

TLEMCEN N° D'ORDRE

UNIVERSITE DE TLEMCEN-ABOU-BEKR BELKAID

FACULTE SNV/STU- DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie

Mémoire



Présente pour obtenir le grade

DE MASTER II EN BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE

Option : ALIMENTATION ET NUTRITION

Par

Hadjer HADDAOUI

Soutenu le

22/09/2014

Intitulé :

Apport alimentaire chez des patients atteints la Sclérose En Plaque dans la région de
Tlemcen

JURY :

Moustapha HADOUCHE

Maitre de conférences B

PRESIDANT

Mourad ARIBI

Professeur

Encadreur

Bouchra LAOUKIDI

Maitre de conférences B

EXAMINATRICE

TABLE DES MATIERES

Résumé	2
Avant-propos	3
Liste des tableaux	4
Liste des figures	5
Liste des abréviations	6
Introduction	8
Chapitre 1. Revue de la littérature	10
1.1. Sclérose en plaque	10
• 1.1.1. DEFINITION	10
• 1.1.2. HISTORIQUE ET ETIOLOGIE	10
• 1.1.3.Épidémiologie	12
• 1.1.4. Physiopathologie	13
• 1.1.5. CLASSIFICATION	14
• 1.1.6. LA SCLEROSE EN PLAQUE ET SYSTEME IMMUNITAIRE	16

• 1.1.6.1. Lymphocytes T CD4 et T régulateurs, l'immunité cellulaire	16
• 1.1.6.2. Lymphocytes B et l'immunité humorale	17
• 1.1.6.3. Lymphocytes régulateurs	17
○ 1.1.6.3.1. Lymphocytes T régulateurs naturels	17
• 1.1.6.3. Différentes étapes menant à la lésion du système nerveux	18
• 1.1.7. Les cause	19
○ 1.1.7.1. Le stress	19
○ 1.1.7.2. La température	19
○ 1.1.7.3. Facteurs Immunologiques	19
○ 1.1.7.4. Facteurs Environnementaux	19
○ 1.1.7.5. Agents Infectieux	20
○ 1.1.7.6. Facteurs Génétiques	20
• 1.1.8. Diagnostic	20
○ 1.1.8.1. Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)	22
○ 1.1.8.2. Étude du liquide céphalorachidien (LCR)	22

○ 1.1.8.3. Bilan Biologique	24
● 1.1.9. Traitements Actuels	24
○ 1.1.9.1. Traitements des poussées	24
○ 1.1.9.2. Traitements de fond	25
▪ 1.1.9.2.1. Immunomodulateurs	25
● 1.1.9.2.1.1. Interférons β	25
● 1.1.9.2.1.1. Acétate de glatiramère (Copaxone®)	26
▪ 1.1.9.2.2. Immunosuppresseurs	26
● 1.1.9.2.2.1. Azathioprine	26
● 1.1.9.2.2.2. Mitoxantrone	26
● 1.1.9.2.2.3. Natalizumab (Tysabri®)	26
● 1.1.9.3. Rééducation et kinésithérapie	27
● 1.1.9.4. Traitements symptomatiques	27
1.2. LA SCLEROSE EN PLAQUE ET NUTRITION	28
● 1.2.1 Les oligoéléments	28

○ 1.2.1.1. Fer	
○ 1.2.1.2. Acide alpha-lipolinique	28
○ 1.2.1.3. Magnésium	28
○ 1.2.1.4. Acide nicotinique	28
• 1.2.2. Les vitamines	29
○ 1.2.2.1. Vitamine D	29
○ 1.2.2.2. vitamine B12	29
• 1.2.3. Caféine	30
• 1.2.4. Les polyphénols et les caroténoïdes	30
• 1.2.5. L'acide linoléique	30
Chapitre 2. Matériels et méthodes	31
• 2.1 Enquête nutritionnelle	31
○ 2.1.1 Le rappel alimentaire de 24 heures	31
• 2.2. Principe de la méthode (REGAL)	31
○ 2.2.1. Application	31

○ 2.2.2. Analyses statistique	33
-------------------------------	----

Chapitre 3 : Résultats et interprétation	34
---	-----------

Chapitre 4 : Discussion	39
--------------------------------	-----------

Chapitre 5 : Conclusion	43
--------------------------------	-----------

Chapitre 6 : Bibliographie	44
-----------------------------------	-----------

Annexes	46
----------------	-----------

RESUME

Introduction :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire et démyélinisant du système nerveux central (SNC). L'apparition de plaques démyélinisées dans le SNC est associée à un infiltrat inflammatoire principalement composé de macrophages et de lymphocytes T (LT).

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'apport alimentaire chez une population atteinte de Sclérose en plaque dans la wilaya de Tlemcen, et d'essayer de déterminer la relation entre l'apport alimentaire de fer, vitamine B12, vitamine E, Magnésium, Fibres, Acide Gras Polyinsaturé, Acide, Eau et le risque d'apparition de sclérose en plaque grâce au questionnaire alimentaire

Matériels et Méthodes : Vingt (20) patients atteints de la SEP et vingt (20) contrôles sains, ont été recrutés au Service de neurologie médicale de Tlemcen pour une étude rétrospective cas-témoins. L'enquête alimentaire est déterminée par la méthode de rappels des 24 heures.

RESULTATS : les résultats de la comparaison entre patients et contrôles indiquent que l'apport nutritionnel en eau, les fibres, magnésium, fer, vitamine B12, chez les patients atteints de la sclérose en plaque est significativement diminué comparés aux contrôles. Par contre les acides gras saturés, vitamine E, acide sont significativement augmentés.

CONCLUSION : L'analyse des macronutriments et micronutriments a montré qu'une carence en eau, fibres, magnésium, fer, vitamine B12 et excès en des acides gras polyinsaturés, vitamine E, acide, peuvent provoquer la sclérose en plaque.

AVANT-PROPOS

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du Laboratoire de Recherche n°51, Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie, Université SNV/SNU Tlemcen, sous la direction du Professeur Mourad ARIBI, Directeur du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie (Université de Tlemcen)

Je tiens à remercier en premier lieu le Professeur Mourad ARIBI pour la façon dont il a dirigé ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Il me faut remercier également les membres du jury pour leur ferveur et dévotion, ainsi que leur honorable présence.

- Ms Moustapha HADOUCHE Maitre de conférences A
- Dr Bouchra LAOUKIDI Maitre de conférences B

J'exprime aussi ma sincère gratitude à MSC WARDA MEZIANE pour son soutien et ses précieux conseils.

Par la même occasion, je remercie le personnel hospitalier qui m'a beaucoup aidé durant ce travail. Je pense tout particulièrement au personnel du service de Neurologie Médicale de CHU, Tlemcen surtout Azzedine et Abdelillah.

Ce travail a pour objectif d'étudier les acides aminés qualitativement et quantitativement chez des patients atteints de la sclérose en plaque.

Le présent mémoire est structuré en six chapitres : Revue de la littérature, Matériels et méthodes, Résultats et interprétation, Discussion, Conclusions et perspectives, Bibliographie. Il s'inscrit dans le cadre de ma formation universitaire pour l'obtention du grade de Master II de biologie moléculaire et cellulaire, option : Alimentation et Nutrition.

LISTE DE TABLEUX

Tableau 1 : critères de McDonald pour le diagnostic de la sclérose en plaque (SEP), révisé en 2010 D'après DALMON et al.....21

Tableau 2 : Description des 4 immunomodulateurs dans le traitement de la sclérose en plaque (SEP).....27

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Différentes formes d'évolution de la sclérose en plaques. D'après Alain Créange (avec l'aimable autorisation de : physiopathologie de la sclérose en plaques)	16
Figure 2. Apport alimentaire en eau chez les malades atteints la Sclérose en plaque	34
Figure 3. Apport alimentaire en fibres chez les malades atteints la Sclérose en plaque	34
Figure 4. Apport alimentaire en acide gras polyinsaturé chez les malades atteints la Sclérose en plaque	34
Figure 5. Apport alimentaire en Mg ⁺⁺ chez les malades atteints la Sclérose en plaque	35
Figure 6. Apport alimentaire en fer chez les malades atteints la Sclérose en plaque	35
Figure 7. Apport alimentaire en vitamine E chez les malades atteints la Sclérose en plaque	35
Figure 8. Apport alimentaire en acide chez les malades atteints la Sclérose en plaque	36
Figure 9. Apport alimentaire en vitamine B12 chez les malades atteints la Sclérose en plaque	36
Figure 10. Le pourcentage de choc pour des patients atteints de Sclérose en plaque	36
Figure 11 : histogramme présente le pourcentage de différent groupe sanguin chez des patients atteint la SEP	37

LISTE D'ABRIVIATION

APC : cellules présentatrices de l'antigène

ALA : Acide alpha-lipolinique

BHE : barrière hémato-encéphalique

CRP : protéine C réactive

DO : distribution oligoclonale

DF : déplétion en fer

DHA : acide docosaexanoïque

EAE : encéphalite auto-immune expérimentale

EPO-rh : érythropoïétine recombinante humaine

EPA : acide eicosapentaénoïque

FoxP3 : facteur de transcription

FLAIR: fluid attenuated inversion recovery).

HHV6: herpès de type 6

HTLV: human T-cell lymphoma virus

HDL: height density lipids

IL-12 : interleukine 12

IFN : Interférons

l'IL-10: interleukine 10

IRM : Imagerie par résonance magnétique nucléaire

IgG : immunoglobulines G

LT : lymphocytes T

LCR : liquide céphalorachidien

LTH : T helper.

LB : lymphocytes B

LEMP : leucoencéphalite multifocale progressive

MFIS : modified fatigue impact scale

Mg²⁺ : Magnésium

nTregs : Les lymphocytes T régulateurs naturels

PESS : panencéphalite sclérosante subaiguë

PBM : Protéine Basique de la Myéline .

SEP : La sclérose en plaques

SNC : système nerveux central

SEP-R : la forme rémittente

SEP-SP : la forme progressive secondaire

SEP-PP : la forme progressive primaire

TNF : le tumor necrosis factor

Treg : Les lymphocytes T régulateurs

TPHA : treponema pallidum hemagglutination

VS : vitesse de sédimentation.

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) c'est la première cause d'handicape neurologique non traumatique du sujet jeune (Compston et *al*, 2008). Bien que la SEP ait été décrit pour la première fois au XIX^{ème} siècle, sous terme de « sclérose en taches » ou en « îles ». Le terme « Sclérose en Plaques » est utilisé, la première fois, par A. Vulpian en 1866.

