



Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

Numéro d'ordre :

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

LA SCLÉROSE EN PLAQUES, RECHERCHES ÉTIOLOGIQUES ET TRAITEMENTS ACTUELS

Présenté par

Floriane MARZULLO

Soutenu le 24 novembre devant le jury constitué de

Mme SOULAS-SPRAUEL Pauline, Directrice de thèse et Présidente du jury

M. BOUTANT Emmanuel, Maître de conférence membre du jury

Mme MAURER Isabelle, Pharmacien membre du jury

Approuvé par le Doyen

et par le président de l'Université de Strasbourg

Liste des enseignants chercheurs de la Faculté de Pharmacie



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

Mme la Professeur Pauline Soulas-Sprauel, merci d'avoir accepté de diriger puis présider ce travail. Merci pour votre réactivité. Merci pour tout le travail que vous réalisez pour les étudiants en leur permettant d'avoir accès à des cours d'une qualité indéniable.

Dr. Emmanuel Boutant, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre dévouement envers les étudiants et leur formation continue sur les nouvelles missions de notre profession. Merci pour ces TDs toujours sur le ton de l'apprentissage mais avant tout dans la bonne humeur.

Dr Isabelle Maurer, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci d'être la titulaire que tu es. Merci, car grâce à toi, j'ai appris à apprécier ce métier à la suite de mon échec au concours de l'internat. Désolé de vous avoir quitté et merci pour toute cette bienveillance.

Merci à cette grande Dame qu'est l'association. Merci d'avoir mis les personnes que j'ai pu rencontrer sur mon chemin. Grâce à toi, j'ai grandi et appris. Tu as grandement participé à ma vie et mon épanouissement à la fac.

Merci au sang de l'artère, Alicia, Arthur, Elisabeth, Gauthier, Guillaume, Justine, Marie, Victor et Virginie. Merci pour toutes ces années de faculté. Vous avez fait de ces années les meilleurs jusqu'à là. J'espère que nos repas de Noël fêtés en avril auront lieu encore de nombreuses années.

Merci à toi Gauthier, d'avoir toujours été là pour moi, dans le bon comme le moins bon. Merci d'avoir partagé avec moi ma meilleure année associative en réalisant, en toute objectivité, le meilleur des Banquets.

Merci à Virginie et Babeth. Merci de m'avoir toujours guidé, de m'avoir laissé être bornée pour que je puisse par après vous dire que vous aviez totalement raison. J'espère pouvoir continuer à vous dire cela encore de nombreuses années.

Merci à la team officine, Coraly, Justine, Laura, Leslie, Myriam et Virginie. J'aurais fini en beauté ces années d'études à vos côtés. Cette année d'art du spectacle n'aurait pas été la même sans vous.

Chloé, Louise et Louis, merci à vous trois...

Louis, merci pour cette année de cohabitation. Tel un vieux couple, on rigole aujourd'hui de nos petites querelles d'antan, aussi rares soient elles. Grâce à toi, c'est une petite partie de moi qui a réussi l'internat. Je suis fière de toi.

Louise, merci pour tout. Merci de toujours avoir été là depuis le jour où tu as accepté le rôle que je te confiais. Merci, car je sais que je pourrais toujours compter sur toi. Vivement tous ces futurs moments ensemble.

Laurine, merci pour toutes ces années. Des moments de récréation que tu m'offrais en venant me raconter ta journée d'étudiante libérée de la PACES, à nos vacances ensemble. Tous ces moments passés ensemble resteront gravé et je suis impatiente des moments à venir.

Antony, merci pour les bêtises. Merci de toujours avoir été là. J'ai hâte de voir où la vie nous emmènera. Dans tous les cas, tu es et restera une personne très importante pour moi.

Papa et maman, merci de toujours avoir été là sans concession. Merci pour tous ces moments en famille que j'apprécie beaucoup même si je ne le montre pas forcément. Merci maman d'avoir lu à plusieurs reprises cette thèse, même au petit-déjeuner.

Merci à ma sœur Carole, tu n'as pas réalisé de maquette mais tu es tout de même ma sœur préférée.

Corentin, merci pour tout. Merci de ton soutien infailible malgré mon petit caractère de cochon. Merci pour tous ces moments. Vivement les années à venir. Je t'aime.

Liste des abréviations

Ag : antigène	IL-1 β : interleukine 1 β
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	IL-6 : interleukine 6
AP : Activité Physique	IL-2 : interleukine 2
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique	IMC : indice de masse corporelle
CMH : Complexe Majeur d’Histocompatibilité	IRM : Imagerie à Résonance Magnétique
CMH-I : CMH de classe I	LB : lymphocyte B
CMH-II : CMH de classe II	LCR : liquide céphalo-rachidien
CPAg : cellule présentatrice d’antigène	LT : lymphocyte T
CSH : cellule souche hématopoïétique	MAG : glycoprotéine associée à la myéline
CSM : cellule souche mésenchymateuse	MBP : protéine basique de la myéline
DIS : dissémination dans l’espace	MOG : glycoprotéine d’oligodendrocyte de myéline
DIT : dissémination dans le temps	NMO : neuromyéélite optique
DMT : traitements modificateurs de la maladie	NO : monoxyde d’azote
DNMT : inhibiteur de l’ADN méthyltransférase	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
DSS : échelle d’état d’incapacité	PAMPs : <i>pathogen associated molecular patterns</i>
EAE : encéphalomyélite auto-immune expérimentale	PRRs : <i>pattern recognition receptors</i>
EBV : virus Epstein-Barr	SEP : sclérose en plaque
EDSS : échelle élargie d’état d’incapacité	SNC : Système Nerveux Central
EMA : <i>European Medicines Agency</i>	SNP : Système Nerveux Périphérique
GM-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes macrophages	TCR : T-cell Receptor, récepteur des lymphocytes T
HDAC : inhibiteur de l’histone désacétylase	TNF- α : Tumor Necrosis Factor α
HLA : antigène leucocytaire humain	Treg : cellule T régulatrice
Ig : immunoglobuline	

Table des matières

I. La sclérose en plaque	12
A. Notions générales	12
B. Épidémiologie	13
1. Données générales.....	13
2. Le gradient nord/sud	14
3. Le ratio homme/femme.....	16
4. La répartition selon l'âge	17
C. Physiopathologie	18
1. Rappel sur le système immunitaire.....	18
2. Le Système Nerveux Central	19
a. La substance blanche et grise	20
b. Le neurone	20
c. La Barrière Hémato-Encéphalique (BHE)	22
3. Mécanismes physiopathologiques de la SEP	23
a. Lésions de la barrière hémato-encéphalique et entrée des cellules immuno-compétentes.....	23
b. Lésions de la substance blanche	24
c. Lésions de la matière grise	26
d. Remyélinisation et dégénérescence	28
4. Mécanismes immunologiques impliqués dans la physiopathologie.....	29
a. Généralités	29
b. Implication des LT	31
c. Implication des cellules B	36
D. Clinique	38
1. Formes cliniques	38
a. SEP récurrente-rémittente (SEP-RR)	38
b. SEP secondairement progressive (SEP-SP).....	39
c. SEP primaire progressive (SEP-PP)	40
2. Présentation clinique	40
a. Syndrome de la moelle épinière	40
b. Névrite optique	42
c. Syndrome du tronc cérébral ou cérébelleux.....	42
d. Déficience cognitive	42
3. Score EDSS	43
E. Diagnostic	44
1. Critères de diagnostic	44
2. Diagnostic complémentaire	45
a. Imagerie	45
b. Analyse du liquide céphalo-rachidien	46
3. Diagnostic différentiel.....	47
II. Recherches étiologiques	48
A. Facteurs de risque	48
1. Facteurs de risque liés à l'environnement	48
a. Les maladies infectieuses.....	49
b. Le microbiote intestinal	49
c. Le tabagisme	50
d. L'obésité.....	51
2. Facteurs de risque génétiques	51
B. Origine viral – virus d'Epstein Barr	54
1. Le virus – généralités	54
a. Epstein Barr virus	54
b. Cycle de vie du virus.....	55
c. Pathogénicité - un virus latent	58

2.	Rôle du virus Epstein Barr dans le développement de la SEP	58
a.	Des études récentes précisent le lien entre EBV et SEP	58
b.	Invasion directe du SNC par EBV	63
c.	Mimétisme cellulaire, erreur du soi et stimulation des cellules T et B par EBV	63
3.	Des patients séronégatifs pour EBV atteints de SEP ?	65
III.	Prévention et traitements actuels	66
1.	Prévention.....	66
2.	Traitements modificateurs de la maladie (DMT)	66
a.	Thérapie d'escalade	67
b.	Thérapie d'induction	69
c.	Les formes agressives.....	71
d.	Les formes progressives	72
3.	Traitements des poussées	72
4.	Traitements symptomatiques.....	74
a.	Spasticité	74
b.	Douleurs	74
c.	Fatigue.....	75
d.	Troubles vésicaux	75
e.	Dépression	76
5.	La place du sport et de la kinésithérapie dans la prise en charge.....	76
a.	La place du sport	76
b.	La kinésithérapie	77
6.	Traitements de reconstitution immunitaire	77
a.	Greffe de moelle osseuse autologue	77
b.	Greffe de cellules souches mésenchymateuses.....	78
7.	Évolution et recherche en cours	78
a.	Thérapies géniques et cellulaires	78
b.	Stratégies ciblant les cellules T.....	79
c.	Perspectives futures.....	80

Liste des figures

- Figure 1** : Schéma de l'évolution des différentes formes de sclérose en plaques (**page 14**)
- Figure 2** : Schéma simplifié des pays ayant fourni des données épidémiologiques pour l'Atlas de la SEP 3^{ème} édition (**page 15**)
- Figure 3** : Prévalence de la sclérose en plaque, pour 100 000 personnes (**page 16**)
- Figure 4** : Schéma de la moelle épinière (**page 21**)
- Figure 5** : Schéma d'un neurone (**page 22**)
- Figure 6** : Structure de la BHE au niveau d'un capillaire cérébral (**page 24**)
- Figure 7** : Schéma des espaces méningés, sous duraux, sous-arachnoïdiens et périvasculaires (**page 28**)
- Figure 8** : Résultats histopathologiques post-mortem d'un patient de 70 an atteint de SEP-SP depuis 33 ans (**page 29**)
- Figure 9** : Cellules T auto-réactives dans la pathogenèse de la SEP (**page 33**)
- Figure 10** : Réactions des cellules T effectrices dans le SNC (**page 34**)
- Figure 11** : Rôle des cellules Treg dans la pathogenèse de la SEP (**page 36**)
- Figure 12** : Mécanisme de résistance à la régulation des cellules T effectrices dans la SEP (**page 37**)
- Figure 13** : Lésions typiques de la sclérose en plaque dans le cerveau et la moelle épinière (**page 47**)
- Figure 14** : L'organisation génétique du CMH chez l'Homme (**page 53**)
- Figure 15** : Schéma du CMH-I (**page 54**)
- Figure 16** : Schéma du CMH-II (**page 54**)
- Figure 17** : Structure de l'EBV (**page 55**)
- Figure 18** : Interaction entre le virus d'Epstein-Barr et l'hôte humain - Infection virale latente dans les lymphocytes B (**page 58**)
- Figure 19** : Plan de l'étude de Bjornevik et al. (**page 60**)
- Figure 20** : L'infection à EBV précède l'apparition de la SEP (**page 61**)
- Figure 21** : L'infection par EBV précède l'élévation de la sNfL avant l'apparition de la SEP (**page 62**)
- Figure 22** : La maturation du système immunitaire, l'infection à EBV et le développement de la SEP (**page 63**)
- Figure 23** : Arbre décisionnel pour le traitement des poussées de la SEP (**page 74**)

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence mondiale rapportée aux 6 régions de l’OMS (page 16)

Tableau 2 : Pourcentage de femmes atteintes de SEP – Régions (page 17)

Tableau 3 : les quatre schémas de démyélinisation (page 27)

Tableau 4 : Critères pour qu’une pathologie soit considérée comme auto-immune : comparaison de la SEP avec la neuromyéélite optique (page 31)

Tableau 5 : Critères Mc Donald 2017 (page 40)

Tableau 6 : Présentation clinique de la SEP en fonction des zones démyélinisées (page 41)

Tableau 7 : L’échelle élargie d’état d’invalidité (EDSS) (page 45)

Tableau 8 : Diagnostics différentiels communs et pertinents de la SEP (page 49)

Tableau 9 : Résumé des caractéristiques des traitements des thérapies d’escalade injectables (page 69)

Tableau 10 : Résumé des caractéristiques des traitements des thérapie d’escalade par prise orale (page 70)

Tableau 11 : Résumé des caractéristiques des traitements des thérapie d’induction (page 72)

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est la première cause de **handicap non traumatique** de l'adulte jeune.

C'est une maladie **chronique, inflammatoire, démyélinisante** et **neurodégénérative** du système nerveux central (SNC). L'étiologie de la SEP est inconnue. De plus, il s'agit d'une maladie hétérogène, multifactorielle à médiation immunitaire et mettant en jeu des facteurs à la fois génétiques et environnementaux.

La principale caractéristique pathologique de la SEP est l'accumulation de **lésions démyélinisantes** au niveau de la substance grise et blanche du cerveau et de la moelle épinière.

Les manifestations cliniques et l'évolution sont également hétérogènes d'un patient à un autre. Pour la plupart, elles consisteront en des épisodes réversibles de **déficits neurologiques** durant quelques jours ou semaines. Ces épisodes se développeront de plus en plus, provoquant une invalidité clinique et impactant les patients dans leur vie quotidienne.

Les avancées technologiques et médicales ont permis de nouvelles recherches étiologiques. Parallèlement, l'évolution des traitements et des approches thérapeutiques permet d'espérer pour le futur une meilleure prise en charge de cette maladie.

Ce manuscrit s'intéressera dans un premier temps à la SEP en tant que telle, son épidémiologie, ses étiologies, sa physiopathologie, sa clinique ainsi que son diagnostic. Puis les différentes recherches étiologiques faites actuellement et plus particulièrement celles sur le rôle du virus d'Epstein Barr dans le déclenchement de la SEP seront évoqués. Enfin, les traitements actuels et ceux en développement seront abordés.

I. La sclérose en plaque

A. Notions générales

La sclérose en plaque est une maladie inflammatoire, chronique, neurodégénérative du système nerveux central (SNC), évoluant par **poussées** et caractérisée par l'apparition successive de **plaques de démyélinisation focales**, disséminées au sein de la substance blanche. La **remyélinisation** par les oligodendrocytes est possible dans certains cas, expliquant la récupération entre les poussées.

L'étiologie principale reste mal connue mais le déclenchement de la SEP est dû à des interactions complexes entre les **gènes** et l'**environnement** (1). Les facteurs génétiques sont à l'origine d'une **réaction auto-immune** faisant intervenir, entre autres, des lymphocytes **T CD4+ helpers activés**. Ceux-ci libèrent des cytokines pro-inflammatoires dans le SNC, ce qui provoque la **destruction de la gaine de myéline** puis de l'axone, et aboutit à un **handicap neurologique** (2).

L'évolution de la SEP se fait par **poussées**, plus ou moins régressives. Une poussée est définie par l'apparition, la réapparition ou l'aggravation de **symptômes neurologiques** ou de **douleurs persistantes** sur plus de 24h avec un intervalle de plus d'un mois avec la dernière poussée.

Cliniquement, la sclérose en plaque est définie selon trois formes (**Figure 1**). Tout d'abord et majoritairement, la **forme récurrente-rémittente** (SEP-RR). Dans cette forme, les poussées sont bien individualisées et elles régressent plus ou moins complètement, sans aucune progression du handicap entre les poussées. Plus de 50% (3) des patients ayant une SEP-RR vont évoluer vers les **formes secondairement progressives** (SEP-SP). Cette phase peut avoir une évolution plus rapide du handicap et peut être associée à des poussées surajoutées. La troisième **forme** est **directement progressive** (SEP-PP), c'est-à-dire continue et ne comporte aucune poussée. Elle touche 15% des patients et débute plus tardivement, vers 40 ans (2).

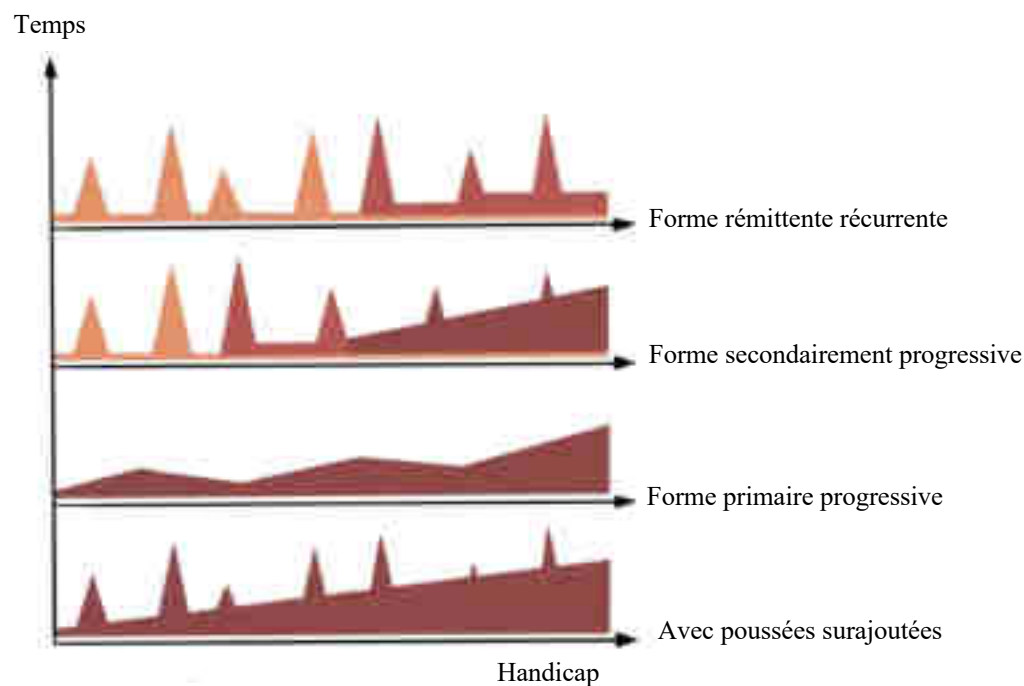


Figure 1 : Schéma de l'évolution des différentes formes de sclérose en plaques (4)

B. Épidémiologie

1. Données générales

L'épidémiologie est une discipline médicale étudiant la distribution géographique d'une maladie en répertoriant le nombre de malades existant à une date précise (prévalence) ou le nombre de nouveaux cas observés au cours d'une année civile (incidence) (5).

Les données épidémiologiques sont essentielles pour suivre l'évolution de la SEP à travers le monde. Ce sont en particulier les données concernant l'incidence de la SEP, les taux pédiatriques et plus largement celles issues des pays à faible revenus qui sont révélatrices de cette évolution. Elles permettent aussi de mieux adapter la prise en charge et la prévention de la maladie (6).

Les données les plus précises concernant la prévalence de la sclérose en plaque sont retrouvées dans l'« *Atlas of MS* ». En français, l'Atlas de la SEP est un document rédigé par la *MS International Federation* et sa dernière édition date de 2020. L'enquête ayant permis de rédiger ce rapport a été faite en ligne grâce à des experts nationaux entre septembre 2019 et mars 2020 et regroupe les données de 115 pays (**Figure 2**, orange).



Figure 2 : Schéma simplifié des pays (orange) ayant fourni des données épidémiologiques pour l'Atlas de la SEP 3^{ème} édition (6)

Lors de la réalisation de cette dernière version de l'Atlas, **2,8 millions de personnes** étaient atteints de SEP au niveau mondial. Lors de la rédaction de l'Atlas précédent datant de 2013, la prévalence mondiale était de 2,3 millions de personnes. Cette augmentation peut être expliquée par plusieurs facteurs : en premier lieu, l'augmentation globale de la population mondiale et de l'espérance de vie, mais aussi l'amélioration du diagnostic de la SEP et les progrès dans l'identification des cas touchés (6,7).

Aujourd'hui, « **Toutes les 5 minutes, quelqu'un, quelque part dans le monde est informé d'un diagnostic de sclérose en plaques.** » (6).

2. Le gradient nord/sud

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) regroupe les pays en 6 régions : l'Afrique, les Amériques, la Méditerranée orientale, l'Europe, l'Asie du Sud Est et le Pacifique occidental.

La prévalence de la SEP reste inégale au niveau mondial. Les 2,8 millions de personnes atteintes de SEP au niveau mondial représentent **36 personnes pour 100 000 habitants**.

Une prévalence régionale a pu être calculée dans l'*Atlas of MS* de 2020 (**Tableau 1**).

Europe	133 pour 100 000 habitants
Amériques	112 pour 100 000 habitants
Méditerranée orientale	30 pour 100 000 habitants
Asie du Sud Est	9 pour 100 000 habitants
Afrique	5 pour 100 000 habitants
Pacifique Ouest	5 pour 100 000 habitants

Tableau 1 : Prévalence mondiale rapportée aux 6 régions de l’OMS (6)

Une hypothèse a été avancée pour expliquer la disparité de la prévalence au niveau mondial. Un **gradient latitudinal** a été prouvé dans diverses études. Plus les pays sont éloignés de l’équateur, plus la prévalence de la SEP est élevée. Les **pays du nord** ont un taux de **prévalence significativement supérieur** aux pays situés autour de l’équateur (**Figure 3**).

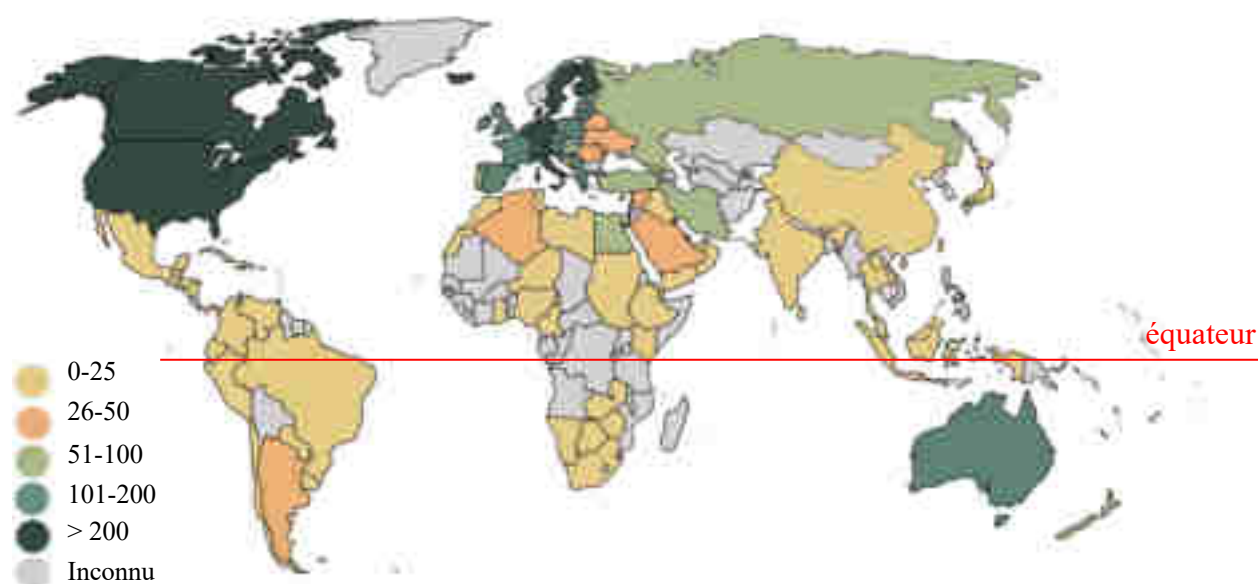


Figure 3 : Prévalence de la sclérose en plaque, pour 100 000 personnes (6)

Ce gradient latitudinal pourrait avoir un lien avec le **taux sanguin de vitamine D** des habitants de ces pays en lien avec la moins bonne exposition au soleil (8). En plus des études épidémiologiques suggérant un lien avec le taux de vitamine D, des études génétiques menées sur des patients atteints de SEP ont prouvé que diverses anomalies impliquant le **métabolisme de la vitamine D** sont liées au risque de développement de la SEP (9). La forme active de la vitamine D, le **1,25-dihydroxycholecalciférol**, jouerait un rôle dans la **modulation de la fonction immunitaire** via les lymphocytes T et B (9). La vitamine D aurait donc aussi un **effet immunomodulateur bénéfique**.

