

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم والعالي البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
UNIVERSITE de TLEMCCEN

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

Département de Biologie



Mémoire Présenté par :

Melle **CHIKH Manel**

En vue d'obtention du
diplôme de Master Génétique

Thème

Étude comparative des taux de vitamine D chez les sujets atteints la SEP et les sujets sains, et le profil épidémiologique de la SEP dans la wilaya de Tlemcen

Encadré par : Dr BRAHAMI Nabila **MCB** Université de Tlemcen

Jury :

Président : Pr GAOUAR Suheil Bechir Semir **MCA** Université de Tlemcen
Examinatrice : Dr Triqui Chahinez **MAA** Université de Tlemcen

Année universitaire : 2019-2020

Résumé :

Introduction:

La sclérose en plaques (SEP) est une affection dysimmunitaire, caractérisée par une atteinte inflammatoire d'émulsionnante multifocal et chronique du système nerveux central (SNC), entraînant une atteinte progressive du tissu cérébral, conduisant à un état Neurodégénérative

Méthodes :

Dans ce travaille, nous avons dosé la taux de 25-OH vitamine D a 30 SEP recrutés au niveau du service Neurologie CHU Tlemcen, et 30 sujets témoins appariés en âge, en sexe.

Les objectifs de notre travail étaient de comparer les taux de 25- OH vitamine D dans le groupe SEP et dans le groupe témoin, et étudié la relation du taux de la vitamine D avec les formes évolutives du SEP et réaliser une étude du profil épidémiologique de la SEP au service de neurologie CHU Tlemcen.

Résultats :

Le taux de vitamine D est effondré dans le groupe SEP et s'avère significativement plus bas ($18,1 \pm 17,7$) que dans le groupe témoin ($39,6 \pm 13,6$).

Un taux normal n'était retrouvé que chez 18,8% dans sujet SEP et 81,3% chez des sujets sains

Pas de corrélation entre l'âge et le sexe ($p=0,104$) , pas de corrélation entre le taux de vitamine D et le sexe ($p=0,554$)

Nous avons conclure qu'il y a aucun corrélation entre le taux de vitamine D et les formes évolutives de la maladie ($p=0,168$).

Il y a une prédominance féminine, le sexe ratio 4 femmes/1 homme

Les formes familiale de SEP sont rares (12%) des cas

Pas de corrélation entre le sexe et le tabac passive.

Conclusion :

Toute hypovitaminose D doit être substituée et une évaluation à long terme est nécessaire afin d'apprécier l'impact de cette supplémentation sur le devenir de la SEP à long terme, l'élargissement de cette étude permettrait de contribuer à l'identification des nouvelles cibles thérapeutiques visant à améliorer la qualité de vie des patients.

Remerciements

☞ Merci dieu, un grand remerciement jusqu'à votre satisfaction pour la bénédiction de la réussite, de la santé, et pour la force et la patience d'accomplir ce modeste travail. ☞

Dieu aidez moi toujours pour faire le bien aussi autres.

- ❖ Avec beaucoup de gratitude et de sincérité, je vous remercie vivement mon encadreur Mme Brahami Nabila- DR à l'Université de Tlemcen pour sa présence scientifique et humaine et pour ses précieux conseils et son orientation ficelée tout au long de la recherche.
- ❖ Merci au professeur Bedrane-Berka Zahira co-encadreur de mémoire pour son aide au niveau du service de Neurologie au CHU Tlemcen, et pour les conseils et surtout pour la gentillesse, veuillez agréer madame l'expression de mes sentiments distingués.
- ❖ Merci au professeur Gaour souhil, professeur à l'Université de Tlemcen, je vous remercie pour tous vos conseils, votre soutien et ses suggestions pertinentes, veuillez agréer Monsieur l'expression de ma considération distinguée.
- ❖ Merci au madame Triqui Chahinez –DR à l'Université de Tlemcen, est vivement remerciée d'avoir examiné ce travail, faire partie de ce jury et enrichir le débat scientifique, nous vous exprimons notre profonde gratitude.
- ❖ Merci à mon père, ma mère, mon frère, pour le chaleureux soutien et l'encouragement infini ma réussite grâce à vous.
- ❖ Merci à tous les patients qui m'ont aidé dans ce projet.

Dédicace :

*A ma **Tendre Mère** autant de phrases aussi expressives soient elle ne sauraient montrer le degré d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'a comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours, tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leur études.*

*A mon **très cher père** aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Tu as su m'inculque le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie, T es conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.*

*A mon **frère présente** dans tous mes moments d'examens par son soutien moral et ses belles surprises sucrées, je veux souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

À tous mes bons amis et collègues qui m'ont soutenu dans les difficiles moment et qui j'ai partagé les meilleurs moments

A tous ma grande famille surtout ma grand-mère.

Résumé

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction:	2
I- Un peu d'histoire :	5
II- Définition :	6
III- Étiologie :	7
Les factures génétiques :	7
Le système HLA :.....	7
Locus HLA:	8
Locus non HLA:	9
Les factures environnementaux :.....	9
Vitamine D:	9
Epstein-Barr virus (EBV):.....	9
Le stress :.....	10
Le tabac :	10
IV-Épidémiologie :	12
prèvalence:	12
La sclérose en plaques en Algérie :.....	13
V-La physiopathologie :	14
Rappels sur le système nerveux central :.....	14
rôle du système immunitaire :.....	15
Système Immunitaire est la SEP :.....	15
la réponse immunitaire innée :	18
la réponse immunitaire adaptative :	18
VI -Manifestations cliniques :	21
les symptômes :.....	21
Troubles Visuels :.....	21
1-1- Trouble vèsico sphinctériens	21

1-2- Les troubles Moteurs	21
Les troubles sensitifs :	21
Fatigue:	21
phénomène Uhthoff :	22
Troubles phasiques :	22
les formes évolutives :	22
la forme remittente (SEP-RR):	22
la forme progressive secondaire (SEP-SP):	22
la forme progressive primaire (SEP-PP):	22
VII-Diagnostique:	23
Examens complémentaires :	24
Imagerie par résonance magnétique :	24
La ponction lombaire :	26
L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) :	26
VIII-Traitement :	27
Traitement des poussées :	27
Traitements de fond :	27
I-Matériels et méthodes :	31
type, lieu, et la durée de l'étude :	31
population d'étude :	31
critères d'inclusion :	31
Recueil des données :	32
Analyse statistiques :	32
Méthodologie biologiques :	33
situation géographique de la ville de Tlemcen :	34
II-Résultats :	35
la Répartition des cas selon le sexe :	35
Répartition des cas selon type de sujet :	35
Répartition des cas selon l'âge :	36
test ' T ' de student :	36
III-Discussion:	52
Conclusion Générale :	58
Les références Bibliographiques :	60

Liste des abréviations

- ❖ **SNC** : système nerveux central
- ❖ **SEP** : sclérose en plaques
- ❖ **NK** : Natural killer
- ❖ **TCD4** : lymphocyte T cluster of differentiation 4
- ❖ **TCD8** : lymphocyte T cluster of differentiation 8
- ❖ **MBP** : myelin basic protein
- ❖ **PLP** : proteolipid protein
- ❖ **MOG** : myelin dendrocyte glycoprotein
- ❖ **MAG** : myelin associated glycoprotein
- ❖ **EAE** : encéphalite auto-immune expérimentale
- ❖ **CMH-2** : complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1
- ❖ **TCR** : T- cellule Receptor
- ❖ **TH1** : lymphocytes T helper Type 1
- ❖ **IFN γ** : interleukine gamma
- ❖ **IL** : interleukine
- ❖ **LCR** : liquide céphalorachidien
- ❖ **FOXP3** : fork head box p3
- ❖ **CD8** : lymphocytes T cytotoxiques
- ❖ **Cd4** : lymphocytes T Auxiliaire
- ❖ **IgG** : Immunoglobulin de type G
- ❖ **TNF** : Tumor necrosis factor
- ❖ **HLA** : humain leucocyte antigène
- ❖ **HIA-DRB1** : antigène d'histocompatibilité HIA de classe 2, la chaîne bêta DRB1
- ❖ **GWAS** : genomewide association study
- ❖ **IL7RA** : Récepteur de l'interleukine-7
- ❖ **IL2RA** : interleukine-2 Receptor alpha chain
- ❖ **NR 1H3** : Nuclear Receptor subfamily 1 group H member 3
- ❖ **SEP-PP** : sclérose en plaques- progressive primaire
- ❖ **SEP-RP** : sclérose en plaques- progressive Rémittente.
- ❖ **SEP-RR** : sclérose en plaques- secondairement progressive

- ❖ **ME** : moelle épinière
- ❖ **IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- ❖ **BHE** : barrière hémato-encéphalique
- ❖ **Ng/ml** :nanogramme par millilitres
- ❖ **TH** : cellule-T Helper
- ❖ **IC** : intervalle de confiance
- ❖ **UV** : ultra-violet
- ❖ **VDR** : vitamine D Receptor
- ❖ **25-OH vitamine D** : 25 hydroxyvitamine D
- ❖ **EBV** : virus d'epstein-barr
- ❖ **Treg** : lymphocyte T régulateur
- ❖ **PI** : ponction lombaire
- ❖ **CPA** : cellule présentatrice d'antigène
- ❖ **LTH** : lymphocyte T Helper
- ❖ **UVB** : ultra violet B
- ❖ **CMP** :cyclophosphamide

Liste des figures

- ❖ **Figure 1** : la sclérose en plaques (démýélinisation)
- ❖ **Figure 2** : cartographie génétique du système HLA
- ❖ **Figure 3** : gènes impliqués dans la susceptibilité génétique à la SEP
- ❖ **Figure 4** : prévalence de la SEP dans le monde et migrations
- ❖ **Figure 5** : prévalence de la SEP dans le monde
- ❖ **Figure 6** : système nerveux central
- ❖ **Figure 7** : les mécanismes de la SEP
- ❖ **Figure 8** : mécanismes possible d'activation périphérique de celui potentiellement autoréactives
- ❖ **Figure 9** : la physiopathologie de la SEP
- ❖ **Figure 10** : Différentes formes d'évolution de SEP
- ❖ **Figure 11** : IRM en T2 (a), T1 (b) montrant des lésions démyélinisantes
- ❖ **Figure 12** : IRM cérébrale et modulaire atteint de la SEP
- ❖ **Figure 13** : schéma récapitulant les principaux examens complémentaires utilisés dans la sclérose en plaques
- ❖ **Figure 14** : Automate Mini Vidas
- ❖ **Figure 15**: distribution des cas selon le sexe
- ❖ **Figure 16** : la répartition des cas selon le type de sujet
- ❖ **Figure 17** : la répartition des cas selon le sexe et TVD
- ❖ **Figure 18** : la Répartition des cas selon le TVD et le type de sujet
- ❖ **Figure 19** : la répartition des cas selon l'âge et le type de sujet
- ❖ **Figure 20** : la répartition des cas selon les formes
- ❖ **Figure 21** : la répartition des cas selon le sexe et les formes
- ❖ **Figure 22** : la répartition des cas selon le TVD et Les formes
- ❖ **Figure 23** : la Répartition des cas selon le sexe
- ❖ **Figure 24**: la répartition des cas selon les cas familiaux
- ❖ **Figure 25** : la répartition des cas selon le tabac passive
- ❖ **Figure 26** : la répartition des cas selon le sexe et les cas familiaux
- ❖ **Figure 27** : la répartition des cas selon le sexe et tabac passive

Liste des tableaux

- ❖ **Tableau 1** : prévalence de la maladie en fonction du lien avec un parent atteint BDE SEP
- ❖ **Tableau 2** : critères de MC Donald et al. Proposés en 2001
- ❖ **Tableau 3** : Interféron béta disponibles pour le traitement de la SEP
- ❖ **Tableau 4** : principaux traitements symptomatiques utilisés dans la SEP
- ❖ **Tableau 5** : répartition des cas selon l'âge et le taux de vitamine D
- ❖ **Tableau 6** : test 't' des caractères (âge, TVD) étudié selon le sexe
- ❖ **Tableau 7** : la corrélation de pearson
- ❖ **Tableau 8** : test 't' des caractères étudié selon type de sujet
- ❖ **Tableau 9** : analyse Anova des caractères (Âge, TVD) selon le sexe
- ❖ **Tableau 10** : Analyse Anova des caractères (âge, TVD) selon le type de sujet
- ❖ **Tableau 11** : la corrélation de pearson
- ❖ **Tableau 12** : analyses Anova des caractères (âge, TVD) selon la forme
- ❖ **Tableau 13** : corrélation de pearson
- ❖ **Tableau 14** : corrélation de pearson.

Introduction

Introduction:

La sclérose en plaques (SEP) est une affection démyélinisante du système nerveux central atteignant le plus souvent le sujet jeune et en particulier la femme (1,7 femme pour un homme). La variabilité de la localisation des plaques entraîne un polymorphisme de l'expression clinique de cette maladie (**Kerdoncuff et al.,2006**).

Il existe différentes formes évolutives de la maladie. La récurrente-rémittente (SEP-RR) est la plus fréquente et la forme progressive primitive (SEP-PP).

La SEP-RR peut entrer secondairement dans une phase d'aggravation progressive définissant la forme secondairement progressive (SEP-SP) (**Guernion et al.,2013**).

Il s'agit d'une maladie multifactorielle d'étiologie encore indéterminée. Des facteurs génétiques (allèle de prédisposition HLADRB1*1501) et environnementaux (latitude, Epstein-Barr virus, tabagisme) sont mis en cause. L'hypothèse actuelle est celle d'une activation des lymphocytes T sanguins par un antigène inconnu (**Mailhan et Youssov.,2010**).

Il existe dans la SEP une baisse d'activité des lymphocytes Th1. Les lymphocytes T régulateurs participent à la modulation des taux de ces lymphocytes, c'est la balance Th1/Th2.

La vitamine D contribue, via son action sur les T régulateurs, à rétablir une balance en faveur des Th2 et cet aspect pourrait expliquer son action protectrice vis-à-vis d'un processus physiologique essentiel de la SEP.

Le déficit en vitamine D est associé au risque de développer une SEP mais aussi à un risque d'avoir plus de poussées et plus de plaques (**Thouvenot et al.,2013**).

Il n'y a aujourd'hui pas de traitement curatif de la SEP. Cependant, les traitements de fond sont de plus en plus efficaces pour réduire la fréquence des poussées et le handicap neurologiques à court et moyen terme (**Vukusic.,2012**).

Les médicaments qui ont actuellement une indication dans le traitement de la SEP sont de trois types, les immuno-modulateurs, les anticorps monoclonaux et les immunosuppresseurs (**Papeix et al.,2010**).

Ce mémoire est divisé en deux grandes parties. La première partie sera consacrée à la définition de la maladie de SEP (la physiopathologie, l'étiologie, épidémiologie, traitement, diagnostic). La deuxième partie sera consacrée à l'étude comparative des taux de vitamine D

Chez les sujets atteints la SEP et les sujets sains, et le profil épidémiologique de la SEP au niveau de Tlemcen.

Les objectifs de cette étude sont de :

- Comparer les taux de 25-OH Vitamine D dans le groupe SEP et dans le groupe témoin.
- Rechercher une corrélation entre le taux de 25-OH Vitamine D et la forme de la SEP
- Étudier le profil épidémiologique de la SEP chez les patients suivi au service de Neurologie CHU Tlemcen.

Première partie : la sclérose en plaques

I- Un peu d'histoire :

La sclérose en plaques est mentionnée pour la première fois dans l'anatomie pathologie du corps humain, ou, description avec figures lithographiées et coloriées des diverses altérations morbides dont le corps humain est susceptible (2 volumes 1829-1842, Éditions Bailliére), du français Jean Cruveilhier sous le nom de <sclérose en île > puis dans l'Atlas pathological Anatomy de l'Écossais Robert Carswell (1838) Dans lequel sont dessinées des lésions médullaires de sclérose en plaques. C'est ensuite en Allemagne que Friedrich Théodore von Friedrich Porte pour la première fois le diagnostic de sclérose en plaques chez un patient de son vivant.

Mais les liens entre les symptômes de la maladie et les anomalies anatomiques sont établis pour la première fois en 1868 à l'hôpital de la Salpêtrière à Paris par Vulpian et Charcot. (**Caroline Papeix.,2011**).

Quelques dates clés :

14 e siècle : 1ere description d'une SEP probable chez une femme du peuple Viking.

1866 : le terme "sclérose en plaques" est utilisé pour la 1^{ère} fois par ALFRED Vulpian.

1868 : Jean-Martin Charcot définit la sclérose en plaques.

1884 : Pierre Marie, neurologue français, propose une origine infectieuse de la maladie.

1957 : conception d'une origine infectieuse et allergique de la maladie.

1969 : 1^{er} essai clinique dans le traitement des poussées : utilisation de l'acétylcholine (ACTH) pour stimuler la production de cortisone.

1993 : 1^{ère} prescription d'interférons dans le traitement de la forme rémittente de la maladie (ils réduisent la fréquence des poussées et la progression du handicap).

2007 : Apparition du 1^{er} anticorps monoclonal dans le traitement de la SEP rémittente.

2009 : mise en place d'un consortium international pour la thérapie par cellules souches. (**Mathilde Pujol.,2019**).

//- Définition :

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire, démyélinisante mais aussi dégénérative. (Vermersch.,2015).

Les fibres nerveuses sont entourées d'une enveloppe protectrice, la gaine de myéline, qui joue un rôle essentiel dans la conduction électronique de l'influx nerveux.

Dans la sclérose en plaques cette substance s'abîme voire se détruit par endroits, ce qui est à l'origine des lésions du système nerveux : les plaques de démyélinisation. Ces lésions sont disséminées dans le cerveau, parfois dans la moelle épinière, et très souvent dans le nerf optique (qui relie l'œil au cerveau) (Lumbroso et al.,2019).

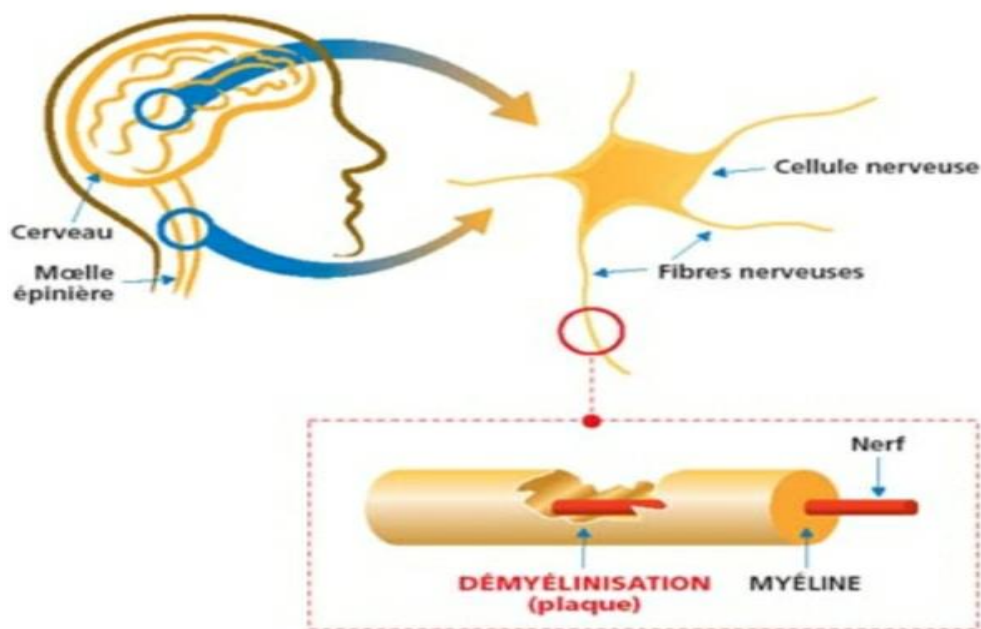


Figure 1 : la sclérose en plaques (démyélinisation).