Il s'agit d'une maladie chronique inflammatoire auto-immune démyélinisant de la substance blanche du système nerveux central (SNC) responsable d'une altération de la conduction nerveuse. Ces plaques sont caractérisées par la présence d'un infiltrat de cellules immunitaires essentiellement composé de macrophages et dans une moindre mesure de lymphocytes T (LT) (Compston et *al*, 2008 ; Sospedra et *al*, 2005). Les premiers arguments impliquant le système immunitaire dans le développement de la SEP proviennent des modèles animaux d'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE) (Rivers et *al*, 1933). 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 et d'interleukine 12 (IL-12) dans le SNC et le liquide céphalorachidien (LCR) de patients (Lovett et *al*, 2011 ; Goverman et *al*, 2009)

La SEP est une maladie neurologique, retrouvée de façon plus fréquente dans les pays caucasiens, avec un gradient nord-sud de prévalence : fréquence plus importante en Europe du Nord (Vukusic, et *al*. 2007 ; Kantarci et *al*, 2006). Dean, en 1994, estimait à 1,4 million le nombre de sujets ayant une SEP dans le monde (Ouallet et *al*, 2004). Par rapport à 2008, estimait 2 000 000 dans le monde (Données Caisse Nationale d'Assurance Maladie, 2008). Elle touche une personne sur 1000 en France, et affecte principalement les femmes entre 20 et 40 ans avec une *sex-ratio* de 2,6/1 en France (Fromont et *al*, 2010). Les symptômes de la maladie sont très variables, et se traduisent généralement par des atteintes motrices, sensorielles, visuelles ou même cognitives mais l'augmentation de l'activité corticale sensorimotrice est un des principaux symptômes (Compston et *al*, 2008).

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

Après en moyenne 15 années, cette forme rémittente évolue en une forme secondairement progressive, au cours de laquelle le handicap s'accumule progressivement en l'absence de phénomènes inflammatoires surajoutés et les poussées s'espacent (Compston et *al*, 2008).

Un apport alimentaire inférieur à 2,4 µg / jour en vitamine B12 permettra lésions irréversibles du SNC (Abalan, 1992), l'association thérapeutique déplétion en fer et administration d'érythropoïétine recombinante humaine capables de modifier l'excitabilité corticale des circuits glutamatergiques et gabaergiques, 4 g chez l'homme et 2,5 g chez la femme. (Créange et al, 2013), la prokarine (molécule associant les propriétés de la caféine et de l'histamine) présente une amélioration significative sur l'augmentation de l'activité corticale sensorimotrice et l'attention soutenue (Correale et al, 2013), ou encore la consommation de tabac (Laplaud et al, 2012), Chez les patients atteints de SEP, la malnutrition est associée à des troubles du système immunitaire; il affecte la fonction mentale, la force des muscles respiratoires et augmente un risque de carences en nutriments spécifiques. (Mario Habek, et al, 2010). Génétiquement le risque de développer la maladie à 5 % pour des frères et sœurs (Compston et al, 2008).

Il y a aussi une relation entre la SEP et l'alimentation, un régime pauvre en graisses, et supplémenté soit en huile de poisson avec $\omega 3$ soit en huile d'olive sur la réduction l'augmentation de l'activité corticale sensorimotrice et l'amélioration de la qualité de vie. Cette augmentation mesurée sur la MFIS n'était améliorée que dans le groupe de patients sous régime associée à l'huile d'olive (Weinstock et al, 2005).

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'apport alimentaire chez une population atteinte de Sclérose en plaque dans la wilaya de Tlemcen, et d'essayer de déterminer la relation entre l'apport alimentaire de fer, vitamine B12, vitamine E, Magnésium, Fibres, Acide Gras Polyinsaturé, Acide, Eau et le risque d'apparition de la maladie sclérose en plaque à l'aide d'un questionnaire détail.

Chapitre 1. Revue de la littérature

1.1. La sclérose en plaque

1.1.1. Définition

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du SNC. Elle est caractérisée par une inflammation, l'apparition des plaques de démyélinisation et une perte progressive des axones. La formation des lésions de la SEP est un processus complexe du à des interactions entre le système immunitaire et les antigènes de l'hôte (A. Messadi et al, 2012)

1.1.2. Historique et étiologie

Les documents les plus anciens relatant des troubles cliniques pouvant correspondre à la SEP datent de 1421 et concernent la vie de Sainte Lidwina de Schiedam, née dans cette ville en 1380. A l'âge de 16 ans, cette jeune fille fait une chute en patinant et se fracture une côte. Suite à une infection locale, la guérison fut longue. Peu de temps après, Lidwina présente des difficultés de marche qui l'obligent à se tenir aux meubles. Elle se plaint également de douleurs lancinantes dans la figure.

Les médecins de l'époque s'avouent incompetents et y voient "la main du Seigneur". La maladie progresse lentement avec apparition successive d'une paralysie du bras droit, d'une perte de la vue d'un côté, d'une paralysie des jambes, de plaies au siège et de difficultés de déglutition. Lidwina décède à l'âge de 53 ans, de complications rénales semble-t-il, peut-être en rapport avec des problèmes urinaires.

L'examen du squelette de la Sainte retrouvé en 1947 montre qu'il s'agit en effet d'une personne ayant souffert d'une paralysie des jambes pendant de nombreuses années. Rétrospectivement, cette description peut correspondre à la forme progressive de la maladie. Etant donné que nous avons des raisons de croire que les premiers cas de SEP sont apparus en Scandinavie avant le XI^{ème} siècle, et qu'elle a été disséminée ensuite par les Vikings en Europe et même au-delà, sa description dès le XVI^{ème} siècle est parfaitement plausible.

Le manuscrit d'Auguste d'Este (1794-1848), petit-fils illégitime de George III d'Angleterre et neveu de la Reine Victoria, nous est parvenu de façon étonnante. Dans le cadre de la SEP, J.M. Charcot a eu le mérite de faire une synthèse des observations publiées avant lui et de les interpréter tant sur le plan clinique qu'anatomique. Il estime que la maladie a été

correctement décrite pour la première fois en 1835 et considère que la lésion initiale est une destruction de la gaine des nerfs, lesquels par contre restent intacts. Il décrit également les réactions inflammatoires observées autour des vaisseaux sanguins, sous forme d'accumulation de petits noyaux cellulaires, mais il ne croit pas que, dans toute plaque, le point de départ soit précisément un vaisseau. Ce sera sa seule erreur.

Il observe enfin les cicatrices laissées par les lésions anciennes, qui se traduisent par de petites taches grises et dures (sclérose) visibles à la surface de la moelle ou sur des coupes du cerveau. Il propose donc d'appeler cette maladie "sclérose en taches" ou "en îles"(Charcot, 1865) .

Le terme "sclérose en plaques" semble avoir été utilisé pour la première fois par Vulpian dans une présentation de trois malades devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en mai 1866. Deux des trois cas présentés étaient d'ailleurs des malades de Charcot.

En 1957, dans un traité français de neurologie, la conception d'une origine à la fois infectieuse et "allergique" se précise : "le germe infra-visible incriminé... peut rester localisé... dans des foyers extraneuraux, jouant le rôle d'allergène, agent de réactions allergiques et de phénomènes d'autosensibilisation dans l'intimité du tissu nerveux".

Cette hypothèse d'un "germe" extérieur pouvant provoquer des réactions "allergiques" au niveau du système nerveux central (SNC) fut à la base des deux grands courants thérapeutiques des années 60 en SEP :

Les traitements anti-infectieux (terramycine notamment) et la cortisone dont on venait de découvrir les propriétés anti-inflammatoires et l'efficacité pour maîtriser les réactions allergiques.

A partir de 1966, l'immunologie, c'est-à-dire l'étude des mécanismes cellulaires et biochimiques de l'immunité, se développe et progresse ensuite très rapidement. Parallèlement, l'encéphalite allergique expérimentale (EAE), qui était connue cependant depuis 1935, devient le modèle animal permettant d'étudier les mécanismes responsables de la destruction sélective de la gaine des nerfs du SNC et également de sélectionner les substances susceptibles de les contrôler.

Enfin, la découverte dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de substances témoignant de réactions d'hyperimmunité au niveau du SNC (immunoglobulines c'est-à-dire anticorps) fit pencher la balance en faveur d'une appartenance de la SEP aux maladies immunitaires.

L'idée d'utiliser les immunosuppresseurs, employés depuis quelques années déjà pour prolonger la tolérance des greffes d'organes, date du début des années 60.

Aujourd'hui la SEP est une des maladies immunitaires les plus étudiées et nous avons enfin la certitude que des traitements agissant sur l'immunité peuvent influencer favorablement son évolution (Richard Gonsette).

1.1 .3.Épidémiologie

Les nombreuses études épidémiologiques réalisées dans la SEP ont permis d'établir la prévalence de la maladie dans de nombreux pays, pour la plupart industrialisés et de l'hémisphère Nord. Cette prévalence varie entre 20 et 180/100 000 habitants dans ces pays. Dean, en 1994, estimait à 1,4 million le nombre de sujets ayant une SEP dans le monde. Ces patients ne sont cependant pas répartis également dans tous les pays étudiés. Les études initiales avaient défini trois zones selon la prévalence de la SEP plaçant pour l'existence d'un gradient nord-sud de prévalence allant de plus de 30/100000 habitants/an au nord du 65 en parallèle Nord ($^{\circ}$ N), moins de 5 au sud du 20° N et entre 5 et 30 entre les deux.

Cela avait été montré en particulier en Amérique du Nord, avec une prévalence plus élevée au Canada que dans les états du Sud, puis en Europe. Les études dans l'hémisphère Sud, moins nombreuses, avaient cependant montré un gradient inverse en Australie entre la Tasmanie, au sud (76/100 000 h) et les régions plus au nord dans le Queensland(18/100 000 h) sans qu'il existe de différence génétique bien évidente.

Des études récentes n'ont pas complètement, confirmé la notion de gradient de latitude. En Amérique du Nord les prévalences observées dans le Minnesota (173/100 000 h) sont supérieures à celles de l'Ontario (94/100 000 h) ou de la Colombie britannique (91/100 000 h), situés à une latitude équivalente.

Les études récentes en Europe ont également montré que la répartition ne variait pas qu'en fonction de la latitude. Les prévalences observées en Scandinavie, au-delà du 58° N (31 à 96/100 000 h) n'étant pas très supérieures à celles observées en Europe continentale centrale et du Nord entre les 47 et 53° N (43 à 108/100 000 h).

En particulier, la prévalence dans le nord de la Norvège ne dépasse pas 32/100 000 contre 60/100 000 habitants dans le sud-ouest de ce même pays. Les chiffres des études récentes des Îles britanniques tendent cependant à montrer une prévalence maximale au nord du 57° N, en Écosse (184/100 000 h) et relativement plus faible au sud du 53° N (67-114/100 000 h) (Forbes et al, 1999).

Les études récentes en Europe du Sud réalisées dans des populations très similaires sur le plan génétique entre le 36° N et le 46° N rapportent des prévalences très proches le plus souvent entre 28 et 58/100 000 h. En Italie (37° N-46° N) de très nombreuses études ont rapporté des prévalences peu différentes entre 33 et 56/100 000 habitants.

En Afrique du Nord, la prévalence dans les pays qui bordent la Méditerranée (Tunisie, Maroc, Algérie, Egypte) est la même que dans l'île de Malte, soit environ 6/105, alors que les populations sont d'origines ethniques différentes.

Certaines données laissent penser que l'incidence augmente depuis quelques décennies, mais il n'est pas certain que cela ne soit pas dû à une amélioration des moyens diagnostiques et des méthodes épidémiologiques. L'incidence annuelle varie selon les régions d'Europe entre 0,8 et 5,9/100 000 h.

Pour expliquer les différences de répartition deux principales théories ont été proposées, non exclusives, reposant sur des facteurs génétiques ou d'environnement (Ouallet et al, 2004)

1.1.4. Physiopathologie

Les oligodendrocytes émettent des prolongements membranaires qui, s'enroulant autour des axones, forment la gaine de myéline.

