentation clinique	Données complémentaires
Deux ou plus de poussées, données cliniques témoignant d'au moins deux lésions.	Aucun.
Deux ou plus de poussées, données cliniques témoignant d'une seule lésion.	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent ou par IRM.
Une poussée clinique ; donnée clinique témoignant d'au moins 2 lésions.	DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique ou par IRM ou par la présence d'une synthèse intrathécale d'IgG.
Une poussée clinique ; donnée clinique témoignant d'une seule lésion.	DIS : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique impliquant une lésion dans un site différent ou par IRM. DIT : par l'apparition d'une nouvelle poussée clinique ou par IRM ou par la présence des bandes oligoclonales surménaies dans le LCR.

Annexe 09 :

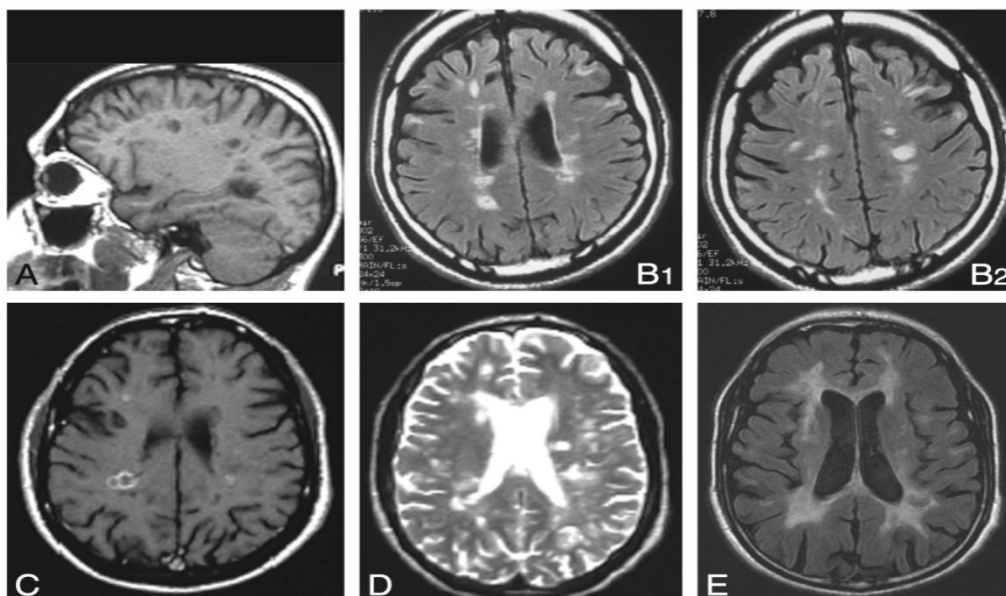


Figure 63 : L'imagerie cérébrale dans la sclérose en plaque.

- A. IRM en séquence T1 : trous noirs dans la substance blanche.
- B. IRM en séquence FLAIR : hypersignaux à prédominance périventriculaire.

C. IRM en séquence T1 avec injection de gadolinium : lésion périventriculaires.

D. IRM en séquence T2: hypersignaux à prédominance atrophie cortical. périventriculaire.

Annexe 10 :