Le potentiel effet de la supplémentation en vitamine D chez les patients atteints de SEP n'est cependant pas connu mais une **supplémentation en vitamine D** pour les patients reste **recommandée** (9). Le taux de vitamine D, selon qu'il soit suffisant ou non, serait donc respectivement, un facteur protecteur ou un facteur de risque.

Un essai randomisé contrôlé est en cours pour étudier l'ajout de la vitamine D2 à l'interféron IFN-β1a pour le traitement de la SEP-RR (10).

Le gradient pourrait également être expliqué par des **facteurs génétiques** comme la distribution de l'**haplotype HLA-DR1** (allèle du complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH) (1). L'implication du CMH et la place de la transmission génétique dans la SEP sera vue en détail dans la partie II.A.2. .

3. Le ratio homme/femme

La SEP touche **majoritairement** les **femmes** (69% contre 31% pour les hommes). Selon les pays, la ratio homme/femme passe de 1 homme pour 2 femmes en méditerranée orientale, à 1 homme pour 3 à 4 femmes en Égypte, par exemple (6). Le pourcentage de femmes atteintes de SEP en fonction des régions de l'OMS est représenté dans le **tableau 2**.

De plus, une augmentation du nombre de femmes atteintes par rapport aux hommes a été observée depuis un siècle (11).

Pacifique Ouest	78%
Asie du Sud Est	76%
Amériques	71%
Europe	69%
Afrique	67%
Méditerranée orientale	66%

Tableau 2 : Pourcentage de femmes parmi les patients atteints de SEP – Régions OMS (6)

Les raisons de cette inégalité entre les hommes et les femmes sont inconnues mais plusieurs facteurs sont avancés pour expliquer cette disparité. Les **facteurs hormonaux**, les **facteurs génétiques**, les **interactions sociales**, le **style de vie**, l'**environnement** et l'**inactivation du chromosome X** chez la femme sont susceptibles d'influencer le déclenchement de la maladie (1,7).

Malgré certaines études discordantes, il ressort que les femmes, malgré une prévalence plus élevée, auraient un **meilleur pronostic que les hommes**. En effet, elles seraient plus susceptibles d'avoir une évolution bénigne de la SEP (11). Cependant, l'âge de début de maladie précède d'en moyenne de 2 à 5 ans celui des hommes (10).

Concernant les facteurs hormonaux, les **hormones gonadiques** (l'œstrogène et la progestérone majoritaire chez la femme et la testostérone majoritaire chez l'homme), auraient un effet sur le développement de la SEP.

Les **œstrogènes** se fixent aux récepteurs intracellulaires des œstrogènes, les **récepteurs ER α** et ER β . Or, chez les femmes porteuses de l'**allèle *HLA-DRB1*15:01*** (l'un des facteurs de risque génétique de la SEP), l'ajout du **polymorphisme ER $\alpha 4$** entraîne un **risque supplémentaire** de développer une SEP (11).

Une autre hypothèse apportée pour expliquer ce dimorphisme sexuel sont des différences, entre les deux sexes, au niveau du **système immunitaire**. En effet, les femmes ont un **taux plus élevé de lymphocytes T**, et notamment de LT CD4+, que les hommes. Le rôle des facteurs hormonaux est donc lié aux facteurs immunitaires étant donné que les récepteurs aux œstrogènes ER α et ER β sont exprimés à un taux plus élevé dans les LT CD4+ (11).

4. La répartition selon l'âge

La SEP touche majoritairement les **jeunes adultes** avec un début de la maladie entre **20 et 40 ans** (1). Cependant, la SEP n'est pas uniquement une pathologie de l'adulte, des cas pédiatriques sont également retrouvés. En effet, en 2020, au moins 30 000 personnes de moins de 18 ans souffraient de SEP (6).

Lorsque le premier épisode démyélinisant a lieu pendant l'enfance ou l'adolescence, il s'agit généralement d'une forme de SEP réminente-récurrente (RR) (1).

Au niveau mondial, l'âge médian du **diagnostic** est constant, entre **30 et 33 ans** dans les six régions de l'OMS. Cependant, d'un pays à un autre, l'âge du diagnostic peut varier de 20 à 50 ans.

C. Physiopathologie

1. Rappel sur le système immunitaire

L'immunité se présente sous deux formes. L'**immunité innée**, rapide mais peu spécifique et dépourvue de mémoire cellulaire et l'**immunité adaptative**, plus lente mais spécifique et possédant une mémoire cellulaire.

L'immunité innée est divisée en deux parties. L'**immunité innée constitutive**, composé des barrières cutanéomuqueuses, est la première ligne de défense contre les infectons. La seconde barrière est l'**immunité innée induite**, elle est activée par l'entrée d'un agent infectieux qui déclenche la phagocytose et l'inflammation (12).

Dès l'**entrée d'un pathogène** à travers les barrières anatomiques de l'hôte, l'**immunité innée** se déclenche grâce aux molécules solubles préformées présentes dans le liquide extracellulaire, le sang et les sécrétions épithéliales. Parmi ces molécules, le **lysozyme**, une enzyme microbienne, **digèrent** les **parois cellulaires** et des **peptides antimicrobiens** comme les défensives lysent ces mêmes membranes. Afin de faciliter la lyse et la phagocytose par les cellules du système immunitaire inné comme les macrophages, un système protéique, appelé **système du complément** cible les agents pathogènes.

Par ailleurs, des molécules spécifiques des pathogènes nommées *pathogen associated molecular patterns* (**PAMPs**) sont reconnues par les *patterns recognition receptors* (**PRRs**) permettant l'**activation** des **cellules de l'immunité innée** (13).

Si, malgré ces mécanismes de défense, un agent infectieux persiste, l'**immunité adaptative** est mise en place, conduisant à la prolifération de **cellules immunitaires spécifiques** des antigènes d'un pathogène ainsi qu'à la formation des **cellules mémoires**. (13)

Les **lymphocytes T** et **B** se développent à partir d'un **progéniteur lymphoïde** commun dérivé de la moelle osseuse. Après la naissance, les LB continueront leur développement dans la **moelle osseuse** et les LT dans le **thymus**. Des **réarrangements géniques** sont nécessaires au bon fonctionnement des lymphocytes (13). En effet, au cours de la maturation thymique, chaque cellule T exprime un récepteur spécifique des cellules T (récepteur de l'Ag) appelé TCR, résultant de la recombinaison aléatoire de segments de gènes. Les cellules exprimant un TCR qui reconnaissent une protéine du CMH sont sélectionnées positivement en cellules TCR + exprimant un co-récepteur CD4+ ou CD8+, selon qu'elle est restreinte au CMH de classe II ou au CMH de classe I, respectivement. Après cette sélection positive,

les LT CD4+ ou CD8+ reconnaissant l'auto-CMH sont éliminés par sélection négative s'ils reconnaissent un auto-Ag. Ce processus, appelé **tolérance centrale** réduit la libération de lymphocytes T auto-réactifs (14).

Une partie tout de même de **cellules T auto-réactives** se retrouve en périphérie. Parmi ces cellules, les **cellules T régulatrices CD4+ FoxP3+** (Treg) exprimant un TCR qui réagit fortement avec les protéines du soi. Leur rôle est fondamental dans le maintien de l'**homéostasie immunitaire** et l'**inhibition de l'auto-immunité** car ils suppriment l'activation d'autres types de cellules immunitaires.

D'autres cellules auto-réactives, elles, non régulatrices sont également retrouvées et peuvent être à l'origine des réaction auto-immunes (14).

L'**immunité adaptative** est déclenchée à la suite de la présentation d'un antigène spécifique au **LT naïfs**. Cette rencontre se fait grâce aux **cellules présentatrices d'antigènes** (CPAg), des cellules dendritiques pour la majorité, au sein des tissus lymphoïdes secondaires. Les **cellules dendritiques** rencontrent en périphérie des pathogènes dans des foyers infectieux dont elles captent l'antigène avant de migrer dans le **tissu lymphoïde** (13).

Une fois activées, les LT produisent de l'**interleukine 2** (IL-2) permettant la différenciation et la prolifération des cellules T activées par l'Ag. Les **LT CD4+** se différencient en **LT auxiliaires** ou **LT helpers** (LTh). Les LTh se différencient en plusieurs sous-catégorie en fonction des signaux reçu par les cytokines présentes dans leur environnement : les **LTh1** favorisant l'activation des macrophages et des lymphocytes T cytotoxiques, les **LTh2** favorisent la production d'Ac par les LB, les **LTh17** sont impliqués dans les réponses aux infections bactériennes par le recrutement de polynucléaires neutrophiles et enfin les **LTreg** ont un rôle immunomodulateur.

Les **LT CD8+** se différencient en **LT cytotoxiques**. Les LT cytotoxiques vont tuer les cellules cibles infectées par les pathogènes et les LTh vont stimuler les fonctions effectrices de différentes cellules immunitaires innées ou adaptatives (13).

2. Le Système Nerveux Central

Le système nerveux se divise en deux parties, le **système nerveux central** (SNC) et le **système nerveux périphérique** (SNP). Le SNC est constitué de l'encéphale comprenant le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet, et la moelle épinière. Le SNP est constitué des nerfs crâniens et des nerfs spinaux rattachés au SNC.

a. La substance blanche et grise

Le SNC se divise en deux parties, la substance blanche et la substance grise.

La **substance grise** est présente au niveau du **cervelet** où elle recouvre les hémisphères en suivant les sillons et au niveau du tronc cérébral où elle est prédominante. Au niveau du **tronc cérébral**, la substance grise est formée des corps cellulaires des neurones ce qui explique sa description en amas. La substance grise est également présente au **centre de la moelle épinière** où elle forme un H ou un papillon sur une coupe transversale (**Figure 4**) (15)(16)(17).

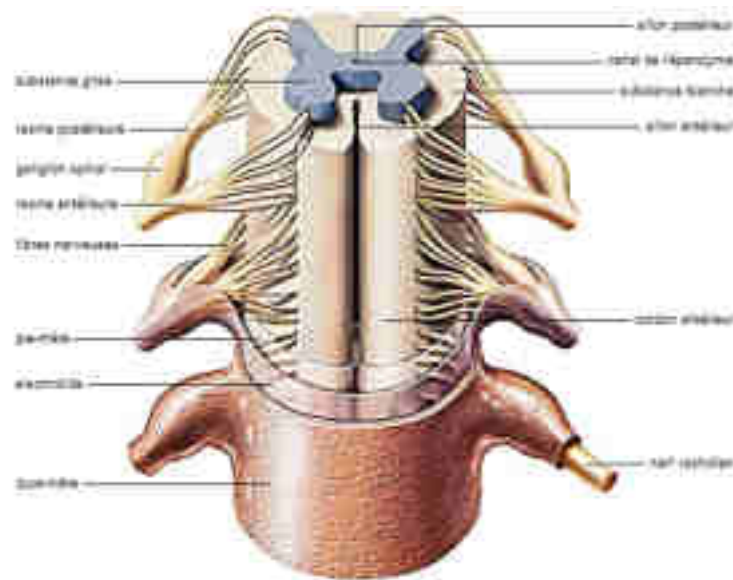


Figure 4 : Schéma de la moelle épinière (18)

La **substance blanche** est constituée principalement des **axones myélinisés** et des **dendrites**. C'est d'ailleurs la myéline qui est à l'origine de la couleur blanche. La substance blanche est présente au niveau du **cerveau**, du **cervelet** et de la **moelle épinière** (16)(15).

b. Le neurone

Un **neurone** est composé de trois parties, le corps cellulaire, les dendrites et l'axone (**Figure 5**). Il a pour rôle la **réception**, l'**intégration** et la **transmission des informations**. La transmission est possible dans la zone d'interaction entre plusieurs neurones, appelée synapse, via les dendrites ou l'axone (17).

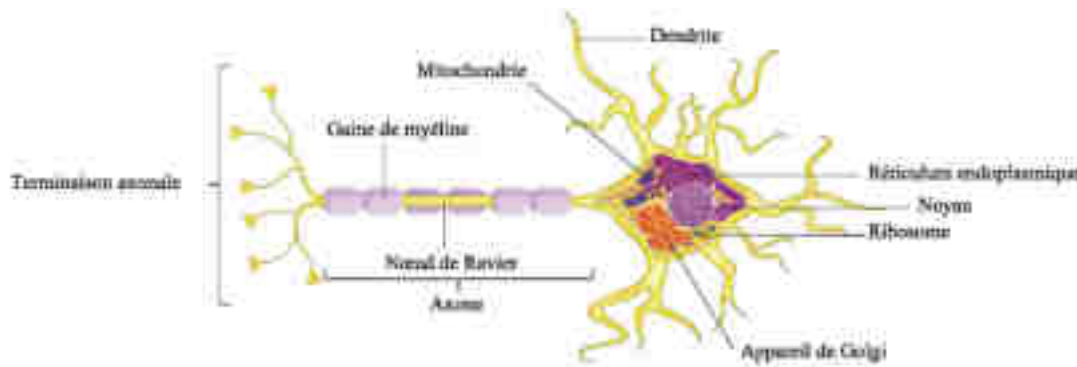


Figure 5 : Schéma d'un neurone (19)

Le **corps cellulaire**, constitué d'un noyau et de cytoplasme aussi appelé soma est responsable de la **synthèse des protéines**. Il ne contient pas de centrosome, c'est pourquoi les neurones ne peuvent pas se reproduire par mitose. Ainsi, quand le **tissu cérébral** est **endommagé**, il ne peut **pas être régénéré** (15).

Les **dendrites** sont des prolongations cytoplasmiques ramifiées du corps cellulaire. Elles reçoivent les **informations** périphériques afférentes et les dirigent **vers le corps cellulaire** (15).

L'**axone** unique du neurone est également une prolongation cytoplasmique. Il va diriger l'**information** du corps cellulaire **vers la périphérie**.

La membrane cellulaire du corps cellulaire se prolonge autour de l'axone et forme l'**axolemme**. Dans le cas des fibres myéliniques, l'**axolemme** est recouvert d'un enroulement de myéline, la **gaine de myéline**, riche en lipides et composée de membranes plasmiques oligodendrocytaires. Le long de cette gaine de myéline, on retrouve des espaces non myélinisés appelés **nœuds de Ranvier**. Ces nœuds permettent une **accélération** de la **vitesse de conduction** de l'influx nerveux par rapport aux fibres non myélinisées. En effet, l'impulsion du potentiel d'action se déplace directement de nœuds en nœuds dans le liquide extracellulaire (17).

Le **potentiel d'action** est généré par l'ouverture des canaux sodiques présents dans les nœuds de Ranvier. L'afflux de sodium provoque la dépolarisation de la membrane axonale et lors de la repolarisation provoquée par l'ouverture des canaux potassiques, le flux électrique se termine (20).

Dans des conditions physiologiques, le potentiel d'action dispose d'un **facteur de sécurité** garantissant les conditions optimales. Ce facteur est défini comme le courant disponible pour dépolariser l'axolemme divisé par le courant nécessaire pour le faire. Ainsi, lorsque la **myéline** est **endommagée**, le facteur de sécurité est réduit ce qui engendre des changements physiologiques comme la **perte saltatoire** ou la **réduction** de la **vitesse de conduction** (20).

La **gaine de myéline** est **synthétisée** par des cellules gliales, les **oligodendrocytes** dans le SNC et les cellules de Schwann en périphérie. Les oligodendrocytes peuvent myéliniser plusieurs axones tandis que les cellules de Schwann ne forment une gaine de myéline qu'autour d'un axone (16).

c. La Barrière Hémato-Encéphalique (BHE)

La **BHE** désigne l'une des interfaces faisant barrière entre le sang et le SNC, au niveau de la microvascularisation cérébrale, permettant une **activité neuronale optimale** via la création d'un environnement unique et stable. (21) Située au niveau de l'endothélium des microvaisseaux cérébraux, la BHE représente l'un des principaux sites d'**échange entre le sang et le SNC** (22). Un contrôle bidirectionnel est mis en place permettant la régulation, via des mécanismes de transport, des protéines régulatrices, des nutriments et des électrolytes. La BHE joue également un **rôle protecteur** vis à vis du SNC. Des **transporteurs d'efflux** bloquent l'entrée potentielle de toxines et favorise leur élimination de la circulation sanguine (21).

L'**altération de ces fonctions** peut entraîner un dérèglement ionique, une altération de l'homéostasie de la signalisation synaptique ainsi qu'une entrée de cellules et de molécules immunitaires dans le SNC. C'est pourquoi la perte de fonctionnalité de la BHE fait partie intégrante de la **physiopathologie** de certaines pathologies neurologiques comme la **SEP** (23).

La BHE est formée de **cellules endothéliales cérébrales** formant des jonctions serrées scellant les voies paracellulaires entre les cellules, et limitant ainsi le flux paracellulaire de certains composés. Ces cellules endothéliales sont associées à des cellules périvasculaires, les cellules musculaires lisses, les pérycites, les cellules microgliales et les astrocytes. Les **pérycites**, présents le long des capillaires cérébraux, sont la **première ligne de défense** pour l'intégrité des cellules endothéliales cérébrales. Les **cellules microgliales** sont les **cellules immunocompétentes** du cerveau. Les **astrocytes**, via les processus pédieux, forment un **réseau entourant les capillaires**. Une membrane basale entoure les cellules endothéliales et les pérycites (**Figure 6**) (21).

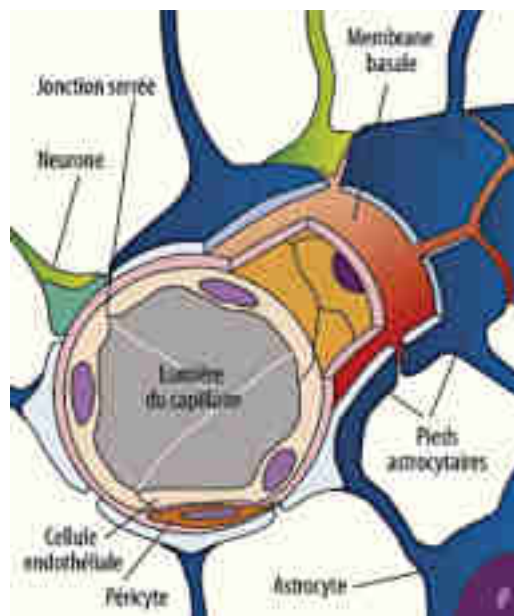


Figure 6 : Structure de la BHE au niveau d'un capillaire cérébral (24)

3. Mécanismes physiopathologiques de la SEP

a. Lésions de la barrière hémato-encéphalique et entrée des cellules immunocompétentes

La pathogénèse de la SEP est basée sur l'activation de système immunitaire contre les protéines de la myéline, provoquant des défauts dans la structure du SNC (25).

La **rupture** de la **BHE** est mise en évidence par la présence de **plaques focales**, des zones de **démyélinisation**, généralement présentes autour des veinules post-capillaire (1). Cette rupture est l'une des caractéristiques principales de la physiopathologie de la SEP. Elle permet l'**entrée des cellules immunocompétentes**. Les premiers évènements cliniques, qu'ils soient liés à de nouvelles lésions ou à des rechutes, sont liés à l'apparition de **marqueurs inflammatoires** (20).

La gaine de myéline est composée de plusieurs protéines, comme la protéine basique de la myéline (**MBP**), la glycoprotéine associée à la myéline (**MAG**) et la glycoprotéine oligodendrocytaire de myéline (**MOG**) présente à la surface de la gaine de myéline (25).

Plusieurs preuves affirment l'importance de **mécanismes immunitaires** dans la pathogénèse de la SEP. Des **anticorps** et des **clones leucocytaires** spécifiques des antigènes cérébraux ont été retrouvés chez les patients, en particulier contre la MBP qui est la plus immunogène.

En effet, des études ont démontré la présence d'**anticorps circulant anti-MBP** associés à la présence de **lymphocytes spécifiques de la MBP** dans le sang des patients atteints de SEP. Ces études ont été confirmées par l'induction de symptômes similaires à la SEP lors du transfert de lymphocytes spécifiques de cette protéine dans un modèle murin d'encéphalite auto-immune (modèle murin de SEP) (25).

Chez certains patients, des **anticorps anti-MOG** ont également été identifiés via des tests immuno-enzymatiques, mettant en évidence le rôle de la MOG comme **cible** pour les **leucocytes auto-réactifs** (26). Le rôle de la MOG dans la pathogenèse de la SEP a également été confirmé par un modèle murin expérimental d'encéphalite auto-immune (27).

Cependant, cette hypothèse a été remise en question par des études utilisant un test ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Assay*) spécifique de la MOG. En effet, ces études n'ont montré aucune différence significative du taux d'anticorps anti-MOG entre un patient atteint de SEP et un patient sain (26).

Des **anticorps dirigés contre les canaux ioniques** sont également retrouvés. Ces médiateurs bloqueraient alors la conduction axonale en **affectant la transmission** via les canaux sodiques et la production d'énergie mitochondriale (20).

Lors de la formation d'une **nouvelle lésion**, des médiateurs de l'inflammation sont libérés, entraînant une **altération transitoire** ou un **blocage de la conduction nerveuse** (20). Il s'agit de **cytokines** et de **chimiokines pro-inflammatoires** : entre autres, le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α), le monoxyde d'azote (NO), l'interleukine 1 β (IL- β) ou l'interleukine 6 (IL-6) (1).

De plus, la rupture de la BHE provoque l'**augmentation de la migration trans-endothéliale** des **macrophages**, des **lymphocytes T** et **B** dans le SNC. Cette migration entretient l'**inflammation**, accentue la **démyélinisation** ainsi que la perte oligodendrocytaire. Elle entraîne une **gliose réactive** et donc une **dégénérescence axonale** (1).

b. Lésions de la substance blanche

Les lésions observées dans la substance blanche diffèrent en fonction du stade de SEP et sont de localisation, de taille et de formes différentes d'un patient à un autre.

La **localisation anatomique** des lésions est liée aux **symptômes neurologiques**, par exemple, une lésion de la substance blanche dans le nerf optique et le lobe frontal sera la cause d'un dysfonctionnement visuel (28).

Plusieurs classifications existent pour répertorier les lésions de la substance blanche. Dans le système de **classification de Bö et Trapp**, les lésions sont actives, actives chroniques ou inactives (29)(30).

La **SEP-RR** est caractérisée par des **lésions démyélinisantes actives** associés à une forte infiltration lymphocytaire. Ces lymphocytes sont majoritairement des **lymphocytes T CD8+** et **lymphocytes B CD 20+**. Mais on dénombre aussi des macrophages contenant des débris de myéline et des grands astrocytes réactifs, répartis uniformément dans la lésion (28). La microglie est active, en particulier autour des lésions et contient, elle aussi, des débris de myéline (1). Dans les lésions actives, l'axone est relativement préservé (28).

Dans les **SEP-SP** et les **SEP-PP**, ces lésions actives sont moins fréquemment retrouvées étant donné que les événements inflammatoires sont réduits dans ces formes de SEP. Des **plaques de démyélinisations inactives** sont majoritairement retrouvées dans ces deux formes. Elles sont hypocellulaires, la population lymphocytaire est plus faible que celle retrouvée au sein des lésions actives. De plus, elles présentent une démyélinisation bien définie et une densité axonale réduite (1).

Outre les plaques actives et inactives, il existe des plaques actives chroniques et des plaques à expansion lente.

Les **lésions actives chroniques** sont fréquemment retrouvées chez les patients atteints de SEP ayant une **durée de la pathologie allongée** et chez les patients atteints de **SEP-SP**. Ces plaques sont caractérisées par la présence d'une majorité des macrophages au bord de la lésion et une minorité au centre de celle-ci (1). Tout comme dans les lésions actives, l'axone est également préservé dans ces lésions (28).