Chaque oligodendrocyte peut ainsi myéliniser jusqu'à une quarantaine d'axones (Lubetzki et al, 1990). Au niveau des nœuds de Ranvier, sont concentrés les canaux sodium et potassium, responsables de la genèse et de la conduction des potentiels d'action axonaux (Waxman et al, 1993). La gaine de myéline crée une zone de forte résistance et de faible capacitance permettant la conduction saltatoire des potentiels d'action. La démyélinisation d'un axone modifie la répartition des canaux sodium et potassium, et donc la conduction saltatoire des potentiels d'action s'en trouve ralentie, voire abolie (Waxman et al, 1993). La lésion caractéristique de la SEP est la plaque. Il s'agit d'une zone de démyélinisation arrondie, bien limitée.

Les plaques sont en général de petite taille (1 à 2 cm) ; elles peuvent confluer en de larges lésions. Elles siègent principalement dans la substance blanche per ventriculaire, le nerf optique, le tronc cérébral et la moelle épinière. Un des premiers événements, si ce n'est le premier, dans la formation d'une plaque est la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Celle-ci a pour conséquence l'expression de molécules d'adhésion qui permettent aux lymphocytes et aux macrophages circulants de s'attacher et de franchir la BHE.

Celle-ci est constituée de cellules endothéliales entourées d'une membrane basale et d'astrocytes dont les (c pieds) contribuent la constitution d'une structure dont la perméabilité est étroitement contrôlée.

La cause de cette rupture n'est pas connue.

Il s'ensuit une infiltration de cellules d'origine sanguine dans les plaques qui sont alors dites actives.

Ces cellules, constituées de lymphocytes (de type T en majorités), de macrophages et de quelques plasmocytes, se distribuent autour de la veinule. Elles libèrent un certain nombre de molécules, dont des cytokines telles que l'interleukine 2, l'interféron γ et le tumor necrosis factor (TNF).

La libération de cytokines joue un rôle important dans la physiopathologie de la SEP :

- En induisant un dysfonctionnement axonal par le blocage des canaux ioniques responsables de la conduction des potentiels d'action
- En pérennisant la réaction inflammatoire par le recrutement des cellules du système immunitaire,
- En participant à la cytotoxicité neuronale et oligodendrocytaire
- En activant la prolifération astrocytaire (French, 1994).

Le devenir des oligodendrocytes au sein des plaques est discuté (Brück, 1994 ; Ozawa, 1994). Leur nombre diminue de façon parallèle à la perte de myéline. En revanche, en périphérie des lésions, leur nombre est préservé, voire accru, ce qui suggère une aptitude à la rémyélinisation.

La description des shadow plaques (Prineas, 1985), au sein desquelles les axones sont entourés par une myéline nouvellement synthétisée, reconnaissable à sa faible épaisseur, apporte un argument de poids à l'existence d'une capacité de rémyélinisation après une lésion de démyélinisation chez l'adulte.

De plus, des travaux récents ont mis en évidence une réserve de cellule précurseur des oligodendrocytes dans le nerf optique et dans les régions périventriculaires et périependymaires.

Ces cellules ont la capacité de se multiplier, de migrer et de se différencier en oligodendrocytes myélinisés (Jacobs, 1996).

Des lors, il est tentant de corrélérer l'évolution clinique des patients lors d'une poussée de SEP aux phénomènes biologiques et fonctionnels.

L'œdème et la libération de substances toxiques telles que les cytokines bloquant la conduction des potentiels d'action axonaux seraient responsables de symptômes et signes neurologiques fugaces (de quelques heures à quelques jours).

La démyélinisation induira des troubles plus durables (de quelques jours à quelques semaines).

La rémyélinisation des axones contribuerait à une récupération clinique lente pouvant s'étaler sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

Toutefois, une démyélinisation récurrente peut survenir au sein des plaques de SEP. Elle contribue à un épuisement progressif des capacités de rémyélinisation et à la perte axonale, secondaire aux lésions successives de démyélinisation. Cette dernière serait responsable de signes neurologiques déficitaires permanents.

À ce stade, une prolifération des astrocytes est observée au sein des plaques, dites alors chroniques : elle est responsable de la gliose ou sclérose de la plaque. Telle est probablement l'évolution habituelle.

(Bertrand Fontaine, *al*, 1996)

1.1.5. Classification

La classification des formes évolutives de SEP sur laquelle reposent les indications des traitements de fond, a fait l'objet d'une tentative de consensus international. Il a été proposé de retenir quatre formes :

- la forme rémittente (SEP-R) : la plus fréquente, caractérisée par des poussées et des rémissions avec ou sans séquelles
- la forme progressive secondaire (SEP-SP) : caractérisée par une évolution progressive du déficit neurologique, après une phase rémittente ; des poussées surajoutées sont possibles
- 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
- la forme progressive à rechutes (SEP-PR) : caractérisée par une évolution progressive d'emblée émaillée de poussées (Knippenberg et al, 2013 ; Kremenchutzky et al, 1999).

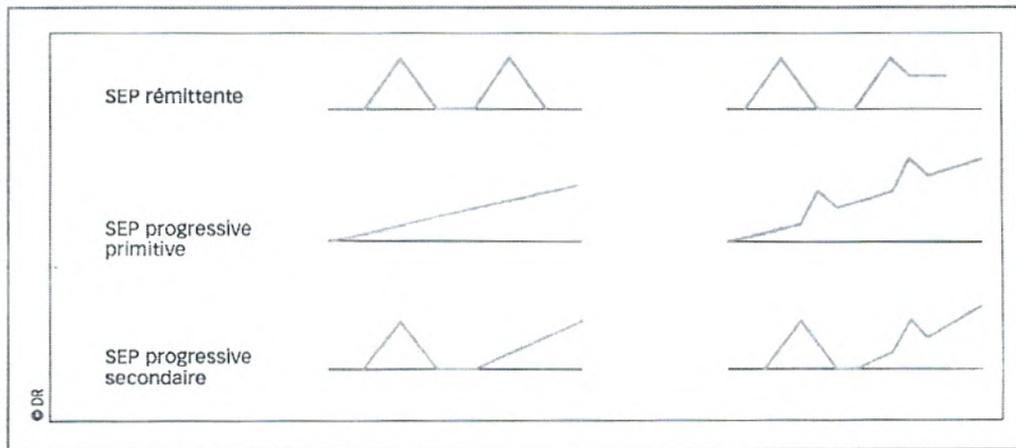


Figure 1. Différentes formes d'évolution de la sclérose en plaques. D'après Alain Créange (avec l'aimable autorisation de : physiopathologie de la sclérose en plaques)

1.1.6. LA SCLEROSE EN PLAQUE ET SYSTEME IMMUNITAIRE

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.

1.1.6.1. Lymphocytes T CD4 et T régulateurs, l'immunité cellulaire

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. 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 autoréactives 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.

1.1.6.2. 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. Le lymphocyte B et l'immunité humorale sont la cible des traitements ciblant la molécule CD20 (rituximab [Mabthera] et les molécules humanisées).

1.1.6.3. Lymphocytes régulateurs

La présence de LT autoréactifs chez les témoins sains suggère l'existence de mécanismes contrôlant leur possible action délétère. Ainsi, l'action de cellules suppressives, telles que les LT ou LB régulateurs, peut être centrale dans le développement ou non de la maladie.

1.1.6.3.1. Lymphocytes T régulateurs naturels

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) naturels (nTregs) sont des LT CD4+ issus du thymus, et caractérisés par l'expression du marqueur extracellulaire CD25 et du facteur de transcription FoxP3 (Fletcher, et al ; 2010).

D'autres sous-populations de LT régulateurs existent, mais nous ne parlerons ici que des nTregs.

Dans le modèle EAE, les études de transfert adoptif et de déplétion des nTregs ont montré que ces cellules pouvaient contrôler le développement et la sévérité de l'EAE (Zhang X et al ; 2004– Venken K, et al ; 2010). De plus, il a été montré in vivo et in vitro que l'action suppressive des Tregs était en partie médiée par l'IL-10 (Zhang X, et al ; 2004).

Il est beaucoup plus difficile d'étudier les nTregs chez l'homme, en particulier à cause du manque de marqueurs permettant d'isoler facilement ces cellules. En effet, de nombreuses études se sont intéressées aux LT CD4+CD25hi, mais ces cellules comprennent différentes

sous-populations. De plus, FoxP3 étant un facteur de transcription, il est impossible d'isoler les cellules FoxP3+ vivantes.

Les études sur les CD4+CD25hi dans le sang ont montré qu'il n'y avait pas de différence de fréquence entre le sang des patients et celui des témoins (Venken K, *et al*, 2010 ; Lowther DE *et al*, 2012).

Plusieurs études ont en revanche proposé un défaut fonctionnel des nTregs chez les patients atteints de SEP (Viglietta V. *et al*, 2004). Cependant, notre équipe a montré que lorsque l'on utilisait aussi le marqueur CD127, qui permet de supprimer les T effecteurs encore présents dans la population CD4+CD25hi, le défaut de suppression n'était plus visible. Le défaut fonctionnel des nTregs dans la SEP reste donc aujourd'hui controversé, principalement à cause des différentes sous-populations considérées et des différents protocoles de stimulation utilisés.

Les nTregs sont retrouvés dans le LCR de patients atteints de SEP (Fritzsching B. *et al*, 2011). En revanche, dans les lésions, on n'en retrouve que très peu, voire pas du tout. La raison de cette absence de nTregs au sein du tissu inflammatoire reste mal comprise à ce jour.

Certains auteurs ont pu montrer que les nTregs présentaient, dans le LCR, un phénotype les rendant très susceptibles à l'apoptose et proposent donc qu'ils seraient éliminés dans le SNC (Tzartos JS, *et al*, 2008)

1.1.6.4. Différentes étapes menant à la lésion du système nerveux

La toute première étape se situe loin du système nerveux, dans les organes lymphoïdes, à savoir les ganglions lymphatiques et la rate. C'est là que la cellule présentatrice d'antigène, le plus souvent macrophage, présente un antigène au lymphocyte T.

Lorsque le lymphocyte T et le macrophage est en contact, on parle de synapses immunologiques, et la modulation de celle-ci, très précocement, est le lieu où agirait préférentiellement l'acétate de glatiramère. Puis, se produit la différenciation et la prolifération des lymphocytes. Une fois que le contact avec l'antigène a été effectué, les lymphocytes notamment les lymphocytes T vont ensuite (David Brassat, 2010)

1.1.7. Les cause

1.1.7.1. Le stress

C'est un facteur incriminé aussi bien dans le déclenchement que dans les poussées de la sclérose en plaques (SEP). Il est un facteur à prendre en considération dans la prise en charge des patients suivis pour sclérose en plaques et les thérapies antistress sont une option thérapeutique ne pas négliger (Saied et al ,2014)

1.1.7.2. La température

En effet, la vitesse de conduction nerveuse d'une fibre normale augmente avec l'augmentation de la température jusqu'à une température critique où apparaît un bloc de conduction. Sur des fibres démyélinisées, ce bloc de conduction apparaît pour des températures moins importantes (Petrilli et al ,2004)

1.1.7.3. Facteurs Immunologiques

Il est désormais généralement reconnu que la SEP implique un processus auto-immun, c'est-à-dire une réaction immunitaire anormale de l'organisme dirigée contre le système nerveux central (SNC), constitué du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs optiques.