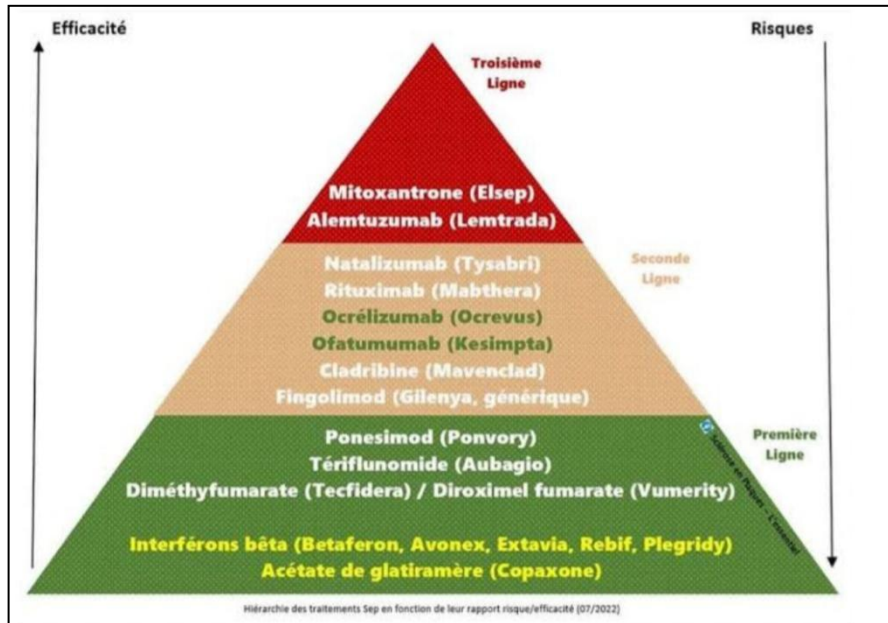


Figure 64 : les traitements de la SEP en fonction de leur rapport risque /efficacité.

Annexe 11 :

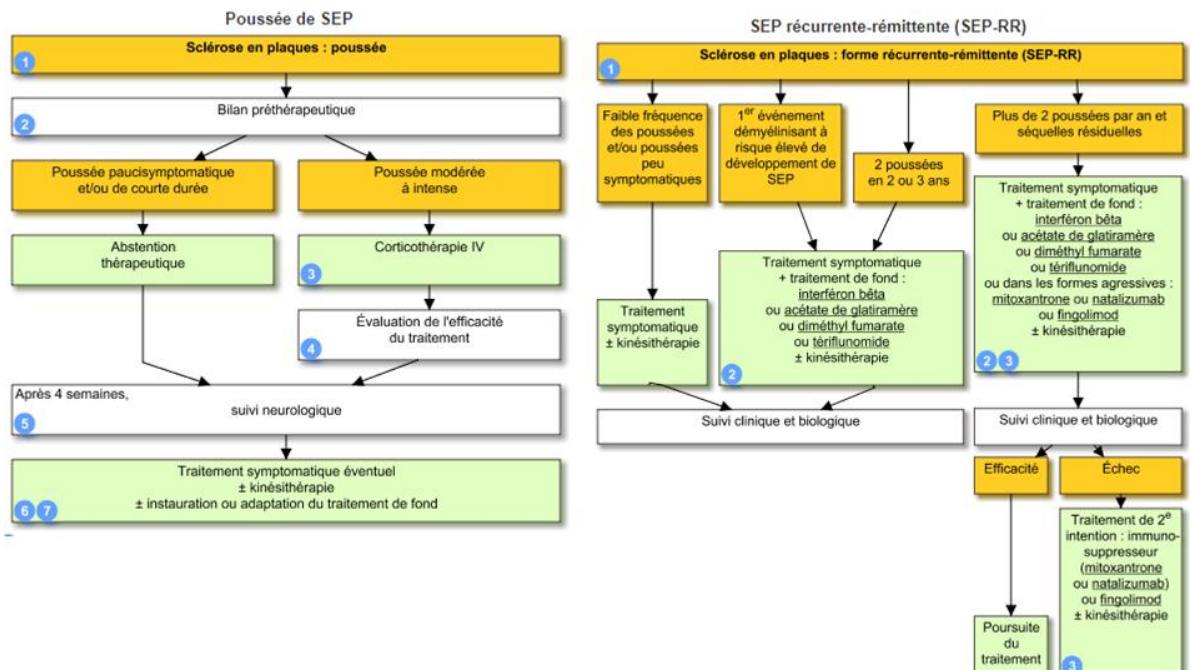


Figure 65 : stratégie thérapeutique. (6)