Quant aux **lésions à expansion lente**, elles sont caractéristiques des patients atteints d'une **SEP-SP** et présentent une microglie activée en bordure de la plaque. Le centre de la lésion est inactif et démyélinisé. Les macrophages contiennent des débris de myéline mais les axones sont sectionnés ce qui suggère un taux très lent de démyélinisation et de dommages axonaux (1).

En plus de cette classification, **quatre schémas de démyélinisation (Tableau 3)** ont été décrits au sein des lésions de la substance blanche. Il reste à définir si ces quatre schémas sont des sous-types de lésions ou plutôt des étapes évolutives des lésions de la substance blanche (28).

	Caractéristiques
Schéma 1	Infiltration de lymphocytes T, démyélinisation active avec microglie activée et macrophages chargés en myéline Absence de dépôt d'immunoglobulines (Ig) et de complément
Schéma 2	Plus fréquentes, similaires au schéma 1 Présence de dépôt d'Ig et de facteur de complément
Schéma 3	Infiltration de cellules inflammatoires, microglie et macrophages activés Absence de dépôt d'Ig et de complément Apoptose franche des oligodendrocytes, perte préférentielle de la protéine MAG
Schéma 4	Plus rare Mort non apoptotique des oligodendrocytes

Tableau 3 : les quatre schémas de démyélinisation (28)

Les lésions ne sont pas le seul signe d'une substance blanche pathologique. Une matière blanche macroscopiquement normale peut cacher des signes d'**infection**, d'**inflammation diffuse** ou de **lésions neuro-axonales**. La **dégénérescence axonale** et la **démyélinisation** ayant lieu au sein de cette matière blanche normale provoquent une **diminution de la densité des fibres nerveuses**. Des infiltrations de macrophages et une gliose sont également retrouvées (1).

c. Lésions de la matière grise

Historiquement, la SEP a été décrite comme une pathologie de la substance blanche. Cependant, des études histopathologiques et l'utilisation de l'imagerie à résonance magnétique (**IRM**) ont montré que des **lésions** sont également présentes dans la **matière grise**, notamment dans le cerveau antérieur et le cervelet, et surviennent dès les premières phases de la maladie (20). Des lésions peuvent également atteindre la substance grise profonde et la moelle épinière (1).

Comme pour les lésions de la substance blanche, la **localisation** des **lésions** de la substance grise peut **expliquer** certains **symptômes**, notamment des troubles cognitifs comme les troubles de la mémoire dûs à des lésions au niveau de l'hippocampe et de l'amygdale, ou la dépression liée à des lésions dans le lobe frontal (28).

Les lésions de la substance grise sont classées en **quatre groupes** selon leur **emplacement**.

Les **lésions de type I**, étant situées à la **frontière cortico-sous corticale**, touchent à la fois la matière blanche et la matière grise. Les **lésions de type II** affectent uniquement la **substance grise** car ce sont des petites lésions intracorticales périveineuses. Les **lésions de type III** partent des **couches sous piales du cortex** (espace présent entre la pie-mère et le cortex, visible sur la **Figure 7**) et s'étendent vers l'**intérieur de la matière grise**. Les **lésions de type IV** ne touchent pas la matière blanche mais s'étendent sur toute la largeur du **cortex**. Dans les formes des SEP-SP et de SEP-PP, ces lésions peuvent affectées plus de 60% du cortex (1).

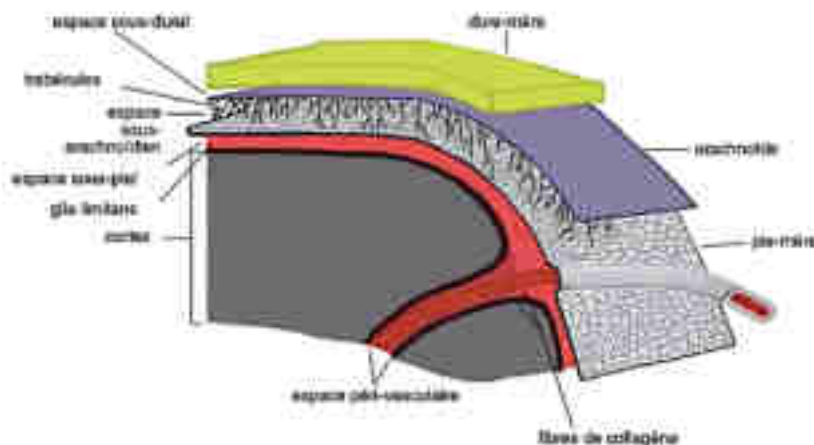
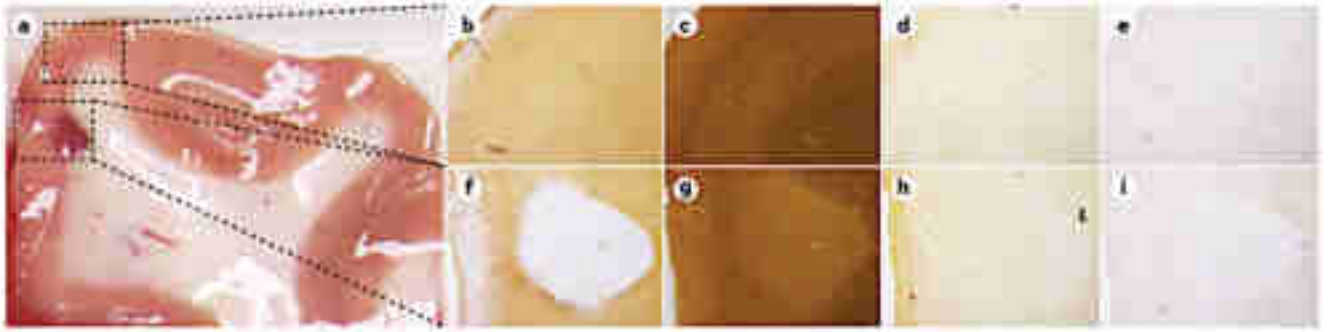


Figure 7 : Schéma des espaces méningés, sous-duraux, sous-arachnoïdiens et périvasculaires (31)

Les lésions de la substance blanche et grise diffèrent. En comparaison avec les lésions dans la substance blanche, celles du cortex présentent généralement une **moindre rupture de la barrière hémato-encéphalique**, un œdème réduit, une **inflammation plus modérée** (marquée par une infiltration moindre de microglie et de macrophages actifs) et une réparation plus efficace de la myéline après démyélinisation. Ceci suggère l'existence de **mécanismes distincts** qui influencent la formation des lésions dans la substance blanche et grise (**Figure 8**) (1).

La différence de démyélinisation entre la substance blanche et la substance grise pourrait être due à la présence de **facteurs solubles pro-démyélinisants** dans le liquide céphalo-rachidien (**LCR**). En effet, les lésions corticales sont souvent liées topographiquement aux infiltrats inflammatoires des méninges. Ces médiateurs pro-inflammatoires libérés par les méninges ou présents dans le LCR favorisent donc la formation de ces lésions (1).



a : tissu du gyrus frontal	b et f : marquage des protéines protéolipidiques	c et g : coloration de Bielschowsky	d et h : coloration de NeuN	e et i : coloration par la molécule adaptatrice de liaison au calcium ionisé (= marqueur de la microglie)
<u>Carré supérieur</u> : matière grise et blanche d'apparence normale	b : absence de lésion	c : absence de lésion	d : absence de lésion	e : absence de lésion
<u>Carré inférieur</u> : lésion apparente de la matière grise et blanche (lésion mixte)	f : lésion mixte	g : lésion axonale et rétrécissement	h : perte neuronale	i : densité plus élevée de la microglie au bord de la lésion, sur les bord de la matière blanche majoritairement

Figure 8 : Résultats histopathologiques post-mortem d'un patient de 70 an atteint de SEP-SP depuis 33 ans (1)

d. Remyélinisation et dégénérescence

La remyélinisation est variable selon l'âge des patients, la durée de la maladie, l'emplacement de la lésion, la présence de cellules progénitrices d'oligodendrocytes et l'intégrité axonale.

En effet, les **remyélinisations** sont plus fréquentes chez les **patients jeunes**, dans les **phases précoces de la SEP** par rapport aux patients atteints de SEP-SP et SEP-PP (1). Quant à l'emplacement, la remyélinisation est plus fréquente et plus étendue dans le **cortex** que dans les lésions de la substance blanche même si elle reste restreinte à la bordure de la lésion (20).

La remyélinisation est possible grâce aux **oligodendrocytes**. À la suite d'une lésion de la myéline, des cellules progénitrices des oligodendrocytes migrent vers les lésions et se différencient en oligodendrocytes prémyélinisants. Ce processus s'étend par la suite aux axones démyélinisés (20).

La remyélinisation n'est pas le seul moyen permettant la poursuite de la conduction neuronale. Si les axones ont un diamètre fin et que l'entre-nœud précédant le segment endommagé est court, l'**axone sera capable de conduire l'influx nerveux**. Ceci est souvent retrouvé dans les nerfs optiques et les voies pyramidales (20).

Ce phénomène est permis par l'apparition de canaux sodiques le long de l'axolemm. Une **conduction continue** ou **microsaltatoire** peut donc être mise en place. Cependant, la **conduction** présente plusieurs **défauts**, elle devient plus lente et les périodes réfractaires sont plus nombreuses. Ces effets sont visibles au niveau des symptômes cliniques comme la faiblesse musculaire ou l'altération des sensations (20).

4. Mécanismes immunologiques impliqués dans la physiopathologie

a. Généralités

Plusieurs critères doivent être respectés afin de caractériser une maladie de pathologie auto-immune. Parmi les plus importants, un **auto-antigène** doit être présent chez tous les patients avec une réponse immunitaire prouvée dirigée contre lui. Il faut également avoir identifié des **auto-anticorps** dans une lésion ou dans le sérum des patients, avec une corrélation directe avec l'activité de la maladie ou l'amélioration clinique observée après un traitement immunosuppresseur (26).

La **tableau 4** compare la présence de ces critères d'auto-immunité pour la neuromyéélite optique (NMO), une pathologie auto-immune faisant partie des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC, et la SEP. Cette comparaison permet de mettre en évidence que la **SEP ne répond pas complètement à la définition d'une maladie auto-immune**.

En effet, alors que la NMO satisfait 6 des 8 critères de maladies auto-immunes (cases vertes sur le **Tableau 4**), la SEP n'en remplit que 2. Même si des données existent pour plusieurs autres critères, elles font l'objet de controverses. Par exemple, beaucoup d'études ont tenté de mesurer le niveau des cellules T précurseurs avant et pendant les poussées cliniques. Toutefois, aucune d'entre elles n'a démontré de différence significative par rapport à la prévalence chez des sujets sains, ni n'a été confirmée par l'observation d'autres groupes de patients. Il est donc évident que les **informations disponibles** ne sont **pas suffisantes** pour conclure avec certitude que la SEP est une maladie auto-immune (32).

L'**encéphalomyélite auto-immune expérimentale** (EAE) est un modèle animal de recherche principalement utilisé pour **étudier la SEP**. Elle est induite chez des animaux, comme les souris ou les rats, par immunisation avec des antigènes (Ag) du SNC. Par la suite, les animaux développent des symptômes neurologiques similaires à ceux de la SEP en raison de l'inflammation et de la démyélinisation dans leur système nerveux.

Critères d'auto-immunité	NMO	SEP
Réponse immunitaire dirigée contre un auto-Ag précis chez tous les patients	Oui : aquaporine 4	Multiples Ag décrits mais non présents chez tous les patients
Reproductibilité des lésions dans le modèle murin EAE après administration d'auto-Ac ou de cellules T	Exacerbation du modèle d'EAE après transfert d'Ac contre la NMO	
Animal : induction de la lésion par immunisation antigénique		Modèle EAE : induit par la MOG, la protéine protéolipidique, la MBP et les cellules T CD4+
Isolation d'auto-Ac ou de cellules T à partir de la lésion ou du sérum	Ac anti-aquaporine 4	
Titration des auto-Ac ou des niveaux de lymphocytes T associés à l'activité de la maladie	Titration d'Ac plus élevés pendant la rechute que pendant la rémission	
Troubles auto-immuns ou auto-Ag associés à la pathologie	Syndrome de Sjögren, lupus érythémateux systémique	Aucune association dans les études de cohorte
L'absorption immunitaire avec un auto-Ag purifié abroge l'auto-Ac pathogène ou la cellule T		
La réduction des auto-Ac ou des lymphocytes T est associée à une amélioration clinique	Échange plasmatique	Échange plasmatique

Tableau 4 : Critères pour qu'une pathologie soit considérée comme auto-immune : comparaison de la SEP avec la neuromyéélite optique (26)

Les **poussées** retrouvées dans la SEP sont dues aux lymphocytes T (**LT**) mais également aux lymphocytes B (**LB**), aux cellules myéloïdes situées dans la périphérie et aux cellules résidentes du SNC comme la microglie et les LB (33).

Ces cellules immunitaires, qu'elles soient périphériques ou résidentes du SNC, sont impliquées dans la physiopathologie de la SEP. Elles sécrètent des **médiateurs inflammatoires** qui recrutent des

cellules inflammatoires dans le SNC. Ce sont ces cellules inflammatoires qui entraîne la **démyélinisation neuronale** et l'**inflammation** du parenchyme du SNC. Parmi ces médiateurs inflammatoires, certains produisent des médiateurs inflammatoires neurotoxiques à l'origine des dommages neuro-axonaux et de la neurodégénérescence retrouvée dans le SEP (1).

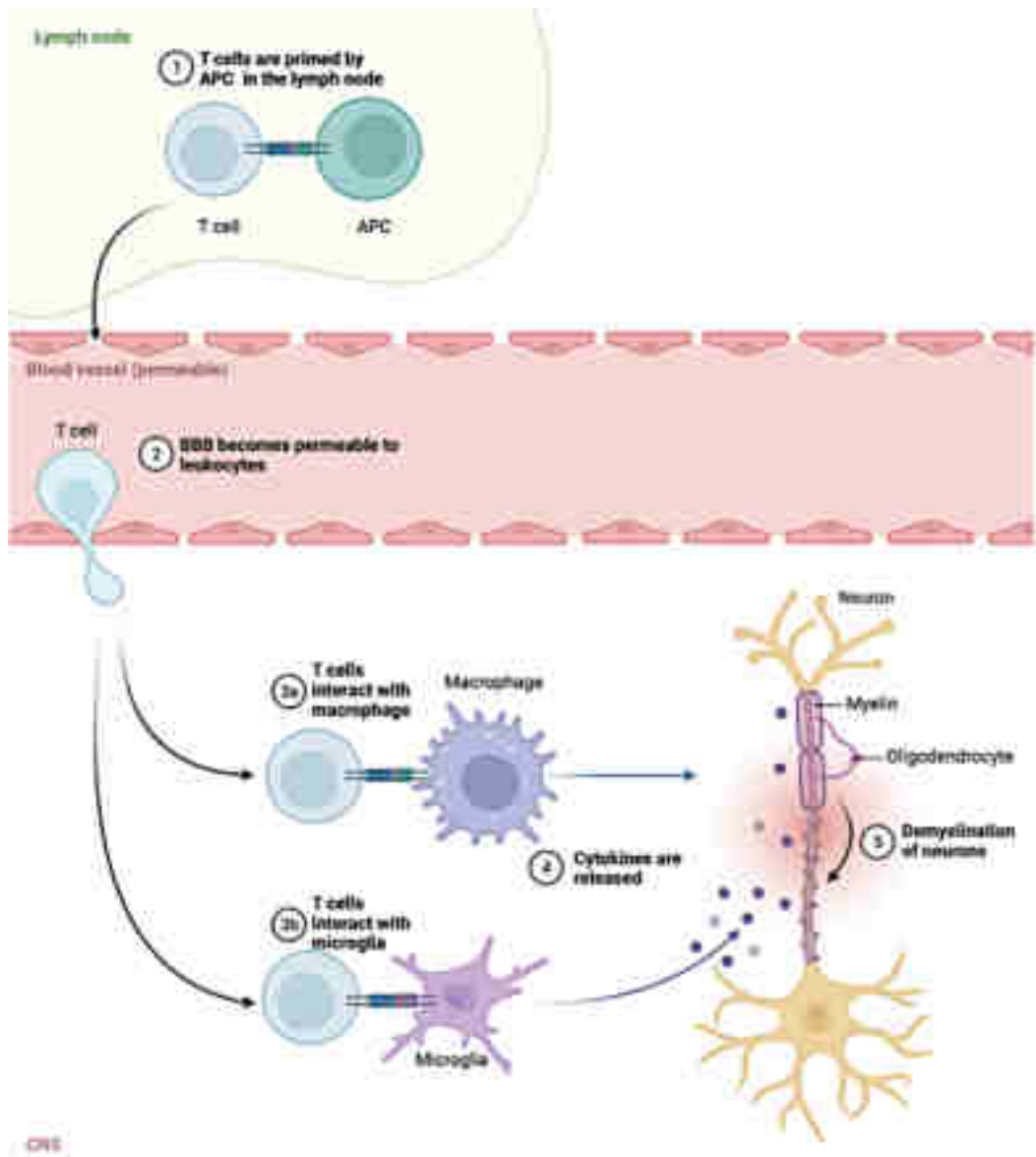
b. Implication des LT

Historiquement, la sclérose en plaques a été identifiée comme une **pathologie médiée par les cellules T** et principalement les cellules T CD4+. En effet, c'est en 1933 que les travaux de Rivers et al. ont mis en évidence pour la première fois l'implication des LT. Des **antigènes de myéline** provenant d'extraits de cerveau de singes, avait été ajouté à un extrait cérébral normal de lapin puis injectée à des macaques rhésus. Cela a permis l'observation d'**infiltrations de cellules immunitaires** ainsi que des **lésions démyélinisantes** (14).

Les recherches se sont poursuivies jusqu'aux études sur l'EAE dans les années 1960. Paterson démontra que la maladie pouvait être transférée d'un rat immunisé à un rat naïf par l'infection de cellules ganglionnaires. Puis Anarson montra l'absence de développement de l'EAE lors de l'ablation du thymus chez des rats nouveau-né (14).

Ces découvertes ont permis de mettre en évidence le **rôle du locus du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)-II** (molécules activant les LT CD4+) dans le **risque génétique** de la SEP. Des **LT CD8+** et **LT CD4+** ont été observés, majoritairement au bord des lésions aiguës pour les LT CD8+, et au cœur des lésions chroniques pour les LT CD4+ (25).

Le modèle établi aujourd'hui propose que l'**inflammation** présente au sein du **SNC** engendre un recrutement de **cellules T auto-réactives** qui cibleront des auto-antigènes dans le tissu cérébral. Avant de traverser la BHE, les cellules T auto-réactives sont **activées par des auto-antigènes** présentés par une CPAg dans un ganglion lymphatique, puis pénètrent dans le **cerveau**. Une fois dans le tissu cérébral, l'**inflammation locale** se met en place via l'activation de la microglie et des macrophages qui libèrent des **cytokines pro-inflammatoires** (25), provoquant une **démyélinisation** périvasculaire, une **activation des cellules gliales** et des **lésions neuro-axonales** (**Figure 9**) (1).



T cell : LT ; APC : Ag presenting cells (CPAg) ; BBB : *Blood Brain Barrier* (BHE)

Figure 9 : Cellules T auto-réactives dans la pathogenèse de la SEP (25)

L'environnement inflammatoire est maintenu par des cellules immunitaires, les **LT CD4+** et **CD8+**. Ces cellules produisent de l'**IL-17** et de l'interféron (**IFN- γ**) qui activent les cellules gliales locales (les cellules de soutien du SNC) et les CPAg, **augmentant** ainsi l'expression des molécules du **CMH** de type **I** et **II** sur ces dernières. Ce phénomène permet aux **cellules T effectrices**, qui réagissent à la myéline, d'être à nouveau **stimulées** (14).

Les **cellules Th17** peuvent sécréter l'**IL-17** et libérer la **granzyme B**, une enzyme capable de détruire les neurones via les récepteurs du glutamate (GluR3). L'**IL-17** favorise la production par les cellules gliales de cytokines pro-inflammatoires telles que l'**IL-6**, le facteur de stimulation des colonies

de granulocytes et de macrophages (**GM-CSF**) et le facteur de nécrose tumorale α (**TNF- α**). L'IFN- γ peut, quant à lui, causer la destruction des oligodendrocytes (**Figure 10**) (14).

De plus, les cellules T CD8⁺ libèrent des substances appelées **perforine** et **granzyme** au niveau des axones démyélinisés, qui sont stockées dans des granules cytoplasmiques, provoquant la **destruction** des **oligodendrocytes** et des **neurones**. (14)

Ensemble, ces cellules provoquent donc la mort des oligodendrocytes producteurs de myéline, endommagent directement la gaine de myéline des fibres nerveuses et ont un impact sur l'intégrité du tissu cérébral en formant des lésions dans le SNC (25).

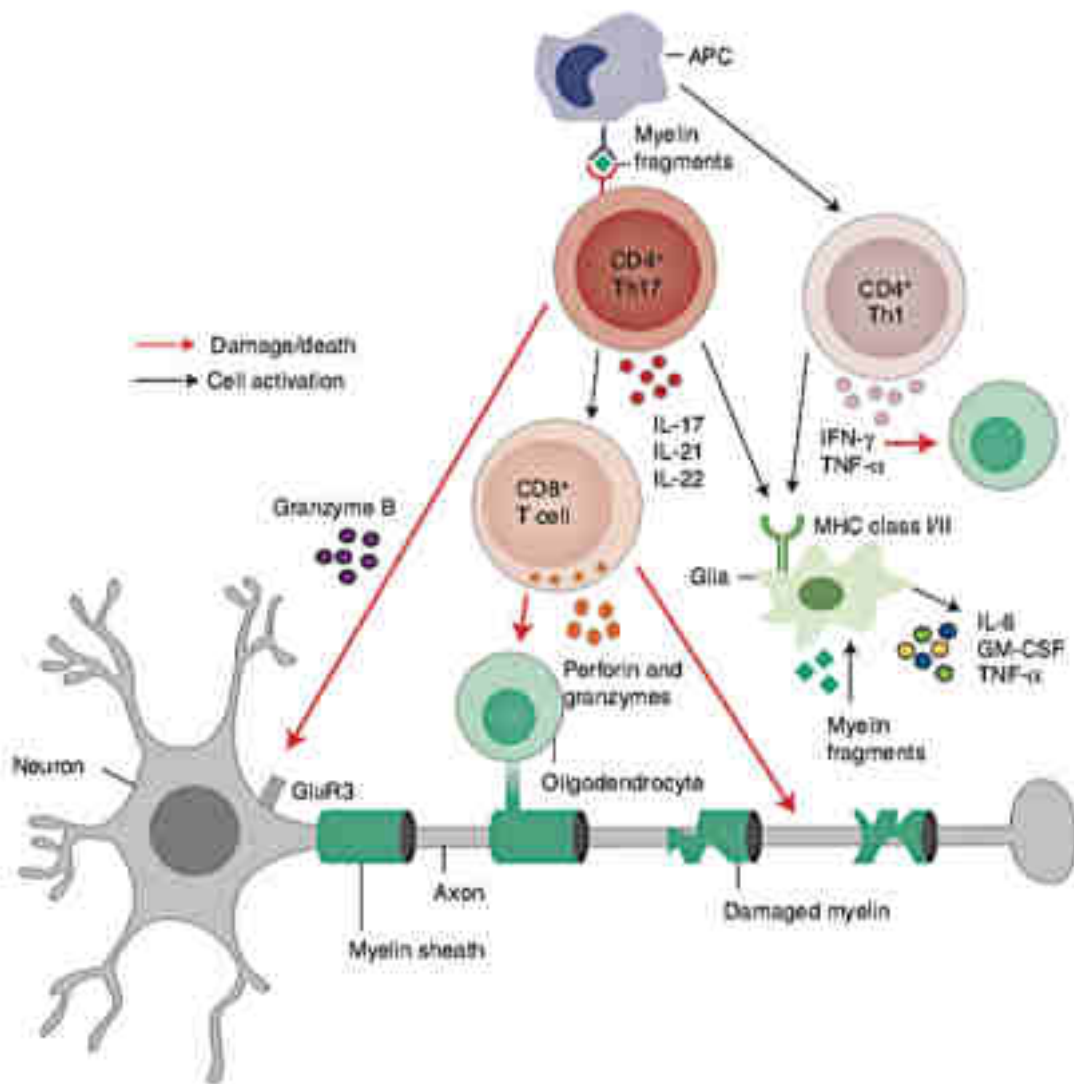


Figure 10 : Réactions des cellules T effectrices dans le SNC (14)

L'**activation aberrante** des cellules **T effectrices pro-inflammatoires** nécessite donc la **présentation d'un Ag par les CPAg** telles que les cellules B, les macrophages, les cellules dendritiques ou la microglie. Aucun consensus n'a encore été émis mais les antigènes potentiellement concernés sont les antigènes liés à la myéline, ou les antigènes présents à la surface des cellules neuronales et gliales (1).