III- Étiologie :

La sclérose en plaques est une affection complexe faisant intervenir des facteurs génétiques, des facteurs environnementaux et probablement des facteurs épigénétiques (modification de l'expression des gènes sans modification de la séquence nucléotidique).**(Lucienne Chatenoud et Al.,2012).**

1- Les factures génétiques :

1-1- Le système HLA :

Le système HLA est bien connu sous le nom d'antigènes de transplantation, mais le rôle biologique principale des molécules HLA est dans la régulation de la réponse immunitaire.

Le CMH humain correspond au bras court du chromosome 6 (6P21) et couvre environ 3600 kilobases d'ADN. Le CMB humain est divisé en trois régions.

La région de classe 1 contient les gènes classiques HLA-A, HLA-B et HLA-C qui codent pour les chaînes lourdes des molécules de classe 1.**(Sungchoo.,2007)**

La région HLA-2, la plus centromérique, abrite les gènes HLA-DR, DQ et DP. **(Lucienne Chatenoud et al.,2012).**

La région de classe 3 ne code pas pour les molécules HLA, Mais contient des gènes pour les composants du complément (C2, C4, facteur B), la 21-hydroxylase, les facteurs de nécrose tumorale (TNF) et quelques autres. **(Sungchoo.,2007).**

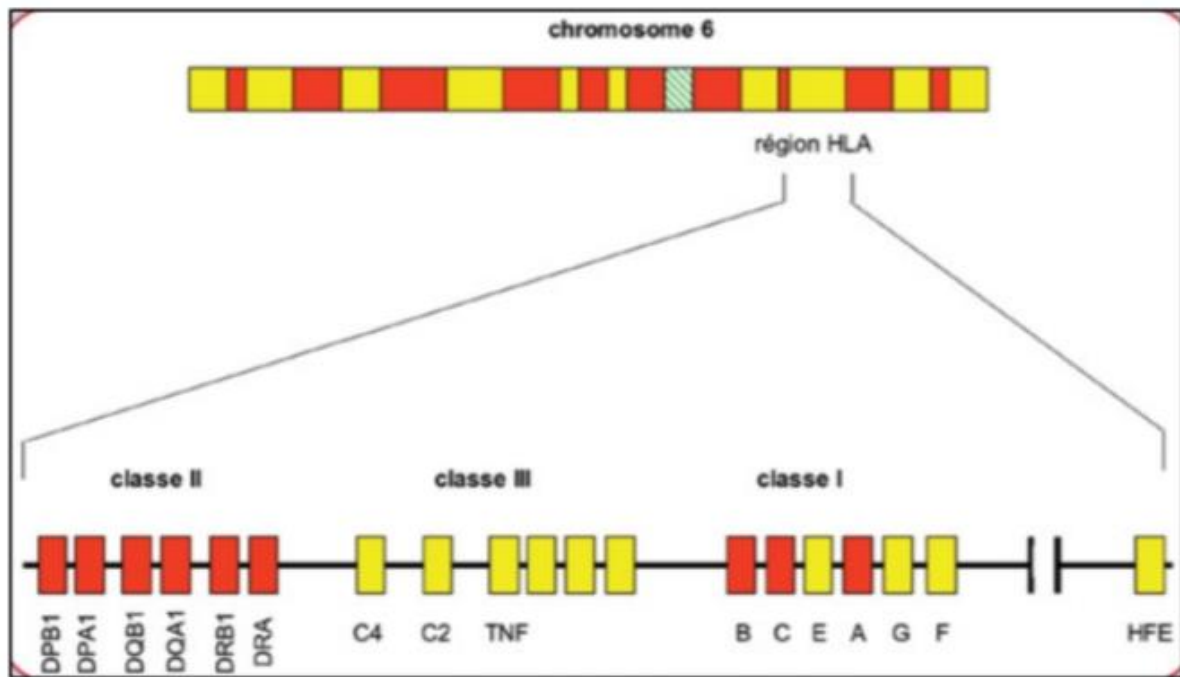


Figure 2 : cartographie génétique du système HLA.

1-2- Locus HLA:

C'est en 1973 que l'on a découvert une région du locus HLA impliquée dans la susceptibilité génétique de la SEP (Thibault Moreau et al., 2017).

Le HLA est le locus possédant le poids le plus fort dans la susceptibilité à la maladie et, en particulier, l'haplotype HLA-DR2 (DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602) qui confère un risque relatif de 3. Des allèles des gènes HLA de classe I interviennent également dans la susceptibilité à la maladie. De très larges études internationales ont permis d'identifier une cinquantaine d'autres gènes ou régions génétiques impliquées dans la susceptibilité à la sclérose en plaques. (Lucienne Chatenoud et al., 2012).

Ce locus n'est pas seul à être impliqué, ainsi le locus DR4 est prévalent chez les patients SEP vivant dans le pourtour méditerranéen. (Brassat D et al., 2005).

Ainsi la démonstration que la HLA est importante dans la susceptibilité à la maladie suggère fortement que la SEP est une maladie auto-immune. (Thibault Moreau et al., 2017).

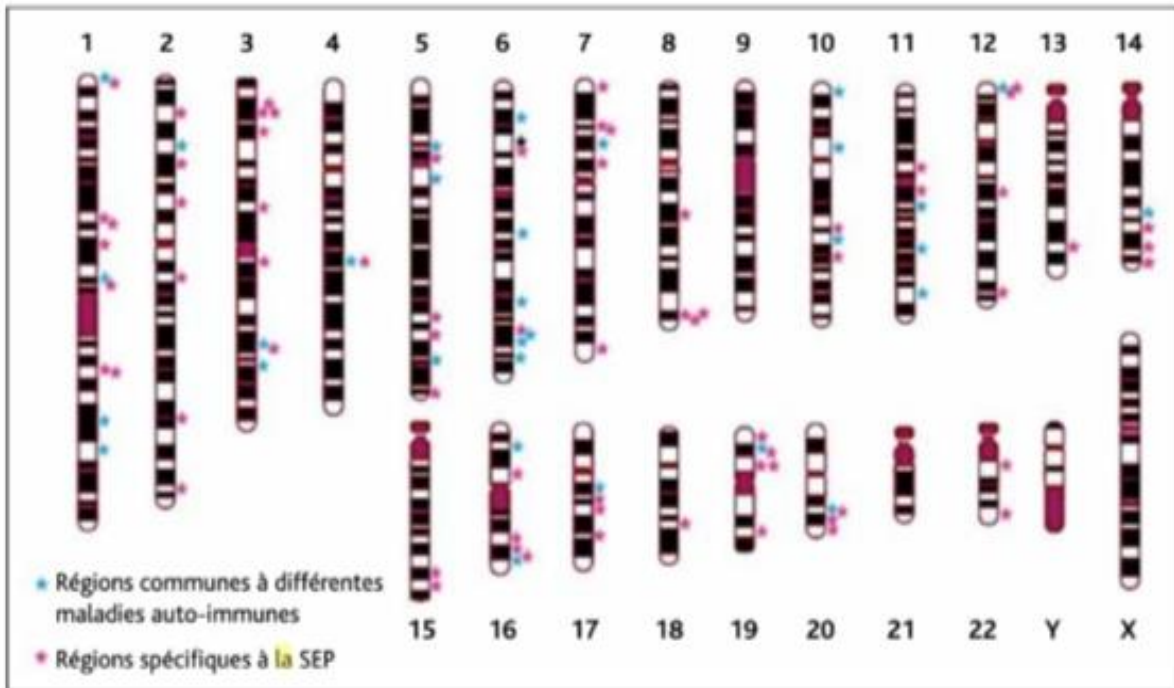


Figure 3 : Gènes impliqués dans la susceptibilité génétique à la SEP.

1-3- Locus non HLA:

Diverses régions "non-HLA" ont également été mises en évidence en tant que facteurs de susceptibilité génétique comme le gène de L'IL7RA (interleukine 7 receptor alpha) et l'IL2RA (interleukine 2 receptor alpha). Ces deux cytokines influencent directement la réponse immunitaire, impliquée notamment dans la survie et l'activation de certaines sous-populations de lymphocyte T régulatrices .

D'autres facteurs génétiques sont en cours d'identification, comme le gène NR1H3. L'approfondissement des connaissances dans ce domaine permettra d'identifier, à terme, de potentielles pistes thérapeutique. (Yves Michiels.,2018).

2- Les facteurs environnementaux :

2-1- Vitamine D:

La vitamine D est une hormone stéroïde métabolisée successivement au niveau de la peau (Soleil ou UVB), du foie et des reins, en métabolite actif la 1,25-dihydroxyvitamine D3 calcitriol . Ce métabolite est reconnu par certains tissus contenant des récepteurs spécifique à la vitamine (VDR) dont le SNC et des éléments du système immunitaire. (Brigitte Capron.,2012).

Certains études ont mis en évidence une association entre des polymorphismes du gène VDR et le risque de sclérose en plaques. Il a montré que l'allèle< f>du polymorphisme FOKI du gène VDR était associé à un degré de handicap moins sévère après dix ans d'évolution de la maladie. **(Y.Schoindre et al.,2012).**

La carence en vitamine D a été étroitement liée à la physiopathologie des maladies auto-immunes dont la SEP.

En effet, des taux plus élevés de 25-OH Vitamine D prédisaient une activité réduite de la SEP et à un taux de progression plus lent. Un faible taux de 25(OH)D pourrait prédire une conversion précoce d'un syndrome cliniquement isolé à une SEP cliniquement définie. **(R.Gouider et al.,2020).**

2-2- Epstein-Barr virus (EBV):

L'infection par l'epstein-Barr virus (EBV) a été admise comme facteur de risque de la SEP dans plusieurs populations. Comparativement aux personnes non infectées, le risque de développer la maladie était environ 15 fois plus élevée chez les personnes infectées pendant l'enfance et 30 fois plus élevé chez les personnes infectées à l'adolescence ou plus tard dans la vie. **(R.Gouider et al.,2020).**

2-3- Le stress :

Le stress psychologique contribue à la physiopathologie des maladies inflammatoires auto-immunes et allergiques. Le stress est capable de modifier la survenue comme la progression des maladies inflammatoires cutanées, en particulier le psoriasis et la dermatite atopique. **(Christophe J.le CO2 et al.,2003).**

Selon des études, il existe une relation entre les chocs émotionnels et les poussées. **(A.Itani-E.Khayat.,2011).**

2-4- Le tabac :

Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la SEP sont mal connus, multiples et complexes car le tabac renferme plus de 1000 composés chimiques.

En fonction de la dose, de la durée d'exposition, certains de ces composants sont immunosuppresseurs ou immunomodulateurs.

Il est admis que la nicotine serait capable de modifier la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique favorisant ainsi le passage de lymphocytes et de composés toxiques pour la myéline dans le cerveau. **(Dr Agnès Fromont.,2011).**

La nicotine serait capable d'induire la production de NO (monoxyde d'azote) endogène qui participerait à la dégénérescence axonale. **(Suemaru K et al.,1997; Smith D et al.,1998).**

Enfin des composés cyanurés participerait à l'altération de la gaine de myéline. **(Dr Agnès Fromont.,2011).**

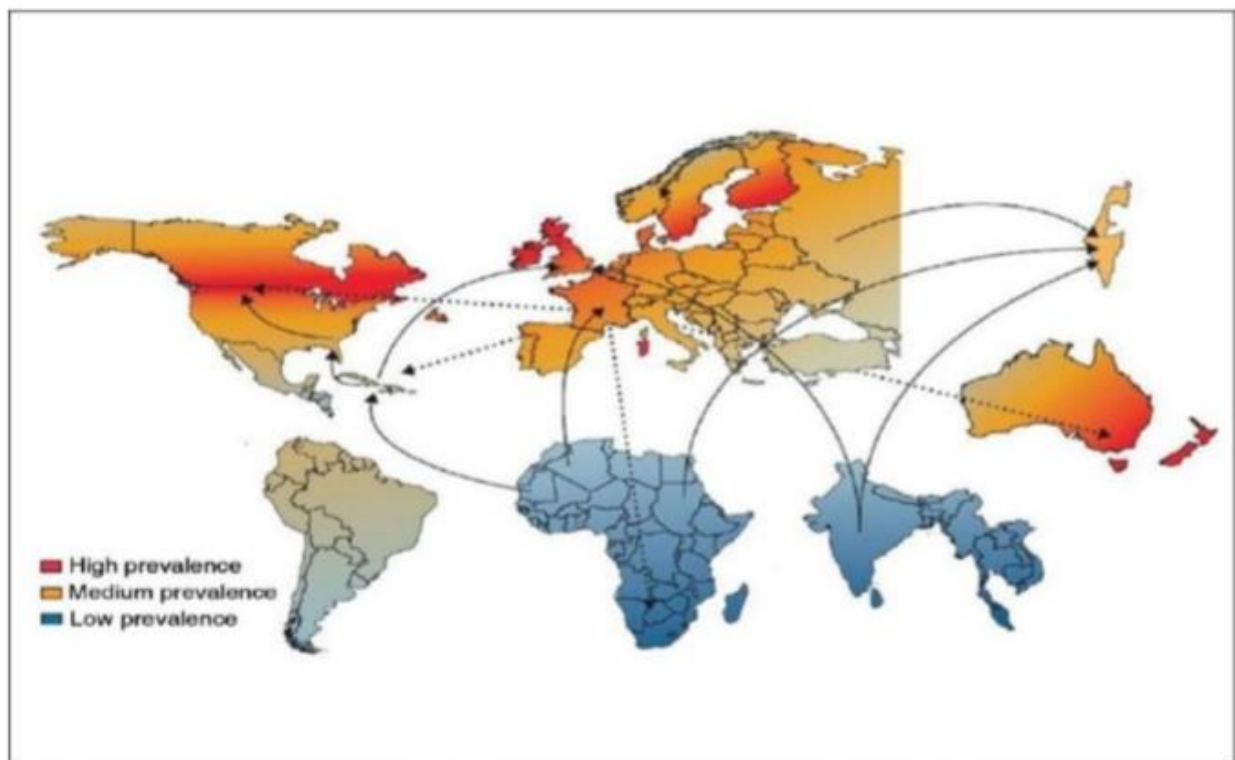


Figure 4 : prévalence de la SEP dans le monde et migrations.

IV-Épidémiologie :

1- prévalence:

La sclérose en plaques (SEP) est une affection neurologiques inflammatoires du système nerveux central, affectant en France environ 100000 patients et environ 2,3 millions dans le monde. **(M.Delauneet al.,2019).**

Les prévalences les plus élevées se retrouvent ainsi en Europe du Nord (de 145 à 193/100000 en Ecosse, 132/100000 à Oslo en Norvège), et en Amérique du Nord (jusqu'à 196/100000 à Barrhead au Canada). **(Laure Michel.,2012).**

l'Afrique du Sud, le sud de l'Australie et la Nouvelle-Zélande. **(Alain Amèri et al.,1997).**

Cependant , au sein d'une zone donnée, la prévalence n'est pas toujours homogène. Il existe des fortes disparités régionales, comme le montrent les études épidémiologiques en Sicile et en Sardaigne, révélant des chiffres supérieurs à ceux de la zone méditerranéenne. **(Gilles Defer et Al.,2011).**

La sclérose en plaques atteint les deux sexes avec une prédominance féminine (sexe-ratio de 1,7 femme pour 1 homme).

Elle débute dans 70% des cas entre 20 et 40 ans, cependant il existe des formes tardives souvent trompeuses, se révélant par une poussée évoluant d'un seul tenant (ex.paraparésie d'installation progressive). **(Alain Amèri et al.,1997).**

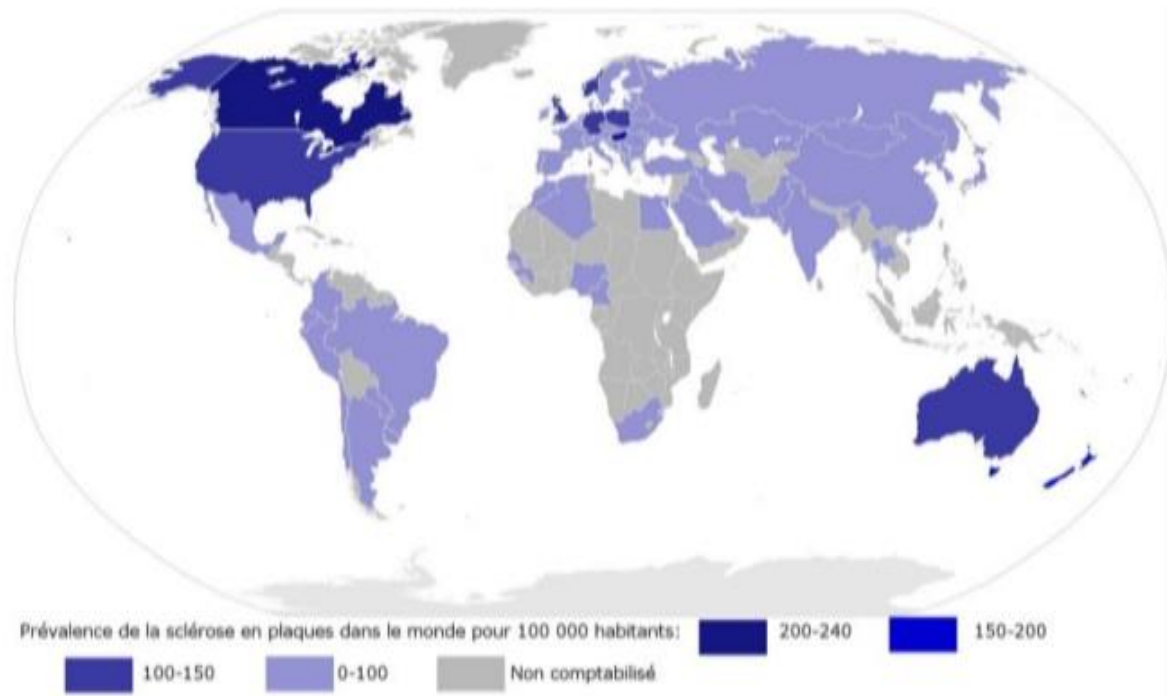


Figure 5 : prévalence de la SEP dans le monde.

2- La sclérose en plaques en Algérie :

l'Algérie est considéré comme une zone de prévalence moyenne de SEP.(ZahiraBarkaBedrane et al.,2019).

La première étude en Algérie était faite en 1983. Elle portait sur 218 cas (130 homme/88 femmes), la prévalence de la maladie était de 8,9/10000 habitants.