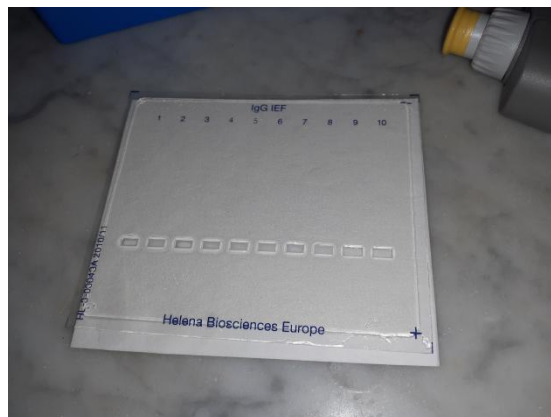
Annexe 12 :

Les étapes de la technique d'isoélectrofocalisation :

1. Préparer les dilutions des échantillons.
2. Retirer les solutions anodiques (acide acétique à 0.3M) et cathodique (NaOH à 1 M) et disposer dans une boîte deux buvards sur celui de coté de la solution anodique (coté droit) déposer un grande buvard, et sur celui du coté de la solution cathodique (coté gauche) déposer un petit buvard.



3. Sortir le gel de son emballage et le déposer sur un buvard D-10 , retirer le film protecteur et sécher la surface du gel à l'aide d'un buvard C (les puits deviennent visibles) . jeter le buvard.



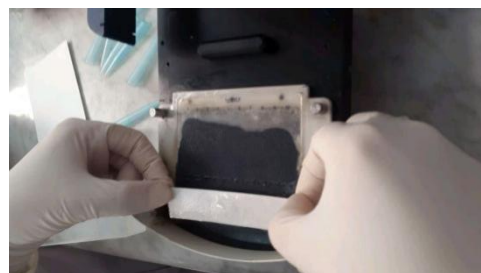
4. Déposer 6ul d'échantillon LCR et sérum pour chaque patient dans chaque puits.
5. Préparer la chambre de migration : déposer le film noir, puis déposer le RepPrep en Z sur la plaque en cuivre en suivant les repère marqués sur la plaque.



6. Déposer la membrane délicatement dans la chambre de migration (éviter la formation des bulles d'air).



7. Imbiber le petit buvard de solution cathodique et le déposer sur le coté droit de la membrane en couvrant le mot Europe, puis se laver les mains.



8. Imbiber le petit buvard de solution cathodique et le déposer sur le coté gauche de la membrane, sur les numéros.
9. Placer les électrodes en charbon à l'extérieur et l'électrode en verre à l'intérieur du coté anodique
10. Former le couvercle de l'appareil et lancer le programme « High résolution » vérifier que le compte à rebours a commencé avant de s'éloigner de l'appareil.
11. Entre temps, baigner les membranes de transfert, l'une dans de l'eau distillé et le deuxième dans du méthanol à 10% (50 ml de méthanol + 450 ml d'eau distillée).



12. Préparer la solution A :

Mettre sous agitation douce ; 1g de poudre de lait bovine + 50 ml d'eau physiologique.



13. A la fin de migration, enlever les électrodes et les buvards.
14. Déposer la membrane sur un buvard 10D.
15. Bien égoutter la membrane de transfert baignée dans l'eau distillé et placer sur le gel pendant 10 secondes (point rouge vers le bas)

16. Enlever la membrane, déposer la deuxième membrane de transfert baignée dans de méthanol, après l'avoir bien égoutter, sur le gel de la même manière que précédemment : il est très important d'éviter la formation des bulles d'air lors de cette étape.
17. Placer dessus un buvard C et 3 buvards D-30 et le poids pour la pression (bien centrer la membrane en dessous du poids) pendant 30 minutes .



18. Enlever le poids et les buvards et jeter le gel, placer la membrane de transfert (point rouge vers le haut) dans un récipient contenant 45 ml de la solution A , laisser sous agitation douce pendant 30 min .