Les cellules myéloïdes circulantes retrouvées chez les patients atteints de SEP ont un profil pro-inflammatoire supérieur à la norme. Le **micro-ARN miR-155** et les **cytokines pro-inflammatoires** TNF- α , IL-12, IL-23 et IL-1 β sont retrouvées en **excès** et participent à la différenciation des cellules Th1 et **Th17**. De fait, les cellules Th1 et Th17 ont un rôle dans les poussées retrouvées dans la SEP (1).

Les poussées sont donc médiées par des cellules T effectrices pro-inflammatoires spécifiques du SNC. Ces cellules sont alors soit **activées de manière aberrante** soit **insuffisamment régulées** par les cellules Treg. Deux hypothèses permettent d'expliquer la régulation aberrante des cellules Treg : une insuffisance de la fonction des cellules Treg ou la résistance des cellules T effectrices du SNC à ces cellules Treg (**Figure 11**) (1).

Dans les **conditions physiologiques**, le contrôle de l'**homéostasie immunitaire** par les cellules Treg se concentre sur la prévention de la différenciation, de la prolifération et de la survie des **LT CD8+**, **LTh17** et **LB autoréactifs ciblant la myéline**. Ce contrôle repose sur l'exposition directe des LTreg et de la libération d'IL-10 et de TGF- β . En cas de SEP, une **diminution** de l'activité et du nombre de **LTreg** réduit les capacités de régulation de ces cellules, favorisant ainsi la survie, la prolifération et la **différenciation des cellules CD8+, Th17 et B** qui ciblent la myéline (25).

Certaines anomalies des cellules Treg, qui sont en corrélation avec la SEP, sont liées à une protéine appelée **FOXP3**. Les cellules **Treg** présentent une **expression réduite** de cette protéine. De plus, une sous population spécifique de cellules Treg, nommée **Treg CD25^{hi} CD127^{low}**, qui expriment également FOXP3, ont une capacité **régulatrice déficiente** (1).

On observe chez les patients atteints de SEP une **diminution** dans le sang de plusieurs populations de **Treg**, telles que les Treg exprimant les marqueurs CD46, CD39 et l'IFN γ , et les Treg folliculaires. Ceci pourrait favoriser une **fonction aberrante des cellules T effectrices** (1).

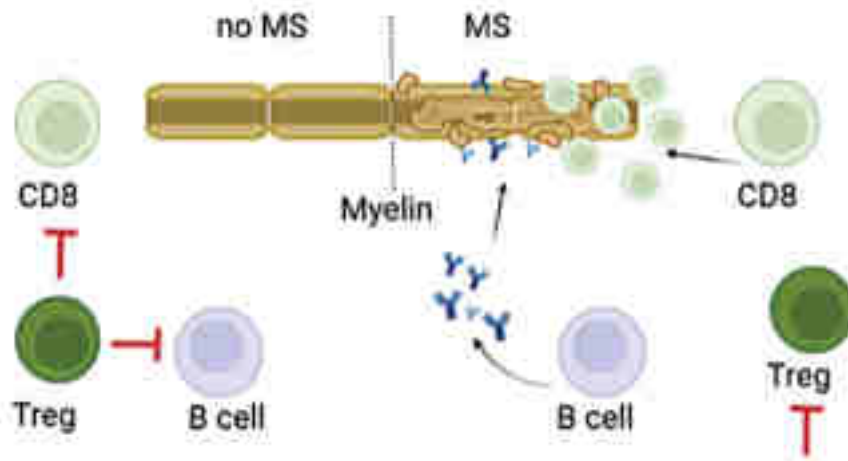


Figure 11 : Rôle des cellules Treg dans la pathogenèse de la SEP (25)

Outre un défaut de fonctionnement des cellules Treg, certaines cellules effectrices développent une **résistance à l'action des cellules Treg**. Ces cellules T effectrices peuvent contourner le contrôle des cellules Treg par différents moyens (14).

Premièrement, une **augmentation** de l'expression du **HLA-E**, une protéine présente à la surface des cellules T effectrices CD4+, interagit avec la molécule inhibitrice CD94/NKG2A présente sur les cellules T CD8+ régulatrices ou les cellules tueuses naturelles (NK) régulatrices, ce qui permet de **résister à la suppression** (Figure 12) (14).

De plus, une **régulation à la baisse** de **DC155** à la surface des cellules NK, entraînant une diminution de DNAM-1, permet également aux cellules T effectrices d'**échapper au contrôle** exercé par les cellules NK (Figure 12) (14).

Enfin, une augmentation de la signalisation de l'**IL-6** (qui, pour rappel, favorise l'inflammation), ainsi que l'activation de **STAT3** (un facteur de transcription important dans de nombreuses voies de signalisation cellulaire) et la sécrétion de **granzyme B inhibent** la capacité des cellules T régulatrices CD4+ FoxP3 à **contrôler les LT effecteurs** (Figure 12) (14).

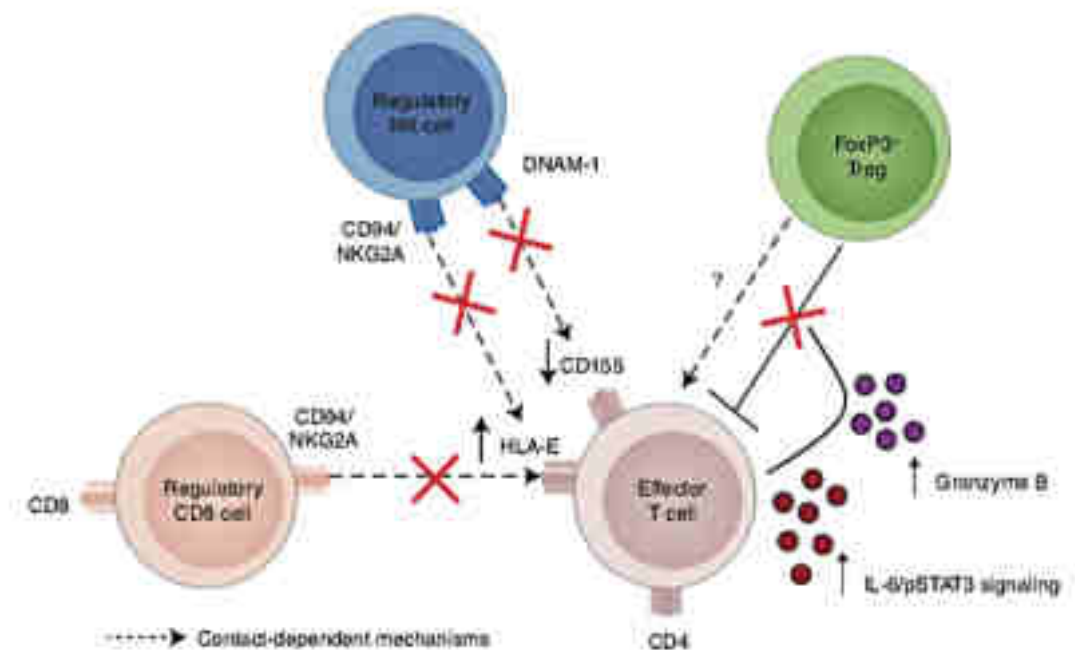


Figure 12 : Mécanisme de résistance à la régulation des cellules T effectrices dans la SEP (14)

c. Implication des cellules B

En isofocalisation, une technique utilisée en biochimie pour séparer des protéines en fonction de leur point isoélectrique, des **bandes oligoclonales**, preuves de la présence de la synthèse intrathécale d'**immunoglobines G**, ont été retrouvées dans le **LCR** des patients atteints de SEP. Ces observations étaient histologiquement similaires au tissu lymphatique secondaire développée sur des sites d'inflammation chroniques, preuve de l'**inflammation chronique** présente chez les patients atteints de SEP (25). Ces découvertes ont servi de base à la mise en place des **thérapies anti-cellule B** utilisées dans le traitement de la SEP. Les effets positifs de ces thérapies ont donc mis en évidence le rôle des cellules B dans le **développement des poussées** (1).

Quant aux rôles exacts des cellules B, ils seraient dû aux **effets pro-inflammatoires** de ces cellules. En effet, on retrouve chez les patients atteints de SEP un taux et une **production anormale** de **cytokines pro-inflammatoires** comme l'IL-6, le GM-CSF, le TNF- α et les lymphotoxines α tandis que les cytokines régulatrices telles que l'IL-10 (voir ci-dessous) sont déficientes (1).

Un sous ensemble de cellules B ayant un profil de réponse anormal a été retrouvé en majorité chez les patients. Il s'agit de **cellules B mémoires CD27+** ayant un effet **pro-inflammatoire** via l'expression de GM-CSF, qui produisent du TNF- α et de l'IL-6 mais pas d'IL-10. C'est donc par le biais

du **TNF- α** et de l'**IL-6** que des réponses pro-inflammatoires sont produites par les cellules contribuant ainsi aux cascades immunitaires cellulaires impliquées dans les rechutes (1).

Tout comme pour les cellules T, les cellules B régulatrices (Breg) ont également été étudiées. Ces **cellules Breg** peuvent favoriser la **tolérance immunitaire** et **supprimer l'inflammation** en produisant deux types de cytokines, l'**IL-10** et l'**IL-35** (25).

L'**IL-10** est une cytokine aux **effets anti-inflammatoires**. Elle peut inhiber le développement des cellules Th1, qui favorisent l'inflammation, et encourager la polarisation vers les cellules Th2, qui sont plutôt anti-inflammatoires. Comme l'**IL-10**, l'**IL-35** possède également une forte activité **anti-inflammatoire**. Elle inhibe la différenciation des cellules Th1 et Th17, qui sont pathogènes, et favorise le **développement** des cellules **Breg** et **Treg** (25).

En plus de l'**IL-10** et de l'**IL-35**, les cellules Breg sécrètent le **TGF- β** , une cytokine **anti-inflammatoire**, qui inhibe la prolifération des cellules Th1 tout en encourageant la **différenciation** des cellules **Treg** (25).

Le rôle des cellules Breg a été identifié suite à une étude qui a démontré une réduction du nombre de cellules Breg naïves/mémoires pendant les rechutes de la maladie. De plus, une étude menée par Kim et al. a mis en évidence une diminution du nombre de cellules Breg immatures et hautement régulatrices chez les patients atteints de SEP (25).

En plus de l'effet pro-inflammatoire néfaste des cellules B lors des poussées de SEP, un **déséquilibre** entre les **cellules pro-inflammatoires** et **anti-inflammatoires** pourrait être en jeu. Cette hypothèse est confirmée par les études sur les traitements autres que ceux ciblant la protéine de surface CD20 (récepteur exprimé spécifiquement par les LB). Ainsi, l'**atacept** (ou TACI-Ig) cible et neutralise des facteurs de croissance qui sont impliqués dans la survie et la maturation des LB. En **diminuant** le pool de **cellules B mémoires** l'atacept, crée ainsi un environnement encore plus **pro-inflammatoire** qui pourrait aggraver la maladie (1).

D. Clinique

1. Formes cliniques

a. SEP récurrente-rémittente (SEP-RR)

Pour la majorité des patients, la maladie débute par une **évolution cyclique**. Cette évolution est caractérisée par des exacerbations aiguës, appelées **crises**, suivies de périodes de **stabilité clinique** où le rétablissement du patient est dans la majorité des cas complet. L'*International Panel on the Diagnosis of multiple sclerosis* décrit une crise comme « des symptômes rapportés par le patient ou des signes objectivement observés, typiques d'un événement inflammatoire démyélinisant aigu dans le SNC, actuel ou ancien, d'une durée d'au moins 24 heures, en l'absence de fièvre ou d'infection » (34).

Le diagnostic de la SEP sera vu en détails dans la partie I.E. « Diagnostic ». Les observations cliniques se basent sur les **critères diagnostiques de Mc Donald** datant de 2017 (**Tableau 5**). Les symptômes et/ou les lésions doivent être disséminés dans le temps et dans l'espace (2).

La **dissémination dans l'espace** (DIS) correspond à la présence d'au moins **deux lésions** sur des **zones distinctes**. (2) Ces lésions peuvent être observées cliniquement, cependant bon nombre de patients ne présenteront qu'un seul événement appelé **syndrome clinique isolé**. Dans ces cas-là, le diagnostic peut être posé avec **une seule lésion clinique** complétée des données **IRM** du patient. À savoir, une **lésion T2** (un type spécifique de lésion visible à l'IRM) dans au moins deux des quatre zones du SNC généralement touchées par la sclérose en plaques (péri-ventriculaire, juxta-corticale, infratentorielle et médullaire) (34).

Quant à la **dissémination dans le temps** (DIT), au moins **deux épisodes neurologiques séparés** d'au moins un mois doivent être observés (2). Tout comme avec la dissémination dans l'espace, un seul épisode clinique peut être suffisant s'il est complété par l'IRM. Il faut observer au scanner des **lésions rehaussées et non rehaussées** par le **gadolinium**, ceci prouve le développement différencié dans le temps de deux lésions (34).

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
> 2 poussées cliniques et preuve clinique objective de > 2 lésions	Aucune
> 2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM
1 poussée clinique et preuve clinique objective de > 2 lésions	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique ou par IRM ou bandes oligoclonales spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou IRM DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique ou IRM ou bandes oligoclonales spécifiques du LCR

Tableau 5 : Critères diagnostiques de Mc Donald de 2017 (35)

Selon les **critères de McDonald**, pour le diagnostic, la maladie doit évoluer cliniquement pendant au moins un an et présenter au moins deux des éléments suivants :

- 1- Une preuve de **dissémination** dans l'**espace** dans le cerveau, c'est à dire au moins deux lésions T2 situées près des vaisseaux sanguins, à la limite entre le cortex et la substance blanche ou sous le tentorium (une structure du cerveau)
- 2- La présence d'au moins **deux lésions T2** dans la moelle épinière
- 3- L'observation sur l'isofocalisation du LCR de **bandes oligoclonales** et/ou d'un taux élevé d'**IgG** (34)

b. SEP secondairement progressive (SEP-SP)

Environ **50%** des patients évolueront par la suite de leur SEP-RR jusqu'à une SEP-SP dans les 20 ans suivant leur premier événement. Elle se caractérise généralement par un **déclin progressif** de la fonction neurologique, impliquant principalement des zones du SNC précédemment affectées. Le point de transition entre la SEP-RR et la SEP-SP peut être difficile à définir et n'est souvent identifiée que rétrospectivement (34).

Le délai entre la première manifestation clinique de la SEP et l'apparition d'une SEP-SP varie considérablement chez les patients non traités. Le **délai médian** entre le début de la rechute et la progression est d'environ **20 ans** avec une intervalle entre 1 à 51 ans suivant les patients (36).

La conversion de la SEP-RR en SEP-SP est un événement critique car elle implique une progression inexorable du handicap. D'autant plus que les traitements de la SEP-RR n'ont montré aucune efficacité sur la SEP-SP. À ce jour, il n'existe **pas de critères** cliniques, d'imagerie, d'immunologique ou de pathologique permettant de **déterminer** clairement le moment où la **SEP-RR** passe à une **SEP-SP**. Il est donc nécessaire de disposer d'outils permettant une identification précoce de la SEP-SP. Ces outils ainsi que la mise en place de traitements appropriés pourraient aboutir à de meilleurs résultats au long cours pour ces patients (36).

c. SEP primaire progressive (SEP-PP)

Certains patients souffrent d'une **détérioration progressive** de leur fonction neurologique dès le **début de la maladie**. Pour la majorité des personnes, cette forme de **SEP-PP** se manifeste cliniquement par une détérioration progressive de la moelle épinière (myélopathie) ou d'un syndrome cérébelleux progressif, qui affecte la coordination et l'équilibre (34).

2. Présentation clinique

La présentation clinique de la SEP est hétérogène étant donné qu'elle **dépend** de la **localisation** de la **lésion** de démyélinisation dans le SNC. Dans 85% des cas, la SEP débute par **une syndrome clinique isolé**. Il se caractérise par un épisode imprévisible de dysfonctionnement neurologique qui aura des conséquences différentes selon le site de démyélinisation (**Tableau 6**) (1).

Zone touchée par la démyélinisation	Conséquence clinique
Nerf optique	Névrite optique
Moelle épinière	Myélite
Tronc cérébral / Cervelet	Syndrome du tronc cérébrale et/ou du cervelet
Hémisphères cérébraux	Syndrome hémisphérique centrale

Tableau 6 : Présentation clinique de la SEP en fonction des zones démyélinisées (1)

a. Syndrome de la moelle épinière

Les manifestations cliniques les plus courantes de la SEP sont celles associées à des épisodes aigus de **myélite transverse partielle**, généralement des symptômes sensoriels compatibles avec une

atteinte de la **moelle épinière dorsolatérale** (34). Ces symptômes sensoriels sont présents chez 43% des patients atteints de SEP (1).

Les symptômes sensoriels comprennent des **paresthésies** (souvent décrites comme des engourdissements, des picotements, une sensation d'oppression, de froideur et/ou un gonflement des extrémités ou du tronc), le **signe de Lermi** (un symptôme transitoire décrit comme des décharges irradiant le long de la colonne vertébrale ou des extrémités lors de la flexion du cou) et une **diminution** de la **perception** de la douleur et du toucher fin (1).

Selon l'étendue de la lésion, les symptômes peuvent être **unilatéraux** ou **bilatéraux**, localisés au niveau ou en dessous de la lésion. Dans la SEP, ces lésions sont le plus souvent localisées dans la **moelle épinière cervicale** (34).

La myélite aiguë causée par la SEP progresse en quelques jours et la guérison spontanée commence en quelques semaines (34). Cependant ces symptômes peuvent s'aggraver temporairement avec l'augmentation de la température corporelle. Il s'agit du **phénomène d'Uhthoff** (1). En effet, de manière générale, les **manifestations cliniques** de la SEP s'**aggravent** à l'**échauffement** et s'améliorent au refroidissement. Ceci s'explique par le fait que lors d'une diminution de température les axones démyélinisés restaurent leur conduction et que la production d'oxyde nitrique diminue (20).

Dans certains cas, le **système moteur** ainsi que la **fonction vésicale** et **intestinale** peuvent être **altérés** (34). Presque tous les patients présenteront des troubles moteurs et pour 30 à 40% d'entre eux, les manifestations motrices seront les premiers symptômes. Elles se caractériseront par des signes pyramidaux comme le **signe de Babinski**, des réflexes plus prononcés ou un clonus, une parésie et une spasticité (1).

Le degré de **dysfonctionnement sphinctérien** et **sexuel** est généralement corrélé au degré de dyskinésie des membres inférieurs. Il deviendra permanent pour 34 à 99% des patients à un stade avancé de la maladie. Le symptôme le plus fréquent est l'urgence urinaire mais une hésitation, une fréquence et une incontinence urinaire par impériosité peuvent également survenir. La constipation est plus fréquente que l'incontinence fécale. Quant aux hommes atteints de SEP, ils souffrent souvent d'une dysfonction érectile et d'impuissance (1).

b. Névrite optique

La névrite optique est le premier épisode neurologique pour 25% des patients et 70% des patients atteints de SEP présenteront une névrite optique au cours de la maladie (1). Elle se manifeste typiquement par une **baisse aiguë totale ou partielle de l'acuité visuelle unilatéralement** avec un **scotome central** (vision altérée au centre du champ visuel), une **dyschromatopsie** (trouble de la perception des couleurs) et une **douleur dans l'orbite** aggravée par le mouvement des yeux (1).

Elle atteint son maximum en quelques jours et commence à se rétablir en quelques semaines (34).

c. Syndrome du tronc cérébral ou cérébelleux

Environ 70% des patients atteints de SEP présenteront un syndrome cérébelleux ou du tronc cérébral progressif. L'apparition de ces symptômes dure plusieurs heures voire plusieurs jours (34).

Ils se caractérisent par des troubles du mouvement oculaire tels que le **nystagmus** (mouvement involontaire, rythmique et oscillatoire des yeux), l'**oscillopsie** (sensation de mouvement de l'environnement visuel) et la **diplopie** (vision double) mais également l'**ataxie** (perturbation de la coordination des mouvements volontaires), un **déséquilibre** à la marche, une **dysmétrie** (incapacité de contrôler l'amplitude d'un mouvement), une **décomposition des mouvements** complexes, des **troubles de l'élocution** et une **dysphagie** (1).

d. Déficience cognitive

Les troubles cognitifs se déclarent tôt et sont courant dans tous les phénotypes de SEP bien qu'ils soient souvent plus importants dans la SEP-SP et SEP-PP que dans la SEP-RR (34). Globalement, 40 à 70% des patients présentent des troubles cognitifs (1).

Les symptômes cognitifs courants comprennent **une altération de la vitesse de traitement de l'information**, de la **mémoire épisodique**, de l'**attention**, de l'efficacité du traitement de l'information et des fonctions exécutives (1).

La **fatigue** représente un symptôme majeur, présent chez 95% des patients. Contrairement aux autres signes qui pour la plupart se résorbent à la fin d'une poussée, la fatigue peut être **chronique** et ainsi présente pendant des années. Cette fatigue serait d'origine centrale et due à un **dysfonctionnement des circuits cortico-sous-cortical** engendrant des dommages structurels dans les régions fronto-pariétales et dans les ganglions de la base. D'autres facteurs présents chez 54% des patients pourraient

favoriser cette fatigue chronique. Il s'agit des **troubles du sommeil** comme l'insomnie, l'apnée obstructive du sommeil et le **syndrome des jambes sans repos** (1).

3. Score EDSS

Afin d'assurer le meilleur suivi aux patients atteints de SEP il est important d'avoir recours à une **évaluation** objective de l'état des **incapacités physiques et cognitives des patients**. Une première échelle d'évaluation de l'incapacité physique, l'échelle d'état d'incapacité (DSS), a été mise place en 1983 puis révisée en échelle élargie de l'état d'incapacité (EDSS). Depuis l'**EDSS** fait consensus pour l'évaluation de l'évolution de la SEP (**Tableau 7**) (37).

Il est basé sur l'**entretien** mené par le clinicien ainsi que l'**examen neurologique**, et comprend 20 échelons. Le score « 0 » correspondant à un examen neurologique normal et le score « 10 » à un décès dû à la SEP. Le **score augmente** en fonction de l'**état de détérioration** de la SEP. Après le score de « 1 », il augmente par incréments de 0,5 afin d'exprimer la détérioration clinique (37).

Les **systèmes fonctionnels** permettent d'exprimer l'état neurologique d'un patient par un chiffre en codant l'examen neurologique de la maladie. Ces systèmes fonctionnels sont répartis en 8 sections : les fonctions pyramidales, cérébelleuses, du tronc cérébral, sensorielles, vésico-intestinales, visuelles, cérébrales et autres. Le score EDSS se base sur des systèmes fonctionnels pour établir sa classification (37).