Une deuxième étude était publiée par l'équipe du pr Arezki à Blida en 2005, puis en 2012, ou la prévalence de la maladie a nettement augmenté 20,1/100000 h . (Barka Bedrane Z.,2013).

En Algérie, le sexe-ratio était à 1,7/1 en 1984 à Alger. (Boukhlife-Chaouch M.,1984). À Blida et à Oran, il était de 2,26/1 et 2,19/1 en 2018. (Drai R.,2018; Ourder N.,2018).

Tableau 1 : prévalence de la maladie en fonction du lien avec un parent atteint de SEP.

Lien de parenté avec le sujet atteint	Prévalence
Pas de lien : population générale	1/1000
Fratie en cas d'adoption	1/1000
Épouse ou époux	1/1000
Fratie en cas de famille recomposée	1/1000
Cousin germain	7/1000
Demi-frère ou sœur	18/1000
Fratie	35/1000
Jumeaux hétérozygotes	65/1000
Jumeaux monozygotes	270/1000

V-La physiopathologie :

1- Rappels sur le système nerveux central :

Le système nerveux central (SNC) joue un rôle fondamental dans le fonctionnement de l'organisme et dans son adaptation à l'environnement. Il reçoit et gère les informations sensorielle et coordonne les mouvements musculaires. Il est le siège des fonctions psychiques et intellectuelles. (Michel Segondy et al.,2017).

Le système nerveux central comprend l'encéphale et la moelle épinière. L'encéphale possède une couche gris externe, le cortex, et une couche blanche, interne, la modulaire. (Ulrike Bommas-Ebert et al.,2008).

La moelle épinière joue un rôle de transmission entre le cerveau et le reste du corps des informations sensibles et motrices et c'est le centre nerveux des réflexes. (Michel Segondy et al.,2017).

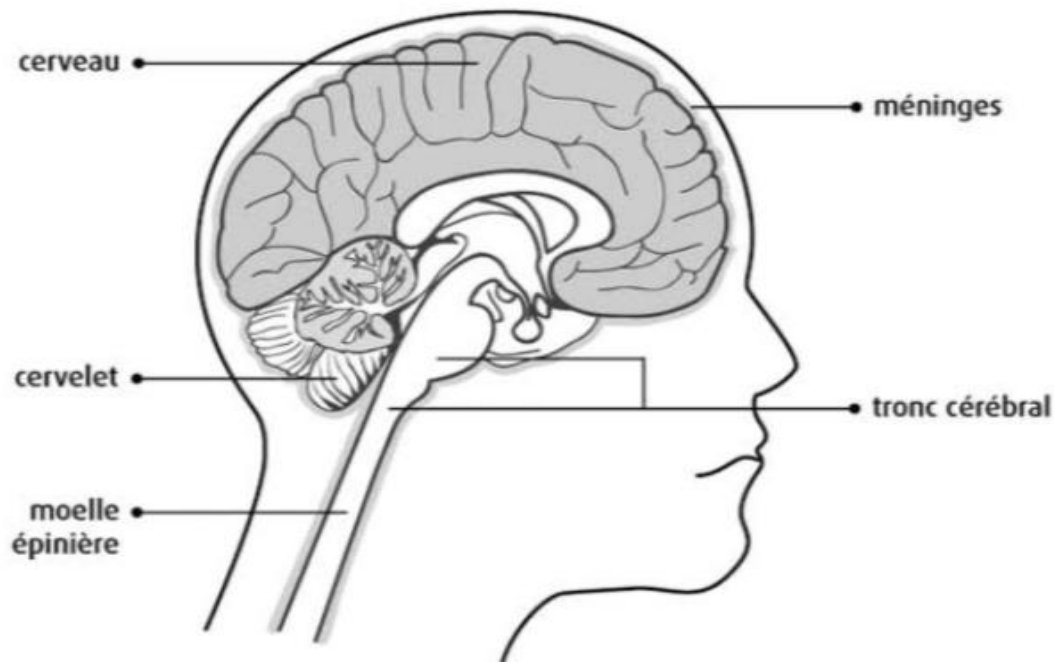


Figure 6 : système nerveux central.

2- rôle du système immunitaire :

La fonction physiologique du système immunitaire est de protéger les individus contre les infections .

L'immunité naturelle est la première ligne de défense, assurée par des cellules et des molécules qui sont toujours présentes et prêtes à éliminer les agents infectieux.

L'immunité adaptative est la forme d'immunité qui est stimulée par les microbes, elle présente une forte spécificité pour les substances étrangères, et répond de manière plus efficace aux expositions successives à un microbe. (Abul K.Abbas,MBBS et al.,2008).

3- Système Immunitaire et la SEP :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire et démyélinisation du système nerveux central (SNC). (M.Salou^a et al.,2013).

La principale cause est d'origine auto-immune, responsable d'une demyelination des axones du système nerveux central à l'origine de plaques dans la substance blanche. Ces plaques entraînent une altération des voies de transmissions de l'information, qui ont des conséquences cliniques diverses en fonction de leurs localisations, pouvant faire varier le degré de déficience et de handicap. **(M.Delaune et al.,2019).**

Dans la SEP, les principales cellules immunitaires impliquées dans le processus lésionnel sont les lymphocytes et les macrophages. Il existe deux types de lymphocytes : les lymphocytes T, médiateurs de la réaction immune, et les lymphocytes B qui se transforment en cellules productrices d'anticorps : on les appelle alors les plasmocytes.

À l'état normal, la barrière vasculaire qui sépare les éléments sanguins de ceux qui constituent le système nerveux central, appelée barrière hémato-encéphalique, est imperméable aux lymphocytes. La principale anomalie dans la SEP semble concerner les fonctions des lymphocytes T. Il en existe deux sous types : les cellules suppressives et les cellules activatrice, reconnues par leurs produits de synthèse (appelées les cytokines). **(Ayman Tourbah.,2003).**

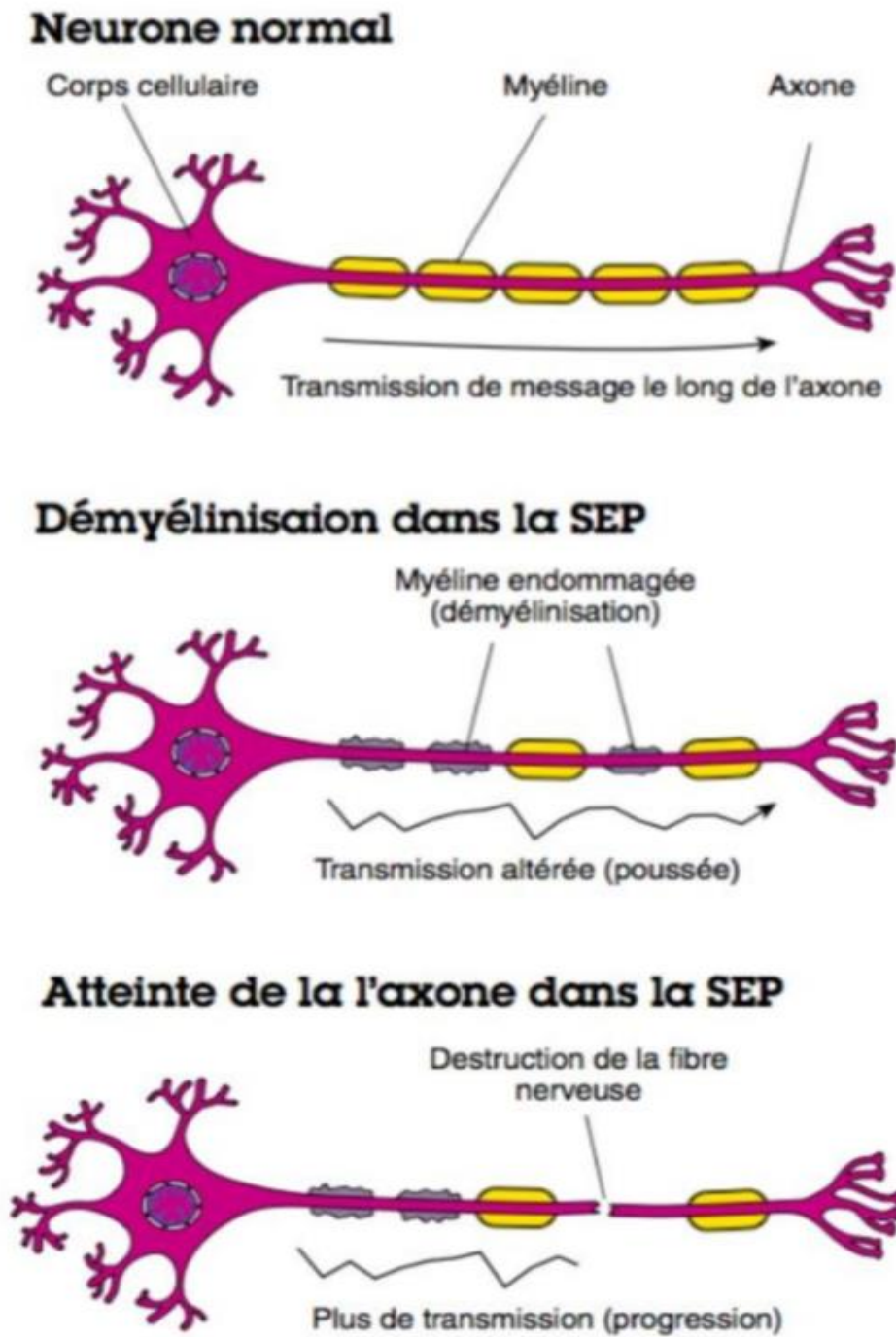


Figure 7 : les mécanismes de la SEP.

4- la réponse immunitaire innée :

Dans la SEP, et la neuro-inflammation en général, deux composantes issues du système immunitaire innée semblent être importantes dans l'inflammation locale : les cellules immunitaires innées périphériques et celles résidentes du SNC. Concernant les cellules issues de la périphérie, les cellules natural killer (NK) . Les macrophages ou encore les neutrophiles semblent impliqués dans la maladie.(**Thibault Moreau et al.,2017**).

5- la réponse immunitaire adaptative :

Sur les dix dernières années, la physiopathologie de la SEP a connu des progrès qui n'avaient jamais été réalisés auparavant.

Il faut retenir que 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 lymphocytes T CD4, T régulateurs, les lymphocytes B, les lymphocytes T CD8 ou les macrophages. (**David Brassard.,2010**).

5-1- lymphocytes T CD4 et T régulateurs, l'immunité cellulaire :

5-1-1 lymphocytes T CD4:

Depuis plus de 50 ans, le lymphocyte T CD4 est considéré comme la cellule autoréactive, c'est-à-dire la cellule qui attaque le système nerveux central . (**David Brassat.,2010**).

Au cours de la sclérose en plaques, les lymphocytes T interagissent avec myéline basic protéin (MBP) proteolipid protein (PLP), myelin dendrocytglycoprotein (MOG) et myelin associated glycoprotein (MAG). (**Rohkamm R.,2005**).

La SEP est classiquement considérée comme une maladie médiée principalement par les LT CD4+, notamment grâce aux études sur l'EAE. (**Sospedra M et al.,2005**).

Certains variante du CMH-2 ont été fortement associés à la maladie, en particulier HLAB*1501. (**Sospedra M et al.,2005;Gourraud PA et al.,2012**).

Cela a part la suit pu être confirmé dans des modèles on vivo d'EAE, car des souris humanisées exprimant ce variant ainsi qu'un T-cell receptor (TCR) spécifique d'un èpitope de la myéline basic protéin (MBP) développent spontanément une EAE.

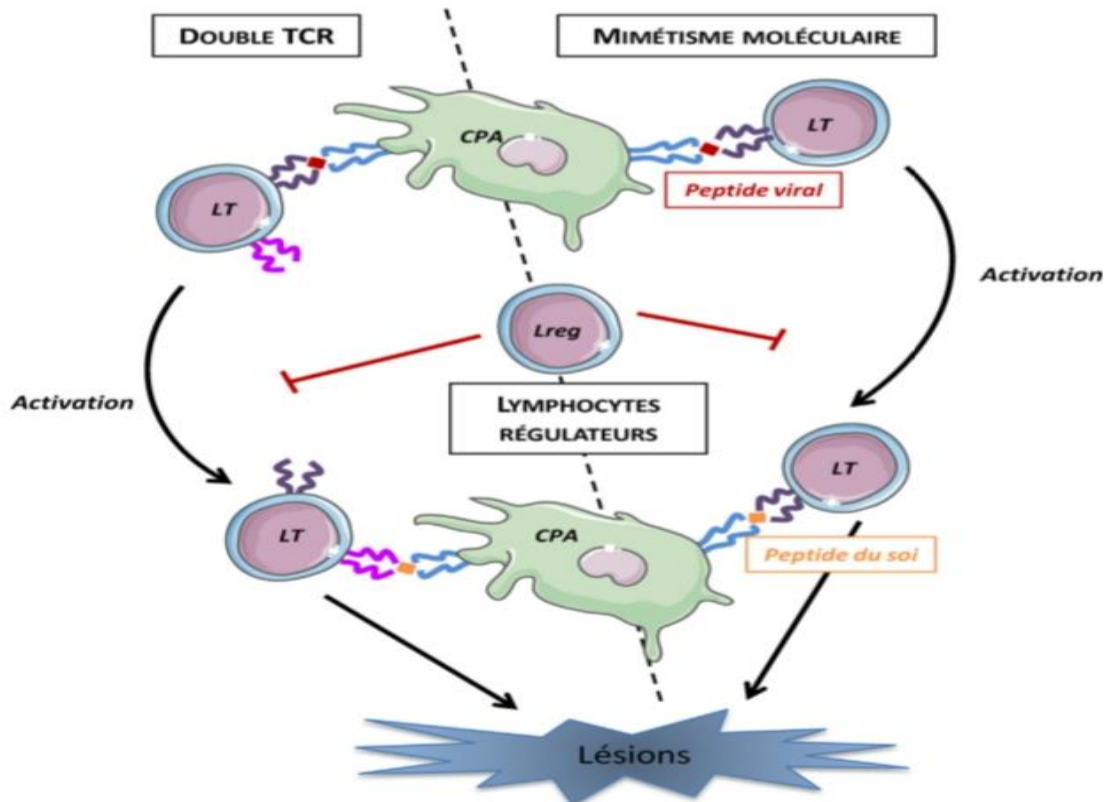
Une sous population particulière de LT CD4+, les TH1, a été la première impliquée dans la physiopathologie de la maladie. (M.Salou^a et al.,2013)

Chez l'homme, il a été montré que l'augmentation de l'activité de la maladie était corrélée à une augmentation d'expression d'IFN γ et d'interleukine 12 (IL-12) dans le SNC et le liquide céphalorachidien (LCR) de patients. (Goverman J.,2009;Lovett-Rocke AE et al.,2011).

5-1-2 T régulateurs :

Les T régulateurs sont connus depuis le début des années 2000, leur rôle serait de maintenir qui exent les cellules autoréactives présentes. Chez un individus. 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. (David Brassat.,2010).

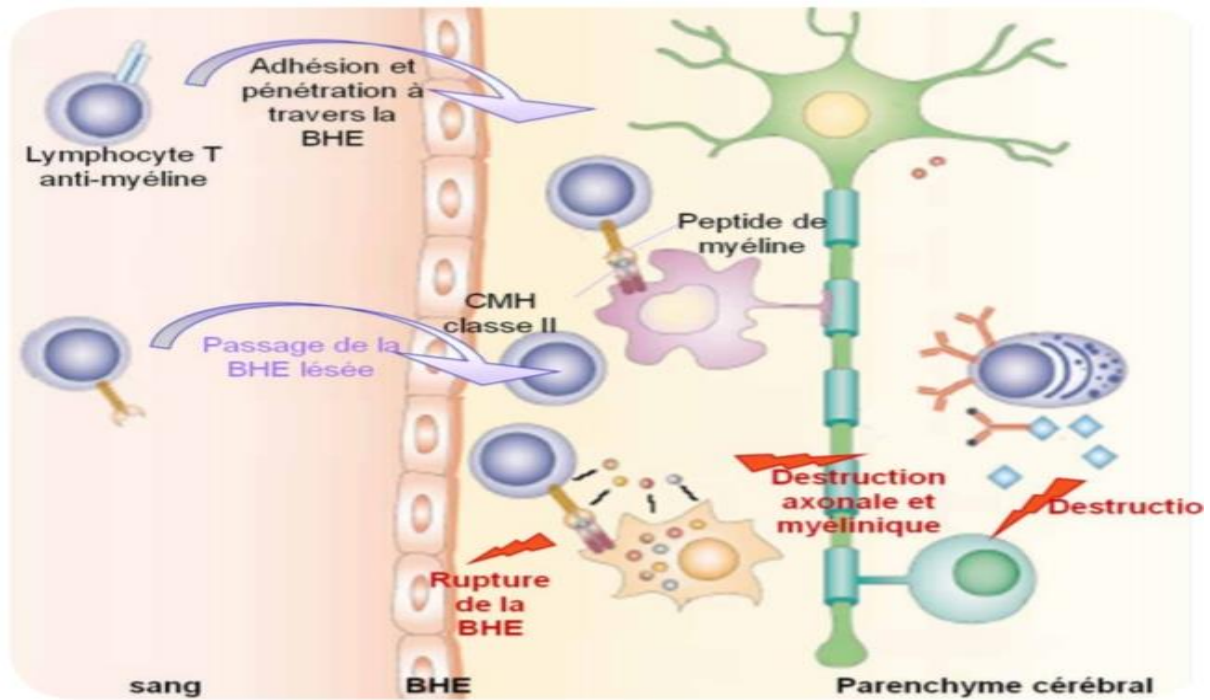
Les cellules T régulatrices de type CD4+/CD25+, en particulier celles produisant le facteur de transcription FOXP3 et les cellules CD8 régulatrices seraient en revanche sous-représentées dans la SEP. (Patrick Vermersch.,2008).



Figures 8 : Mécanismes possible d'activation périphérique de celui potentiellement autoréactives.

5-2- lymphocytes B et l'immunité humorale :

La sclérose en plaques est aussi une maladie du lymphocyte B, comme en témoigne de façon la plus éclatante, la présence du profil oligoclonal dans le liquide céphalorachidien. 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'anticorps et du complément. (David Brassat.,2010).



Figures 9 : La physiopathologie de la SEP.