La détérioration de la myéline (gaine principalement constituée de matière grasse, qui entoure et isole les fibres nerveuses), et ensuite celle des fibres nerveuses elles mêmes, ralentit ou interrompt l'influx nerveux, entraînant les symptômes de SEP.

1.1.7.4. Facteurs environnementaux

Des études sur les mouvements migratoires et des études épidémiologiques, qui tiennent compte des variations de facteurs géographiques, socio-économiques, génétiques et autres, ont révélé que les personnes nées dans les régions à forte prévalence de SEP qui émigrent avant l'âge de 15 ans dans une région où le risque est moins élevé acquièrent le degré de risque de leur nouveau pays. Ces données portent à croire que l'exposition à un certain facteur environnemental avant la puberté peut entraîner une prédisposition à la SEP.

L'incidence de SEP augmente à mesure qu'on s'éloigne de l'équateur. Certains chercheurs pensent qu'il peut y avoir un lien avec la vitamine D, que l'organisme produit naturellement lorsque la peau est exposée aux rayons du soleil.

Les populations vivant proche de l'équateur sont davantage exposées au soleil, toute l'année. Leur taux de vitamine D naturelle est donc en général plus élevé que celui des

autres populations, ce qui pourrait avoir des effets bénéfiques sur la fonction immunitaire et contribuer à la prévention des maladies auto-immunes, dont la SEP.

1.1.7.5. Agents infectieux

Comme la première exposition à de nombreux virus, bactéries et autres microbes a lieu pendant l'enfance, et comme il est reconnu que les virus provoquent une démyélinisation et de l'inflammation, il est possible qu'un virus ou un autre agent infectieux soit le facteur déclencheur de la SEP.

Des recherches ont été menées ou sont en cours sur une douzaine de virus et de bactéries, y compris ceux de la rougeole, de la maladie de Carré, de l'herpès de type 6 (HHV6) et d'Epstein-Barr et *Chlamydia pneumoniae*, afin de déterminer si ces agents sont impliqués dans le développement de la SEP.

1.1.7.6. Facteurs génétiques

Bien que la SEP ne soit pas héréditaire au sens strict, la personne dont un membre de la famille au premier degré (parent, frère ou sœur) est atteint de cette maladie augmente son risque de contracter la SEP, par rapport à celui de la population en général.

Les nouvelles techniques avancées d'identification des gènes pourraient apporter des éléments de réponse au sujet du rôle des gènes dans le développement de la SEP (Deanna et al, 2012)

1.1.8. Diagnostic

Le diagnostic repose actuellement sur les critères de Mac Donald et la notion de dissémination spatiale et temporelle et de polymorphisme clinique. L'IRM tient une place importante dans cette démarche diagnostique à partir des critères de Barkof. 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 spatiotemporelle. La ponction lombaire met en évidence un liquide inflammatoire avec une sécrétion intrathécale d'immunoglobuline (Philippe Gallien et al, 2012).

Présentation clinique	Donne supplémentaire nécessaire à diagnostic de SEP
Au moins de 2 poussées Au moins de 2 lésions objectivée cliniquement ou lésions objectivée cliniquement associe	aucune
Au moins de 2 poussées Une lésion objectivée cliniquement	Dissémination spatial démontrée par : au moins une 1lésion de T2 dans 4 régions typiquement touche au SNC (péri ventriculaire, juxta corticale, infratentorielle ou moelle épinière) ; ou attendre pour une autre pousse impliquent un autre site de SNC
Une Poussées Au moins de 2 lésions objectivées cliniquement	Dissémination dans le temps démontrée par : présence simultané de lésions asymptomatique se rehaussant et ne se rehaussant pas de gadolinium à tout moment ; ou une nouvelle lésion en T2 et / ou une Lésion se rehaussant au de gadolinium à cours de suivi en imagerie par apport au bilan initial ; ou attendre deuxième pousse clinique
Une Poussées Une lésion objectivée cliniquement	Dissémination dans l'espace et dans le temps démontrée par : Pour la dissémination dans l'espace : au moins une 1lésion de T2 dans 4 régions typiquement touche au SNC (péri ventriculaire, juxta corticale, infratentorielle ou moelle épinière) ; ou attendre pour une autre pousse impliquent un autre site de SNC présence simultané de lésions asymptomatique se rehaussant et ne se rehaussant pas de gadolinium à tout moment ; ou une nouvelle lésion en T2 et / ou une Lésion se rehaussant au de gadolinium à cours de suivi en imagerie par apport au bilan initial ; ou attendre deuxième pousse clinique
Progression neurologique	Un an de progression la maladie (déterminé au façon

insidieuse évocateur de SEP (forme progressive primitive de SEP)	prospective et rétrospective) associée à 2 des 3 critères suivants : Preuve de dissémination spatiale dans le cerveau basée sur au moins 1 lésion en T2 caractéristique de la SEP (péri ventriculaire, juxta corticale, infratentorielle ou moelle épinière) preuve de dissémination spatiale avec au moins 2 lésions de la moelle épinière LCR positif (bande oligoclonale et / ou index IgG augmenté)
--	---

Tableau 1 : critères de McDonald pour le diagnostic de la sclérose en plaque (SEP), révisé en 2010 D'après DALMON et al.

1.1.8.1. Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

L'IRM est sensible au contenu en eau du parenchyme, ce qui permet de mettre en évidence les lésions œdémateuses, démyélinisées ou gliotiques sous la forme d'hypersignaux sur les séquences pondérées en T2/fluid attenuated inversion recovery (FLAIR).

Certaines lésions, surtout celles qui sont très démyélinisées très destructrices (lésions axonales) ou celles qui sont simplement très œdémateuses, apparaissent en hypo signal sur les séquences pondérées en T1. L'IRM peut aider au diagnostic en montrant une dissémination dans le temps et dans l'espace de lésions inflammatoires du SNC à condition de correctement interpréter les informations qu'elle fournit (Brochet et al, 1999).

1.1.8.2. Étude du liquide céphalorachidien (LCR)

L'apport de l'IRM au diagnostic de SEP ne doit pas faire négliger l'étude du LCR qui apporte deux types de renseignements essentiels au diagnostic de SEP :

L'affirmation d'une réaction inflammatoire dans le SNC et l'élimination d'une autre cause (processus infectieux ou malin en particulier). Le diagnostic de réaction inflammatoire repose essentiellement sur la mise en évidence d'une distribution oligoclonale (DO) des immunoglobulines G (IgG) du LCR et d'une augmentation de l'index IgG, qui est cependant moins sensible (70 à 88 % versus 92-95 %). La mise en évidence d'une DO des IgG doit reposer sur la focalisation isoélectrique qui est la technique de référence (plus sensible que l'immunoélectrophorèse simple ou l'immunofixation).

Les bandes ne doivent pas être présentes dans le sérum ou y être présentes en nombre inférieur. La DO n'est cependant pas spécifique puisque fréquente dans les atteintes neurologiques infectieuses : Sida, neurosyphilis, panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS), méningites virales, neuroborrélioses, neurobrucelloses, trypanosomiase, etc., mais aussi possibles dans certaines autres maladies autoimmunes comme le syndrome de Sjögren, le neurolupus, certains syndromes paranéoplasiques. Le contexte clinique et biologique fait la différence.

La mise en évidence de chaînes légères libres oligoclonales a la même signification. L'absence de DO peut être due à une méthode défailante. Sinon, il faut approfondir la recherche d'un diagnostic différentiel, les SEP sans DO étant rares. La ponction lombaire doit parfois être répétée, car elle se positive chez certains patients en effet après quelques mois ou années d'évolution. La découverte d'un pic monoclonal d'IgG est moins évocatrice et doit faire rechercher une hémopathie. Nombre de patients avec un pic initialement monoclonal développeront un pic oligoclonal ultérieurement d'où l'intérêt de répéter l'examen en cas d'atypie par ailleurs (Davies G, et al, 2003).

L'index IgG est un moyen précis d'apprécier l'existence d'une synthèse intrathécale d'IgG et d'une rupture de la barrière hématoencéphalique (BHE). Il représente le rapport entre le quotient IgG LCR/sérum et le quotient albumine LCR/sérum. Le quotient albumine est déterminé par l'existence d'une rupture de la barrière sang-LCR. Il est dépendant de l'âge. La plupart des patients atteints de SEP ont des valeurs normales de ce quotient (6,5/1 000 entre 16 et 40 ans et 8/1 000 entre 40 et 60 ans).

Des valeurs supérieures évoquent d'autres diagnostics. Le quotient IgG reflète l'existence d'une synthèse intrathécale d'IgG. Le quotient IgG est anormal dans 70 à 80 % des cas de SEP. Les quotients IgM et IgA sont peu utilisés.

Des études récentes montrent cependant qu'un profil oligoclonal des IgM du LCR peut être retrouvé chez environ la moitié des patients et aurait une valeur pronostique péjorative. Le nombre de cellules dans le LCR, essentiellement lymphocytaire, est augmenté (> 4 $\times 10^6$) dans 50 % des cas, mais dépasse rarement 35.

Un chiffre supérieur à 50 doit faire rechercher activement un autre diagnostic. Des polynucléaires neutrophiles sont parfois rencontrés dans des formes « flambantes » avec lésions nécrotiques. L'étude des cellules après cyto centrifugation peut être intéressante pour éliminer la présence de cellules lymphomateuses.

Les cultures et sérodiagnostics éliminent les pathologies infectieuses et sont demandés selon le contexte. Il faut souligner que chez les patients ayant présenté un syndrome cliniquement isolé et dont l'IRM met en évidence au moins deux zones d'hypersignal mais ne répond pas aux critères de Barkhof, l'existence d'une DO ou d'un index IgG élevé est considéré comme équivalente à la présence des critères de dissémination spatiale (Brochet B, et al, 1999 ; Zeman AZ, et al, 1996 ; Lowenthal A, et al, 1994).

1.1.8.3. Bilan biologique

Tous les examens usuels réalisés dans le sang sont habituellement normaux dans la SEP. En particulier on ne doit pas noter de syndrome inflammatoire périphérique. En plus des examens de routine (numération, vitesse de sédimentation [VS], protéine C réactive [CRP]) qui sont les seuls examens biologiques recommandés par la conférence de consensus de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) sur la sclérose en plaques (2001), un bilan immunologique de base est en général systématiquement réalisé (anticorps antinoyaux, anticorps antiphospholipides et isoélectrofocalisation du sérum). Des sérologies (virus de l'immunodéficience humaine [VIH], maladie de Lyme, *treponema pallidum hemagglutination* [TPHA], Brucellose, *human T-cell lymphoma virus* [HTLV.) et d'autres dosages seront réalisés selon le contexte.

1.1.9. Traitements actuels

Les traitements diffèrent selon les stades et l'évolution de la maladie. Ils sont couramment séparés en 3 groupes :

1.1.9.1. Traitements des poussées

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

1.1.9.2. Traitements de fond

Ces traitements ont pour but de réduire la fréquence des poussées et ralentir la progression de la maladie. Ils sont de 2 types : immunomodulateurs et immunosuppresseurs et doivent être pris au long cours.