1,0	Pas de handicap, signes minimales dans un groupe fonctionnel
1,5	Pas de handicap, signes minimales dans plusieurs groupes fonctionnels
2	Handicap minime dans un groupe fonctionnel
2,5	Handicap léger dans un groupe fonctionnel ou handicap minime dans deux groupes fonctionnels
3	Handicap modéré dans un groupe fonctionnel, ou handicap léger dans trois ou quatre groupes fonctionnels. Pas d'altération de la marche
3,5	Handicap modéré dans un groupe fonctionnel et plus que minimal dans plusieurs autres. Aucun trouble de la marche.
4	Handicap important mais autonome et capable de se déplacer environ 12h par jour. Capable de marcher sans aide ni repos sur une distance de 500 mètres.
4,5	Handicap important mais debout une grande partie de la journée, capable de travailler une journée entière, peut par ailleurs être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une assistance minimale. Capable de marcher sans aide ni repos sur une distance de 300 mètres.
5	Handicap suffisamment grave pour entraver les activités quotidiennes et la capacité à travailler une journée entière sans dispositions particulières. Capacité à marcher sans aide ni repos sur une distance de 200 mètres.

5,5	Handicap suffisamment grave pour empêcher la réalisation de toutes les activités quotidiennes. Capacité à marcher sans aide ni repos sur une distance 100 mètres.
6	À besoin d'une aide à la marche (cane, béquille, ect.) pour marcher environ 100 mètres avec ou sans repos
6,5	Nécessite deux aides à la marche (paires de cannes, béquilles, ect.) pour marcher environs 20 mètres sans se repos.
7	Incapable de marcher au-delà d'environ 5 mètres, même avec une aide. Essentiellement confiné au fauteuil roulant ; bien qu'il se déplace lui-même dans un fauteuil roulant standard et se transfère seul. Se déplace en fauteuil roulant environs 12h par jour.
7,5	Incapable de faire plus que quelques pas. Ne peut se déplacer qu'en fauteuil roulant et peut avoir besoin d'aide pour le transfert. Peut se déplacer en fauteuil roulant mais ne peut pas rester dans un fauteuil roulant standard pendant une journée entière et peut avoir besoin d'un fauteuil roulant motorisé.
8	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil ou poussé dans un fauteuil roulant. Peut être hors du lit par lui-même une grande partie de la journée. Conserve de nombreuses fonctions d'auto-soins. À généralement l'usage effectif de ses bras.
8,5	Essentiellement confiné au lit une grande partie de la journée. À un certain usage effectif de ses bras et conserve certaines fonctions d'auto-soins.
9	Confiné au lit. Peut encore communiquer et manger.
9,5	Confiné au lit et totalement dépendant. Incapable de communiquer efficacement, de manger ou d'avalier.
10	Décès dû à la sclérose en plaques.

Tableau 7 : L'échelle élargie d'état d'invalidité (EDSS) (37)

E. Diagnostic

1. Critères de diagnostic

Le diagnostic de la sclérose en plaques repose majoritairement sur les **critères cliniques**, il n'y a pas de test diagnostique unique. Il requiert des preuves objectives de **lésions disséminées** dans le **temps** et dans l'**espace**, ainsi que l'absence de meilleure explication clinique. Cependant, l'**IRM** étant une méthode d'imagerie sensible et spécifique, elle reste utilisée pour compléter ou remplacer dans certains cas les critères cliniques et prouver une dissémination dans le temps ou l'espace (38).

Comme vu précédemment, les critères initiaux ont été révisés pour aboutir aux critères diagnostiques de Mc Donald de 2017 afin qu'ils soient plus clairs et plus faciles d'utilisation dans le diagnostic clinique. Selon ces critères, le **diagnostic définitif** de la SEP est posé avec la preuve d'au moins **deux poussées cliniques** objectivés par **au moins deux lésions**. Le diagnostic peut également

être fait sur la base de preuves cliniques d'une seule lésion mais avec des preuves d'une poussée antérieure (38).

La dernière révision des critères diagnostiques de la SEP inclut donc le nombre de lésions symptomatiques définies par **DIS** et **DIT**, ce qui permet de simplifier l'application des critères IRM sans perdre leur précision. Les **lésions corticales** ont également été incluses car ces lésions sont propres à la SEP, même si leur détection doit encore être améliorée. En effet, 18% des lésions corticales confirmées par des études anatomopathologiques peuvent être détectées par IRM (1).

2. Diagnostic complémentaire

a. Imagerie

L'Imagerie à Résonance Magnétique (IRM) est officiellement incluse dans l'algorithme de diagnostic de la SEP depuis 2001. L'IRM est un outil majeur du diagnostic étant donné qu'une IRM anormale est retrouvée chez la quasi-totalité des patients atteints de SEP.

Les **lésions** de SEP présentent des caractéristiques typiques de signal et de localisation sur l'IRM qui facilitent le diagnostic. Les lésions apparaissent généralement sous forme de **zones ovales multifocales** avec un **signal accru sur les images pondérées en T2**, généralement dans les régions péri-ventriculaires, para-corticales et sous-tentorielles du cerveau et de la moelle épinière (**Figure 13**). Des lésions de la moelle épinière sont retrouvées chez 80 à 90% des patients atteints de SEP avérée ou ayant un syndrome cliniquement isolé (39). L'administration d'un agent de contraste à base de gadolinium et l'acquisition d'**images pondérées en T1 post-contraste** permettent de distinguer les **lésions actives** des **lésions inactives**. L'augmentation du signal sous les lésions actives est due à une perméabilité accrue de la BHE et correspond à la zone d'inflammation en cours (1).

Les lésions qui apparaissent systématiquement hypo-intenses sur les **images pondérées en T1 post-contraste** (appelées « trous noirs ») sont associées à des **lésions tissulaires plus graves** que les lésions qui n'apparaissent pas sombres sur ces images. Ce faible signal suggère une démyélinisation et une perte axonale (1).

Le **réseau MAGNIMS** (Magnetic Resonance Imaging in MS) a proposé un **protocole d'IRM** standardisé pour faciliter le diagnostic de la SEP. En plus des images cérébrales en orientation axiale, MAGNIMS recommande d'acquérir des séquences sagittales T2 de récupération de l'inversion atténuée

par les fluides pour détecter les lésions paracorticales et calleuses et pour aider à différencier la SEP des autres maladies (39).

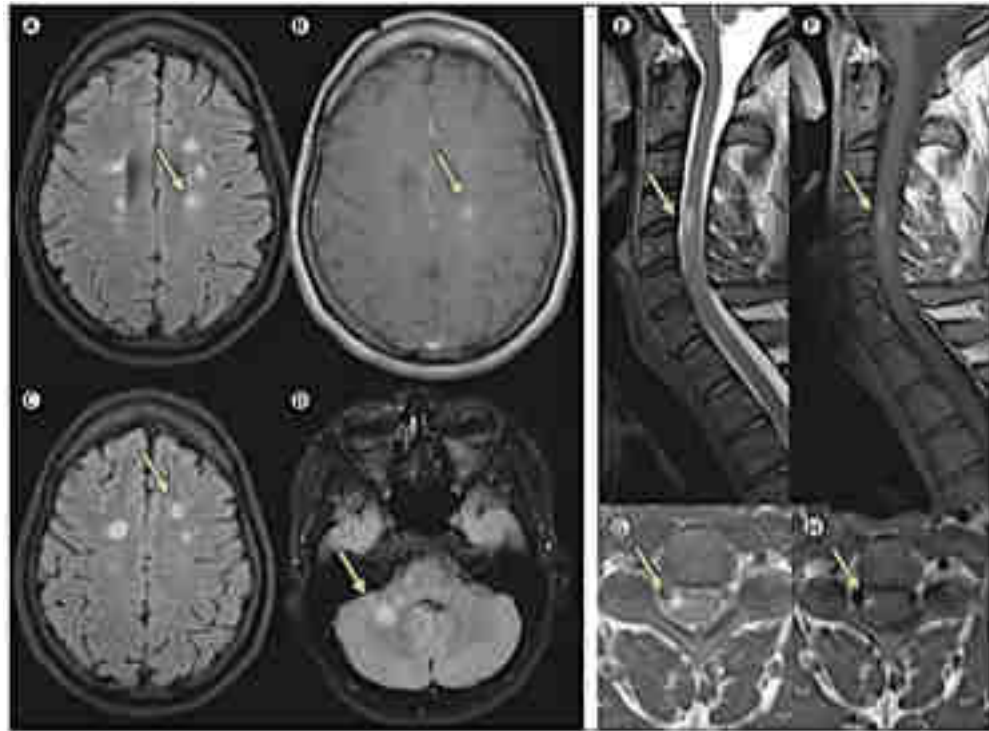


Figure 13 : Lésions typiques de la sclérose en plaque dans le cerveau et la moelle épinière (39)

Les flèches mettent en évidence les lésions.

Les images A, B, C et D proviennent d'un IRM cérébrale axiale. A : Lésions périventriculaires ; B : prise de contraste d'une lésion ; C : lésions juxtacorticales ; D : lésions infratentorielles.

Les images E et F, des scans sagittaux et G et H, des scans axiaux, montrent une lésion de la moelle épinière cervicale avec un réhaussement de contraste en F et H.

L'utilisation croissante de l'IRM a grandement **amélioré l'identification des patients asymptomatiques**. En effet, certains présentent des anomalies cérébrales visibles sur l'IRM, notamment ceux ayant un syndrome cliniquement isolé (1).

b. Analyse du liquide céphalo-rachidien

L'**examen du LCR** n'est généralement **pas justifié** chez la plupart des patients présentant des signes cliniques et une IRM typique mais il peut fournir des preuves supplémentaires dans le diagnostic de la SEP.

Le LCR présente un nombre normal ou légèrement **augmenté** de **globules blancs** (principalement des lymphocytes) et de **protéines**, un indice d'**IgG** élevé et des **bandes oligoclonales**. Ces bandes oligoclonales sont la preuve d'une **synthèse intrathécale** des IgG dans le LCR. L'**isofocalisation** des **IgG du LCR** et du **sérum**, testés en parallèle, est le **Gold standard** pour déceler la présence de bandes oligoclonales (39).

Les patients atteints d'autres troubles neuro-inflammatoires peuvent parfois développer des bandes oligoclonales. Ce **marqueur** n'est donc **pas spécifique** et la présence de ces bandes doit être interprétée avec prudence (39).

La détection en routine des maladies auto-immunes systématiques est très insuffisante chez les patients présentant des symptômes typiques de SEP. Des anticorps non spécifiques qui peuvent ne pas être cliniquement pertinents sont fréquemment détectés et de faibles titres d'anticorps antinucléaires sont particulièrement fréquents chez les patients atteints de SEP (39).

3. Diagnostic différentiel

Les maladies ayant les mêmes caractéristiques que la SEP au niveau cliniques, ainsi qu'en imagerie par IRM sont nombreuses. C'est pourquoi il est essentiel d'exclure tout autre pathologie neurologique lors du diagnostic de SEP. Des « **drapeaux rouges** » ont été mis en place. Il s'agit de caractéristiques cliniques et paracliniques non évocatrices de la SEP qui, lorsqu'ils sont présents, incitent les cliniciens à reconsidérer le diagnostic. Parmi ces signaux, les principaux sont une **myélite transverse étendue à trois segments de la moelle épinière**, suggérant d'avantage le diagnostic d'un trouble du spectre de la neuromyérite optique, et la présence de **saignements** ou d'**infarctus** qui pourrait suggérer une étiologie cérébrovasculaire (1).

Maladies infectieuses	<ul style="list-style-type: none"> - Méningite - Encéphalite (y compris leucoencéphalopathie multifocale progressive) - Neuroborréliose de Lyme - Abscès intracérébral
Troubles génétiques	<ul style="list-style-type: none"> - Leucodystrophies (par exemple, adrénoleucodystrophies) - Neuropathie optique héréditaire de Leber - Maladie de Fabry
Troubles métaboliques	<ul style="list-style-type: none"> - Carence en vitamine B12 - Carence en cuivre
Troubles vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie des petits vaisseaux cérébraux - Artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie - Syndrome de Susac - Angéite primaire du SNC - Fistule artérioveineuse durale
Maladies systémiques à médiation immunitaires	<ul style="list-style-type: none"> - Lupus érythémateux systémique - Maladie de Behcet - Sarcoidose - Syndrome de Sjögren
Maladies démyélinisantes inflammatoires idiopathiques	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles du spectre de la neuromyéélite optique - Encéphalomyélite à myéline-oligodendrocyte glycoprotéine - Encéphalomyélite aiguë disséminée (en particulier dans la population pédiatrique) - Inflammation lymphocytaire chronique avec rehaussement pontique périvasculaire répondant aux stéroïdes
Variantes de la sclérose en plaques	<ul style="list-style-type: none"> - Sclérose balo concentrique - Maladie de Schilder - Marburg MS
Maux de tête	Migraine

Tableau 8 : Diagnostics différentiel communs et pertinents de la SEP (1)

II. Recherches étiologiques

A. Facteurs de risque

1. Facteurs de risque liés à l'environnement

De nombreux **facteurs environnementaux** peuvent contribuer au risque de développement de la SEP. La plus grande période de susceptibilité à ces facteurs se situe durant l'**adolescence** même s'il a

été rapporté qu'un faible taux de vitamine D durant la grossesse peut être un facteur de risque pour l'enfant à naître.

Les principaux facteurs de risque étudiés et avérés sont les maladies infectieuses durant l'adolescence et le début de l'âge adulte, l'exposition au tabac par le biais du tabagisme actif ou passif, le manque d'exposition au soleil, les faibles taux de vitamines D et l'obésité à l'adolescence.

a. Les maladies infectieuses

Les maladies infectieuses sont évoquées comme déclencheurs de la SEP, étant donné que la SEP est à médiation immunitaire. L'infection par le **virus Epstein-Barr (EBV)** est l'infection virale la plus associée à la SEP. En effet, plus de 99% des patients atteints de SEP sont séropositifs pour l'infection à EBV.

Le mécanisme par lequel l'infection par EBV augmente le risque de SEP sera vu en détail dans la partie II.

L'infection par un pathogène ne peut pas expliquer à lui seul le développement d'une SEP. Par ailleurs, de récentes études chez l'animal suggèrent que la **flore intestinale commensale** pourrait également permettre le **déclenchement d'une réaction immunitaire** en l'absence d'agents pathogènes (40).

b. Le microbiote intestinal

En effet, le microbiote intestinal participe à l'activation et au développement des réponses immunitaires, innées ou adaptatives. Un **déséquilibre** de cette **flore** pourrait donc contribuer à la **pathogénèse des maladies à médiation immunitaire** telles que la SEP.

Des études ont démontré que des modifications dans la composition du microbiote intestinal influencent l'**activation** et la **différenciation** des **LT**. Parmi ces modifications, une réduction des bactéries produisant des acides gras à chaîne lourde dans la SEP-RR ou une oxydation excessive de l'ADN, ont été décrites dans la SEP-SP (25).

Des études ont mis en évidence différents changements dans le microbiote. Une corrélation a été faite entre le **taux de LTh17** et l'augmentation du **rapport Firmicutes/Bacteroidetes**. Ce changement de ratio se manifeste par une augmentation des *Streptocoques* et une diminution des *Prevotella*. Il est

retrouvé chez les patients ayant une activité augmentée de leur SEP (41). Dans une autre étude, un nombre réduit de *Clostridia* produisant des acides gras à chaîne courte a été identifié dans la SEP-PP. Les **acides gras à chaîne courte** sont liés au développement des LT régulateurs et représentent donc un intérêt thérapeutique (42). Une autre modification du microbiote mise en évidence est l'augmentation des *Methanobrevibacter* et des *Akkermansia* associé à la diminution des *Butyricimonas*. Une diminution des rechutes a pu être observée chez les patients ayant un taux élevé de *Methanobrevibacter*. De plus, les *Akkermansia* favoriseraient la réponse inflammatoire via les lymphocytes sanguins (25).

Les **modifications du microbiote intestinal** pourraient donc être responsables d'une **diminution** du taux de **LTreg** tout en favorisant le **développement** des **LTh17** impliqués dans la pathogénèse.

La diminution des ces LTreg est expliquée par l'inhibition de l'interaction entre le récepteur des chimokines de type 9 (CCR9), exprimé par les LT et son ligand, la chimokine CCL25. Il en résulte une réduction des LTreg CCR9+ et CD4+ (25).

c. Le tabagisme

Plus le degré de **tabagisme** est **élevé**, plus le **risque** de **SEP** est **élevé** (odds ratio de 1,2 à 1,8 (10)). De plus, il a été démontré que le tabagisme soumet les patients à un risque plus élevé de conversion de la SEP-RR en SEP-SP.

Le tabagisme provoque **un stress oxydatif**, ce qui entraîne des problèmes de fonctionnement du système immunitaire et la libération de **cytokines**. En relation avec la SEP, le tabagisme active les **LT** produisant l'**IL-17**. Cette activation est liée à la stimulation des cellules T auto-réactives, qui réagissent contre des antigènes dans le SNC. Chez les patients atteints de SEP qui fument, on a constaté un taux élevé de ces cellules T pro-inflammatoires (43) (25).

Le tabagisme peut également participer à la pathogénicité de la SEP en affectant la **méthylation de l'ADN** via des mécanismes épigénétiques (44).

Le tabagisme peut donc être considéré comme un facteur de risque de SEP par l'effet combiné de l'activation des leucocytes pro-inflammatoires, des modifications épigénétiques et de la prédisposition génétique au développement de la maladie (25).

d. L'obésité

Certaines études mettent en avant l'**obésité infantile** comme facteur de risque, tandis que d'autres décrivent une obésité à l'**adolescence**. Dans tous les cas, un indice de masse corporelle (IMC) élevé durant l'enfance augmenterait la probabilité d'un diagnostic de SEP (25).

L'obésité joue le rôle de facteur de risque dans la SEP du fait de l'**inflammatoire chronique** fréquemment présente chez les patients obèses. Les patients obèses présentent une augmentation des **cytokines pro-inflammatoires** telles que l'IFN- γ et l'IFN- α . De plus, cette inflammation serait favorisée par un **microbiote intestinal perturbé**, souvent retrouvé chez ces patients (25). Comme vu précédemment, le dérèglement du microbiote intestinal, augmente le taux de LTh17 pathogènes par rapport aux lymphocytes régulateurs, accentuant la réaction inflammatoire.

Ces facteurs de risque environnementaux interagissent avec des facteurs génétiques, comme le polymorphisme des gènes codant pour l'antigène leucocytaire humain (HLA) qui correspond au CMH chez l'Homme.

2. Facteurs de risque génétiques

La SEP n'est pas une pathologie **héréditaire**, cependant des facteurs génétiques contribuent au développement de la SEP. En effet, le taux de **récidive familiale** de la SEP est de 20% (10).

Concernant le risque de SEP, une différence significative est retrouvée entre les parents au premier degré avec un risque de 2,77% et la population générale avec un risque de 0,3% (45).

L'héritabilité de la sclérose en plaque est **polygénique** et dépend de **polymorphismes** dans plusieurs gènes. Certains polymorphismes génétiques sont considérés comme étant des facteurs de risque. Parmi ces polymorphismes, ceux entraînant le risque le plus élevé de SEP sont présents au sein des **gènes HLA**.

Pour rappel, la présentation des antigènes (Ag) aux LT se fait grâce au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), également appelé **HLA** chez l'Homme. En effet, les **molécules de CMH** ont pour fonction de lier des **fragments peptidiques** dérivés de pathogènes et de les présenter à la surface cellulaire où ils seront reconnus par les LT (13).

Ces molécules de CMH sont codées par le **système HLA** sur le chromosome 6. Il contient, chez l'Homme, plus de 200 gènes et s'étendent sur minimum 4 millions de paires de bases (**Figure 14**) (13).

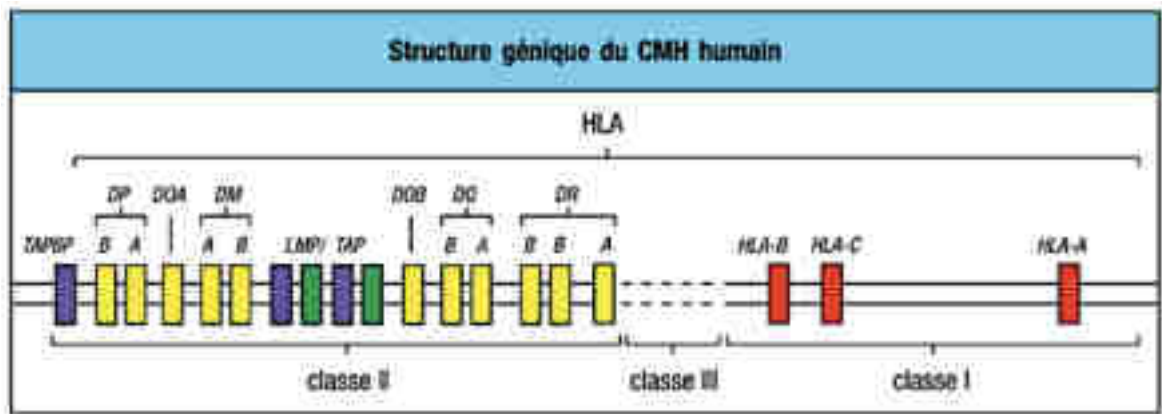


Figure 14 : L'organisation génétique du CMH chez l'Homme (13)

Deux propriétés sont à l'origine de l'efficacité du CMH : il est **polymorphe** (chaque gène comprend de nombreux variants dans l'ensemble de la population) et il est **polygénique** (chaque individu exprime plusieurs gènes différents du CMH, de différentes classes). Chaque gène possède plusieurs allèles dans l'espèce humaine, de plus l'expression des deux allèles d'un individu est codominante, et la transmission se fait en haplotype (7,8,9).

Les molécules de CMH sont donc classées en deux groupes, les CMH de classe I et de classe II.

Les **molécules du CMH de classe I (CMH-I) (Figure 15)** sont composées de deux chaînes, codées par les gènes présents sur le chromosome 6. Une chaîne lourde variable porteuse de la variabilité allélique est organisée en trois domaines extra cellulaires de type immunoglobuline (Ig)-like appelés $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$ codés par les gènes HLA-A, -B et -C. Les parties $\alpha 1$ et $\alpha 2$ en forme de corbeille permettent de présenter le peptide qui s'y logera. Les régions transmembranaires permettent la transmission du signal cytoplasmique.

La deuxième chaîne est une chaîne légère, la $\beta 2$ -microglobuline, codée par un gène non présent sur le chromosome 6. Les lymphocytes réagissant avec les molécules du CMH-I sont les LT CD8+ (8,7). Les **molécules de CMH de classe II (CMH-II) (Figure 16)** sont composées de deux chaînes α et β polypeptidiques codées sur le chromosome 6 par les gènes HLA-DR, -DP et -DQ. C'est sur les CPAg, l'épithélium thymique et les LT activés que l'on retrouve majoritairement les molécules du CMH-II (46).

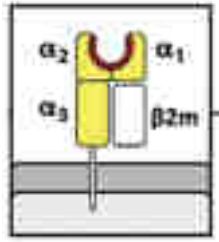


Figure 15 : Schéma du CMH-I (13)

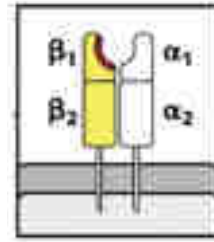


Figure 16 : Schéma du CMH-II (13)

L'allèle *HLA-DRB1*15:01* est associé à un risque accru de développer une SEP et peut interagir avec des facteurs de risques environnementaux. L'allèle *HLA-I*02* confère un risque significativement plus élevé de SEP chez les fumeurs, chez les personnes atteintes d'une infection par EBV et chez celles souffrant d'obésité adolescente (1).