VI -Manifestations cliniques :**1- les symptômes :**

La symptomatologie clinique est polymorphe. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont sensitifs, oculaires et moteurs. **(Gilles Degré.,2010).**

1-1- Troubles Visuels :

La névrite optique rétrobulbaire est l'atteinte visuelle la plus fréquente. Elle est classiquement monoculaire. Elle débute souvent par une douleur à la mobilisation du globe oculaire suivie par une baisse de l'acuité visuelle d'installation subaiguë et d'intensité variable. **(Gilles Defer.,2010).**

1-2- Trouble vésico sphinctériens :

La survenue des troubles urinaires est variable dans l'évolution de la maladie. Ils peuvent être inauguraux dans 2 à 34% des cas survenant parfois de façon isolée. Lettre fréquence s'accroît avec l'importance du handicap côté sur l'échelle de Kurtzke. La symptomatologie est polymorphe. **(Bernard Blanc et al.,2005).**

1-3- Les troubles Moteurs :

Sont les plus fréquents (40%). Ils se traduisent par une faiblesse musculaire qui peut n'apparaître qu'à la marche ou à l'effort (pieds qui accrochent ou raideur). Une hémiplégie n'est pas habituellement un signe de début de la SEP. **(Ayman Tourbah.,2003).**

1-4- Les troubles sensitifs :

Inaugurent la maladie dans 25 à 30% des cas. Il peut s'agir de sensations de picotements, d'engourdissements, defourmillements. **(Ayman Tourbah.,2003).**

1-5- Fatigue:

La fatigue constitue un signe quasi constant d'accompagnement de la SEP, sans lien avec le degré d'activité des patients. Elle peut se manifester un peu avant les poussées et persiste longtemps après la fin de leur résolution. **(Laurent Magy.,2009).**

1-6- phénomène Uhthoff :

Le phénomène " Uhthoff " correspond à une sensibilité exacerbée à la chaleur. Une faible augmentation de la température corporelle peut aggraver des manifestations en cours ou latentes. **(Laurent Magy.,2009).**

1-7- Troubles phasiques :

Les troubles phasiques sont rares dans la SEP aussi bien au début de l'affection que durant son évolution. **(Patrick Vermersch.,2008).**

2- les formes évolutives :

Les classifications évolutives de la SEP reposent sur la notion de poussées et de progression. Trois formes évolutives principales sont individualisées : **(Bernard Weill.,2003).**

2-1- la forme rémittente (SEP-RR):

C'EST la forme initiale la plus répandue, puisqu'elle concerne plus de 75% des formes débutantes. Plus tard, les poussées sont suivies de séquelles. **(Dr Grégory Couvreur et al.,2002).**

2-2- la forme progressive secondaire (SEP-SP):

Après quinze à vingt ans, la moitié des patients quitte la phase rémittente pour développer cette nouvelle forme de la maladie. Le handicap s'accroît alors lentement, mais de manière irréversible. **(Frédérique Colombier.,2019).**

2-3- la forme progressive primaire (SEP-PP):

Caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée associée ni avant ni pendant cette progression, des phases de plateau sont admises. **(J.-C.Ouallet et al.,2004).**

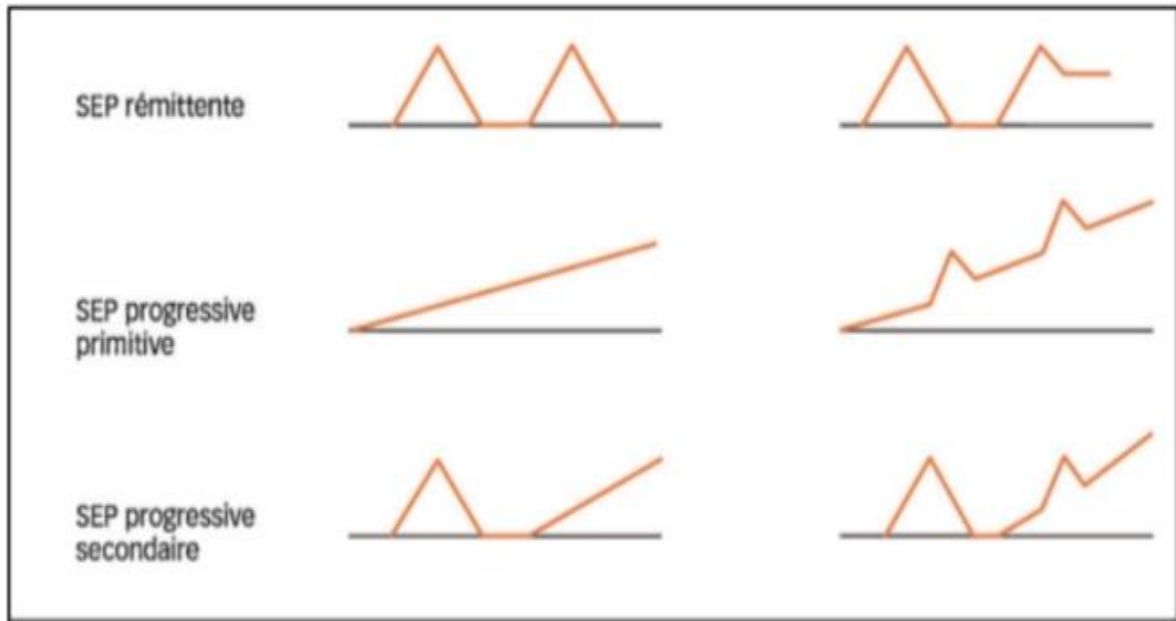


Figure 10 : Différentes formes d'évolution de SEP.

VII-Diagnostique:

Le diagnostic repose actuellement sur les critères de Mac Donald et la notion de dissémination spatiale et temporelle et de polymorphisme clinique.

La réalisation d'IRM rapprochée (trois mois) peut permettre de mettre en évidence de nouvelles lésions prenant le contraste alors même que la clinique ne s'est pas modifiée et confirmer la dissémination spatio-temporelle. **(Philippe Gallien et al.,2012)**.

Tableau 2 : critères de Mc Donald et al. Proposés en 2001.

Clinique (nombre de poussées)	Nombre de régions touchées	Compléments nécessaires pour le diagnostic
2 ou plus	2 ou plus	Aucun (éliminer les diagnostics différentiels)
2 ou plus	1	Dissémination dans l'espace démontrée par l'IRM (encadré 1) ou association d'anomalie du LCR et de 2 lésions ou plus en IRM.
1	2 ou plus	Dissémination dans le temps par l'IRM (encadré 2)
1	1	Dissémination dans l'espace par l'IRM ou LCR positif et 2 lésions ou plus à l'IRM et dissémination dans le temps par l'IRM (encadré 2)
0 (début progressif)	1	LCR positif et dissémination dans l'espace démontrée par l'IRM (encadré 1) (9 lésions ou plus à l'IRM cérébrale, ou 2 lésions médullaires, ou 1 lésion médullaire et 4 à 8 lésions encéphaliques) ou des PEV anormaux associées à des anomalies IRM (4 à 8 lésions encéphaliques ou 1 lésion médullaire et moins de 4 lésions encéphaliques) et dissémination dans le temps par l'IRM (encadré 2) ou une progression sur 1 an minimum

1- Examens complémentaires :

1-1- Imagerie par résonance magnétique :

L'examen comportera des séquences en T2-Flair, T1 et T1 après injection de gadolinium.

Il sera demandé en priorité une IRM encéphalique, L'IRM médullaire étant réalisée en cas de syndrome médullaire isolé ou de normalité de L'IRM encéphalique.

La fréquence des IRM dans le suivi de la maladie est dictée par l'évolution et la nécessité d'adapter les traitements. L'IRM doit être effectuée avec injection de gadolinium pour apprécier l'activité récente de la maladie. **(Christine Tranchant et al.,2012).**

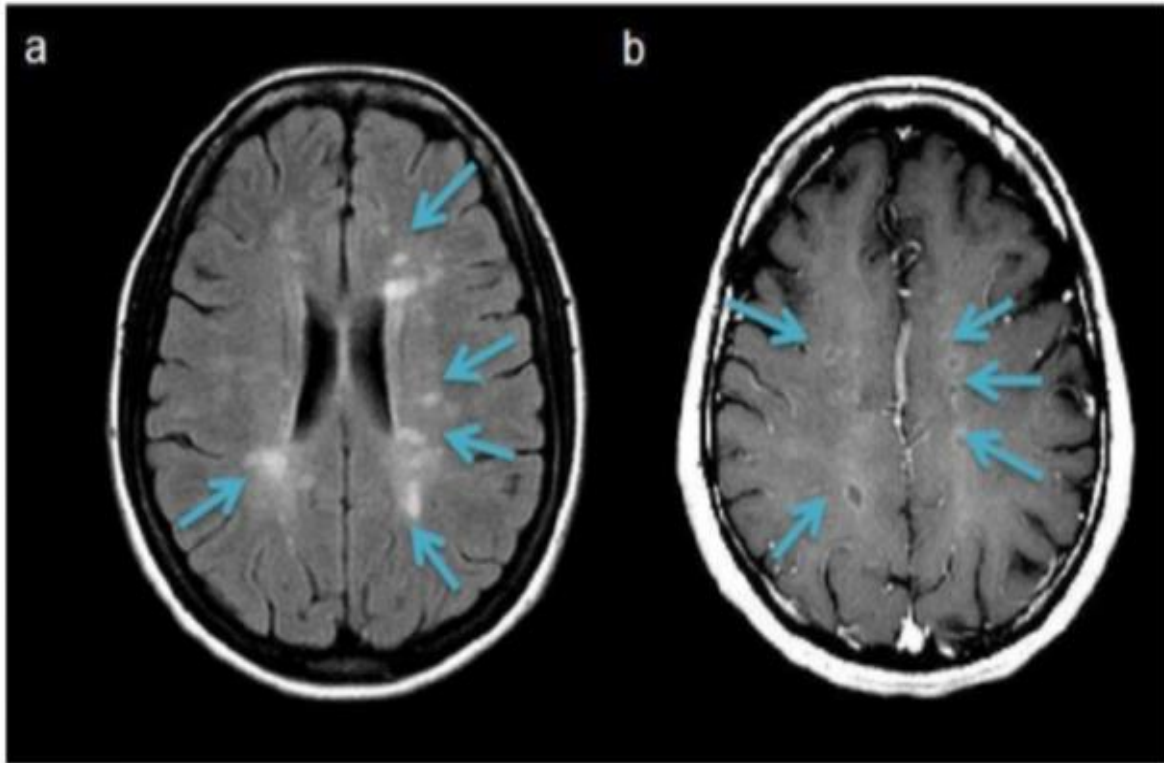


Figure 11 : IRM en T2 (a), T1 (b) montrant des lésions démyélinisantes.

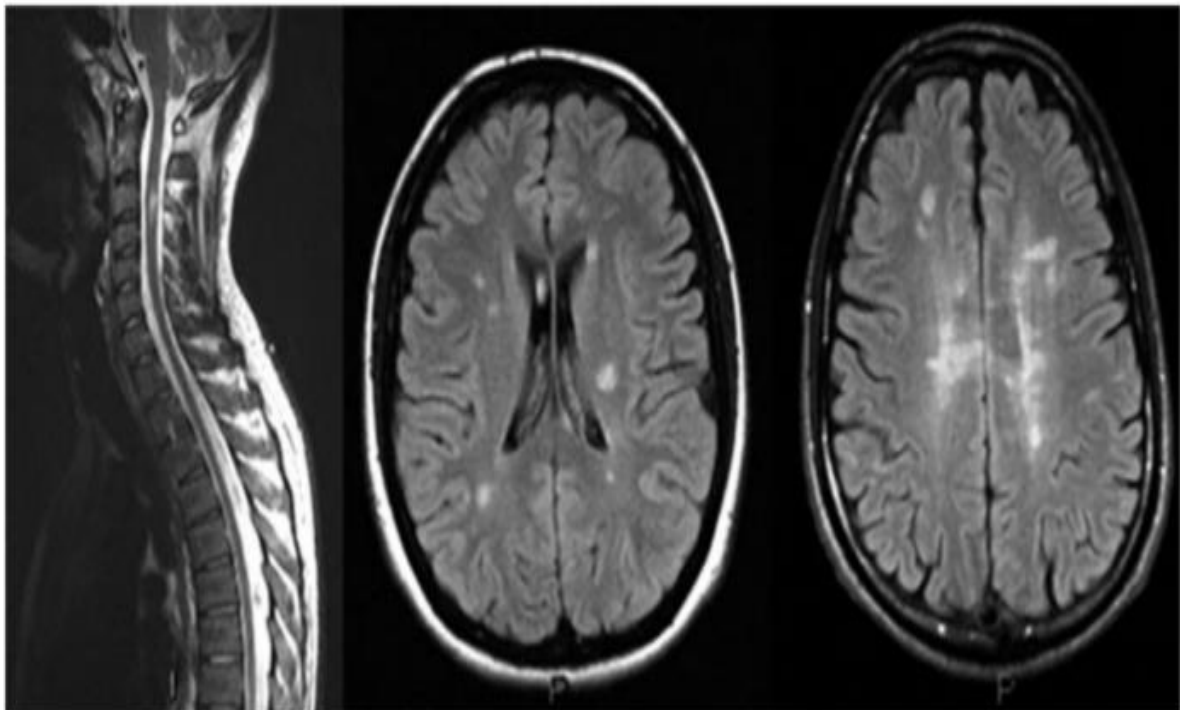


Figure 12 : IRM Cérébrale et médullaire atteint de la SEP.

1-2- La ponction lombaire :

La ponction lombaire reste un examen extrêmement faible pour le diagnostic de sclérose en plaques. Un profil oligoclonal étant retrouvé dans 90% des cas environ, avec une spécificité approchant les 90% également. (Christine Tranchant et al.,2012).

La ponction lombaire permet par l'analyse du liquide céphalorachidien, outre l'élimination d'une infection ou d'un processus malin, d'objectiver la réaction inflammatoire intrathecal. (Thibault Moreau et al.,2017).

1-3- L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) :

Permet de valider la survenue d'une inflammation au niveau du SNC et la présence anormale d'immunoglobulines G (IgG). Cet examen n'est pas systématiquement réalisé chez les patients, au regard des éléments cliniques présents, et est à l'origine de faux négatifs dans 5 à 10% des cas. (Yves Michiels.,2017).

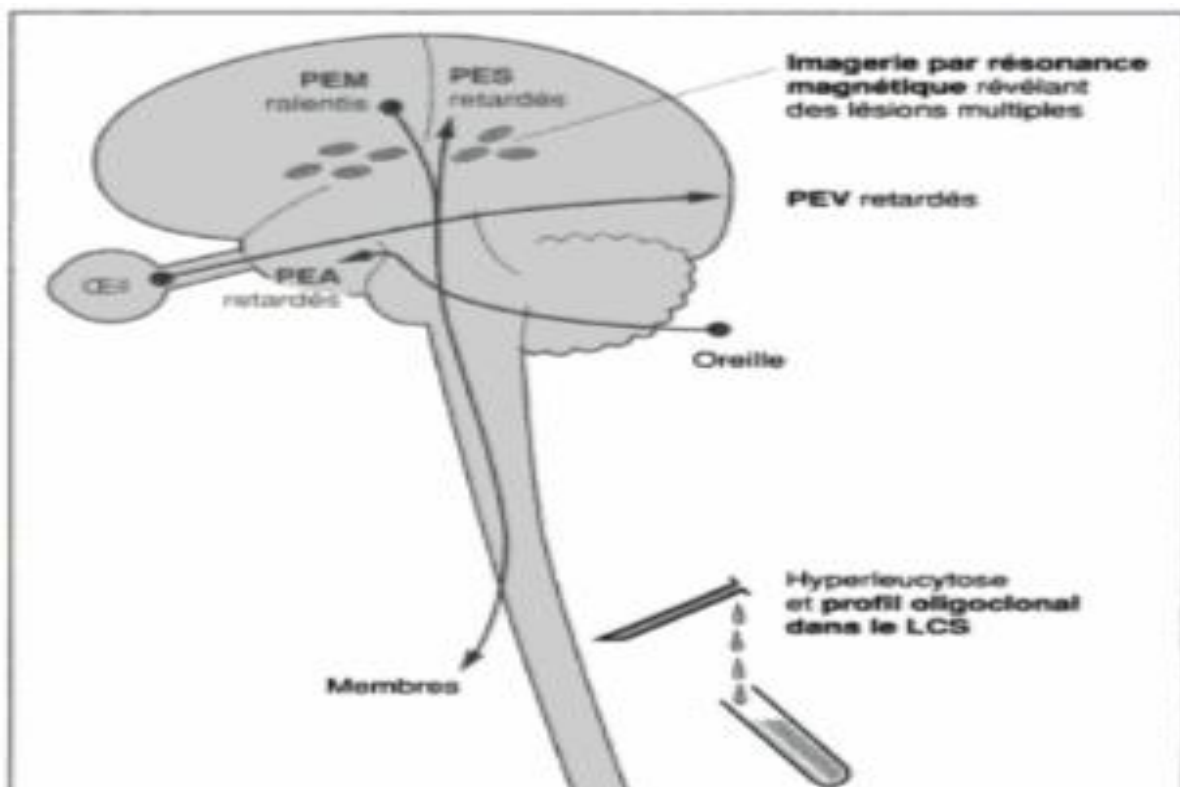


Figure 13 : schéma récapitulatif des principaux examens complémentaires utilisés dans la sclérose en plaques.

VIII-Traitement :**1- Traitement des poussées :**

Le traitement de la poussée, lorsqu'elle est avérée, fait l'objet d'un consensus sous la forme de fortes doses de méthylprednisolone en bolus intraveineuse de 1g par jour durant 3 à 5 jours. Ces perfusions sont généralement bien supportées. En cas de poussée sévère, ces bolus pourront être renouvelés. (Gilles Defer et al.,2010).

2- Traitements de fond :

Visent à réduire le processus inflammatoire et démyélinisant : l'interféron bêta est actif sur le nombre de poussées (il réduit le nombre de poussées d'environ 37%) et les lésions IRM. Par contre, son efficacité sur la survenue et la gravité du handicap à long terme est moins probante.

Il se présente sous forme injectable, sous-cutanée ou intramusculaire.

Sa tolérance est excellente hormis la survenue, en début de traitement, d'un syndrome pseudo-grippal après les injections, qui peut être prévenu par prescription concomitante d'antipyrétique. (Dr Grégory Couvreur et al.,2002).

Tableau 3 : Interféron bêta disponibles pour le traitement de la SEP.

	<i>Betaferon®</i> , <i>Extavia®</i>	<i>Avonex®</i>	<i>Rebif®</i>
	<i>Interféron bêta-1b</i>	<i>Interféron bêta-1a</i>	<i>Interféron bêta-1a</i>
Présentation	IFN bêta non glycosylé (substitution d'une sérine par une cystéine)	IFN bêta naturel	IFN bêta naturel
Voie	Sous-cutanée	Intramusculaire	Sous-cutanée
Dosage	250 µg soit 8 MUI	30 µg soit 6MUI	22 et 44µg soit 6 et 12 MUI
Demi-vie	5h	10h	10h
Posologie	1 jour sur deux	1 fois/semaine	3 fois/semaine

2-1- Les Immuno-modulateurs :

Il agissent sur la phase inflammatoires en modulant l'immunité naturelle. Ils sont indiqués précocement, dès les premières poussées. **(Dr Jacqueline Rossant-Lumbroso et al.,2019).**

Les traitements Immunomodulateurs utilisés dans la SEP sont les Interférons bêta (Avonex®, Betaféron®, Extavia®, Plégtidy®, Rebif®), l'acétate de glatiramère (Copaxone) et le diméthyle-fumarat (Tecfidera®). **(Jean-Frédéric.,2017).**

2-2- Les traitement par immunosuppresseurs :

La mitoxantrones (Novantrone®) est un agent intercalant de l'ADN et un inhibiteur de la topoisomérase 2. Elle est utilisée pour traiter les formes très sévères de SEP, mais elle présente des effets secondaires très importants. **(Franck Talmont** et al.,2020)**

Les traitements immunosuppresseurs utilisés dans la SEP sont le natalizumab (Tysabri®), le fingolimod (Gylénie®), la mitoxantrone (Elsep®), l'alemtuzumab (Iematrada®), Le tériflunomide (Aubagio®). L'ocrélizumab et le daclizumab, encore en développement, entreront dans cette catégorie. **(Jean-Frédéric.,2017).**

Tableau 4 : Principaux traitements symptomatiques utilisés dans la SEP.