1.1.9.2.1. Immunomodulateurs

1.1.9.2.1.1. Interférons β

Administration en sous-cutané ou intramusculaire, il bloquerait par un mécanisme inconnu l'activation des monocytes et la production des cytokines de la voie Th1. Il y a toutefois de nombreux effets secondaires imitant un syndrome grippal et pouvant même aggraver le handicap.

Puisque, *in vitro*, il a été montré que l'IFN β transforme les lymphocytes T (LT) ayant un profil Th1 (inflammatoire) en LT ayant un profil Th2 (anti- inflammatoire). D'autre part, il bloquerait aussi la pénétration des cellules inflammatoires dans le système nerveux central en protégeant la barrière hémato- encéphalique (BHE).

Il existe 3 types d'IFN β disponibles sur le marché et qui se différencient par leur Les IFN sont des cytokines sécrétées de façon endogène par les cellules immunes lors des réactions inflammatoires. Dans la SEP, les IFN β sont utilisés et leur mécanisme d'action n'est qu'incomplètement élucidé. Une de leur fonction est la modulation de la réponse immune mode et fréquence d'administration : Avonex® 30 μ g en intramusculaire 1 fois par semaine, Rebif® 22 ou 44 μ g en sous- cutané 3 fois par semaine et Betaféron® 250 μ g tous les 2 jours en sous- cutané. Les effets indésirables les plus caractéristiques sont les syndromes pseudo grippaux (fièvre, céphalées, frissons, douleurs articulaires, douleurs musculaires) et les réactions aux sites d'injections.

Des effets indésirables biologiques ont été aussi notés chez 20-40 % des enfants se traduisant par des leuco- neutropénies, une augmentation des ASAT et/ ou ALAT, une thyroïdopathie ou l'apparition d'auto- anticorps anti IFN β . Ces effets indésirables sont dans la majorité des cas transitoires et peuvent être contrôlés par la mise en place d'une titration et des changements réguliers des sites d'injections (Kumar et al,2005) .

1.1.9.2.1.1. Acétate de glatiramère (Copaxone®)

Mélange de 4 acides aminés (L-Alanine, L-Acide Glutamique, L-Lysine et L-Tyrosine), l'acétate de glatiramère effectue une liaison de forte affinité pour les complexes majeurs d'histocompatibilité de classe II sur les cellules présentatrices de l'antigène (APC).

Cette liaison entraîne l'induction des lymphocytes T suppressifs antigène spécifiques qui présentent une réaction croisée avec la Protéine Basique de la Myéline (PBM).

Dès la barrière hémato-encéphalique (BHE) franchie, les lymphocytes T sont réactivés par la PBM afin de sécréter des cytokines anti-inflammatoires ayant des effets thérapeutiques au niveau du système nerveux central (Goodkin et al, 2000).

1.1.9.2.2. Immunosuppresseurs

1.1.9.2.2.1. Azathioprine

Métabolisé en 6-mercaptopurine lui-même métabolisé en acide-6-thioinosinique il bloque la synthèse d'ADN par incorporation d'analogues puriniques. Les cellules à croissance rapide comme les lymphocytes T et B sont particulièrement touchées. L'azathioprine étant une drogue ubiquitaire de nombreux effets secondaires graves sont à déplorer comme l'augmentation du risque de certains cancers (lymphôme, hépatocarcinôme)

1.1.9.2.2.2. Mitoxantrone

Le mitoxantrone est un inhibiteur de la topoisomérase de type II. Il interrompt la synthèse et la réparation de l'ADN aussi bien chez les cellules saines que chez les cellules cancéreuses.

De plus, il stimule les lymphocytes T suppresseurs et inhibe les lymphocytes T helper.

Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées, des infections urinaires, des troubles du cycle menstruel, des légères pertes de cheveux et un risque accru de développer une infection.

1.1.9.2.2.3. Natalizumab (Tysabri®)

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal de type IgG dirigé contre la chaîne $\alpha 4$ de l'intégrine des lymphocytes T. Il bloque l'adhésion cellulaire et la migration à travers la BHE vers le site d'inflammation. Les effets secondaires notables sont des réactions allergiques et une augmentation du risque de développer une leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) (Deiva ,2013).

1.1.9.3. Rééducation et kinésithérapie

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

1.1.9.4. Traitements symptomatiques

Ces traitements ont pour but de réduire les symptômes associés à la maladie. L'objectif principal est de maintenir la qualité de vie du patient. La SEP se manifestant par un grand nombre de symptômes, nous traiterons par soucis de concision uniquement les plus fréquents.

	Bétaféron, extavia Interféron beta- 1b	Avonex Interféron bêta- 1a	Rebif Interféron bêta- 1a	Copaxon acétate de glatiramère
Séquence d'acide aminé	Interféron-beta avec substitution d'une serine par une cystéine	Interféron naturel	Interféron naturel	
posologie	250µg 8MUI	30 µg 6MUI	22 et 44 µg et 12 MUI	20mg
Voie d'administration	Sous-cutanée	intramusculaire	Sous-cutanée	Sous-cutanée
fréquence	Tous les 2 jours	1 fois / semaine	3 fois / semaine	1 fois/ jour

Tableau 2 : Description des 4 immunomodulateurs dans le traitement de la sclérose en plaque (SEP)

1.2. LA SCLEROSE EN PLAQUE ET NUTRITION

1.2.1 Les oligoéléments

1.2.1.1. Fer

L'association thérapeutique de la déplétion en fer et érythropoïétine recombinante humaine (DF-EPO-rh) pourrait permettre une administration prolongée d'EPO-rh chez les patients SEP-P, capables de modifier l'excitabilité corticale des circuits glutamatergiques et gabaergiques. Ces données préliminaires sont encourageantes pour concevoir un essai thérapeutique contrôlé de plus grande ampleur, afin d'évaluer la valeur d'une telle stratégie pour améliorer les symptômes fonctionnels de patients atteints de SEP-P et peut-être de prévenir la dégénérescence axonale. Les mesures neurophysiologiques basées sur l'étude de l'excitabilité corticale pourraient fournir des paramètres sensibles pour évaluer les changements induits par le traitement dans ce contexte (Créange et *al*, 2013)

1.2.1.2. Acide alpha-lipolinique

ALA a des effets immunomodulateurs, inhibe la migration des cellules T, stimule la production d'AMPc, inhibe la synthèse d'IFN-gamma, et est efficace dans le traitement de l'EAE (Morini et *al*, 2004).

1.2.1.3. Magnésium

Mg²⁺ alimentaire pourrait être bénéfique, que son apport a été trouvé à être inversement associée à inflammation (Galland et *al*, 2010).

1.2.1.4. Acide nicotinique

Stimule la synthèse des prostaglandines, soulève les niveaux de HDL, corrige la dyslipidémie, et sous la forme de nicotinamide protège le SNC à partir de démyélinisation (Galland et *al*, 2010).

1.2.2. Les vitamines

1.2.2.1. Vitamine D

Bien que l'hypovitaminose D soit reconnue comme un marqueur de mauvais pronostic dans la SEP, son rôle exact et l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D reste controversée (Knippenberg et al, 2013, Papeix et al, 2013). Knippenberg démontre récemment sur près de 200 patients suivis prospectivement sur deux ans que ce n'est non pas le niveau de 25(OH)D3 mais la durée d'exposition solaire qui est corrélée inversement à la fatigue et la dépression. Ashtari montrent sur 200 patients SEP que l'hypovitaminose D est inversement corrélée à la dépression mais non à la fatigue (Ashtari et al, 2013).

Le déficit en VD est corrélé au degré de handicap au début de la maladie, puis semble associé de manière non spécifique aux formes progressives, suggérant son rôle essentiel dans la progression du handicap (Thouvenot et al, 2014).

1.2.2.2. vitamine B12

La carence en vitamine B12 est habituellement responsable d'anomalies hématologiques et de troubles digestifs. Les troubles neurologiques y sont également classiques, représentés essentiellement par la sclérose combinée de la moelle (Andrès et al, 2001).

Au plan physiopathologique, les troubles neurologiques observés au cours de la carence en vitamine B12 seraient dus à un trouble de la méthylation des gaines de myéline. En effet, la méthylvitamine B12 est le cofacteur de la méthionine synthétase permettant la méthylation de l'homocystéine en méthionine qui participe à la formation de la protéine basique de la myéline (Petchkrua et al, 2003). L'hyperhomocystéinémie qui en résulte constitue un facteur de risque cérébrovasculaire indépendant et pourrait être responsable d'accidents cérébraux ischémiques et/ou de troubles cognitifs notés chez un de nos patients. Un autre mécanisme évoqué dans la genèse de ces troubles neurologiques serait l'accumulation de l'acide méthylmalonique qui est un acide gras toxique pour la myéline et qui est normalement converti en acide succinique par l'adénosyl-B12 (Kwok et al, 2004).

L'élévation de l'homocystéinémie et de l'acide méthylmalonique constitue ainsi un indice précoce de carence en vitamine B12 (Maamar et al, 2006)

1.2.3. Caféine

La prokarine est une molécule associant les propriétés de la caféine et de l'histamine. Une seule étude l'a testée dans un petit groupe de 29 patients ayant une SEP, en aveugle versus placebo. Il est démontré une amélioration significative sur la fatigue (MFIS) et l'attention soutenue mais ce travail porte sur une cohorte de petite taille et nécessite d'être confirmé (Gillson et *al*, 2002).

1.2.4. Les polyphénols et les caroténoïdes

Les polyphénols sont des molécules bioactives présents dans les légumes, fruits, les épices, les herbes, le soja, le thé, le vin et à base de fruits (Manach et *al*, 2005 ; Bravo et *al*, 1998), Ces molécules alimentaires sont bien connus pour leur activité antioxydant, mais des découvertes récentes indiquent que ils ont des propriétés neuroprotectrices supplémentaires, indépendant de leurs rôles que les antioxydants et anti-radicaux.

Sont des éléments importants impliqués dans l'inflammation. Ils passent la barrière hémato-encéphalique et améliorer encéphalomyélites allergique expérimentale (Youdim et *al*, 2004)

1.2.5. L'acide linoléique

Est le précurseur d'eicosanoïdes pro-inflammatoires comme les prostaglandines, leucotriènes, et tromboxanes.

La synthèse de ces eicosanoïdes est favorisée par l'insuline et inhibée par l'aspirine, mais aussi par la n-3 PUFA à longue chaîne, c'est à dire, acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosaexanoïque (DHA).

DHA est présent à une concentration élevée dans le cerveau, mais ses niveaux diminuent chez les patients SEP

L'EPA et le DHA se trouvent dans une grande proportion dans les poissons gras et l'huile de poisson (Farooqui AA et *al*, 2007 ; Calder PC ,2006).

Chapitre 2. Matériels et méthodes

2.1 Enquête nutritionnelle

L'objectif de cette enquête rétrospective est de contribuer à la connaissance de l'alimentation de la population étudiée, de leur comportement alimentaire et leur habitude alimentaire. Elle est réalisée par le rappel alimentaire 24 heures

2.1.1 Le rappel alimentaire de 24 heures

Le rappel alimentaire de 24 heures est fréquemment utilisé pour estimer l'apport alimentaire d'un groupe d'individus. L'enquêteur forme demande au participant d'indiquer en détail les aliments consommés au cours des 24 heures précédant l'enquête.