Par ailleurs, deux **polymorphismes** au sein de gènes impliqués dans le métabolisme de la **vitamine D** ont été décrits dans la SEP. Le polymorphisme du **gène codant pour GC**, une protéine de liaison spécifique à la vitamine D et indispensable à son transport dans la circulation sanguine, aurait un impact sur la capacité de liaison de la protéine et ainsi sur le taux sanguin de vitamine D. Un **polymorphisme du CYP24A**, un gène codant pour la 24-hydroxylase, une enzyme du métabolisme de la vitamine D qui catalyse la conversion de la forme active de la vitamine D en forme inactive, a été également décrit. Ce polymorphisme pourrait conduire à des niveaux anormaux de vitamine D activée.

Concernant la fonction des LT et la réponse immunitaire, des **polymorphismes** dans les gènes impliqués dans l'**activation et la prolifération des LT** tels que les gènes codant pour l'IL-2 et le récepteur de l'IL-7 et enfin dans les gènes codant le facteur de nécrose tumoral (TNF-α), ont également été retrouvés (1).

Il reste à étudier davantage l'interaction entre les facteurs de risque environnementaux et les gènes de susceptibilité de la SEP. En effet, ces interactions contribuent aux mécanismes précoces de la maladie dans le système immunitaire ainsi que dans le SNC.

B. Origine viral – virus d'Epstein Barr

1. Le virus – généralités

a. Epstein Barr virus

Le virus Epstein Barr ou **herpès virus humain 4** est l'un des huit herpès virus humain. Il a été découvert en 1964 par le Dr Anthony Epstein grâce à l'observation au microscope électronique de biopsie de lymphome de Burkitt africain. Il a été décrit comme la **premier virus oncogène humain**. 95% de la population adulte mondiale a été infectée par le virus EBV et gardera à vie une trace d'Epstein Barr dans son pool de lymphocytes B à cause de la latence du virus (48).

De nombreuses études ont permis de mettre en évidence le rôle causal de l'infection à EBV dans de nombreuses maladies comme la **mononucléose infectieuse**, les **maladies bucco-dentaires**, les maladies liées à des anomalies fonctionnelles de l'immunité, les **maladies auto-immunes** et majoritairement les **cancers**. En effet, 250 000 cas de cancer chaque année sont induits par le virus EBV et environ 2% de tous les décès par cancer sont dus à des tumeurs malignes attribuées à l'infection EBV (48).

Le virus EBV fait partie de la famille des **γ -herpesvirus**, sa structure est donc similaire à celle des autres herpès virus (**Figure 17**). Elle se compose d'un **ADN double brin** entouré d'une capsid protéique icosaédrique contenant 162 capsomères (49). L'ADN est entouré d'une nucléocapsid protéique, elle-même entourée d'un tégument protéique, lui-même entouré d'une enveloppe contenant à la fois des lipides et des projections superficielles de glycoprotéines, qui sont essentielles à l'infection de la cellule hôte (50).

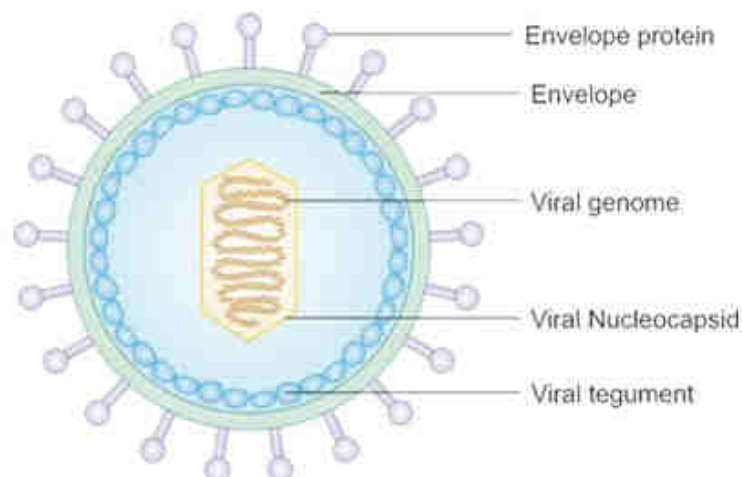


Figure 17 : Structure du virus EBV (50)

Les virions matures mesurent environ 120 à 180 nm de diamètre. Il existe actuellement deux sous-types reconnus du virus EBV : les types 1 et 2, également appelés types A et B, respectivement. Ces sous-types diffèrent les uns des autres au niveau des sites de l'antigène nucléaire EBV (49).

La structure du génome du virus EBV consiste en un ADN double brin linéaire d'une longueur d'environ 172 kilo de paires de bases, codant pour plus de 85 gènes. Le **génome** est constitué de **répétitions en tandem** uniques de **segments d'ADN**, dont le nombre varie selon les différents isolats du virus EBV. La plupart des protéines codées par les virus sont impliquées dans le métabolisme viral, le cycle de réplication et la construction de compartiments structurels tels que la nucléocapside, les protéines d'enveloppe et l'enveloppe (49).

La **voie orale** est la principale voie de transmission de virus EBV, par la salive qui contient les cellules infectées. Le virus peut également se propager par les **transfusions sanguines** et les **greffes d'organes**. La présence de cellules infectées dans le col de l'utérus et le sperme indique également une **transmission sexuelle** (49).

b. Cycle de vie du virus

Les différentes étapes du cycle de vie du virus EBV comprennent la **primo-infection**, l'**établissement** de la **latence** et les **phases de réactivation** ou de **lyse** pour générer de nouvelles particules virales. Ces étapes dépendent de l'interaction entre le virus et le système immunitaire de l'hôte. Le fait que le virus EBV persiste tout au long du cycle de vie de l'hôte suggère qu'il a développé des stratégies efficaces pour entraver l'immunité de l'hôte (48).

La **primo-infection** est généralement **asymptomatique** et survient pendant l'enfance. L'apparition du virus est influencée par des facteurs socio-économiques tels que le manque d'hygiène et d'assainissement, la surpopulation, etc...

Dans les pays développés où les conditions d'hygiène sont meilleures, la séroconversion à EBV est la plus élevée chez les enfants de 14 à 18 ans et augmente avec l'âge. En revanche, dans les pays en développement où l'assainissement est médiocre, la séroconversion est généralement acquise dans la petite enfance. En effet, dans ces pays, presque tous les enfants sont testés positifs avant l'âge de 6 ans (49).

Le virus EBV, transmis par la **salive**, pénètre dans les cryptes amygdaliennes, traverse la fine couche épithéliale recouvrant le lit de lymphocytes en dessous de la couche épithéliale, et **infecte les cellules B** naïves résidant dans le manteau folliculaire de l'**anneau de Waldeyer**. Les cellules B

deviennent donc le principal **réservoir du virus**. Elles sont infectées par l'interaction entre la principale glycoprotéine de l'enveloppe externe virale (la gp350/220) et le récepteur CD21 à la surface des cellules B, ainsi que la gp42, qui est essentielle à la **pénétration des cellules B** en formant un complexe avec le CMH-II (48).

La protéine d'enveloppe EBV gH/gL interagit avec les intégrines $\alpha\beta 6/8$ des cellules épithéliales, induisant la **fusion avec la cellule hôte** et permettant l'**entrée des particules virales**. Sous l'action des enzymes lysosomales de l'hôte, la capside est séparée du génome viral, l'**ADN viral** est **libéré** dans le cytoplasme et **pénètre** dans le **noyau**. L'ADN double brin linéaire du virus EBV est converti en **ADN circulaire** et **répliqué** (49).

Deux théories permettent d'expliquer comment le virus pénètre dans les cellules B mémoires. Dans la première, représenté par « *Latency III - Grow program* » (**Figure 18**), EBV infecte les **cellules B naïves des amygdales** produisant ainsi tout un spectre de **protéines latentes**. La majorité de ces cellules en prolifération seront éliminées par des cellules immunitaires tueuses ou par les cellules T spécifiques de l'antigène latent. Certaines de ces cellules échappent au système immunitaire en réduisant l'expression de l'Ag et grâce à la **réaction du centre germinatif** (**Figure 18**, « *Latency II – Default program* »). Le centre germinatif est une structure spécialisée au sein des follicules des organes lymphoïdes secondaires qui permet la maturation et la différenciation des LB en plasmocytes ou en LB mémoires. Lorsque ces cellules B du centre germinatif infectées par le virus EBV migrent dans le sang périphérique, un **pool stable de cellules B mémoires positives au génome viral quiescent** est établi dans lequel l'expression des antigènes viraux est réduite au silence (**Figure 18**, « *Latency 0* »). Lorsque **EBNA1**, une protéine virale essentielle à la **réplication du génome** EBV, est exprimée par intermittence lors de la division de ces lymphocytes B mémoire, le génome viral est distribué aux **lymphocytes B mémoire filles** (**Figure 18**, « *Latency I* ») (48).

Dans une deuxième hypothèse, **EBV infecte** directement les **cellules B mémoires** préexistantes dans le pool de cellules B mémoires. Les LB mémoires peuvent se différencier en **plasmocytes** (flèches pleines sur la **Figure 18**) en migrant vers la face basolatérale de la muqueuse oropharyngée, déclenchant ainsi la **réplication lytique virale**. Les virus produits sur ces sites peuvent être efficacement sécrétés dans la salive et transmis à d'autres hôtes ainsi qu'aux cellules B naïves non infectées au sein du même hôte. Les cellules B du centre germinatif infectées par EBV peuvent également se différencier directement en plasmocytes (flèches pointillées sur la **Figure 18**) (48).

Après l'infection primaire, EBV présente une **infection latente** dans le pool de **cellules B** circulantes du **sang périphérique**. Les gènes latents sont transcrits et l'ADN circulaire peut persister pendant des décennies, échappant au système immunitaire. Dans certains cas, ces cellules peuvent être

recrutées dans les réponses du **centre germinatif**, après quoi elles peuvent réintégrer le réservoir en tant que **LB à mémoire silencieux**, ou retourner dans le tissu lymphoïde et subir une différenciation en **plasmocytes**, libérant des virions EBV. Ceci peut déclencher un programme de croissance lors de l'infection des cellules B naïves et/ou mémoires (**Figure 18**, « Latency III »). Ces nouvelles infections sont plus susceptibles d'être efficacement éliminées par une réponse des LT mémoire matures (48).

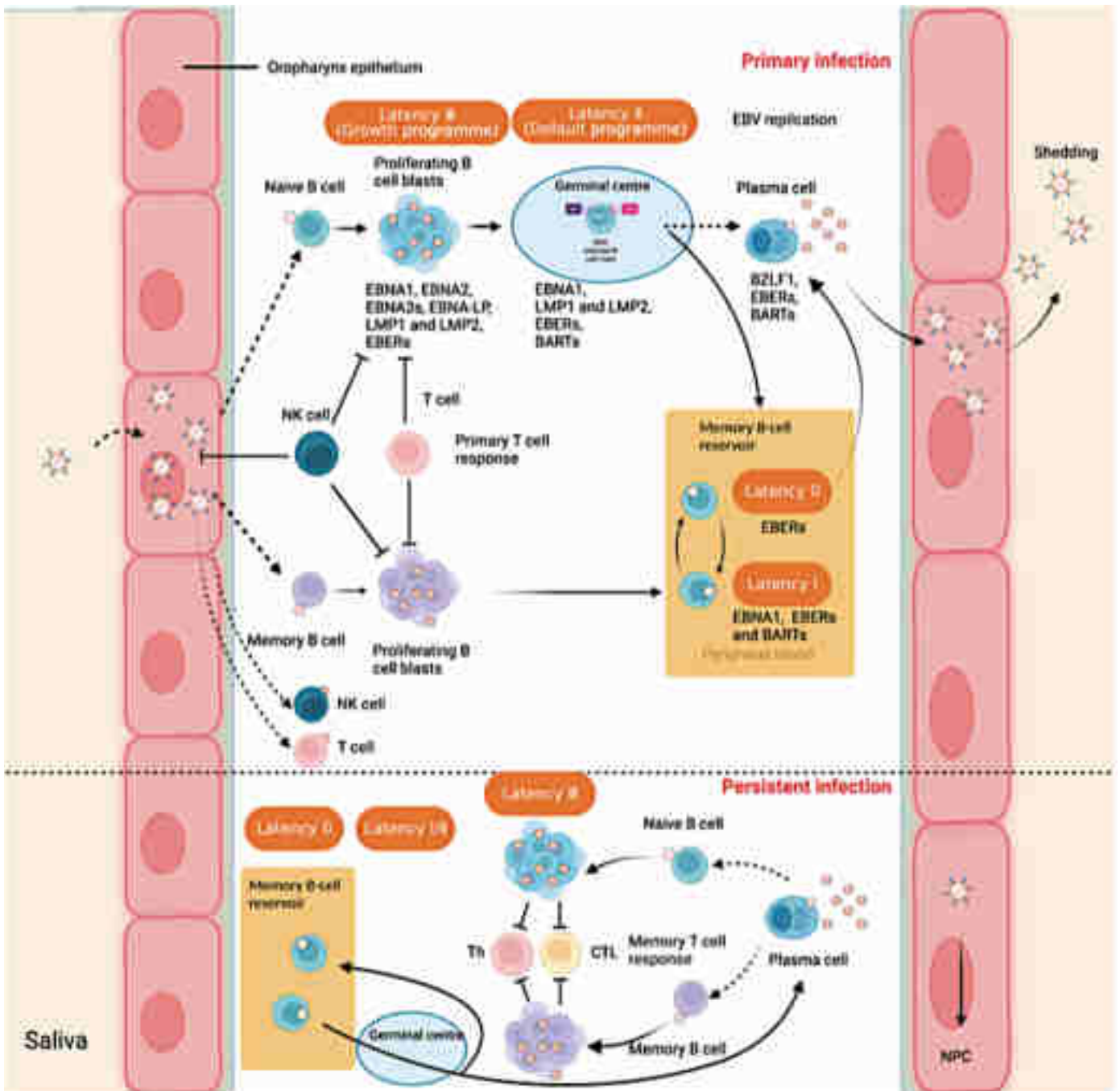


Figure 18 : Interaction entre le virus d'Epstein-Barr et l'hôte humain - Infection virale latente dans les lymphocytes B (48)

c. Pathogénicité - un virus latent

L'infection au virus EBV reprogramme efficacement les cellules B naïves dans les voies de développement qui récapitulent les réponses du centre germinatif, l'expansion clonale et la différenciation en un phénotype de cellule B mémoires. Ces stades de développement correspondent à différents programmes génétiques viraux appelées « **types de latence** » comme vu sur la **Figure 18**.

Au cours de la **phase hyperproliférative**, EBV adopte une **latence de type III**, dans laquelle la plupart des gènes associés à la latence (EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C, EBNA-LP, LMP1, LMP2 et plusieurs ARN non codants) sont exprimés. Cinq gènes potentiels (EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3C et LMP1) sont nécessaires pour une immortalisation in vitro efficace des LB. **Différents degrés de silence transcriptionnel** entraînent des **latences de type II**, de **type I** et de **type 0**, dans lesquelles peu ou pas de gènes viraux sont exprimés. Actuellement, aucune période de latence ou d'infection lytique spécifique n'a été identifiée comme impliquée spécifiquement dans la pathogenèse de la SEP (51).

La **réactivation du cycle lytique** du virus EBV se produit chez les individus sains et est nécessaire à la **transmission** et au **recrutement** potentiel du **réservoir viral latent**. La réactivation du virus EBV passe par des étapes régulées au cours desquelles les gènes précoces contrôlent l'expression des gènes tardifs et la réplication de l'ADN viral, suivis de l'assemblage viral et de la sortie du virus. Plusieurs voies peuvent initier l'infection lytique selon la nature de la cellule hôte. Parmi celles-ci, la voie du récepteur à l'Ag des cellules B (BCR) et la voie de la protéine kinase C (51).

Enfin, pour que le virus passe de sa phase de latence à sa **phase active** dans les cellules B mémoires, l'activation de deux **facteurs de transcription** codés par EBV, BZLF1 et BRLF1 est nécessaire. Ceux-ci activent de manière coordonnée la transcription de nombreux gènes lytiques du virus EBV (51).

Des défauts **dans le contrôle de la réactivation lytique** seraient mis en cause dans la SEP. Mais les résultats restent controversés (51).

2. Rôle du virus Epstein Barr dans le développement de la SEP

a. Des études récentes précisent le lien entre EBV et SEP

Une récente étude épidémiologique a renforcé le lien entre EBV et la SEP. En analysant des échantillons de sérum de militaires collectés sur deux décennies, Bjornevik et al. ont découvert que **95%**

des individus ayant **ultérieurement développés une SEP** étaient **séropositifs** pour **EBV** bien avant l'apparition de la maladie. De plus, le **risque de SEP** était **26,5 fois plus élevé** chez ceux qui étaient **séropositifs pour EBV** par rapport à ceux qui ne l'étaient pas. Par ailleurs, la plupart de ceux qui étaient initialement séronégatifs pour EBV mais qui ont développé une SEP ont montré une séroconversion avant l'apparition de la maladie. En comparaison, la séroconversion pour un autre virus, le CMV, ne montrait pas une telle corrélation (**Figure 19 A, B et C**) (52).

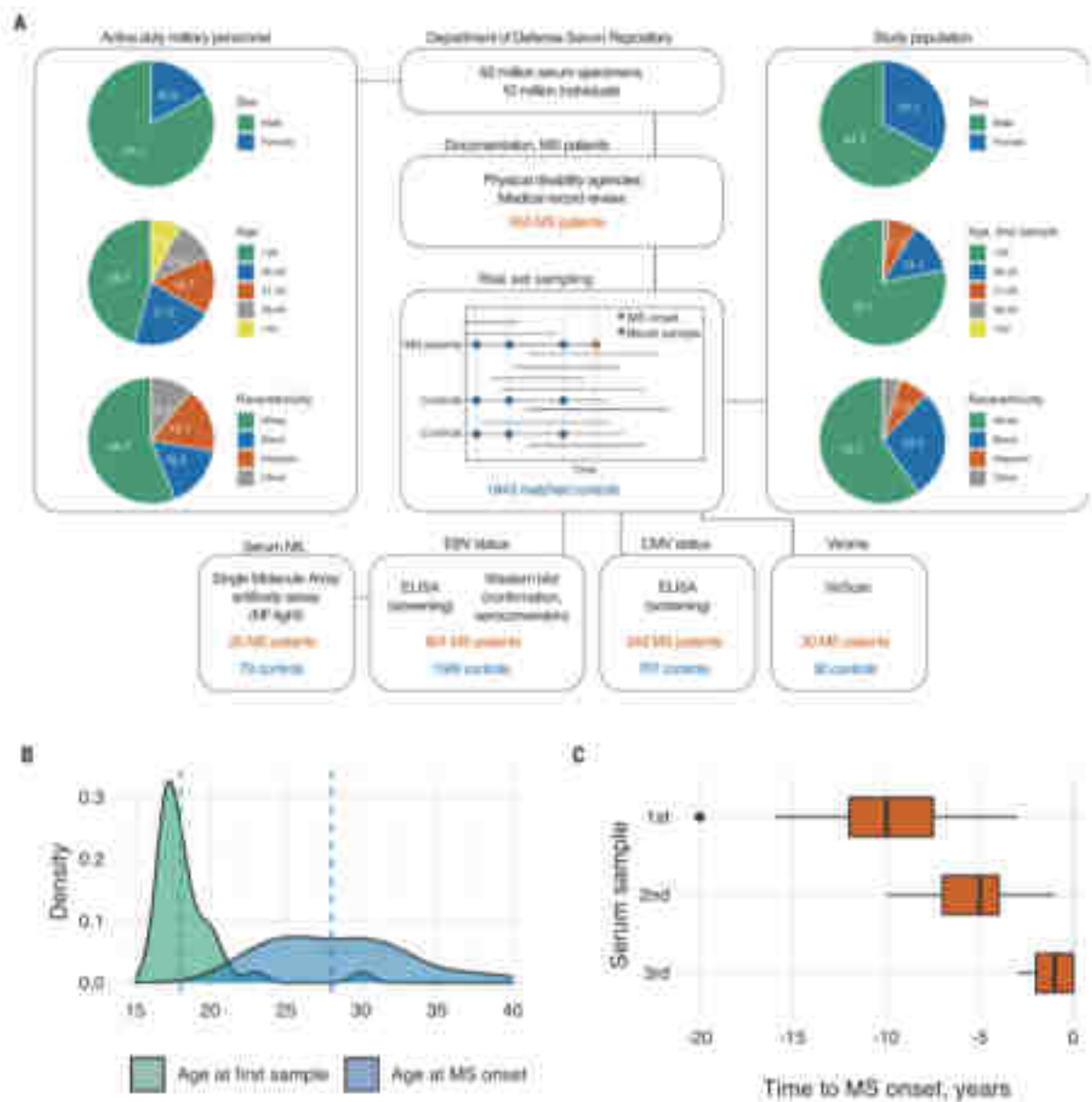


Figure 19 : Plan de l'étude de Bjornevik et al. (52)

A : Les échantillons de sérum du département de la défense ont été obtenus auprès de 810 patients atteints de SEP et de 1 577 témoins appariés. La séropositivité pour EBV et CMV a été évaluée dans au maximum trois échantillons de sérum par personne. Pour les personnes dont le

premier échantillon était négatif pour EBV, le sNfL (un biomarqueur précoce des dommages neuro-axonaux de la SEP) a été mesuré.

B : Distribution de l'âge de début de la maladie parmi les patients atteints de SEP, séronégatifs pour EBV au moment du premier échantillon de sérum. La ligne pointillée représente l'âge médian d'apparition de la maladie.

C : Diagramme en boîte du délai d'apparition des premiers symptômes de la SEP en fonction de l'échantillon de sérum.

D'autres études confirment le lien entre la séropositivité à EBV et la SEP. Une méta-analyse a révélé que **93% des adultes atteints de SEP étaient séropositifs pour EBV**, contre 86% des témoins du même âge. Chez les enfants, cette différence est encore plus marquée, avec 85% des enfants atteints de SEP séropositifs pour EBV, comparativement à seulement 51% des témoins du même âge (53).

Pour établir un lien de causalité entre l'infection à EBV et la SEP, il est essentiel que l'**infection précède la SEP**. L'étude utilisant les sérums des militaires a montré que la SEP apparaît généralement 5 ans après la détection du virus EBV et 7,5 ans après la séroconversion. La séroconversion du virus EBV intervient avant l'augmentation d'un **biomarqueur** précoce des **dommages neuro-axonaux** de la SEP, le **sNfL**. Les recherches antérieures ont également montré qu'une grande majorité des patients ayant bénéficié d'un diagnostic de SEP étaient séropositifs pour EBV (**Figure 20 A et B et Figure 21 A, B et C**) (54).

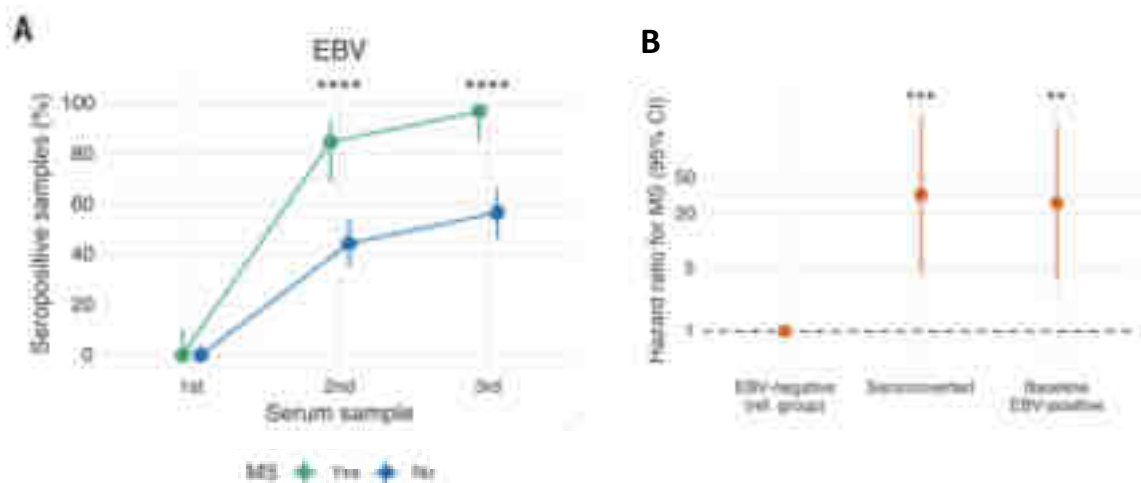


Figure 20 : L'infection à EBV précède l'apparition de la SEP (52)

A : Proportion d'individus qui étaient positifs à EBV au moment du premier, deuxième et troisième prélèvement mais négatif à EBV au départ. Une proportion significativement plus élevée de personnes ayant développé ultérieurement une SEP était positive à EBV dans le deuxième et troisième échantillon par rapport aux personnes qui n'ont pas développé de SEP.