Symptôme	Molécule (DCI)	Spécialité	Posologie
Fatigue	Acide ascorbique	Vitamine C Upsa [®]	1 g le matin
	Amantadine	Mantadix [®]	2 cp le matin
	3-4-diaminopyridine	–	3 cp (10-20 mg)/j
	Modafinil	Modiodal [®]	200 mg/j
Douleurs, paresthésies	Clonazépam	Rivotril [®]	V à XV gouttes
	Gabapentine	Neurontin [®]	1,8 à 3,2 g/j
	Amitriptyline	Laroxyl [®]	25 à 50 mg/j
Spasticité	Baclofène	Lioréal [®]	3 à 9 cp/j
	Dantrolène	Dantium [®]	30 à 300 mg/j
Tremblements	Oxtripitan	Lévotonine [®]	3 à 6 cp/j
	Primidone	Mysoline [®]	1 à 2 cp/j
	Buspirone	Buspar [®]	1 à 3 cp/j
Troubles urinaires – dysurie – fuites mictionnelles	<i>Alphabloquants</i>		
	Alfuzosine chlorhydrate	Xatral [®]	1 cp/j
	Tamsulosine chlorhydrate	Omix [®]	1 à 2 cp/j
	<i>Anticholinergiques</i>		
	Oxybutyrine	Ditropan [®]	1 à 3 cp/j
Trospium chlorure	Ceris [®]	1 à 3 cp/j	
Troubles sexuels	Sildénafil citrate	Viagra [®]	1 cp
	Tadalafil	Cialis [®]	1 cp

Deuxième partie : partie pratique

I-Matériels et méthodes :

Objectif principale de ce travail était d'évaluer le taux de la 25-OH Vitamine D chez les patients atteints la sclérose en plaques et les comparer avec ceux des témoins appariée en âge et en sexe.

❖ **Les objectifs secondaires :**

- ❖ Recherche une corrélation entre le taux de 25-OH Vitamine D des personnes atteintes la SEP et sa relation avec les formes évolutives de la maladie.
- ❖ Déterminer le profil épidémiologique de la SEP au service de neurologie CHU Tlemcen.

1- type, lieu, et la durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale faite sur dossiers des malades qui présentent une SEP suivis au service de neurologie du CHU Tlemcen de 1 Mars 2020 au 20 Mars 2020.

2- population d'étude :

Les patients recrutés sont des malades diagnostiqués demeurant la wilaya de Tlemcen et les wilayas limitrophes, et ayant un dossier au service de neurologie du CHU Tlemcen.

- Pour l'étude comparative de taux de vitamine D :

30 patients SEP de sexe différents dont 10 hommes et 20 femmes.

30 témoins dont 10 hommes et 20 femmes

Les témoin-sont été recrutés au sein de laboratoire privée Tlemcen.

- Pour l'étude épidémiologiques :

50 patients SEP (40 femmes ; 10 hommes).

3- critères d'inclusion :

Tout âge confondu

Patients résidants à la wilaya de Tlemcen et les autres wilayas limitrophes .

Diagnostic SEP posé selon les critères de MC Donald 2010.

Hospitalisation ou consultation au service de Neurologie, entre 1 Mars 2020 au 20 Mars 2020.

4- Recueil des données :

Les sources des différentes données recueillies sur les dossiers des patients étaient les observations médicales dans le service, les résultats des examens para cliniques et les fiches de suivi.

La collecte des données était fait par un questionnaire qui est composé :

A- Données sociodémographiques :

-Nom, prénom

-Âge

-Sexe

-Situation familiale

-statut professionnel

B- Antécédents des patients :

-Antécédents médicaux

-Histoire familiale d'une SEP

C- Paramètres cliniques :

-La forme clinique (SEP-RR, SEP-PP, SEP-PS).

5- Analyse statistiques :

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Spss version 25 et logiciel R.

L'analyse descriptive comporte moyennes- écarts-type et pourcentage.

Les variables quantitatives sont représentées en moyenne et écart type.

Les variables qualitatives sont représentées en effectif et en pourcentage.

Les tests paramétriques utilisés :

- 1-Test de CHI-2 pour les variables qualitatives
- 2-Test "T" de students Pour Les variables quantitatives
- 3-Test d'ANOVA pour les tableaux croisés

La relation entre les variables sont déterminées par un seuil de signification $p < 0,05$.

Pour les variables quantitatives, une corrélation de Pearson était réalisée, V de Cramer pour analysé la force de relation entre deux paramètres.

6- Méthodologie biologiques :

Automate Vidas :

Vidas est un système de test de dosage immunologique automatisé multipara-métrique.

Vidas 25-OH Vitamine D total est un test quantitatif automatisé pour la détermination du 25-Hydroxyvitamine D total dans le sérum ou le plasma humain utilisant la technique ELFA (EnzymeLinked Fluorescent). Il reflète la vitamine D produite de façon cutaneously et celle obtenue à partir d'aliments et de suppléments pour une indication fiable du statut en vitamine D.



Figure 14 : Automate Mini Vidas

Trois opérations suffisent pour effectuer un test :

A- Identifier le patient et distribuer les échantillons :

1- Tube héparine avec gel (bouchon vert clair) 5 ml.

2- Sérum ou plasma héparine (volume minimal à prélever chez le patient 400 μ l).

3- Micropipettes 100 μ l.

4- Réactif Biomérieux.

5- Délai de lecture : 40 minutes.

B- Placer le cône et la cartouche dans le système.

C- Appuyer sur la touche démarrer.

D- Interprétation des résultats :

1- > 30 ng/ml : taux normal.

2- Entre 20 et 30 ng/ml : insuffisance

3- Entre 10 et 20ng/ml :Déficit.

4- < 10 ng/ml : carence

7- situation géographique de la ville de Tlemcen :

7-1- situation géographique de l'Algérie :

l'Algérie est un vaste pays de 2381741 kilomètres carrés , le plus grand d'Afrique.

Se situe dans le Maghreb, en Afrique du Nord. Elle est bordée au nord par la mer méditerranée et 80% de son territoire est constitué par le désert du Sahara au sud, les 20% restants sont principalement formés par la chaîne montagneuse de l'Atlas .

7-2- situation géographique de la ville de Tlemcen :

Elle est située au nord-ouest de l'Algérie, à 520 km à l'ouest d'Alger, à 140 km au sud-ouest d'Oran et , proche de la frontière du Maroc, à 76 km à l'est de la ville marocain d'Oujda . La ville est érigée dans l'arrière-pays, et distante de 40 km de la mer Méditerranée.

II-Résultats :

1/ Étude comparative de taux vitamine D

1-1- la Répartition des cas selon le sexe :

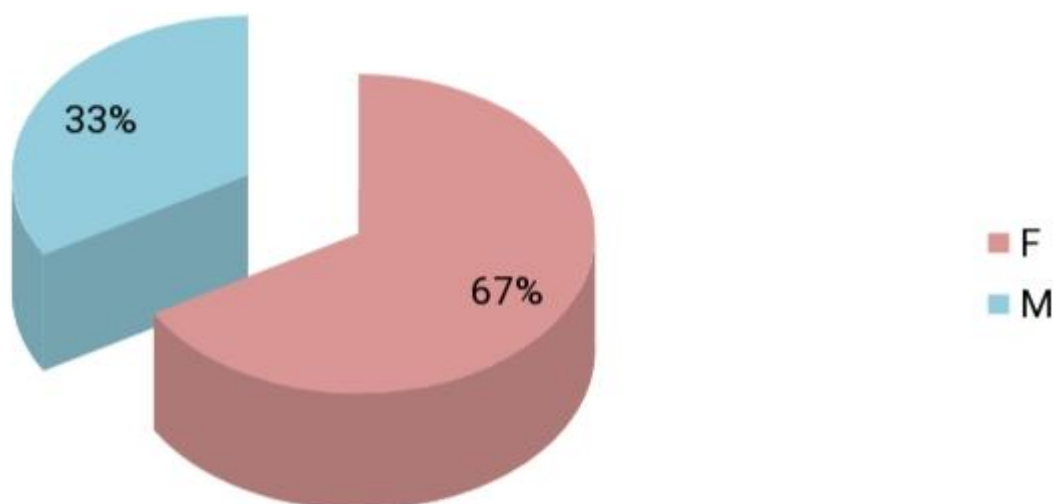


Figure 15 : distribution des cas selon le sexe

Sur les 60 sujets étudiée, 40 (67%) étaient de sexe féminin, 20 (33%) étaient de sexe masculin. Le sexe-ratio était de 2 femmes pour un homme.

1-2- Répartition des cas selon type de sujet :

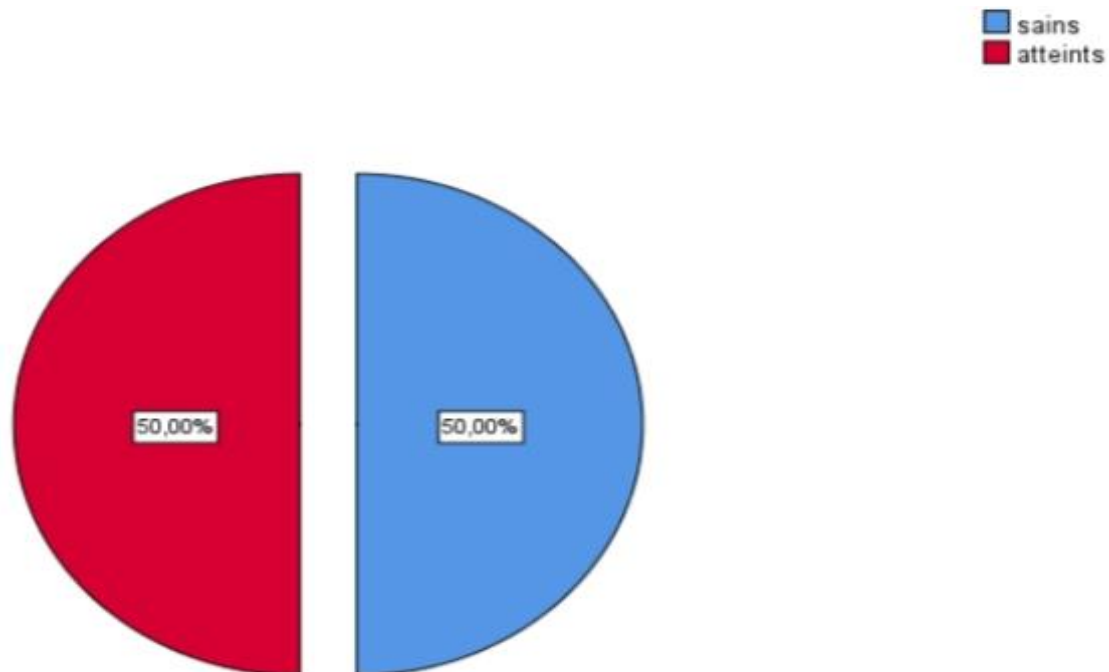


Figure 16 : répartition des cas selon type de sujet.

1-3- Répartition des cas selon l'âge :

Tableau 5: Répartition des cas selon l'âge et le taux de vitamine D

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Écart type
Âge	60	17	69	42,70	14,984
TVD	60	2,10	71,60	28,8962	19,03073
N valide (liste)	60				

Dans notre étude, l'âge moyen des sujets était de $(42,70 \pm 14,98)$, avec un âge minimum de 17 ans et un âge maximum de 69 ans.

Le taux moyen de vitamine D parmi les sujets était de $(28,89 \pm 19,03)$, le minimum était de 2,10 ng/ml, et le maximum 71,60 ng/ml.

1-4- test 'T' de student :

On a réalisé un test de student pour détecter la signification des caractères selon (âge, taux de vitamine D) des facteurs :

1-4-1- sexe :

Tableau 6 : test 'T' des caractères (Âge, TVD) étudié selon le sexe.

	Sexe	N	Moyenne	<u>Ecart type</u>	<u>P value</u>
Âge	F	40	44,93	16,543	0,002
	M	20	38,25	10,208	
<u>TVD</u>	F	40	29,9350	18,56783	0,629
	M	20	26,8185	20,25188	

Sur les 60 sujets étudiés, l'âge moyen chez les hommes était significativement inférieur ($p=0,002$) ($38,25\pm 10,20$) que chez les femmes ($44,93\pm 16,54$)

Le taux moyen de vitamine D chez les femmes ($29,93\pm 18,56$) et pour les hommes c'est ($26,81\pm 20,25$).

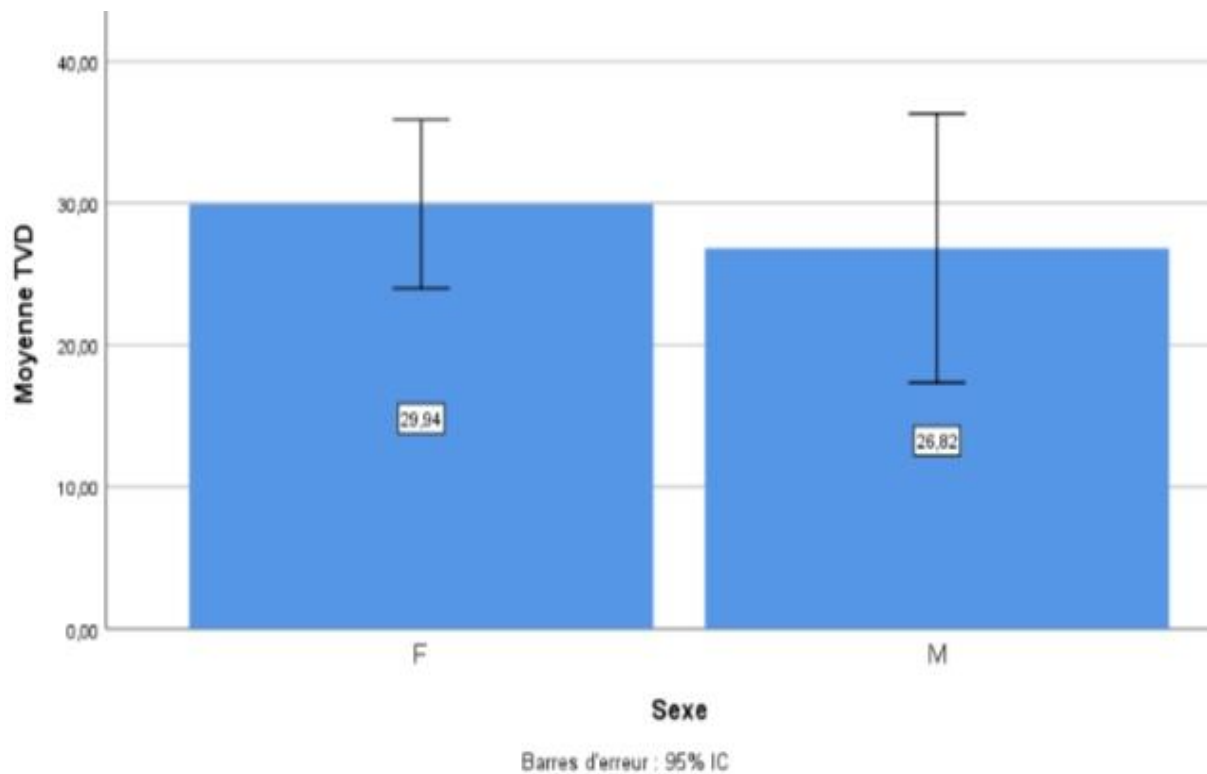


Figure 17 : répartition des cas selon le sexe et TVD.

La corrélation de Pearson :

Tableau 7 : les corrélations de Pearson

		Âge	TVD
Âge	Corrélation de Pearson	1	0,257*
	Sig. (bilatérale)		0,048
	N	60	60
TVD	Corrélation de Pearson	,257*	1
	Sig. (bilatérale)	,048	
	N	60	60

Nous remarquons que le seuil de signification est inférieure à 0,05 ($\text{sig}=0,048 < 0,05$), nous pouvons donc dire qu'il existe une corrélation entre l'âge et le taux de vitamine D. La force de cette corrélation est de 0,257 (25,7%) ce qui est un peu faible.

1-4-2- Type de sujet :

1- Répartition des cas selon le taux de vitamine D et le type de sujet :

Tableau 8 : test 'T' des caractères étudié selon type de sujet.

	type de sujet	N	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard
Âge	sains	30	46,00	17,322	3,163
	atteints	30	39,40	11,584	2,115
TVD	sains	30	39,6290	13,60009	2,48303
	atteints	30	18,1633	17,70682	3,23281

Le taux de vitamine D était significativement inférieur dans le groupe SEP ($18,1 \pm 17,7$) que dans le groupe témoin ($39,6 \pm 13,6$).

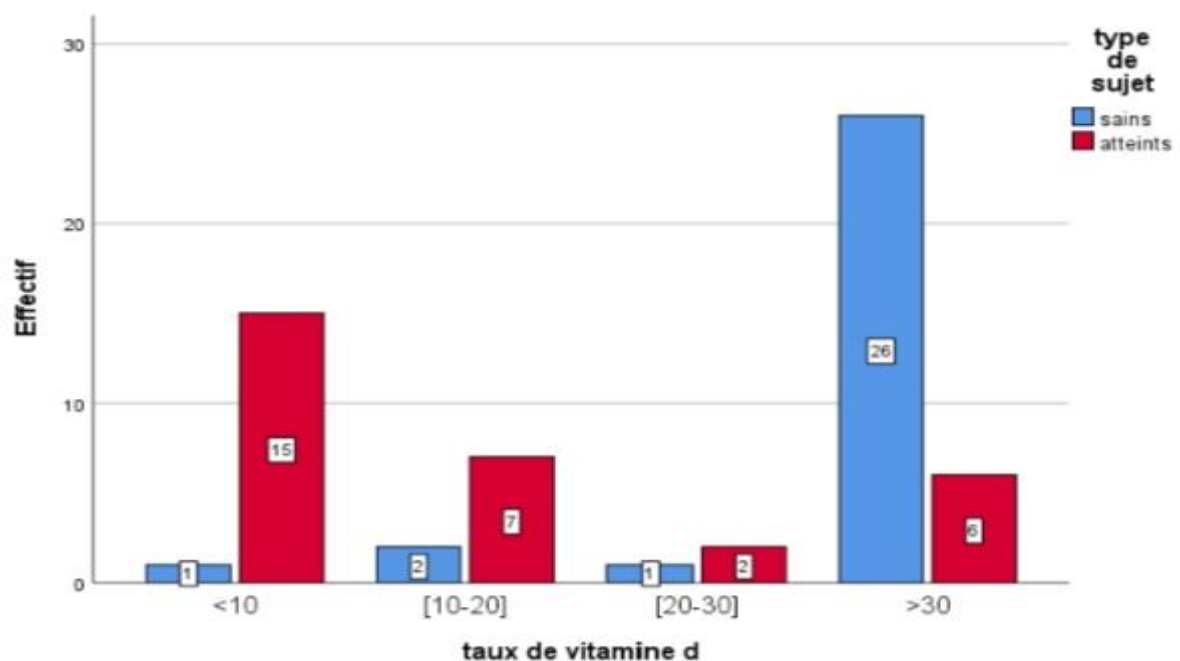


Figure 18 : Répartition des cas selon le TVD et le type de sujet

Chez les sujets témoins, une carence grave (inférieur à 10 ng/ml) était retrouvée chez 6,3% (1 cas), déficit [10-20ng/ml] chez 22,2% (2 cas), insuffisance [20-30ng/ml] 33,3% des sujets (1 cas), un taux normal (supérieur de 30ng/ml) retrouvée chez 81,3% (26 cas).