L'enquêteur note la description détaillée de tous les aliments et les boissons consommés de même que les quantités. IL note aussi le type de repas, les modes de préparation et de cuisson des aliments, les marques de commerce et lieu de préparation des repas.

2.2. Principe de la méthode (REGAL)

Après le recueil des données, les aliments consommés sont convertis en énergie et en nutriment par l'utilisation d'un logiciel intégrant la composition des aliments (regal) ; les calculs pour la consommation moyenne en éléments nutritifs ont été réalisés en utilisant la base de données alimentaire française

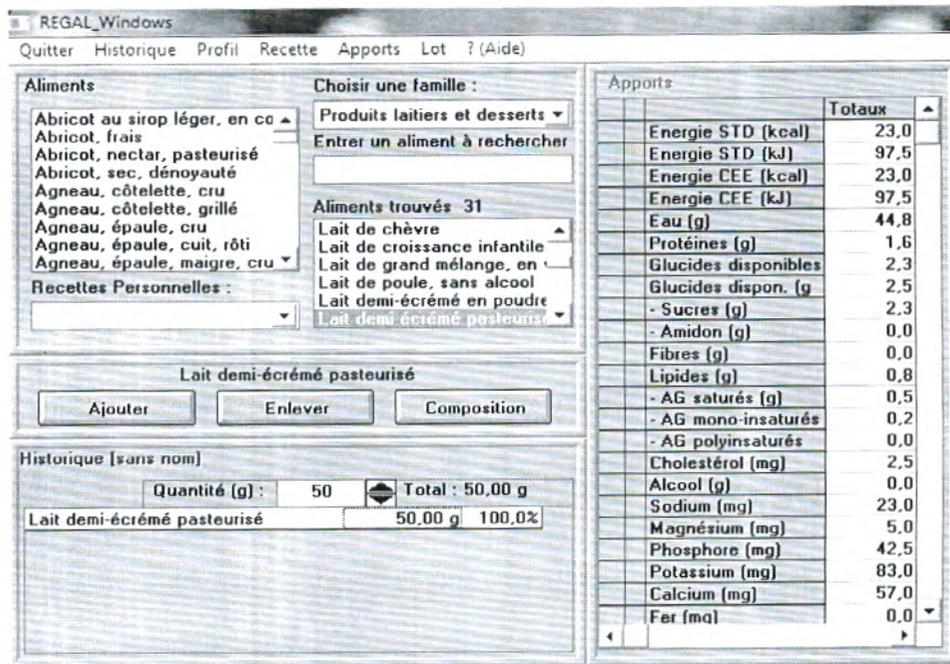
Ce logiciel permettra de connaître : l'apport énergétique quotidien, la consommation journalière globale de protéines, de lipides, et de glucides et l'apport en micronutriments

2.2.1. Application

- A l'aide de l'enquête de rappel de 24 heures, récupérer les informations nutritionnelles de chaque patient
- Saisir les informations au logiciel REGAL
- 1^{ème} écrire le nom de l'aliment à rechercher à la case adéquat et cliqué sur enter



- A partir de la liste, choisir l'aliment qui t'intéresse, et après cliquer sur ajouter
- Entrer la quantité d'aliment en gramme



- Après la saisie des tous les éléments composant les repas
- Récupérer les bilans énergétiques des patients

The screenshot shows the REGAL software interface. It includes a menu bar (Quitter, Historique, Profil, Recette, Apports, Lot, ?(Aide)), a list of foods, a search field, a list of found foods, a section for adding drinks, and a detailed table of nutrient intakes. A history table at the bottom shows the cumulative intake of various items.

Farine de sarrasin	Farine de seigle	Féculé de maïs	Fenouil, cru	Fève, cuite	Figue de Barbarie, pulpe et :	Figue, fraîche	Figue, sèche	Filet de bacon, cuit
Recettes Personnelles :								

Huile de poisson	Mousse de poisson	Pâté à base de poisson ou	Petit pois, appertisé	Petit pois, cru	Petit pois, cuit
------------------	-------------------	---------------------------	-----------------------	-----------------	------------------

Ajouter	Enlever	Composition
---------	---------	-------------

Quantité (g) :	400	Total : 535,00 g
Pomme, compote, en conserve	45,00 g	8,4%
Boisson au jus d'orange	400,00 g	74,8%
Pizza, tomate et fromage	20,00 g	3,7%
Poivre, moulu	5,00 g	0,9%
Fève, cuite	25,00 g	4,7%
Petit pois, cuit	40,00 g	7,5%

	Totaux
Energie STD (kcal)	293,2
Energie STD (kJ)	1 255,8
Energie CEE (kcal)	302,1
Energie CEE (kJ)	1 282,6
Eau (g)	454,3
Protéines (g)	6,2
Glucides disponibles	63,2
Glucides dispon. (g)	65,5
- Sucres (g)	51,6
- Amidon (g)	1,5
Fibres (g)	6,5
Lipides (g)	2,3
- AG saturés (g)	0,7
- AG mono-insaturés	0,8
- AG polyinsaturés	0,3
Cholestérol (mg)	3,2
Alcool (g)	0,0
Sodium (mg)	112,4
Magnésium (mg)	43,9
Phosphore (mg)	134,8
Potassium (mg)	373,9
Calcium (mg)	105,4
Fer (mg)	2,4

Remarque : si le même aliment est consommé dans plusieurs repas au même journée on cumule les quantités

2.2.2. Analyses statistique

La saisie des données recueillies par les questionnaires a été faite par Microsoft Office Excel 2007, leur analyse a été faite par le logiciel SPSS 16 .0. Les statistiques utilisés ont été le test Student.

Chapitre 3 : Résultats et interprétation

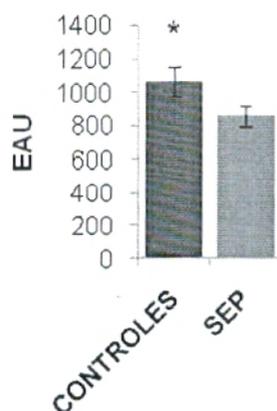


Figure 2. Apport alimentaire en eau chez les malades atteints la Sclérose en plaque

Le taux de l'eau ont été significativement diminués chez les patients par apport aux contrôles ($p < 0,05$)

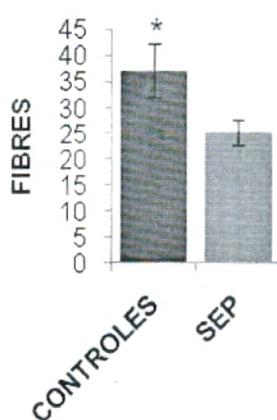


Figure 3. Apport alimentaire en fibres chez les malades atteints la Sclérose en plaque.

Le taux de fibres a été significativement diminué chez les patients par apport aux contrôles ($p < 0,05$)

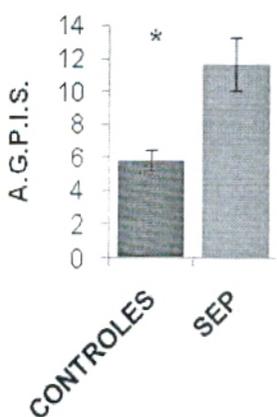


Figure 4. Apport alimentaire en acide gras polyinsaturé chez les malades atteints la Sclérose en plaque

Le taux d'AGPIS a été significativement augmenté chez les patients par apport aux contrôles ($p < 0,01$)

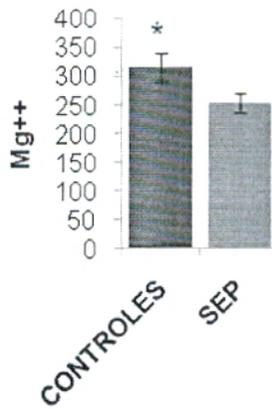


Figure 5. Apport alimentaire en Mg++ chez les malades atteints la Sclérose en plaque

Le taux de Mg++ a été significativement diminué chez les patients par apport aux contrôles ($p \leq 0.05$)

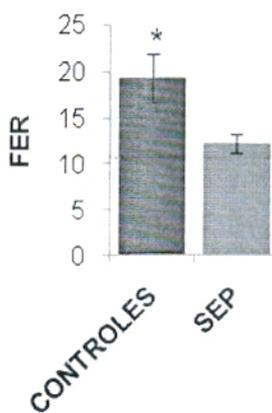


Figure 7. Apport alimentaire en fer chez les malades atteints la Sclérose en plaque

Le taux de fer a été significativement diminué chez les patients par apport aux contrôles ($p \leq 0,01$)

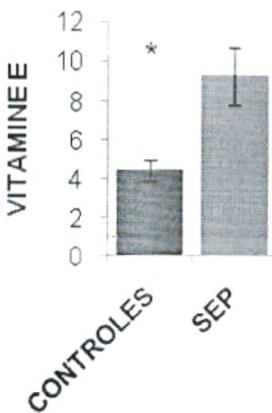


Figure 8. Apport alimentaire en vitamine E chez les malades atteints la Sclérose en plaque

Le taux de vitamine E a été significativement augmente chez les patients par apport aux contrôles ($p \leq 0,01$)

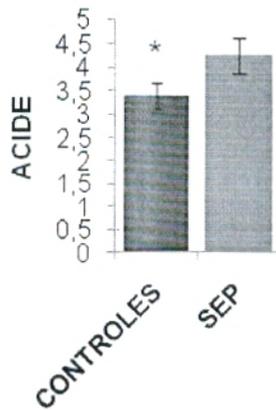


Figure 9. Apport alimentaire en acide chez les malades atteints la Sclérose en plaque

Le taux d'acide ont été significativement augmente chez les patients par apport aux contrôles ($p \leq 0,05$)

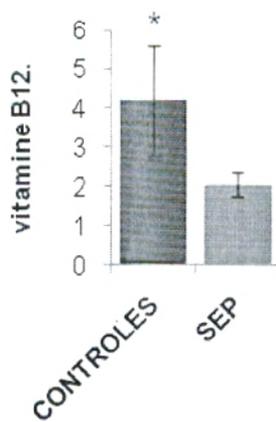
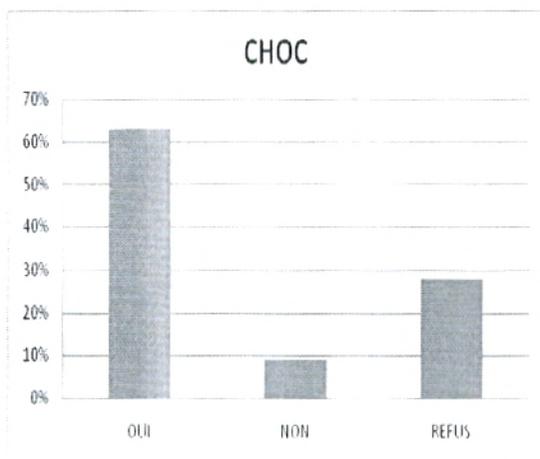