B : Rapport de risque pour la SEP en fonction du statut EBV. La séroconversion EBV au moment du troisième échantillon et la séropositivité EBV au moment du premier échantillon ont été associées à un risque, respectivement, 32 fois et 26 fois plus élevé de développer la SEP dans les analyses appariées.

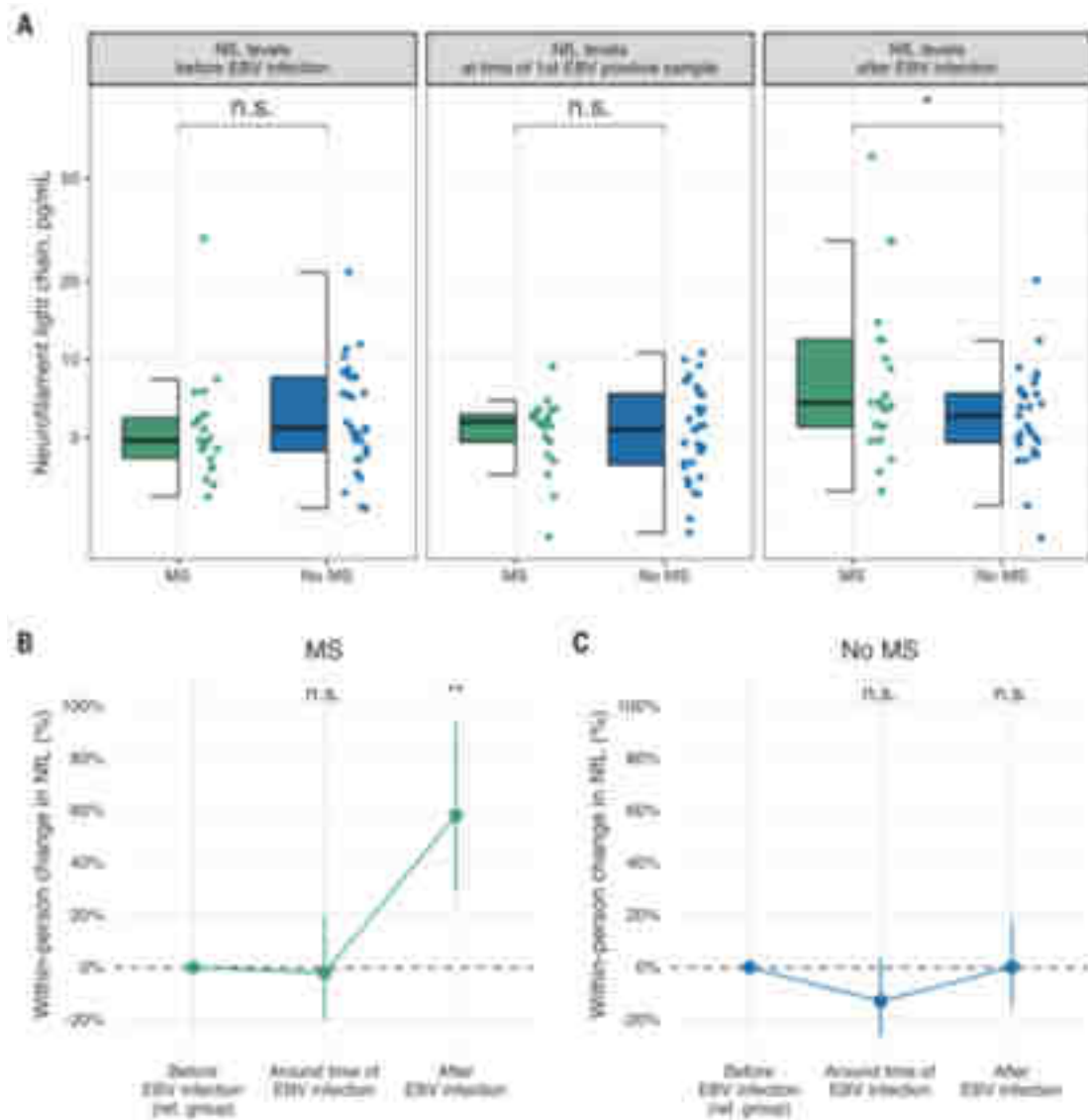


Figure 21 : L'infection par EBV précède l'élévation de la sNfL avant l'apparition de la SEP (52)

A : Diagramme en boîte des niveaux de sNfL avant, autour et après le moment de l'infection par EBV.

B : Augmentation des taux de sNfL dans les cas de SEP autour et après le moment de l'infection par EBV par rapport à la période avant l'infection.

C : Augmentation des taux de sNfL chez les témoins autour et après la période d'infection EBV par rapport à la période avant l'infection.

Après infection à l'EBV, le niveau de sNfL est significativement plus élevé chez les patients atteints de SEP que chez les témoins.

Bien que l'infection à EBV semble être un prérequis pour la SEP, l'**infection seule n'est pas suffisante** pour causer la maladie car la plupart des personnes infectées ne développeront pas de SEP. Certaines recherches indiquent que des éléments propres à l'infection initiale par EBV, comme la survenue d'une **mononucléose infectieuse (Figure 22)** ou le **type de réponse immunitaire** de l'hôte face à EBV, en particulier contre EBNA-1, pourraient augmenter le risque de développer ultérieurement une SEP. Ces spécificités liées à l'infection par EBV, telles que le nombre de copies de l'ADN du virus EBV ou l'expression de certaines microARN EBV, combinées à d'autres facteurs de risque connus de la SEP comme le génotype HLA, influenceraient la probabilité de survenue de la SEP (54).

Lorsque la première infection par le virus EBV se produit après 10 ans, le danger de développer une mononucléose infectieuse et une SEP s'accroît. Ceci coïncide avec un ralentissement de la sélection négative des cellules T autoréactives dans le thymus et un pic des réactions impliquant les cellules Th1 (Figure 22) (51).

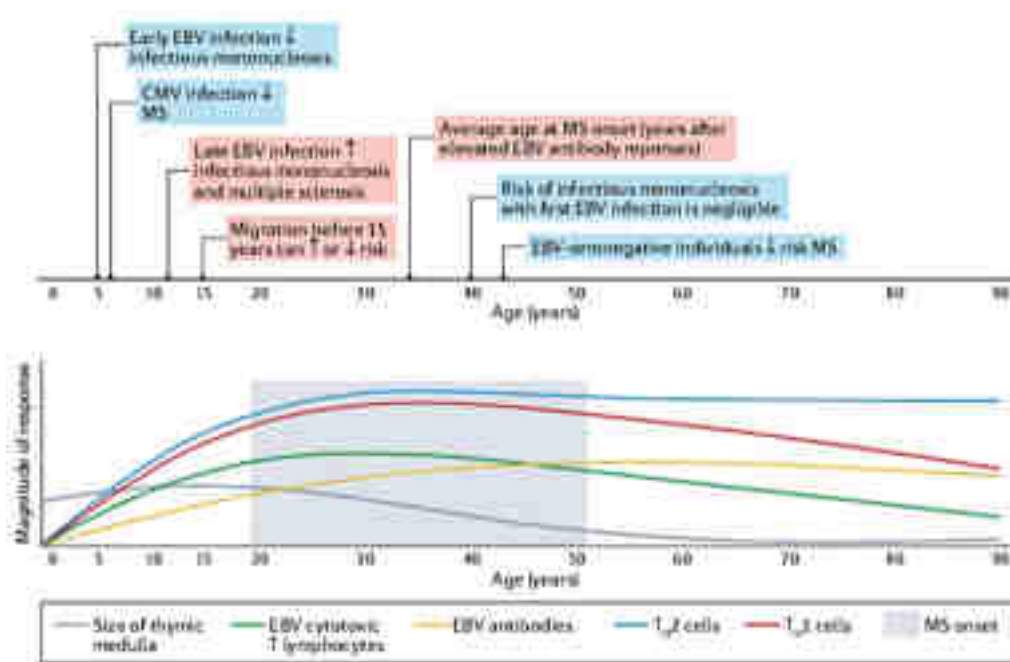


Figure 22 : La maturation du système immunitaire, l'infection à EBV et le développement de la SEP (51)

A présent, pour mieux comprendre le lien entre EBV et SEP, il est essentiel d'étudier les mécanismes par lesquels l'infection par EBV pourrait influencer le développement de la SEP. Les principaux mécanismes proposés sont :

- l'**attaque du SNC par EBV**, entraînant des dommages directs ou indirects aux oligodendrocytes,
- l'**activation excessive des cellules T et B par EBV**, qui migrent ensuite vers le SNC et y provoquent des dommages,
- un phénomène de **mimétisme moléculaire** où EBV déclenche des réponses immunitaires qui, bien qu'initialement dirigées contre le virus, ciblent également la myéline ou d'autres composants du SNC.

b. Invasion directe du SNC par EBV

Concernant la théorie de l'**invasion directe du virus**, les recherches sur la présence du génome ou de l'Ag du virus EBV dans le cerveau des patients atteints de SEP ont montré des résultats variés.

Une recherche a mis en évidence **EBV** dans **82% des tissus cérébraux** post-mortem de patients atteints de **SEP** et dans 24% des témoins. Par PCR, ces chiffres étaient de 64% pour la SEP et 24% pour les témoins. Toutefois, d'autres travaux, bien qu'utilisant des méthodes similaires, n'ont pas confirmé cette corrélation. Lorsque l'**ADN** ou un **Ag du virus EBV** sont identifiés dans le **SNC**, il est généralement localisé dans les **cellules inflammatoires**, tels que les LB, les plasmocytes et les LT CD8+ spécifiques d'EBV, et non dans les neurones ou d'autres cellules comme les oligodendrocytes, les astrocytes ou la microglie (54).

Dans des analyses plus poussées, sur des zones du cerveau de patients atteints de SEP spécifiquement ciblées, les **gènes du virus EBV** les plus souvent détectés sont liés à la **latence du virus** plutôt qu'à une infection active. De plus, même si certains rapports indiquent la présence du virus EBV dans les astrocytes ou la microglie, ces cellules infectées restent minoritaires (moins de 15% au total). Il est également intéressant de noter que des macaques japonais ont développé une pathologie semblable à la SEP associée à un virus proche d'EBV, le rhadinovirus du macaque japonais, qui pouvait être identifié dans les lésions (54).

Bien que ces données puissent paraître contradictoires ou peu claires, elles suggèrent qu'il ne faudrait pas écarter totalement la possibilité d'une invasion virale directe.

c. Mimétisme cellulaire, erreur du soi et stimulation des cellules T et B par EBV

Le **mimétisme moléculaire** survient quand des **peptides** d'un pathogène, comme un virus, **ressemble** structurellement ou séquentiellement à des **auto-Ag** de l'hôte. Une **réponse immunitaire**

dirigée contre le pathogène peut alors cibler par erreur des **protéines de l'hôte**, causant des dommages tissulaires. L'idée que ce phénomène puisse jouer un rôle dans la SEP a été proposée pour la première fois par Fujinami et Oldstone, qui ont relevé des similitudes entre les séquences de la polymérase du virus de l'hépatite B et un site de la protéine basique de la myéline. Plus tard, on a découvert que des **cellules T reconnaissant** spécifiquement la **protéine basique de la myéline** chez les patients atteints de SEP pouvaient être **stimulées** par certains **peptides viraux**, y compris ceux du virus EBV. De manière réciproque, les cellules T CD4+ ciblant l'EBNA-1 du virus EBV chez les patient SEP peuvent reconnaître des Ag de la myéline et sécréter des molécules pro-inflammatoires telles que l'IL-2, renforçant ainsi la théorie du mimétisme moléculaire concernant l'infection par EBV dans la SEP (54).

La protéine **EBNA-1** d'EBV a été particulièrement étudiée mais d'autres protéines du virus EBV, telles que BFRF3, ont aussi été liées au mimétisme moléculaire. Plus récemment, la molécule d'adhésion des cellules gliales (**GlialCAM**) est apparue comme un candidat pour ce phénomène. Cette protéine, présente dans les astrocytes et oligodendrocytes, est détectable dans les **lésions actives de SEP**. Des Ac purifiés à partir du LCR de patients SEP ont montré une affinité pour l'EBNA-1 et pour une région spécifique de GlialCAM (54).

EBNA-1 présente aussi des similitudes avec l'**anoctamine 2 (AN02)**, une protéine des canaux chlorure activée par le calcium, présente dans les neurones et les cellules gliales. Les patients atteints de SEP montrent des niveaux élevés d'**Ac dirigés contre AN02** et ces Ac peuvent être trouvés dans le **LCR**. (54) Des réactions croisées identiques ont également été retrouvées entre des cellules T spécifiques de la protéine basique de la myéline et l'EBNA-1 (51).

Un mimétisme a également été observé avec les **protéines lytiques** BHRF1 et BPLF1. Les peptides issus de ces protéines virales s'associent préférentiellement à l'**haplotype HLA-DR15**, l'un des facteur de risque génétique de la SEP, et ont montré une interaction avec l'auto-Ag RASGRP2. Ce dernier, présente dans le cerveau et les cellules B, est la **cible des cellules T CD4+** autoréactives cérébrales (51).

Une autre protéine candidate pour le mimétisme moléculaire est la **protéine de choc thermique** α -crystalline (HSPB5). **Augmentée** dans le cerveau des patients **SEP**, elle se trouve dans les oligodendrocytes, les astrocytes et certains axones démyélinisés. Les souris déficientes pour cette protéine présentent une forme sévère d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Des études ont montré une réaction immunitaire contre une région d'EBNA1 similaire à la protéine α -crystalline. Ce phénomène pourrait jouer un **rôle** dans les **lésions des oligodendrocytes** et la **démyélinisation** (54).

En résumé, ces recherches suggèrent que l'**infection par EBV** pourrait déclencher des **réponses immunitaires**, notamment contre EBNA1, menant à une **auto-immunité** qui pourrait jouer un rôle dans le développement de la **SEP**. Toutefois, même pour les cibles les plus probantes comme GliCAM et ANO2, les réponses Ac ne sont observées que chez 15 à 25% des patients SEP. Ceci indique qu'il n'existe probablement pas un mécanisme de mimétisme moléculaire universellement présent ou dominant. La simple identification d'un mimétisme moléculaire ne prouve pas nécessairement son implication dans la progression de la SEP (54).

3. Des patients séronégatifs pour EBV atteints de SEP ?

La forte relation séro-épidémiologique entre l'infection à EBV et la SEP soulève des interrogations quant à la présence de quelques patients atteints de SEP mais ne montrant aucune trace d'infection à EBV. Deux explications majeures peuvent être avancées (55).

Premièrement, la **qualité des tests de détection**. La capacité à repérer les Ac anti-EBV dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité des tests employés. Par exemple, une méta-analyse a révélé qu'en combinant des tests d'immunofluorescence et ELISA (tests immuno-enzymatique), la détection du virus EBV chez les patients atteints de SEP atteignait 100%. Cela signifie que la plupart des résultats négatifs obtenus antérieurement étaient probablement dus à des imperfections des tests. Dans une grande étude sur plus de 1000 patients SEP, 41 ont été initialement jugés négatifs pour EBV. Toutefois, après des tests supplémentaires plus poussés, seul un patient restait vraiment négatif (56)(57).

Deuxièmement, les **critères d'inclusion des études séro-épidémiologiques** antérieures étaient variés, indiquant un risque d'inclusion occasionnelle de patients incorrectement diagnostiqués comme ayant la SEP. Une étude récente a évalué la séoprévalence du virus EBV chez 901 patients atteints de SEP précoce ou de SCI participant à une cohorte observationnelle prospective allemande avec des critères d'inclusion stricts. En utilisant des tests immunologiques par chimiluminescence pour la détection des IgG EBNA-1 et VCA, ainsi qu'un immunoblot des IgG EBV, il a été constaté que 100% de ces patients étaient séropositifs pour EBV. Ce résultat est probablement lié au haut niveau de certitude diagnostique des patients de cette cohorte (58).

En conclusion, la **SEP sans traces d'EBV** semble être une occurrence **exceptionnelle**, rendant le risque de développer une SEP sans EBV extrêmement minime. Cette observation suggère que l'**absence d'Ac contre EBV** chez les patients suspectés de SEP pourrait indiquer qu'ils ne sont finalement **pas atteints de SEP**. Cependant, l'interprétation de tels résultats doit être faite avec prudence, car le virus EBV est couramment rencontré dans la population adulte (55).

III. Prévention et traitements actuels

1. Prévention

Comme mentionné précédemment, la SEP découle d'interactions complexes entre des éléments génétiques et environnementaux. Certains de ces éléments peuvent être modifiés, offrant un espoir pour la prévention de la maladie. Environ 80% des personnes potentiellement à risque, notamment dans les pays occidentaux, ont des taux de vitamine D inférieurs à la normale. Les études suggèrent que des niveaux plus élevés de 25-hydroxy-vitamine D, supérieurs à 100 nmol par litre, peuvent réduire le risque de SEP. Ainsi, **complémenter** avec la **vitamine D** pourrait non seulement **diminuer** les cas de **SEP** mais aussi **prévenir d'autres pathologies**, comme l'ostéoporose. Plusieurs études actuelles examinent l'effet bénéfique de la vitamine D, seule ou associée à des traitements modificateurs de la maladie, sur l'évolution de la SEP, y compris l'apparition de nouvelles poussées ou lésions (1).

Par ailleurs, le **tabagisme** est lié à une augmentation du risque de SEP et à une évolution moins favorable. Encourager l'arrêt du tabac pourrait donc être un moyen simple de diminuer l'incidence de la maladie, son évolution et les comorbidités associées. De même, un **surpoids** ou une **obésité** doublent ou triplent le risque de SEP, affectant également l'évolution de la maladie et les signes à l'IRM. Des programmes recommandant une réduction de l'IMC et un mode de vie sain, sont donc conseillés, en particulier pour les jeunes à risques (1).

Enfin, étant donné le lien entre **EBV** et la SEP, des recherches sont en cours pour développer des traitements ciblés, comme des **antiviraux**, des **vaccins** ou des **anticorps**, qui pourraient prévenir la maladie (1). Cependant, les résultats des études étudiant le potentiel effet des traitements antiviraux restent limités. Il est peu probable que les traitements antiviraux éliminent le virus latent, bien qu'ils puissent supprimer la réactivation à partir de la latence (54).

2. Traitements modificateurs de la maladie (DMT)

Les traitements modificateurs de la maladie (**DMT**), utilisés pour **réduire** l'**activité inflammatoire** de la maladie, sont prescrits dès qu'un patient est diagnostiqué comme ayant une **SEP-RR** ou un **syndrome cliniquement isolé**, afin de réduire le risque de progression de la maladie. Les DMT injectables, tels que l'**IFN- β** ou l'**acétate de glatiramère** ont été les principales options thérapeutiques de première ligne pendant deux décennies, principalement en raison de leurs excellents profils de sécurité mais aussi de leur coût inférieur à celui des médicaments plus récents (1).

a. Thérapie d'escalade

La **thérapie par escalade** représente actuellement l'approche thérapeutique prédominante pour la **SEP-RR**, conformément aux directives européennes et américaines. La base de la thérapie par escalade est de commencer avec un **DMT sûr mais modérément efficace**, typiquement l'IFN- β , l'acétate de glutiramère, le teriflunomide ou le diméthyle fumarate, et de passer à un autre **DMT de première ligne** chez les patients présentant des **effets indésirables** intolérables ou à un **DMT plus efficace** (thérapies de deuxième ou troisième ligne) chez ceux ayant de nouvelles **rechutes ou lésion** à l'IRM (1).

Chez les patients atteints d'une maladie grave qui ne répondent pas aux DMT traditionnels, la **greffe autologue de cellules souches hématopoïétique** pourrait être efficace. Cette voie thérapeutique sera vue en détail par la suite. Cependant, en raison de la disponibilité de DMT plus efficaces, de tels échecs de traitement sont de plus en plus rares et, en général, moins de 1% des patients atteints de SEP-RR sont candidats à la greffe (1).

Les traitements utilisés pour la thérapie d'escalade sont soit injectables soit administrés par voie orale. Les traitements **injectables** sont l'IFN- β et l'**acétate de glutiramère**. Bien que tous les deux utilisés dans le traitement de la SEP comme des immunomodulateurs, ils ont des structures, des mécanismes d'actions et des profils d'effets secondaires différents. La décision d'utiliser l'un ou l'autre dépend de nombreux facteurs, dont le type de SEP, la gravité de la maladie et la tolérance du patient aux traitements.

Les **tableaux 9** et **10** résume les principaux traitements utilisés dans la thérapie d'escalade.

	IFN-β (AVONEX®)	Acétate de glatiramère (COPAXONE®)
AMM	Patients ambulatoires ayant fait 2 poussées en 2 ou 3 ans (1 ^{ère} intention)	Forme de SEP-RR (1 ^{ère} intention)
Voie d'administration	SC ou IM	SC
Propriété	Glycoprotéine naturellement produite par le corps en réponse à une infection virale.	Polymère synthétique composé d'acides aminés ressemblant à la myéline
Mécanisme d'action	Action anti-virale, immunomodulatrice et anti-proliférative	Immunomodulateur, agissant comme un leurre, détournant le SI de l'attaque de la myéline du patient
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome pseudo-grippal - Syndrome dépressif - Réaction au point d'injection - Leucopénie, thrombopénie - ↑ des transaminases 	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction au point d'injection - Adénopathie - Oppression thoracique - ↑ des transaminases
Contre-indications	Hypersensibilité, grossesse, idées suicidaires	Hypersensibilité
Surveillance	Hémogramme et transaminases → tous les mois pendant les 3 premiers mois puis tous les 6 mois	

SC : sous cutané ; IM : intra-musculaire ; SI : système immunitaire

Tableau 9 : Résumé des caractéristiques des traitements de thérapie d'escalade injectables
(59)(60)(61)(62)

	Diméthyl fumarate (TECFIDERA®)	Tériflunomide (AUBADGIO®)
AMM	SEP-RR	SEP-RR
Voie d'administration	VO	VO
Mécanisme d'action	Activation de la voie transcriptionnelle du facteur NFR2 → réduction de l'activation des cellules immunitaires et de la libération ultérieure de cytokines pro-inflammatoires en réponse aux stimuli inflammatoires	Immunomodulateur par blocage de l'enzyme dihydroorotate déshydrogénase (enzyme impliquée dans la biosynthèse des pyrimidines, essentielles à la synthèse de l'ADN et de l'ARN)
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> - Bouffées vasoconstrictrices, flush - Diarrhées, nausées - ↑ des transaminases - Lymphopénie 	<ul style="list-style-type: none"> - Infections - Paresthésie - Diarrhées, nausées - ↑ des transaminases - Alopécie
Contre-indications	Hypersensibilité	Hypersensibilité, IH et IR sévère, grossesse, allaitement, état d'immunodéficience sévère
Surveillance	IRM initiale, NFS	Dosage des transaminases

VO : voie orale ; IH : insuffisance hépatique ; IR : insuffisance rénale

Tableau 10 : Résumé des caractéristiques des traitements des thérapie d'escalade par prise orale
(63)(64)(65)(66)

b. Thérapie d'induction

La **thérapie d'induction** utilise des médicaments hautement efficaces tels que le **natalizumab** ou l'**ocrelizumab** pour prévenir l'aggravation des lésions irréversibles du SNC et les déficits cliniques. Elle est initiée peu après la confirmation diagnostique chez les patients manifestant des indicateurs pronostiques défavorables, comme une activité pathologique accrue et une progression du handicap. Cette stratégie vise à **atténuer l'inflammation** liée à la pathologie, par l'élimination des lymphocytes T et B et des cellules myéloïdes, et en reconfigurant le système immunitaire. **Plusieurs cycles** peuvent être nécessaires, suivis potentiellement d'une **désescalade** (1).