Les 5 ml restants de la solution A vont servir pour la préparation de la solution B.

19. Préparer la solution B :

5ml de la solution A +45 ml d'eau physiologique, mettre sous agitation.



20. Une fois l'incubation terminée, lavé la membrane plusieurs fois à l'eau distillée.
21. Placer la membrane dans 15 ml de solution B additionnée de 25 ul d'anticorps. Laisser sous agitation douce pendant 30 min.
22. Une fois le temps écoulé, laver la membrane plusieurs fois à l'eau physiologique, puis laisser ,20 min sous agitation dans l'eau physiologique
23. A la fin du temps d'incubation, diluer le tampon d'acétate et préparer l'eau oxygénée 30V.
 - tampon d'acétate : 2.5 ml de tampon d'acétate pur + 22.5 ml d'eau distillée
 - Eau oxygénée 30V : 100 d'H₂O₂ + 4900ul d'eau distillée.
24. Préparer la solution de coloration :

-25 ml de tampon d'acétate dilué + 5 ml de chromogène (dissoudre le contenu du flacon dans 50 ml de méthanol) + 33 ul d'H₂O₂ 30V

Remarque : la solution de coloration peut être préparé à l'avance et conserver à -20° dans des tubes de 5 ml.



25. Rincer la membrane à l'eau distillée.

26. Placer la membrane dans la solution de coloration et suivre le développement de la coloration jusqu'à bonne lecture des bandes oligoclonale pour tous les couples LCR/sérum.

Résumé :

La sclérose en plaque est une maladie inflammatoire chronique du SNC, liée à un processus immunitaire.

Le diagnostic de la SEP repose sur l'élimination des autres pathologies inflammatoires de système nerveux centrale, il est basé sur un faisceau d'argument clinique et radiologique ainsi que la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'IgG qui fait partie du diagnostic immunologique de la SEP.

Dans ce travail nous avons exploité l'intérêt de la technique d'IEF dans le diagnostic immunologique de la SEP qui repose sur la mise en évidence des bandes oligoclonales des IgG dans LCR et qui ne sont pas retrouvées dans le sérum. Cette technique a été mise en place dans notre laboratoire CHU-BLIDA et nous a permis d'explorer 22 patients suspectés d'une SEP dans une période allant de mars 2022 à février 2023.

Dans notre étude, nous avons exploré des patients âgés de 4 et 70 ans avec un âge moyenne de 40.5 ans parmi eux on a 15 hommes (68%) et 7 femmes (31%) avec sex-ratio H/F= 2.

Nous avons effectué dans un premier temps un dosage des protéines et des immunoglobulines par automate SPA plus, l'interprétation des résultats ce fait par le diagramme de Reiber. En suit la recherche des BOC est effectuée par isoélectrofocalisation des protéines sur gel d'agarose Helena SAS.

Le calcul de l'index IgG était élevé dans 59% des cas, ce qui a été observé dans tous les cas BOC(+). Leur interprétation selon le diagramme de Reiber montre un profil protéique inflammatoire ou une altération de la BHE avec SIT.

Ainsi, nous avons constaté que l'IEF a une sensibilité de 100% et une spécificité de 93% dans le diagnostic de la SEP.

En conclusion, grâce à cette technique, nous avons pu détecter des BOC chez 32% des cas, et après l'analyse des cas sur la base des éléments clinique et les résultats de notre étude le diagnostic est en faveur d'une SEP dans 86% cas BOC +.

Abstract:

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system, associated with an immune process. The diagnosis of multiple sclerosis is based on the exclusion of other inflammatory pathologies of the central nervous system and relies on a combination of clinical and radiological evidence, as well as the detection of intrathecal synthesis of IgG, which is part of the immunological diagnosis of MS.