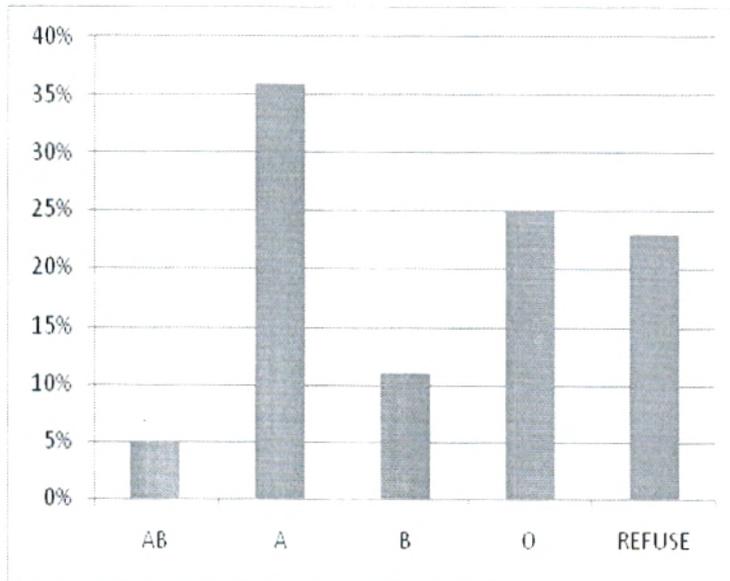
Figure 9. Apport alimentaire en vitamine B12 chez les malades atteints la Sclérose en plaque

Le taux de vitamine B12 a été significativement diminué chez les patients par apport aux contrôles ($p \leq 0,05$)



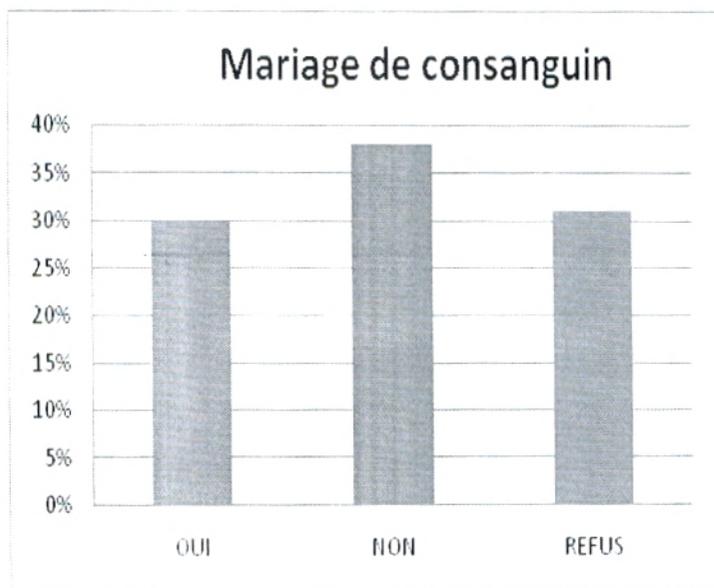
L'analyse de questionnaire révélé 63% ont été confronté à des chocs dans leurs vies

Figure 10. Le pourcentage de choc pour des patients atteints de Sclérose en plaque



Par rapport a questionnaire que on a fait 36% des patients appartient groupe sanguin A, et 25% de groupe sanguin O

Figure 11 : histogramme présente le pourcentage de différent groupe sanguin chez des patients atteint la SEP



38% Des patients leur parents sont des

Figure 13 : histogramme présente le pourcentage de Mariage consanguin chez des patients atteint la SEP

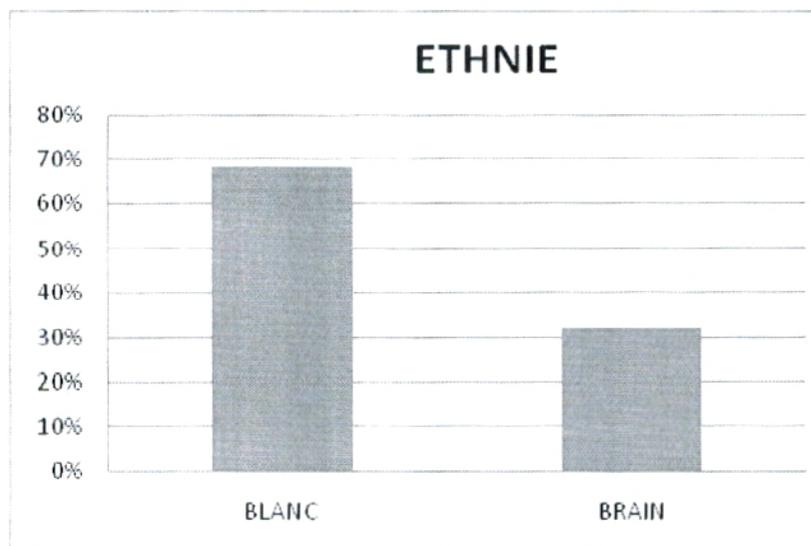


Figure 13 : histogramme présente le pourcentage d'ethnie chez des patients atteint la SEP

Chapitre 4. La discussion

La nutrition apparaît aujourd'hui comme un déterminant de santé important, soit comme facteur de risque, soit comme élément protecteur, pour certaines pathologies. Une alimentation doit rester équilibrée pour apporter à l'organisme tous les macronutriments et les micronutriments nécessaires à ces besoins, la qualité des nutriments est tout aussi importante que leur quantité (Berger, 1995 ;Amson, 2003).

Les résultats de notre étude mettent en évidence la présence des perturbations nutritionnelle dans le cadre de la sclérose en plaques.

Ils confirment, ainsi, les travaux de la littérature existante portant sur la nutrition et la SEP qui évoluent depuis 2010 (Mario Habek et *al*, 2010), qui ont étudié les perturbations nutritionnelle et la relation de la nutrition et la SEP.

Dans notre étude, nous trouvons de différence significative de fer entre les patients qui atteint la SEP et les contrôles conformément aux travaux de la littérature qui mettent en évidence une influence de vitamine B12 sur les trouble neurologique (Andrès et *al*, 2001).

On sait que la vitamine B12 est nécessaire pour la fabrication d'une myéline normale et pour maintenir son intégrité. La carence en vitamine B12 est habituellement responsable d'anomalies hématologiques et de troubles digestifs. Les troubles neurologiques y sont également classiques, représentés essentiellement par la sclérose combinée de la moelle (Andrès et *al*, 2001).

Un apport alimentaire inférieur à 2,4µg / jour en vitamine B12 permettra lésions irréversibles du SNC (Abalan, 1992).

Le fer joue un rôle important dans le fonctionnement des lymphocytes et intervient dans la synthèse de substances toxiques (radicaux libres et peroxydes) libérées au niveau d'une lésion cérébrale. Quelle qu'en soit l'origine.

Dans notre étude les apports en fer étaient pauvre pour les patients atteints de Sclérose en plaque comparés aux contrôles, ces résultats soulignent l'importance de consommer des aliments riche en fer .Calder, 2001 a observé que chez les animaux d'expérience et chez

l'homme, le déficit en fer a de multiples effets sur les fonctions immunitaire : la fonction phagocytaire reste normale, mais le pouvoir bactéricide des neutrophiles est altéré. La source alimentaire la plus riche est le foie, puisque c'est là que le fer est stocké chez l'animal, viennent ensuite les aliments d'origine végétale : les feuilles vert-foncées, haricots, le soja et autres graines oléagineuse. Les besoins en fer chez l'adulte normale est de 0,15 mg /j (sanokho-yebedie ,2005).

L'association thérapeutique de la déplétion en fer et érythropoïétine recombinante humaine (DF-EPO-rh) pourrait permettre une administration prolongée d'EPO-rh chez les patients SEP-P, capables de modifier l'excitabilité corticale des circuits glutamatergiques et gabaergiques (Créange et *al*, 2013)

En revanche, nous trouvons la tenure des acides gras polyinsaturés significativement augment chez les patients par apport les sujets saine. Les travaux de Mario Habek, 2010 montre que une alimentation riche a des omégas 6 n'est pas bienfait a des patients atteint la SEP mais Les travaux de la littérature montrent que un régime pauvre en graisses, et supplémenté soit en huile de poisson avec $\omega 3$ soit en huile d'olive sur la réduction l'augmentation de la fatigue (Weinstock et *al*, 2005).

DHA est présent à une concentration élevée dans le cerveau, mais ses niveaux diminuent chez les patients SEP. L'EPA et le DHA se trouvent dans une grande proportion dans les poissons gras et l'huile de poisson et montrer remarquable anti-inflammatoire, anti-thrombotique et activités immunomodulatrices, qui sont comparables avec statins (Farooqui AA et *al*, 2007 ; Calder PC ,2006).

En ce qui concerne la vitamine E, les résultats montrent que les patients SEP sont plus consomme a la population saine qui contrairement a les travaux de la littérature qui montre

La vitamine E aide à protéger les membranes cellulaires; elle aide également à maintenir la santé du système immunitaire en prolongeant la vie des globules rouges dans la circulation sanguine, et aide l'organisme à utiliser pleinement la vitamine A. Comme la vitamine E est un antioxydant, les chercheurs examinent sa capacité de neutraliser les radicaux libres. On croit

que les radicaux libres endommagent les cellules et pourraient contribuer à des maladies chroniques comme les cataractes, les maladies cardiaques et le cancer et la sclérose en plaque.

Dans notre étude, nous trouvons le taux de Mg^{++} a été significativement diminué chez les patients par rapport aux contrôles contrairement a les travaux de littérature qui dit Mg^{2+} alimentaire pourrait être bénéfique, que son apport a été trouvé à être inversement associée à inflammation (Galland et al, 2010).

Dans notre étude on a observe La plus part des malades ont été confronté à des chocs dans leurs vie qui confirmer par les travaux des Hélène Petropoulou, 2006. Qui montre Profil émotionnel et cognitif au début de la sclérose en plaques : Effets différentiels des émotions sur les performances cognitives.

Dans notre étude, on a trouvé la majorité des patients appartient groupe sanguin A+ mais dans la littérature on a rien trouve.

Notre résultat montre que la majorité des patients d'ethnie blanche

Dans notre étude, nous ne trouvons pas de différence entre les patients et les sujets sains pour le taux d'acide folique, les polyphénols et de Na^{+} par contre a les travaux de littérature qui montré :

Dans la sclérose en plaque, on a décrit des déficiences en acide folique; elles se voient aussi dans d'autres types de pathologie neurologique; elles paraissent liées a une mauvaise alimentation (Kanig K et al ,1977 ;Nijst TQ et al, 1990).

Les polyphénols sont des éléments importants impliqués dans l'inflammation. Ils passent la barrière hémato-encéphalique et améliorer encéphalomyélites allergique expérimentale (Youdim et al, 2004)

Elles ont des propriétés anti oxydantes, antibactériennes, antifongique, antiviral, anti-âge, anti-cancérogène, antiprolifératives et anti-inflammatoire effets, et ont été trouvés pour empêcher neurodégénérative, cardiovasculaires, métaboliques, auto-immunes, et des malades néoplasiques (Manach et al, 2005).