Pour les sujets SEP une carence grave chez 93,8% (1 cas), déficit chez 77,8% (7 cas), insuffisance chez 66,7% des sujets (2 cas), un taux normal n'était retrouvé que chez 18,8% des sujets SEP (6cas).

2- Répartition des cas selon l'âge et le type de sujet :

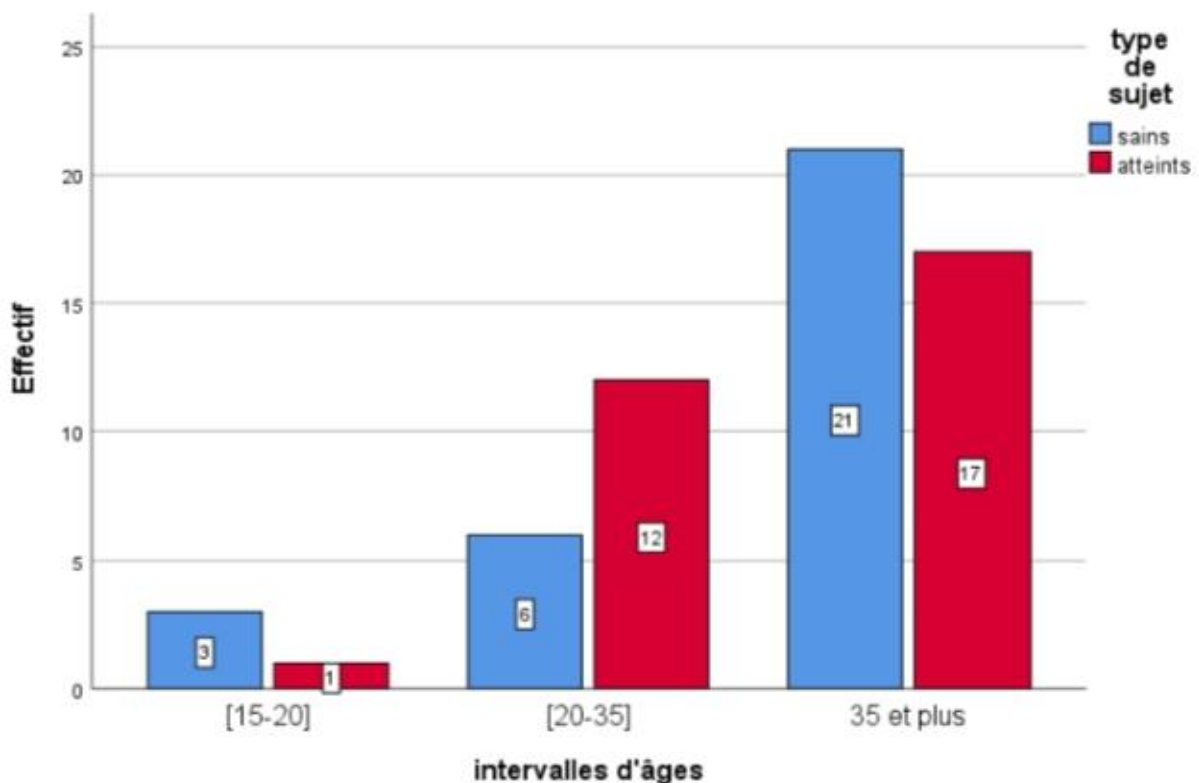


Figure 19 : Répartition des cas selon l'âge et le type de sujet

L'âge moyen chez les sains ($46 \pm 17,3$) et pour les pourcentages : il y'a 75% chez 3 cas [15-20 ans], 33,3% chez 6 cas [20-35 ans], 55,3% chez 21 cas [35 et plus].

Pour les sujets SEP l'âge moyen respectivement ($39,40 \pm 11,58$) pour les pourcentages il y'a : 25% chez 3 cas [15-20ans], 66,7% (12 cas) [20-35 ans] , et il y'a 17 patients SEP 44,7% de l'âge 35 ans et plus.

5-Analyse Anova :

5-1- sexe :

Tableau 9 : Analyse Anova des caractères (Âge, TVD) selon le sexe

		ANOVA				
		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
Âge	Intergroupes	594,075	1	594,075	2,723	0,104
	Intragroupes	12652,525	58	218,147		
	Total	13246,600	59			
TVD	Intergroupes	129,501	1	129,501	,354	0,554
	Intragroupes	21238,445	58	366,180		
	Total	21367,946	59			

Il n'y a pas de corrélation entre l'âge et le sexe le niveau de signification est supérieur à 0,05 ($p=0,104$) [$0,05 < 0,104$]

Pas de corrélation entre le taux de vitamine D et le sexe ($p=0,554$).

5-2- type de sujet :

Tableau 10 : Analyse Anova des caractères (âge,TVD) selon le type de sujet.

		ANOVA				
		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
Âge	Intergroupes	653,400	1	653,400	3,009	0,088
	Intragroupes	12593,200	58	217,124		
	Total	13246,600	59			
TVD	Intergroupes	6911,623	1	6911,623	27,730	0,000
	Intragroupes	14456,323	58	249,247		
	Total	21367,946	59			

Pas de corrélation entre l'âge et le type de sujet ($p= 0,08$).

Il existe une corrélation entre l'âge et le type de sujet.

2/ la relation entre les formes et le taux de vitamine D

2-1- la répartition des cas selon le sexe :

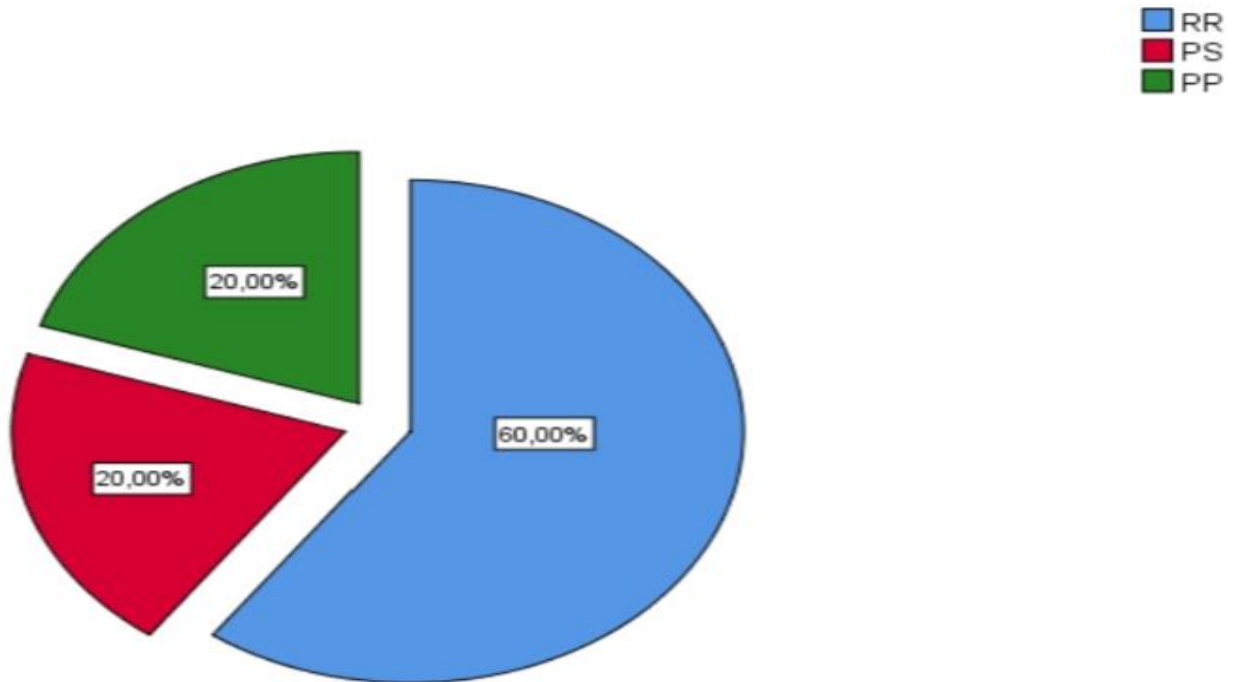


Figure 20 : la répartition des cas selon les formes.

Les formes SEP-RR (n=18) représentaient 60% de la population totale, les formes SEP-PS (n=6) 20%, et les formes PP (n=6) 20% de SEP.

2-2- la répartition des cas selon le sexe et les formes :

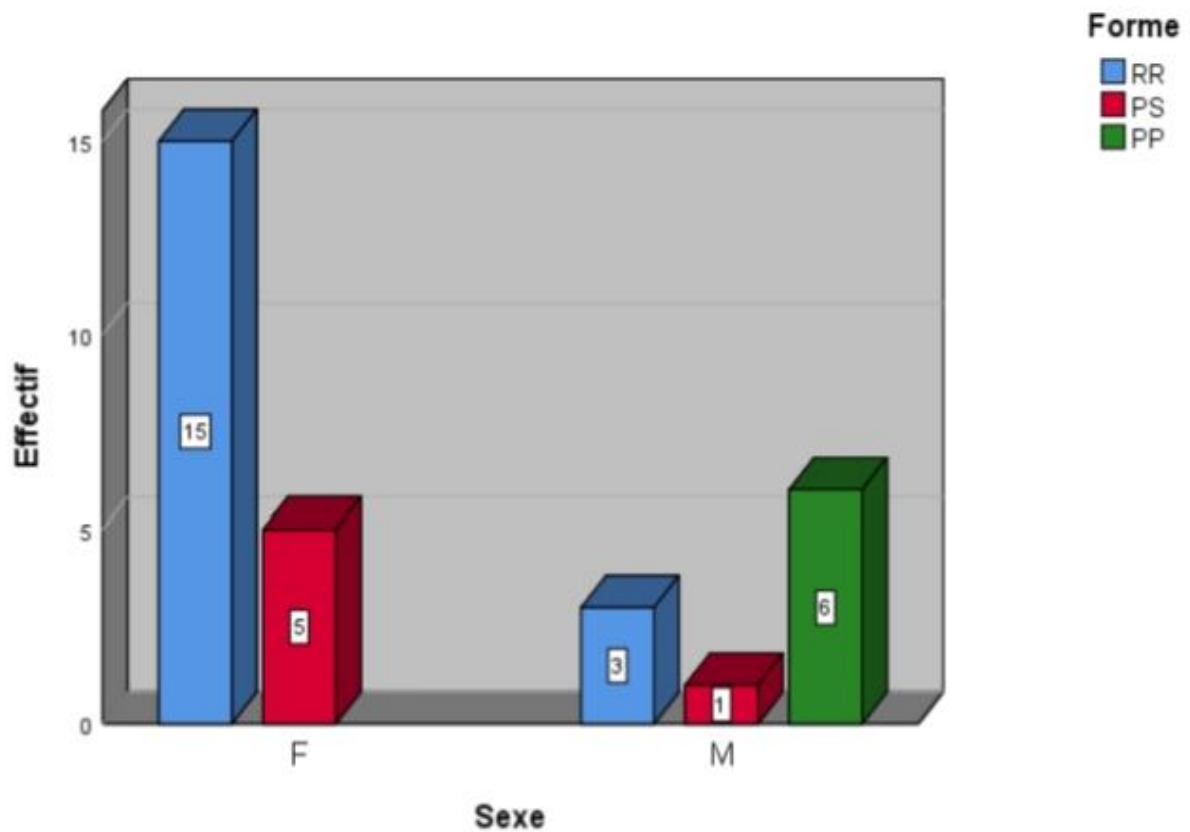


Figure 21: la répartition des cas selon le sexe et les formes.

D'après les résultats présentés on observe qu'il y'a (n=15) femmes de forme RR(75%), (n= 5) Femmes de forme PS 25%, et pour la forme PP (n=0).

Pour les hommes il y'a (n=3) de la forme RR 30%, (n=1) homme de forme PS 10%, et pour la forme PP (n=6) 60%.

Tableau 11 : la corrélation de Pearson

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	15,000 ^a	2	0,001
Rapport de vraisemblance	16,564	2	0,000
Association linéaire par linéaire	12,901	1	0,000
N d'observations valides	30		

Pour ce tableau, le niveau de signification est inférieur à 0,05 ($p=0,001$), donc ces 2 variables affirment une corrélation entre eux, c'est que l'une exerce une influence sur l'autre (dans ce cas sexe x forme)

A l'aide de coefficient de V de Cramer qui est 0,707 (70,7%) >70% on peut dire que la force de relation entre les deux paramètres (sexe X forme) est fort

2-3-Répartition des cas selon le taux de vitamine D et les formes :

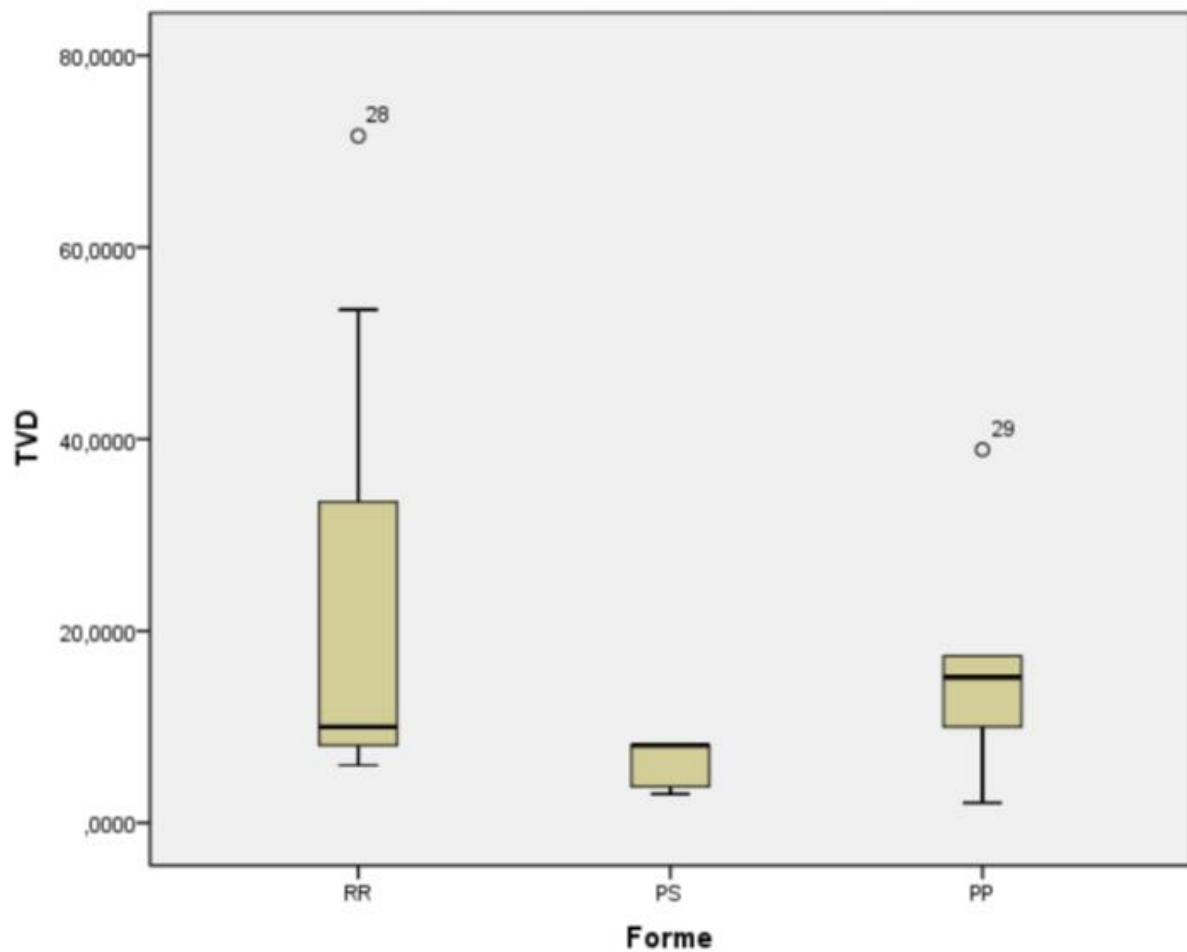


Figure 22 : répartition des cas selon le TVD et Les formes

D'après les résultats présentés, on observe que le taux de la vitamine D n'est pas le même dans les trois formes. On remarque dans la forme rémittente récurrente (RR) Le taux de la vitamine D est plus grand que la forme progressive primaire (PP), et dans la forme progressive primaire il est plus grand que la forme progressive secondaire (PS).

2-4-Analyse Anova :**Tableau 12** :analyseAnova des caractères (Âge, TVD) selon la forme

		Somme des carrés	ddl	Carré moyen	F	Sig.
Âge	Intergroupes	162,533	2	81,267	,588	0,562
	Intragroupes	3728,667	27	138,099		
	Total	3891,200	29			
TVD	Intergroupes	1123,741	2	561,871	1,904	0,168
	Intragroupes	7968,668	27	295,136		
	Total	9092,410	29			

2-4-1- l'age:

Le niveau de signification est supérieur à 0,05 ($0,05 < 0,561$) donc pas de corrélation entre l'âge et les formes.

2-4-2- le taux de vitamine D :

Aucun corrélation entre le TVD et les formes ($0,05 < 0,168$).

3/ étude épidémiologique :

3-1- distribution des cas selon le sexe :

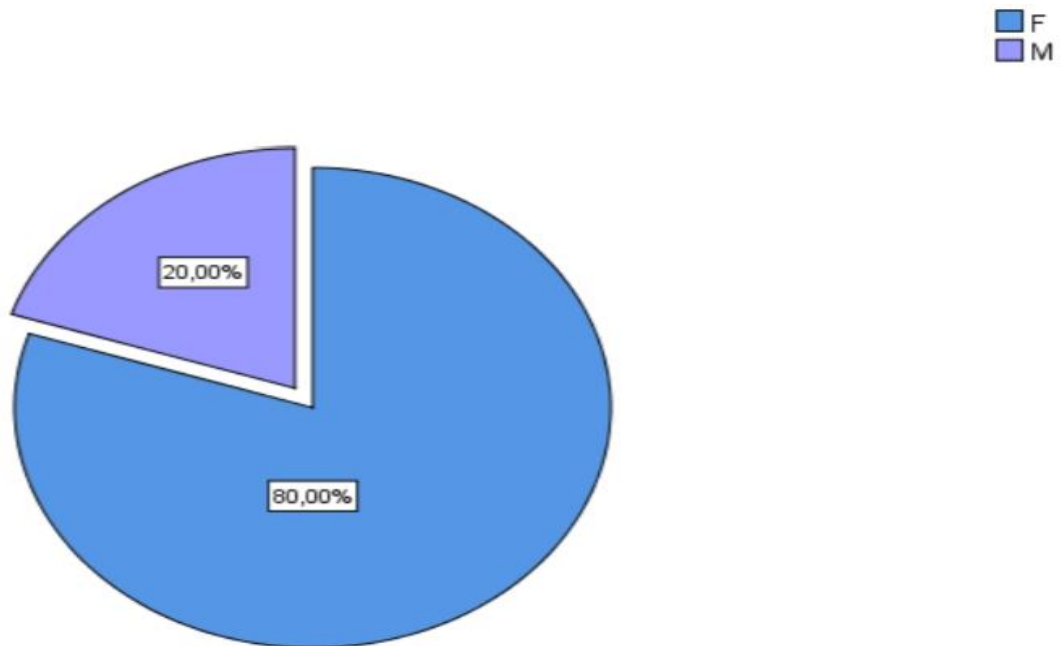


Figure 23: la répartition des cas selon le sexe

Parmi les 50 patients, 40 sont des femmes (80%), et 10 sont des hommes (20%).