In this study, we explored the use of isoelectric focusing (IEF) technique in the immunological diagnosis of multiple sclerosis, which involves the detection of oligoclonal bands of IgG in the cerebrospinal fluid (CSF) that are not found in the serum. This technique was implemented in our laboratory at CHU-BLIDA and allowed us to investigate 22 patients suspected of multiple sclerosis from March 2022 to February 2023.

In our study, we explored patients aged 4 to 70 years, with a mean age of 40.5 years. Among them, there were 15 males (68%) and 7 females (31%), with a male-to-female ratio of 2. We first performed protein and immunoglobulin measurements using an SPA Plus automated system. The results were interpreted using the Reiber diagram. Then, we searched for oligoclonal bands using isoelectric focusing of proteins on agarose gel (Helena SAS).

The calculation of the IgG index was elevated in 59% of cases, which was observed in all cases positive for oligoclonal bands. Their interpretation according to the Reiber diagram showed an inflammatory protein profile or impairment of the blood-brain barrier with intrathecal synthesis of IgG.

Thus, we found that IEF had a sensitivity of 100% and a specificity of 93% in the diagnosis of multiple sclerosis.

In conclusion, this technique, we were able to detect oligoclonal bands in 32% of cases, and after analyzing the cases based on clinical elements and the results of our study, the diagnosis favored multiple sclerosis in 86% of cases positive for oligoclonal bands.

ملخص:

التصلب اللويحي هو مرض التهابي مزمن في الجهاز العصبي المركزي، ذا اسباب مناعية. يستند تشخيص التصلب المتعدد على استبعاد مختلف امراض الجهاز العصبي الالتهابية ويعتمد على مجموعة من الأدلة السريرية والإشعاعية، بالإضافة إلى ايجاد الأجسام المضادة داخل السائل النخاعي، والتي تعتبر جزءاً من التشخيص المناعي للتصلب المتعدد.

في هذه الدراسة، درسنا استخدام تقنية التركيز الكهربائي المتساوي في التشخيص المناعي للتصلب المتعدد، والتي تنطوي على اكتشاف الفصوص الأوليغوكلونية في سائل النخاع الشوكي والتي لا توجد في المصل. تم تنفيذ هذه التقنية في مختبرنا على مستوى المستشفى الجامعي بالبلدية وسمحت لنا بدراسة 22 مريضاً يشتبه في إصابتهم بالتصلب المتعدد من مارس 2022 حتى فبراير 2023.

في بحثنا قمنا بدراسة مجموعة من المرضى والذين تتراوح أعمارهم بين 4 و 70 عامًا، مع متوسط عمر يبلغ 40.5 عامًا. من بينهم، 15 ذكرًا (68%) و 7 إناث (31%)، مع غلبة للإناث بمعدل 2.

أجرينا أولاً تحاليل البروتين والأجسام المضادة باستخدام نظام التلقائي. وتم تفسير النتائج باستخدام مخطط ريبير. ثم، بحثنا عن الفصوص الأوليغوكلونية باستخدام تقنية التركيز الكهربائي المتساوي للبروتينات على جل الأجاروز .

كان حساب مؤشر الاجسام المضادة مرتفعاً في 59% من الحالات، وهو ما لوحظ في جميع الحالات التي كانت إيجابية للفصوص الأوليغوكلونية. أظهر تفسيرها وفقاً لمخطط ريبير ملفاً التهابياً للبروتين أو تضرراً في حاجز الدماغ-الشبكي مع إنتاج الأجسام المضادة داخل السائل النخاعي.

وبالتالي، وجدنا أن التركيز الكهربائي المتساوي كان له حساسية بنسبة 100% وخصوصية بنسبة 93% في تشخيص التصلب المتعدد.

في الختام، بفضل هذه التقنية، تمكنا من اكتشاف الفصوص الأوليغوكلونية في 32% من الحالات، وبعد تحليل الحالات بناءً على العناصر السريرية ونتائج دراستنا، كان التشخيص يشير إلى التصلب المتعدد في 86% من الحالات التي كانت إيجابية للفصوص الأوليغوكلونية.