IL n'est pas à exclure que des formes plus agressives de la maladie puissent entraîner de troubles de l'assimilation du sel (du fait de leur traitement ou de lésions de certains organes dues à des poussées antérieures de SEP). De faible taux de sels dans les urines seraient alors une simple conséquence de la maladie. Des expériences récentes, menées in vitro, ont ainsi montré que les taux de sels sont des facteurs clefs dans la différenciation de plusieurs cellules immunitaires (M.F. Farez et al, 2014)

On a trouvé le taux de fibres eau et acide a été significativement diminué chez les patients par rapport aux contrôles mais on a aussi trouvé comme des travaux publiés sur les fibres, eau et acide.

CONCLUSION

La SEP est une maladie multifactorielle, résultant de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux. Différents facteurs sont impliqués, notamment les apports alimentaires.

L'analyse des macronutriments et micronutriments a montré qu'une carence en eau, fibres, magnésium, fer, vitamine B12 et excès en des acide gras polyinsaturé, vitamine E, acide, peuvent provoquer la sclérose en plaque.

Chapitre 6. Bibliographies

A

Ashtari F, Ajalli M, Shaygannejad V, Akbari M, Hovsepian S. The relation between vitamin D status with fatigue and depressive symptoms of multiple sclerosis. *J Res Med Sci* 2013;18(3):193–7.

A.Messadi, N. Fekih-Mrissa ,J. Zaouali , S. Layouni , B. Nsiri , M. Yedeas , A. Raies , R. Mrissa , N. Gritli, Implication de la mutation A224D du recepteur de facteur activateur des plaquettes dans la susceptibilite a la forme remittente de la sclerose en plaques : etude d'une population tunisienne, *Pathologie Biologie* 60 (2012) 185–189

Andrès E, Renaux V, Campos F, Opréa C, Sonntag-Fohrer C, Warter JM, et al, Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune, *Rev Med Interne* 2001;22:389–93.

A. Créangea, J.-P.Lefaucheur, M.-O. Balleyguier, F.Galactérose, Iron depletion induced by bloodletting and followed by rhEPO administration as a therapeutic strategy in progressive multiple sclerosis: A pilot, open-label study with neurophysiological measurements, *Neurophysiologie Clinique/ClinicalNeurophysiology* (2013) 43, 303—312

B

Brochet B., Démarche diagnostique dans la sclérose en plaques, *Rev Prat* 1999;49:1861–1865.

Bajada S, Mastaglia FL, Black JL, Collins DW. Effects of induced hyperthermia on visual evoked potentials and saccade parameters in normal subjects and multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psy* 1980;43:849–52.

C

Compston A, Coles A. Multiple sclerosis, *Lancet* 2008;372:1502–17

Correale J. ,If I had clinically isolated syndrome with magnetic resonance imaging diagnostic of multiple sclerosis, I would take vitamin D 10 000 IU daily: Yes. *Mult Scler* 2013;19(2):137–9.

Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83(Suppl.6):1505S—19S.

D

David Brassat, Physiopathologie de la sclérose en plaques, Maladies démyélinisantes du système nerveux central, Presse Med. 2010; 39: 341–348

Deanna Groetzinger, la sclérose en plaques : ses effets sur vous et sur ceux qui vous sont chers, Société canadienne de la sclérose en plaques, 2012

Davies G, Keir G, Thompson EJ, Giovannoni G. The clinical significance of an intrathecal monoclonal immunoglobulin band: a follow-up study. *Neurology* 2003;60:1163–1166.

E

E. Thouvenot , M. Orsini b, J.-P. Daures b, W. Camuc , Corrélation entre taux de vitamine D et handicap dans la sclérose en plaques , <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2014.01.321>

F

Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al., Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain* 2010;133(Pt 7):1889–99.

F Abalan, Intdr6t du dosage de la vitamine B12 et des folates en neuropsychiatrie, *Immunoanal Biol Sp~c* (1992) 32, 25-32

Forbes RB, Wilson SV, Swingler RJ. The prevalence of multiple sclerosis in Tayside, Scotland: do latitudinal gradients really exist? *J Neurol* 1999; 246:1033–1040

Fritzsching B, Haas J, König F, Kunz P, Fritzsching E, Pöschl J, et al. Intracerebral human regulatory T cells: analysis of CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in brain lesions and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2011;6:e17988

Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem* 2007;101:577—99.

G

Gillson G, Richard TL, Smith RB, Wright JV. A double-blind pilot study of the effect of Prokarin on fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002;8(1):30

Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 2009;9:393–407.

Gayou A, Brochet B, Dousset V. Transitional progressive multiple sclerosis: a clinical and imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:396–398.

Galland G. Diet and inflammation (invited review). *Nutr Clin Pract* 2010;25:634–40.

H

H. Zéphir, Fatigue et sclérose en plaques, *Pratique Neurologique – FMC* 2014;5:49–56

J

J.-C. Ouallet , B. Brochet , Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques, *EMC-Neurologie 1* (2004) 415–457

K

Kantarci O, Wingerchuk D., Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: newinsights. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 248–54.

Knippenberg S, Damoiseaux J, Bol Y, Hupperts R, Taylor BV, Ponsonby AL, et al. Higher levels of reported sun exposure, and not vitamin D status, are associated with less depressive symptoms and fatigue in multiple sclerosis, *Acta Neurol Scand* 2013.

Kremenutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, et al. The natural history of multiple sclerosis a geographically based study. 7. Progressive relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis a re-evaluation, *Brain* 1999; 122:1941–1950.

Kwok T, Cheng G, Lai WK, Poon P, Woo J, Pang CP., Use of fasting urinary methylmalonic acid to screen for metabolic vitamin B12 deficiency in older persons. , *Nutrition* 2004;20:764–8.

K. Deiva, Nouveautés thérapeutiques dans la sclérose en plaques de l'enfant ; 2013 Elsevier Masson SAS. , Archives de Pédiatrie 2013;20:104-105

Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., Robbins and Cotran Pathologic Basis of disease 7th edition. Elsevier Saunders, 2005, p.1525

Kanig K (1977) Other deficiencies and toxicities of water-soluble vitamins. In: Handbook of clinical Neurology, vol 29 (Vinken P J, Bruyn GW, eds). Elsevier, Amsterdam, 199-223

Kohlmeier RE, DiMaioVJ, Kagan-Hallet K. Fatal hyperthermia in hot baths in individuals with multiple sclerosis. AmJ Forensic Med Pathol 2000;21:201–3.

L

Laplaud D-A, Confavreux C. ,Etiology of multiple sclerosis, Rev Prat 2006;56:1306–12.

Lovett-Racke AE, Yang Y, Racke MK., and Th1 versus Th17: are T cell cytokines relevant in multiple sclerosis? , Biochim Biophys Acta 2011; 1812:246–51.

Lowther DE, Hafler DA. Regulatory T cells in the central nervous system. Immunol Rev 2012;248:156–69.

Lowenthal A, Karcher D. Cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. Clin Neurosci 1994;2:211–214.

M

M. Saloua, A. Elong Ngonoa, A. Garciaa, L. Michela, D.-A. Laplauda, Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques, La Revue de médecine interne 34 (2013) 479–486

M. Maamar, Z. Tazi-Mezalek , H. Harmouche, W. Ammouri, M. Zahlane, M. Adnaoui, M. Aouni, A. Mohattane, A. Maaouni, Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas, La Revue de médecine interne 27 (2006) 442–447

Morini M, Roccatagliata L, Dell'Eva R, et al. , Alpha-lipoic acid is effective in prevention and treatment of experimental

M. Saloua, A. Elong Ngonoa, A. Garciaa, L. Michela, D.-A. Laplauda, Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques, *La Revue de médecine interne* 34 (2013) 479–486

: Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. M.F. Farez et coll. *JNNP*, 28 août 2014. doi:[10.1136/jnnp-2014-307928](https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307928)

Malhotra AS, Goren H. The hot bath test in the diagnosis of multiple sclerosis. *JAMA* 1981;246:1113–4.

N

Nylander A, Hafler , Multiple sclerosis, *J Clin Invest* 2012;122:1180–8.

Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:938–52.

Nathalie Guernion, Emeline Le Cadet, Anne Tirel, Mickaël Le Galudec, Gilles Edan, Michel Walter, Manifestations neuropsychiatriques dans la sclérose en plaques : et si des symptômes psychotiques annonçaient le début de la maladie ?, *Neurologie/Psychiatrie, Presse Med.* 2013; 42: 1186–1195, O

Nijst TQ, Wevers RA, Schoonderwaldt HC, Hommes OR, de Haan AFJ (1990) Vitamin B12 and folate concentrations in serum and cerebrospinal fluid of neurological patients with special reference to multiple sclerosis and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53, 951-954

P

Philippe Gallien, Benoit Nicolas, Albane Guichet , Le point sur la sclérose en Plaques, *Kinesither Rev* 2012;12:17–22

Papeix C, Lubetzki C. ,If I had a clinically isolated syndrome with MRI diagnostic of MS, I would take vitamin D 10 000 IU daily: no. *Mult Scler* 2013;19(2):140–2.

Petchkrua W, Burns SP, Stiens SA, James JJ, Little JW. Prevalence of vitamin B12 deficiency in spinal cord injury. ,*Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1675–9.

P. Riccio ; The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: A narrative review, *Complementary Therapies in Medicine* (2011) 19, 228—237

R

R. Depaz, J. Aboab, O. Gout, Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en Plaques, *La Revue de médecine interne* 34 (2013) 628–635

Rivers TM, Sprunt DH, Berry GP. , Observation on attempts to produce acute disseminated encephalomyelitis in monkeys., *J Exp Med* 1933;58:39–53.

S

S. Petrilli, Durufle, B. Nicolas, S. Robineau, V. Kerdoncuff, H Le Tallec, A Lassalle, P. Gallien, Influence des variations de la température sur la symptomatologie clinique dans la sclérose en plaques : étude épidémiologique, *Annales de réadaptation et de médecine physique* 47 (2004) 204–208

Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE, Saadoun D, Souberbielle JC, Benveniste O, et al, Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques, *Rev Med Interne* 2012;33:87–93.

Sospedra M, Martin R., Immunology of multiple sclerosis, *Annu Rev Immunol* 2005;23:683–747.

T

Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, Palace J, Newcombe J, Esiri MM, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 2008;172:146–55.

V

Vukusic S, Confavreux C., Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators, *Curr Opin Neurol* 2007;20:269–74.

Venken K, Hellings N, Liblau R, Stinissen P. Disturbed regulatory T cell homeostasis in multiple sclerosis. *Trends Mol Med* 2010;16:58–68.

Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL, Hafler DA. Loss of functional suppression by CD4+ CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 2004;199:971–9.

W

Weinstock-Guttman B, Baier M, Park Y, Feichter J, Lee-Kwen P, Gallagher E, et al, Low fat dietary intervention with omega-3 fatty acid supplementation in multiple sclerosis patients, Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005;73(5):397–404.

Z

Z. Saied, I. Chatti, A. Nasr , A. Hassine, S. Ben Amor, M. Salah Harzallah, S. Benammou, Sclérose en plaques et stress, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2014.01.310>

Zsuzsanna Bakaa, Bence Györgya, Pál Géherb, Edit I. Buzása, András Falusa, György Nagya, La citrullination en situations normale et pathologique, Revue du rhumatisme 80 (2013) 18–24

Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60: 27–30