3-2- distribution des cas selon les cas familiaux :

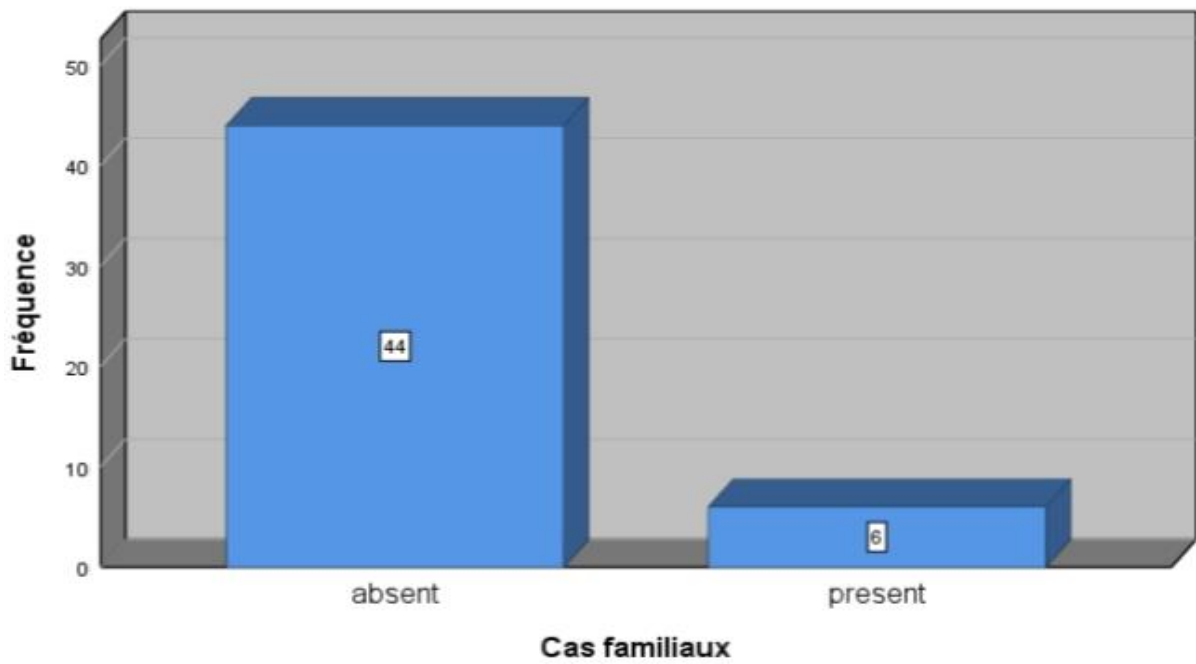


Figure 24: la répartition des cas selon les cas familiaux

88% (n=44) des malades n'avaient pas un cas familiaux devant 12% (n=6) de malade avaient un cas familiale.

3-3- la distribution des cas selon le tabac passive :

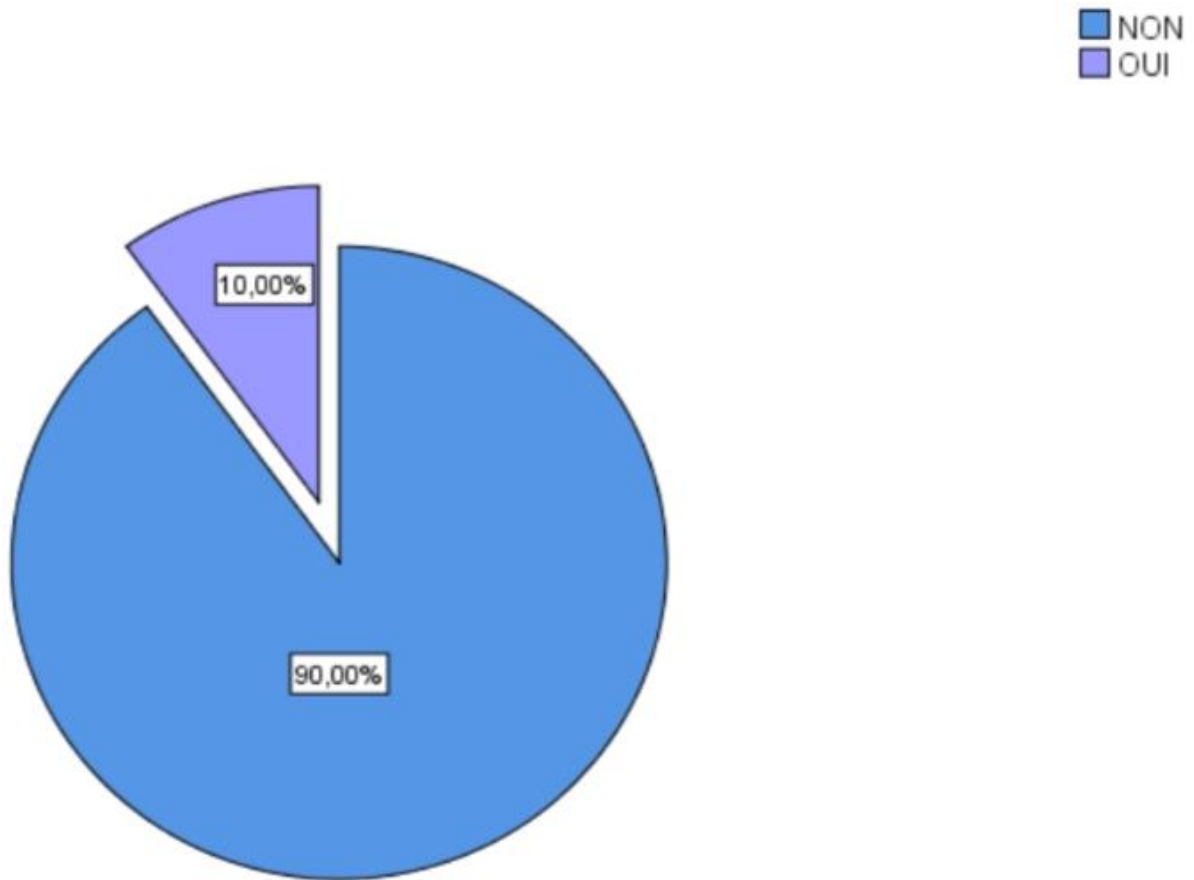


Figure 25 : la répartition des cas selon le tabac passive.

Dans notre série, il y'a 45 cas (90%) non tabac passive et 5 cas (10%) tabac passive.

3-4- la répartition des cas selon le sexe et cas familiaux :

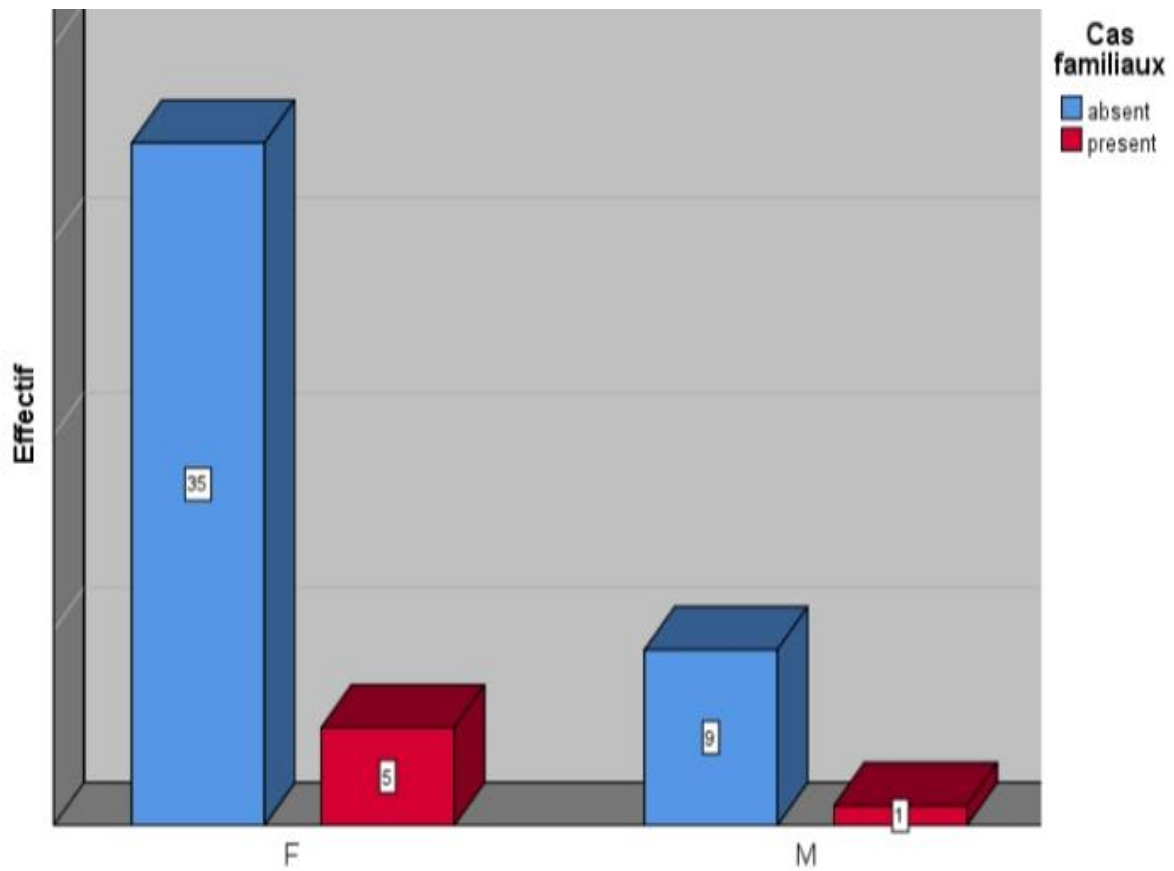


Figure 26 : la répartition des cas selon le sexe et les cas familiaux

Dans notre série, pour les femmes il y a 87,5% (n=35) n'avaient pas un cas familial, 12,5% (n=5) avaient un cas familial, pour les hommes il y a 90% (n=9) n'avaient pas un cas familial, et 10% (n=1) avaient un cas familiale.

Tableau 13 : corrélation de Pearson

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	0,047 ^a	1	0,828
Correction pour <u>continuité</u> ^b	0,000	1	1,000
Rapport de vraisemblance	0,049	1	0,824
Test exact de <u>Fisher</u>			
Association linéaire par linéaire	,046	1	0,829
N d'observations valides	50		

Pour ce tableau, le niveau de signification (0,828) est supérieur à 0,05, donc ces 2 variables ne sont pas corrélés entre eux (sexe et cas familiaux).

3-5- la répartition des cas selon le sexe et tabac passive :

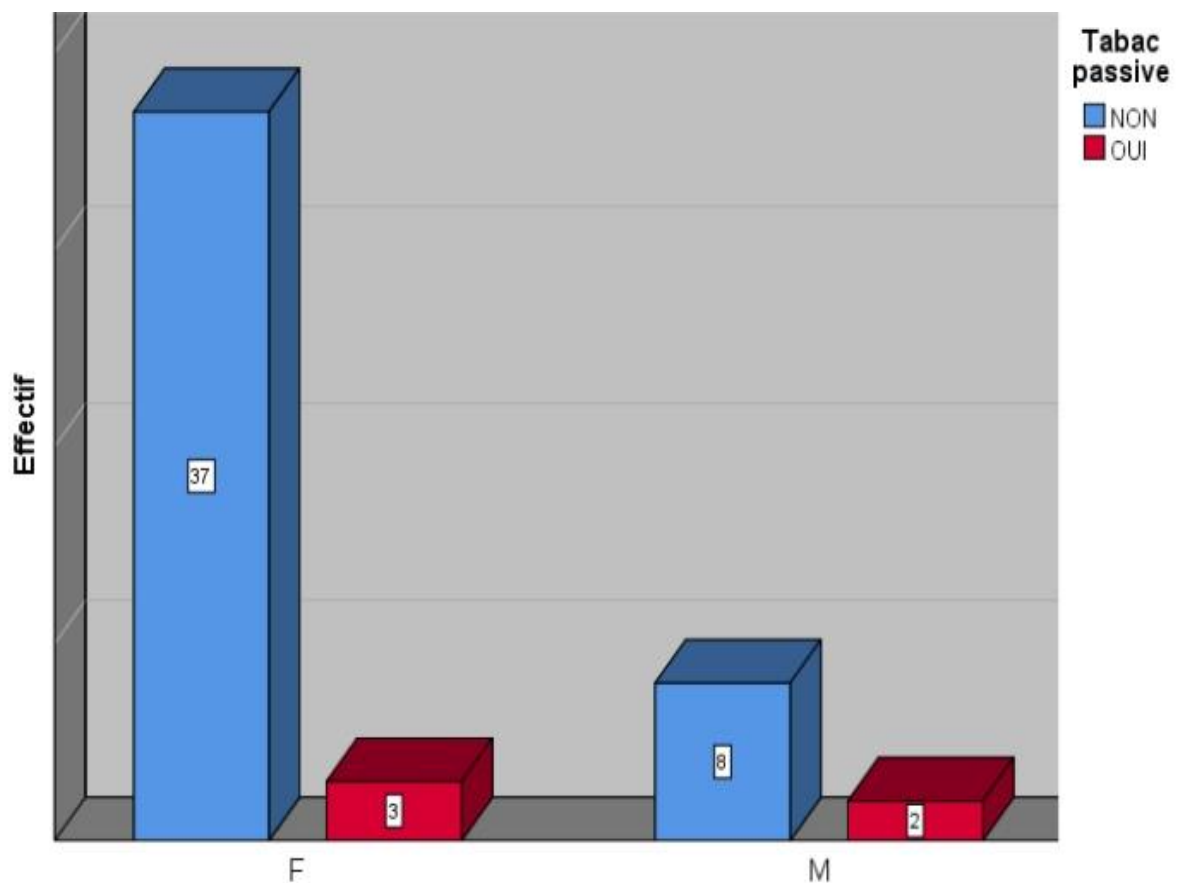


Figure 27 : la répartition des cas selon le sexe et tabac passive

Dans notre études, pour les femmes il y a sauf 7,5%(n=3) tabac passive, et pour les hommes 20%(n=2)tabac passive.

Tableau 14 : corrélation de pearson

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
khi-carré de Pearson	1,389 ^a	1	0,239
Correction pour <u>continuité</u> ^b	,347	1	0,556
Rapport de vraisemblance	1,189	1	0,275
Test exact de <u>Fisher</u>			
Association linéaire par linéaire	1,361	1	0,243
N d'observations valides	50		

Pour ce tableau, le niveau de signification (0,239) est supérieur à 0,05, donc ces 2 variables ne sont pas corrélés entre eux, (sexe et tabac passive).

III-Discussion:

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire du système nerveux central d'étiologie auto-immun elle représente la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune.

La carence en vitamine D à été étroitement liée à la physiopathologie des maladies auto-immunes dont la SEP. Plusieurs éléments liés au mode de vie ont été identifiés en tant que facteurs de risque de la SEP : la faible concentration en 25- hydroxyvitamine D [25(OH) D].

Dans une étude marocain, le métabolite 25(OH) D a été mesuré pour quantifier les taux sériques de vitamine D chez 113 patients SEP et 146 contrôles sains donc la concentration sérique moyenne de vitamine D était légèrement inférieure chez les patients atteints de SEP par rapport aux sujets témoins **(R.Gouider et al.,2020)**.

Dans un travail très récent, existe une comparaison avec une population témoin, comme dans notre étude, les taux plasmatiques de 25-OH ViT D sont significativement plus bas dans la population SEP **(J.-P.Neau et al.,2011)**.

Dans notre travaille, sur un échantillon de 60 sujet (30 sujets sains, et 30 sujets SEP) de sexe Défferente . Le taux de vitamine D était significativement inférieur dans le groupe SEP ($18,1\pm 17,7$) que dans le groupe témoin ($39,6\pm 13,6$), un taux normal n'était retrouvé que chez 18,8% des sujets SEP, et 81,3% chez des sujets sains.

La SEP atteint généralement les adultes âgés entre 20 et 50 ans avec un pic vers la trentaine.l'age moyen de début de la maladie était de 30,3 ans dans une étude multicentrique tunisienne. **(Sidhom Y et al.,2014)**.

Dans notre travaille l'âge moyen ($46\pm 17,3$) chez les témoins prenant régulièrement de la vitamine D n'étaient pas significativement différent de celui des sujets SEP ($39,40\pm 11,58$).

Dans notre étude comparative le sexe-ratio femme/homme est de 2. En Libye, il était de 1,6/1 dans la cohorte de patients suivis pour SEP dans la région de Benghazi.**(R.Gouider et al .,2020)**.

Dans notre travail, il n'y a pas de corrélation entre l'âge et le sexe ($p=0,104$), et pas de corrélation entre le taux de vitamine D et le sexe ($p=0,554$).

Pour l'âge et type de sujet pas de corrélation, car ($p=0,08$), il existe une corrélation entre l'âge et TVD.

L'Âge moyen du début de la maladie, toutes formes confondues, se situe aux alentours de 30 ans. La forme rémittente-récurrente débute plus tôt, et évolue vers une forme secondairement progressive, entre 40 et 45 ans en moyenne. Le pic de début de la maladie se situe cinq ans plus tôt chez la femme comparativement à l'homme. **(Laurent Magy.,2009)**.

Il existe trois formes cliniques principales de SEP :

La forme rémittente-récurrente, qui est composée exclusivement de poussées, elle débute vers 30 ans et représente 85% des formes de début.

La forme secondairement progressive est l'évolution naturelle tardive de la forme précédente, après une période plus ou moins longue, de 15 à 20 ans en moyenne.

La forme progressive d'emblée (parfois appelée primaire Progressive) débute en moyenne un peu plus tardivement, vers 40 ans. **(Sandra Vukusic.,2010)**.

Plusieurs arguments plaident pour le rôle de l'hypovitaminose D dans la Genèse de la SEP mais aussi au risque d'avoir plus de poussées et plus de plaques. D'après l'étude de **(Salim Allal et al.,2017)** ne retrouve pas de relation entre l'hypovitaminose D et la sévérité de la SEP.

En France, il ont montré que : le déficit en vitamine D est corrélé au degré de handicap au début de la maladie. **(E.Thouvenot et al.,2014)**.

Plusieurs études ont examiné l'effet de la vitamine D sur la survenue de poussées ou sur l'activité de la SEP en imagerie par résonance magnétique (IRM), mais leurs résultats sont discordants. **(Jean-Frédéric.,2016)**

Dans notre travail, nous avons conclu qu'il y a aucune corrélation entre le taux de vitamine D et la forme évolutive de la maladie ($p=0,168$).

La prévalence mondiale de la SEP est hétérogène à travers le monde, des prévalence très élevées ont été décrites en Amérique du Nord et en Europe tandis que des prévalences plus faibles sont rapportées en Asie de l'est et en Afrique subsaharienne **(R.Gouider et al.,2020)**.

L'épidémiologie de la SEP a connu des changements significatifs au cours des dernières décennies dans le monde, mais aussi en Afrique du Nord. En effet cette région est passé d'une zone de faible prévalence à une zone de moyenne, voire haute prévalence en une quarantaine d'années. **(R.gouider.,2020)**.

Sexe : le risque de développer une SEP est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes, mais le pronostic est plutôt meilleur chez elle. Tout fois, aucun gène significatif n'a été décrit sur le chromosome x. En Tunisie, le sexe-ratio est passé de 1/1,25 à 2,34/1 en trente ans environ.

Dans notre travail sur un échantillon de 50 patients atteints la SEP , il y a 40 sont des femmes (80%), et 10 sont des hommes (20%) , il y'a une prédominance féminine, avec un sexe-ratio 4 femmes pour 1 homme

Étude familiale : la SEP familiale à été estimée entre 4,1% et 5,5% en Tunisie .

Une méta-analyse publiée en 2018 a montré une prévalence hétérogène de la SEP familiale dans le monde, elle est de 2% en Hongrie, passant par des taux relativement bas à modérément élevés en Amérique latine et au moyen-orient (3,3% au Mexique, 6,12% au Brésil, 10,4% a Qatar, 12,2% en Iran, 21% en Arabie Saoudite) pour atteindre des fréquences élevées dans la plupart des études caucasiennes (32,7% au Canada, 29% en Finlande, 28,7% en Croatie et en Slovénie). **(R Gouider et al.,2020)**.

Tabac passive : le rôle du tabagisme passif a été peu étudié, une étude menée par Mikaeloff a mesuré l'impact de l'exposition à la fumée de cigarette parentale sur le risque de première événement démyélinisant chez l'enfant avant l'âge de 16 ans **(Mikaeloff y et al ., 2007)**.

Le risque de première événement démyélinisant était augmenté de 2,12 (1,43-3,15) chez les enfants de parents fumeurs par rapport à ceux ayant des parents non-fumeurs. **(Agnès Fromont.,2011)**.

Dans notre travail de 50 sujets il y'a 10% (5 cas) tabac passive et 90% (45cas) non tabac passive il y a pas de corrélation entre le sexe et cas familiaux ($p=0,828$), et pas de corrélation entre le sexe et tabac passive ($p=0,239$).

Conclusion Générale

La sclérose en plaques ou SEP est une maladie inflammatoire autoimmun chronique, qui attaque le système nerveux central. La maladie s'aggrave lentement dans la plupart des cas et cette aggravation dépend entre autres de la fréquence et de la gravité des poussées.

La prévalence de la SEP est plus élevée dans les pays d'Europe et d'Amérique du Nord, que dans les pays du Sud (Afrique ou Amérique du Sud): 100 cas/. 100000 habitants Versus moins de 20 cas/100000. Cette situation pousse à s'interroger, par exemple, sur le rôle éventuel de l'ensoleillement, de la latitude géographique ou encore du niveau individuel de réserve en vitamine D sur l'apparition de la maladie.

Le déficit en vitamine D est un facteur de risque important d'avoir une SEP surtout quand les taux sont bas durant l'adolescence

Dans ce travail, nous avons comparé les taux de vitamine D 25-OH dans le groupe SEP et dans le groupe témoin et de recherché une corrélation entre le taux de 25-OH et la forme de SEP, et établir le profil épidémiologique chez les patients atteints la SEP (sexe, cas familiaux, tabac passive).

Au regard de nos résultats, il apparaît que le taux de vitamine D est effondré dans les sujets SEP et s'avère significativement plus bas que dans le groupe témoin.

Il n'existe pas de corrélation entre le taux de vitamine D et les formes évolutives de la SEP.

On a retrouvé des antécédents de SEP familiale dans 12%, la forme clinique la plus retrouvée était RR représentaient 30% de la population totale. Il existe une augmentation progressive du sexe-ratio (4/1).

Cela incite à une détection, puis à une correction systématique de la carence en vitamine D chez les patients atteints de SEP, l'élargissement de cette étude permettrait de contribuer à l'identification des nouvelles cibles thérapeutiques. Donc il faut les cliniciens devraient suivre les protocoles applicable à la supplémentation en vitamine D .

Références

Bibliographiques

Les références Bibliographiques :

1. **Ayman Tourbah.** La sclérose en plaques : Aujourd'hui et demain ;2003:15p.
2. **Alain Améri-S.Timsit.** Neurologie Clinique : guide pratique; 1997:420p.
3. **A.Itani-E.Khayat.** Neurologie 5 ème édition, 2011.
4. **Abul K. Abbas, MBBS, Andrew H.Lichtman, MD, PhD.** Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique ; 2008:20p.
5. **Ayman Tourbah.**la sclérose en plaques : Aujourd'hui et demain ;2003:9;10;11p.
6. **Brassat D, Salemi G, Barcellos LF, MCNEILL G, Proia P, Hauser SL et al.**THE HLA locus and multiple sclerosis in Sicily. Neurology 2005;64:361-3.
7. **Baraka Bedrane Z.** Prévalence, formes cliniques, évolution et traitements de la sclérose en plaques dans la région de Tlemcen ;2013[Thèse de médecine, université de Tlemcen].
8. **Brigitte Capron.**SEP,la sclérose en plaques : une affection dysimmunitaire, 2012:9p.
9. **Bernard Weill, Frédéric Batteur.** Immunopathologie et réactions inflammatoire ;2003:25p.
10. **Bernard Blanc, Laurent Siproudhis.** Pel vi-Pèrinèologie; 2005:527p.
11. **Bernard Weill, Frédéric Batteur.** Immunopathologie et réactions inflammatoires ;2003:238p.
12. **Caroline Papeix, Catherine Lubetzki, Olivier Lyon-caen.**Traitements actuels de la sclérose en plaques.Presse Med.2010;39:381-388.
13. **Caroline Papeix.** La sclérose en plaques : les nouveaux traitements.2011.
14. **Christophe J.Le CO2, Gilbert Jelen, Jean-Pierre Lepoittevin.** Progrès en Dermato-Allergologie Strasbourg .2003.
15. **Campston A, Coles A.** Multiple sclerosis. Lancet 2008;372:1502-1517.
16. **Christine Tranchant, Jean-Philippe Azoulay.** Le livre de l'Internet-Neurologie;2012
17. **Dr Jacqueline Rossantlumbroso, Dr Lionel Rossant.** La sclérose en plaques (SEP): symptômes, daignostic et traitement. 2019.

18. **David Brassat.** Physiopathologie de la SEP.2010;39:341-348.
19. **Dr Agnès Fromont.** Tabac et sclérose en plaques, 2011:5p.
20. **David Brassat.** Physiopathologie de la sclérose en plaques. Presse Med.2010;39:341-348.
21. **Drai R.** Étude 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[Thèse de médecine, université de Blida].
21. **Dr Grégory Couvreur, Pr Thibault Moreau.** Clinique bourguignonne de la sclérose en plaques, service de neurologie CHU de Dijon. La sclérose en plaques ; 2002:183p.
22. **Dr Jacqueline Rossantlumbroso, De Lyonel Rossant.** La sclérose en plaques (SEP): Symptômes, diagnostic et traitement;2019.
23. **Èric Thouvenot¹, William Camu².** Vitamine D et neurologie.Presse Med 2013.
24. **Frédérique Colombier.** La sclérose en plaques sous toutes ses formes.2019.
25. **Franck Talmont, Anastasia Hatzoglou et Olivier Cuvillier.** La sclérose en plaques et les médicaments Immunomodulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate.2020;36:243-252.
26. **G.Edan, P.Gallien.** Activité sportive et sclérose en plaques. Annales de réadaptation et de médecine physique 49 (2006) 32-36.
27. **Gilles Defer, Bruno Brochet, Jean Pelletier.** Neuropsychologie de la sclérose en plaques ;2011:5p.
28. **Gilles Defer, Bruno Brochet, Jean Pelletier.** Neuropsychologie de la sclérose en plaques ;2010:11p.
29. **Goverman J.** Autoimmune T cellresponses in the central nervoussystem.NatRevImmunol 2009;9:393-407.
30. **Gourraud PA, Garbo HF, Hauser SL, Baran Zinise.** The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review-immunol Rev 2012;248:87-103.
31. **Gilles Defer, Bruno Brochet Jean Pelletier.** Neuropsychologie de la sclérose en plaques ;2010:21p.

- 32. Info radiologie [En ligne].** Paris (FR): info radiologie;2015.[Image], sclérose en plaques : définition et symptomatologie ;[cité le 10/07/2018];[environ 3 écran]. Disponible :<http://info-radiologie.ch/sclérose-en-plaque.php>.
- 33. I.M.S.wilkinson.** Neurologie; 2002.
- 33. J.-C. Ouallet, (Praticien hospitalier) et B.Brochet, professeur des universités, participant hospitalier.** Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. REVUE NEUROLOGIQUE 2004 Oct;1(4):415-457.
- 34. Jean-Frédéric.** Immunothérapie ARSEP Fondation ISSN : 2114-0952 Fèv.2017.
- 35. Jean-Frédéric de IEUSSE.** Rendez. Vous de la Fondation ARSEP;2011.
- 36. J.de Seze.** Le diagnostic de sclérose en plaques est-il possible lors de la première poussées ?. Presse Med 2004;33:174-9.
- 37. L.Mailhan.K.Youssov.** Formes évolutives de la sclérose en plaques. Lett.Med.plys.Rèadapt.(2010)26:158-159.
- 38. Lucienne Chatenoud, Jean-François Bach.** Immunologie 6^o édition, 2012 : 350p
- 39. Lucienne Chatenoud, Jean-François Bach.** Immunologie 6^o édition, 2012 : 93p
- 40. Lovett-Rocke AE, Yang Y, Rocket MK.** Th1 Versus Th17:are T cell cytokines relevant in multiple sclerosis ? BiochemBiophysics Acta 2011;1812:246-51.
- 41. Laurent Magy.** La sclérose en plaques ;2009:15p.
- 42. Laure Michel.,** Analyse de la régulation lymphocytaire dans la sclérose en plaques. Thèse de doctorat en Immunologie université NANTES. 2012.
- 43. Mathilde Pujol.** Histoire de la sclérose en plaques.2019.
- 44. M.Delaune, C.Desprez, A.M.leroi.** Troubles Anorectaux Chez Les patients ayant une sclérose en plaques : physiopathologie, prévalence, impact et prise en charge, 2019:2p
- 45. Michel Walter.** Manifestations neuropsychiatriques dans la sclérose en plaques : et si des symptômes psychotiques annonçaient le début de la maladie ?.Presse Med.2013;42:1186-1195.
- 46. Michel Segondy.**Atteintes du système nerveux central d'origine virale ;2017:47p.

- 47. M.Salou, A.ElongNgon, A.Garcia, L.Michel, D.-A.Laplaud.** Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Revue de médecine interne* 34(2013)479-486.
- 48. Milo R, Magana E.** Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *AutoimmunRev* 2010;9:A387-A394
- 49. Nathalie Guernion, Émeline le Cadet, Anne Tirel, Mickaël le Galudec, Gilles Edan,**
- 50. Ourder N.** Profil clinico-épidémiologique et évolutif de la sclérose en plaques à Oran ; 2018[Thèse de médecine, université d'Oran].
- 51. Patrick Hauteceur. L,** histoire de la sclérose en plaques.<URL>:https://www-arsep.org/library/media/other/docs-patients/Histoire-de la SEP-2012.pdf 07/05/2017.
- 52. P.Vermersch.** Sclérose en plaques : prévalence de la neurodégénérescence. *Pratique Neurologique-FMC* 2015;6:160-163.
- 53. Patrick Vermersch.** La sclérose en plaques débutante; 2008:18p.
- 54. Patrick Vermersch.** La sclérose en plaques débutante ;2008:9p.
- 55. Philippe Gallien, Benoît Nicolas, Albane Guichet.** Le point sur la sclérose en plaques. *Kinésithérapeute Rev* 2012;12:17-22.
- 56. R.Gouider, S.Mrabet, Y.Sidhom, L.Kacem, C.Lubetzki, C.Papeix.** Spécificités de la sclérose en plaques chez les Maghrébins : rôle des facteurs environnementaux et génétiques.2020.
- 57. Rohkamm R.** Atlas de poche de Neurologie. Formation, Paris.2005:2019-221.
- 58. S.Vukusik.** Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste ?. *REVUE NEUROLOGIQUE* 168(2012)836-845.
- 59. Sungchoo.** Le système HLA: génétique, Immunologie, tests cliniques et implications cliniques. 2007;48(1):11-23.
- 60. Suemaru K, Kawasaki H, Gomita Y, Tanizaki Y.** Involvement of nitric oxide in development of Tail tremor induced by repeated nicotine administration in rats.*EURJPharmacol* 1997;335:139-143.

61. **Smith D, Hoffman A, David D, Adams C, Gerhardt G.** Nicotine evoked nitric oxide release in the rat hippocampal slice. *NeurosciLett* 1998;255:127-130.
62. **Sospedra M, Martin R.** Immunology of multiple sclerosis. *AnnuRevImmunol* 2005;23:683-747.
63. **Sandra Vukusic.** Actualité dans la sclérose en plaques. Service de Neurologie A et Fondation Eugène Devic EDMUS sur la sclérose en plaques 2014.
64. **Salou M, ElongNgonou A, Garcia et al.** Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Revmed interne* 2013; 34 : 479-486.
65. **Thibault Moreau, Renaud Du Pasquier.** Sclérose en plaques, 2017 : 24p.
66. **Thibault Moreau, Renaud du Pasquier.** La sclérose en plaques ;2017:65p.
67. **Thibault Moreau, Renaud du Pasquier.** La sclérose en plaques ;2017:117p.
68. **Ward A.** Essentials of Human Anatomy and physiology. Nursing standard (Royal College of Nursing):1991;6:48.
69. **Yves Michiels.** Connaissances Actuelles sur la sclérose en plaques, 2018:24p.
70. **Yves Michiels.** Connaissances Actuelles sur la sclérose en plaques ;2017.
71. **ZahiraBarkaBedrane, Mehdi Saada, Bouchenaki Mehdi, Actif Merad, Salim Allal, Selma Mrini, DjaouadBouchenakKhelladi.** Augmentation de la prévalence de la sclérose en plaques a l'extrême ouest d'Algérie. *REVUE NEUROLOGIQUES* 175(2019) S45-S102.

Annexe

Questionnaire (1)

Nom: Prénom :Num:

Votre âge :

Êtes-vous :

- Un homme.
- une femme

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

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

- Troubles de la sensibilité
- Troubles de l'équilibre
- fatigue anormale
- contractures musculaires douloureuses
- Troubles moteurs

Avez-vous eu d'autres symptômes ?

Avez-vous des antécédents familiaux ?

-oui

-Non

Votre maladie a-t_elle un impact dans votre vie quotidienne ?.

-oui

-Non

Si oui précisez pourquoi :

Quels traitements prenez-vous ?

Le taux de vitamine D :

Situation familiale :

1-marié ; 2-Divorcé ; 3-Séparé(e) ; 4-célibataire .

Autres maladies.....

Résumé

Résumé	
Introduction	La sclérose en plaques (SEP) est une affection dysimmunitaire, caractérisée par une atteinte inflammatoire d'œmyélinisante multifocal et chronique du système nerveux central (SNC), entraînant une atteinte progressive du tissu cérébral, conduisant à un état Neurodégénérative
Méthodes	Dans ce travaille, nous avons dosé la taux de 25-OH vitamine D a 30 SEP recrutés au niveau du service Neurologie CHU Tlemcen, et 30 sujets témoins appariés en âge, en sexe. Les objectifs de notre travail étaient de comparer les taux de 25- OH vitamine D dans le groupe SEP et dans le groupe témoin, et étudié la relation du taux de la vitamine D avec les formes évolutives du SEP et réaliser une étude du profil épidémiologique de la SEP au service de neurologie CHU Tlemcen
Résultats	Le taux de vitamine D est effondré dans le groupe SEP et s'avère significativement plus bas (18,1±17,7) que dans le groupe témoin (39,6±13,6). Un taux normal n'était retrouvé que chez 18,8% dans sujet SEP et 81,3% chez des sujets sains Pas de corrélation entre l'âge et le sexe (p=0,104) , pas de corrélation entre le taux de vitamine D et le sexe (p=0,554) Nous avons conclure qu'il y a aucun corrélation entre le taux de vitamine D et les formes évolutives de la maladie (p=0,168). Il y a une prédominance féminine, le sexe ratio 4 femmes/1 homme Les formes familiale de SEP sont rares (12%) des cas Pas de corrélation entre le sexe et le tabac passive.
Conclusion :	Toute hypovitaminose D doit être substituée et une évaluation à long terme est nécessaire afin d'apprécier l'impact de cette supplémentation sur le devenir de la SEP à long terme, l'élargissement de cette étude permettrait de contribuer à l'identification des nouvelles cibles thérapeutiques visant à améliorer la qualité de vie des patients.
Abstract	
Introduction	Multiple sclerosis is a dysimmune disorder characterized by multifocal and chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system, leading to progressive damage to brain tissue, leading to a Neurodegenerative state. Recent work shows the involvement of vitamin D in multiple sclerosis.
Methods	In this work, we assayed the rate of 25-OH Vitamin D at 30 MS recruited at the Neurology CHU Tlemcen service level, and 30 control subjects matched in Age and sex. The objectives of our work were to compare the levels of 25-OH vitamin D in the healthy group and in the MS group, and to study the relationship of the vitamin D level with the progressive forms of MS and to carry out a study of the epidemiological profile of MS at the Neurology department CHU Tlemcen .
Results :	The Vitamin D level collapsed in the MS group and was found to be significantly lower than in the control group. A normal level was only found in 18,8% of MS subjects and 81,3% in healthy subjects there is no correlation between Age and sex no correlation between vitamin D level and sex. We conclude that there is no correlation between the level of vitamin D and the progressive form of the disease. There is a predominantly female sex ratio 4 women to 1 man familial forms of MS are rare 12% of cases. No correlation between sex and passive smoking.
Conclusion:	Any Hypovitaminose D must be substituted, and a term evaluation is necessary in order to assess the impact of this supplementation on the outcome of MS in the long term, the extension of this study would help to identify new therapeutic targets aimed at improving the quality of life of patients.