Toutefois, en cas d'interruption, un **suiti attentif** est crucial, surtout si le traitement initial n'induit pas une reconfiguration immunitaire, nécessitant alors l'adoption d'une autre thérapie hautement efficace (1).

En 2017, un nouveau traitement, l'**ocrélizumab**, un Ac **humanisé anti-CD20**, a été approuvé par l'Agence Européenne des médicaments (EMA) pour le traitement de la **SEP-PP** (67).

Pour les patients atteints de SEP-RR, l'ocrélizumab semble considérablement diminuer le risque de nouvelles crises. Comparé à l'interféron β -1a, sur une période de 96 semaines (étude Cochrane), il pourrait engendrer moins d'effets secondaires. De plus, il semble diminuer la progression des symptômes de la maladie, les interruptions de traitement dues aux effets secondaires et certaines anomalies visibles à l'IRM. Cependant, son impact sur les effets secondaires graves reste incertain (67).

Concernant les personnes avec une SEP-PP, l'ocrélizumab pourrait augmenter la survenue d'effets secondaires comparé à un placebo sur plus de 120 semaines (étude Cochrane). Toutefois, il pourrait ralentir la progression des symptômes de la maladie et pourrait avoir peu ou pas d'impact sur les effets indésirables graves et l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables (67).

Globalement, l'ocrélizumab est généralement **bien supporté** par les patients. Les effets secondaires les plus courants incluent des **réactions durant l'administration** du médicament et des **rhinopharyngites**, ainsi que des **infections des voies urinaires et respiratoires** (67).

La Haute Autorité de Santé (HAS) estime que l'**ocrélizumab** est approprié dans le traitement initial pour les **cas précoces de SEP-PP**. Cependant, son utilisation n'est **pas recommandée** pour les **cas plus graves de SEP-PP**, notamment chez les patients présentant un handicap avancé. De plus, la HAS considère que l'ocrélizumab peut être prescrit en première ou deuxième intention pour toutes les manifestations actives de la SEP récurrente.

Le **tableau 11** résume les principaux traitements utilisés dans la thérapie d'induction.

	Natalizumab (TYSABRI®)	Fingolimob (GILENYA®)
AMM	Forme très active de la SEP-RR, patient peu répondant au traitement complet, forme sévère d'évolution rapide	Monothérapie dans les formes très actives, patient peu répondant au traitement complet, forme sévère d'évolution rapide
Voie d'administration	IV	VO
Mécanisme d'action	Ac monoclonal humanisé anti-intégrine $\alpha 4$ → arrêt de la transmigration des leucocytes au travers de l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires par inhibition des interactions moléculaires	Modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate sur les lymphocytes → séquestration dans lymphocytes dans les ganglions lymphatiques
Effets indésirables	- LEMP - céphalées, vertiges - nausées, vomissement - douleurs articulaires, asthénie, fièvre	- céphalée - diarrhées - dorsalgie - syndrome grippal - ↑ des transaminases
Contre-indications	Hypersensibilité, risque accru d'infections opportunistes, association avec d'autres traitements immunosuppresseurs, grossesse, LEMP, pathologies néoplasiques évolutives	Hypersensibilité, syndrome d'immunodéficience connu, IH sévère, risque accru d'infections opportunistes, hépatite, tuberculose, cancer
Surveillance	IRM dans les 3 mois précédant le traitement pour assurer l'absence d'immunosuppression et de tuberculose Sérologie du JC virus (virus responsable de la LEMP)	ECG et IRM

IV : intra-veineuse ; VO : voie orale ; LEMP : leucoencéphalopathie multifocale progressive ; IH : insuffisance hépatique

Tableau 11 : Résumé des caractéristiques des traitements des thérapie d'induction (68)(69)(70)(71)

c. Les formes agressives

Dans les **formes très actives** de la maladie avec poussées fréquentes et signes d'activité à l'IRM, le **mitoxantrone**, un **immunosuppresseur**, a démontré une certaine efficacité. Il réduit le nombre de poussées et de lésion à l'IRM. Toutefois, sa **toxicité**, tant hématologique que cardiaque, requiert une

surveillance médicale stricte, notamment des échographies cardiaques régulières. Les effets à long terme de ce médicament demeurent incertains et il n'a **pas encore reçu d'autorisation de mise sur le marché** (AMM) pour cette utilisation. D'autres traitements immunosuppresseurs pourraient être efficaces mais ils n'ont pas encore été étudiés de manière approfondie (72).

d. Les formes progressives

Pour les formes de **SEP-SP** encore **actives**, le **BETAFERON®**, un **interféron β -1b recombinant immunomodulateur**, a prouvé son efficacité à ralentir la maladie et à diminuer les poussées, et a obtenu une **AMM** pour les SEP-SP. Il est administré par injection sous-cutanée. Cependant, d'autres études, sur différents types d'IFN- β ont montré que malgré une réduction des poussées et des lésions à l'IRM, le **handicap continue de progresser**. Le **mitoxantrone** utilisé trimestriellement a démontré un ralentissement de la progression du handicap mais n'a toujours **pas d'AMM**. La **méthylprednisolone** par voie intraveineuse, administrée tous les deux mois pendant deux ans, pourrait **freiner l'évolution de la maladie** (72).

Quant aux formes de **SEP-SP non actives** et les formes de **SEP-PP**, **aucun traitement** n'a démontré d'efficacité. Le méthotrexate, bien toléré, n'a pas montré de bénéfice clinique significatif. L'utilisation de molécules immunosuppressives comme l'azathioprine, la cladribine et la ciclosporine n'est pas recommandée. Il en est de même pour les injections d'Ig par voie veineuse, l'IFN- β et le mitoxantrone, un agent antinéoplasique. La sulfasalazone, une molécule ayant des propriétés anti-inflammatoire et anti-tumorale, a montré une efficacité limitée, sans bénéfice après la 3^{ème} année et n'a pas d'AMM. Une étude sur le copolymère pour les SEP progressives primaires est en cours (72).

3. Traitements des poussées

Le **traitement des poussées** de la SEP (**Figure 20**) vise à atténuer l'inflammation du SNC. Il repose sur l'administration intraveineuse ou orale de **corticoïdes** sur une **courte période**. Avant la mise en place du traitement, il est nécessaire de réaliser une **bilan pré-thérapeutique**. Il permet de rechercher et traiter les foyers infectieux pouvant aggraver la poussée et empirer avec l'administration de corticoïdes (73).

Les corticoïdes favorisent une **récupération rapide** et **préviennent** l'émergence de **déficits plus sévères** peu après l'administration. Via leur activité anti-inflammatoire, les corticoïdes réduisent l'activité des cellules immunitaires, stabilisent la BHE, diminuent l'œdème cérébral, modulent la réponse immunitaire et possèdent des effets bénéfiques sur l'humeur et l'énergie. Cependant, leurs

bénéfices sur le long terme restent incertains. Les recommandations prévoient un **traitement intraveineux de méthyprednisolone pendant 3 à 5 jours**, avec ou sans diminution progressive de la dose de **prednisolone par voie orale**. L'injection intramusculaire de dexaméthasone et la prise orale de méthylprednisolone à forte dose sont tout aussi efficaces que l'administration intraveineuse (1).

Si les rechutes ne s'améliorent pas avec les corticoïdes, l'**échange plasmatique** sur 3 à 5 sessions ainsi que l'injection d'**immunoglobulines intraveineuses (Ig-IV)** peuvent être envisagés comme alternatives (1).

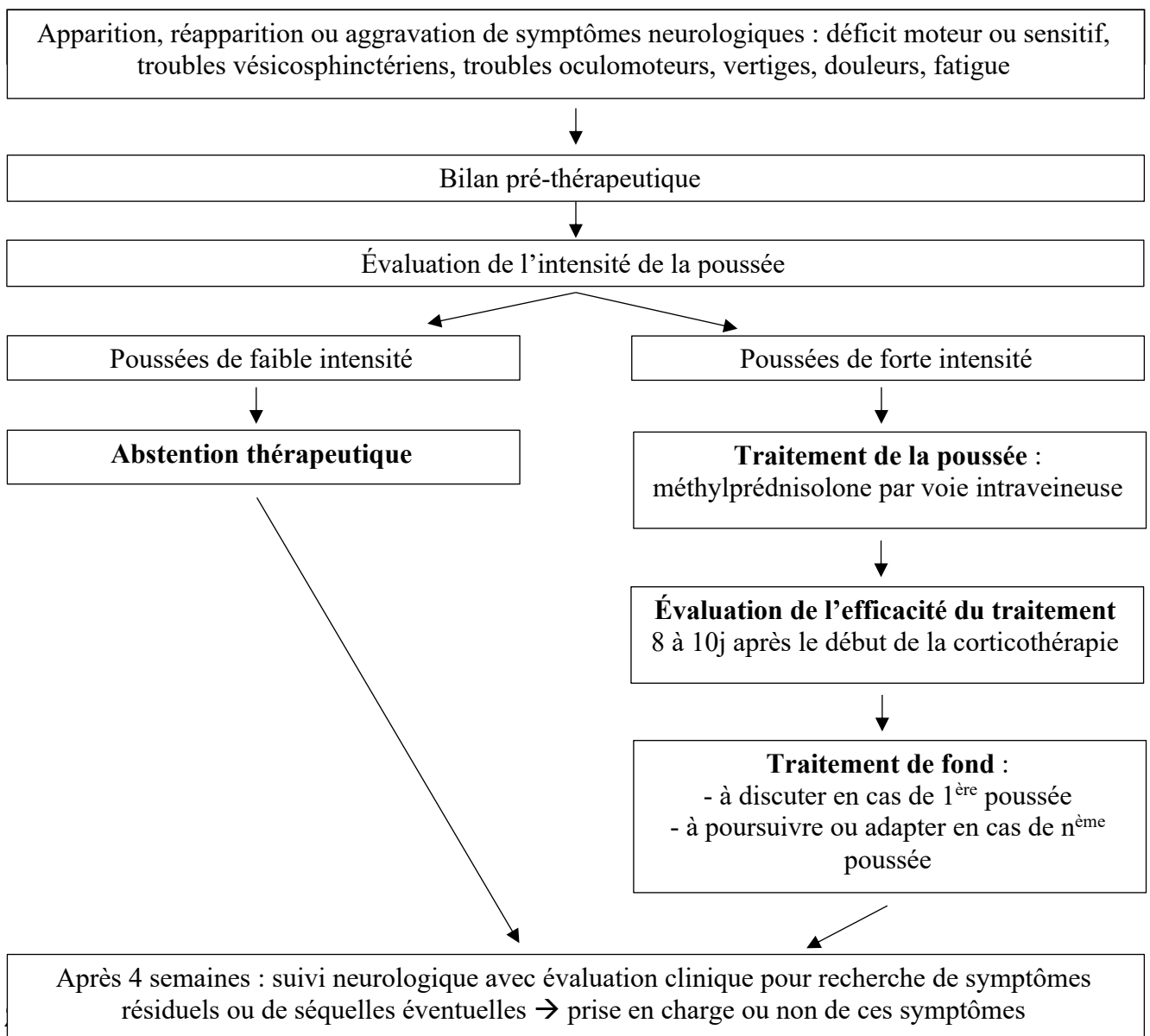


Figure 23 : Arbre décisionnel pour le traitement des poussées de la SEP (73)

4. Traitements symptomatiques

Les patients atteints de SEP présentent un large éventail de symptômes importants et invalidants, notamment la spasticité, les douleurs, la fatigue, les troubles vésicaux et la dépression. Cependant, tous ces symptômes ne bénéficient pas de thérapies efficaces (74).

a. Spasticité

Près de 90% des individus atteints de SEP souffrent de spasticité. Ce symptôme invalidant est souvent le résultat d'une **dégradation** ou d'un **dysfonctionnement axonal**, lié aux plaques de démyélinisation présentes dans certaines voies vertébrales descendantes. Cela entraîne une perturbation des voies spinales interneuronales inhibitrices et se traduit principalement par une **faiblesse des muscles fléchisseurs**, généralement accompagnée d'une augmentation du tonus musculaire et d'une réduction de la dextérité des muscles concernés (75).

Les principaux médicaments utilisés pour soulager la spasticité sont utilisés **hors AMM**. C'est le cas du **baclofène**, un agoniste des récepteurs gamma-aminobutyrique (GABA) qui possède une action **antispastique** avec un point d'impact médullaire (76). Un autre antispastique hors AMM est utilisé, le **dantrolène** qui agit comme un **myorelaxant périphérique** grâce à l'inhibition de la libération de calcium (77). Les **benzodiazépines** et la **gabapentine**, analogue structural du GABA peuvent également être utilisées, encore une fois hors AMM.

En cas d'inefficacité des traitements précédents, la **tizanidine**, qui a une action myorelaxante centrale via son action sur la moelle épinière, fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) (78).

b. Douleurs

Les douleurs touchent entre 44 et 80% des patients atteints de SEP et ont un impact significatif sur leur qualité de vie. D'après certaines études, l'intensité de la douleur serait liée aux niveaux de fatigue et de dépression (75).

La douleur peut se diviser en quatre catégories distinctes. Les **douleurs neuropathiques centrales continues**, les **douleurs neuropathiques centrales intermittentes**, les **douleurs musculo-squelettiques** et les **douleurs mixtes neuropathiques et non neuropathiques** (75).

La prise en charge des douleurs mécaniques et neuropathiques diffère. Pour les **douleurs mécaniques**, les **antalgiques** classiques peuvent être prescrits. Quant aux **douleurs neuropathiques**, elles ne répondent pas aux antalgiques usuels. Les **antidépresseurs tricycliques** sont utilisés dans les douleurs neuropathiques ou cordonales postérieures et les **antiépileptiques** sont utilisés pour les névralgies aiguës et les douleurs chroniques neuropathiques (75).

c. Fatigue

La fatigue figure parmi les manifestations les plus courantes et les plus invalidantes de la SEP. Elle touche jusqu'à 90% des patients, et pour plus de la moitié, elle est considérée comme le symptôme le plus gênant de la maladie. Cette fatigue diffère de la fatigue normale car elle est inattendue, survient soudainement et sans raison extérieure directe. Les symptômes sont davantage prononcés dans l'après-midi, exacerbés par la chaleur et altèrent considérablement la qualité de vie. Elle limite les activités quotidiennes et l'exercice physique, tout en perturbant la vie professionnelle, familiale et sociale des patients (75).

Les molécules testées comme l'amantadine (antagoniste des récepteurs du glutamate-N-méthyl-D-aspartate), le modafinil (un psychostimulant) ou la L-carnitine (un acide aminé) n'ont pas donné de résultats probants. La **prise en charge** sera davantage **non pharmacologique** avec un **fractionnement des activités** tout au long de la journée, associée à des périodes de **repos**. Des centres de médecine physique et de réadaptation offrent des programmes de remise en forme. De plus, des initiatives d'**éducation thérapeutique** émergent au sein des réseaux de santé et des services hospitaliers spécialisés dans l'accompagnement des patients atteints de SEP, mettant en place des sessions axées sur la gestion de la fatigue (79).

d. Troubles vésicaux

La SEP peut entraîner des dysfonctionnements de la vessie en raison des innervations complexes de celle-ci. Bien que ces troubles soient courants chez les patients atteints de SEP, le risque de progression vers l'insuffisance rénale est faible. Trois principaux types de dysfonctionnements, liés aux lésions présentes sur la moelle épinière sont observés. Le **dysfonctionnement du stockage**, le **dysfonctionnement de vidange** et le plus fréquent, le **dysfonctionnement combiné** (75).

Les **anticholinergiques oraux**, oxybutynine ou éventuellement imipraminiques, sont le traitement de **1^{ère} intention** dans l'hyperactivité vésicale lorsqu'il n'y a **pas de résidu post-mictionnel**. Les anticholinergiques inhibent l'activité muscarinique, réduisant ainsi les contractions involontaires du

muscle vésical. En réduisant ces contractions, ils permettent une augmentation de la capacité vésicale et une réduction des épisodes d'incontinence.

En présence d'un **résidu post-mictionnel**, l'examen uro-dynamique permet de différencier la dyssynergie vésico-sphinctérienne de l'hypoactivité vésicale. Dans le cas d'une **dyssynergie vésico-sphinctérienne**, les **α -bloquants** sont utilisés associés ou non à des auto-sondages intermittents. S'il s'agit d'**hypoactivité vésicale** avec dysurie, l'**auto-sondage** seul est privilégié (72).

Malgré leur efficacité, les anticholinergiques présentent des effets indésirables fréquents dus à leur mécanisme d'action comme la sécheresse buccale, la constipation et des troubles de la vision.

e. Dépression

La dépression est fréquente chez les patients atteints de SEP. La morbidité à vie d'un trouble dépressif chez ces patients serait d'environ 50% et un ratio standardisé de mortalité par suicide de 2,3 chez les patients SEP par rapport à la population générale (75).

En tant que **maladie chronique**, la SEP affecte considérablement les interactions sociales, le niveau de vie, le bien-être mental et les loisirs. Son impact s'étend au-delà du patient, touchant l'entourage, notamment les enfants et le conjoint. Les neurologues doivent être alertes aux **enjeux psychosociaux** liés à la SEP et rester attentifs à l'émergence de ces problématiques chez les patients qu'ils suivent (75).

5. La place du sport et de la kinésithérapie dans la prise en charge

a. La place du sport

L'**activité physique** (AP) était autrefois déconseillée pour les personnes atteintes de SEP en raison des risques d'augmentation de la fatigue et de la spasticité. Toutefois, des études réalisées dans les années 1990, ont souligné les bénéfices de l'AP pour ces patients. Les personnes atteintes de SEP sont généralement moins actives que le reste de la population. Cependant, la pratique d'une AP est vivement recommandée étant donnée ses **effets positifs avérés** (80).

Une revue Cochrane de 2015, un organisme mondial produisant des revues de santé, a démontré les avantages de l'AP pour les patients atteints de SEP, tels que l'**amélioration de la force musculaire**, la **tolérance à l'effort**, la **mobilité**, l'**équilibre** et la **qualité de vie**. D'autres études ont confirmé ses bienfaits et ont également indiqué les effets positifs sur la marche, la dépression, les troubles cognitifs et la fatigue. Il est suggéré de combiner des **exercices aérobies** et de **renforcement musculaire** dans les programmes de rééducation, adaptées **selon le score EDSS** du patient. Pour ceux avec un score EDSS

supérieur à six, des méthodes adaptées comme l'utilisation d'un tapis de marche avec harnais ou une aide robotisée sont préconisées (80).

b. La kinésithérapie

Lors des poussées intenses, la rééducation est bénéfique pour prévenir les problèmes liés à l'inactivité. Des programmes de **rééducation locomotrice** d'un à trois mois, incluant des séances journalières ou trois fois par semaine, dirigés par des kinésithérapeutes et des ergothérapeutes, ont démontré une **amélioration des incapacités** (72).

Pour les cas plus avancés, ces programmes offrent un avantage sur l'**indépendance** et la **qualité de vie**, bien que temporaire, nécessitant une répétition des programmes. Des techniques spéciales, comme la **cryothérapie** pour contrôler la spasticité et la rééducation respiratoire se sont révélées bénéfiques (72).

6. Traitements de reconstitution immunitaire

a. Greffe de moelle osseuse autologue

Plusieurs études sur des modèles animaux ont montré que la **greffe de moelle osseuse syngénique** (dans ce cas-là, le donneur est génétiquement identique au receveur) peut provoquer une **immunosuppression**, entraînant une **tolérance spécifique à l'antigène**. Cependant, du fait des nombreux effets secondaires liés à la greffe, cette solution est réservée aux patients atteints de SEP en échec thérapeutiques ou présentant un mauvais pronostic (81).

Des études montrent que l'**ablation immunitaire** et la **greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques** (CSH) pourraient **régénérer** les cellules du répertoire du **système immunitaire**. Cependant, ceci pourrait aussi affaiblir la tolérance immunitaire et, par conséquent, influencer négativement le résultat final avec des **complications cliniques** (81).

Des essais de phase I indiquent que la greffe autologue de CSH peut améliorer l'évolution de la SEP, améliorant ainsi la qualité de vie des patients. Un essai de phase II a comparé la greffe autologue de CSH à un traitement par la mitoxantrone pour traiter certaines formes de SEP, montrant que la greffe autologue de CSH avait de meilleurs résultats en termes de diminution des symptômes. De plus, dans un suivi de 6-7 ans d'un essai de phase II, 70% des patients recevant un traitement immuno-ablatif agressif

ne présentait aucun signe d'activité de la maladie, pouvant se manifester par des rechutes, de nouvelles lésions IRM et une progression de l'EDSS (81).

Toutefois, malgré les avancées réduisant les risques et effets secondaires, des questions demeurent sur l'utilisation de la greffe autologue de CSH comme **traitement de deuxième ligne pour la SEP résistante**. En éliminant les lymphocytes matures du greffon avant la transplantation, il a été observé que les réponses immunitaires médiées par le greffon étaient éliminées, accompagnées d'**effets bénéfiques sur la diminution de l'activité de la maladie**. Cependant, il semble que les approches thérapeutiques par greffe autologue de CSH dans la SEP doivent être reconsidérées, surtout compte tenu des nombreuses nouvelles méthodes de traitement disponibles et de la nécessité de tests plus élaborés (81).

b. Greffe de cellules souches mésenchymateuses

Les **cellules souches mésenchymateuses** (CSM) peuvent être extraites de la moelle osseuse et **transplantées** sans avoir recours à des traitements immunosuppresseurs. Leur potentiel thérapeutique semble avoir une portée systémique. L'effet thérapeutique de la transplantation de CSM repose sur leur capacité à **moduler l'environnement de manière anti-inflammatoire**. Lors d'un essai de phase II examinant l'efficacité des CSM dans le traitement de la SEP, **aucun effet indésirable** remarquable n'a été rapporté (81).

De plus, un essai mené sur des patients souffrant de sclérose latérale amyotrophique a montré que l'injection intrathécale et intraveineuse de CSM autologues était pratiquement sans risque et produisait rapidement des effets immunomodulateurs (82).

7. Évolution et recherche en cours

a. Thérapies géniques et cellulaires

L'**épigénétique** correspondant aux modifications héréditaires de l'expression des gènes se produisant sans altération de la séquence nucléotidique de l'ADN. Ses principaux mécanismes sont la méthylation de l'ADN, les modifications d'histones et la régulation de l'expression ARN messagers via les microARN. Ces modifications jouent un **rôle** dans des **maladies auto-immunes** comme le SEP. L'intérêt croissant pour les anomalies épigénétiques a orienté la recherche vers l'identification de marqueurs cliniques et la mise au point de médicaments épigénétiques. Cette nouvelle orientation, la thérapie épigénétique, inclut des médicaments influençant la méthylation et l'expression génique. Les

exemples actuels incluent les **inhibiteurs de l'histone désacétylase** (HDAC) et de l'**ADN méthyltransférase** (DNMT). Des recherches sur des modèles animaux indiquent leur potentiel intéressant dans le traitement de la SEP (81).

Il a été montré que des traitements comme la **trichostatine A**, un inhibiteur de HDAC, ont **amélioré** plusieurs **symptômes** de la SEP dans un modèle murin. Le **vorinostat**, également un inhibiteur de HDAC, a **réduit l'inflammation** et la **démyélinisation**. L'**acide valproïque**, un autre inhibiteur HDAC, a démontré des **bienfaits** en atténuant la sévérité de la maladie en influençant le profil des cellules T (81).

La **curcumine**, un polyphénol, **réduit la sévérité de la SEP** chez les rats en limitant l'inflammation et en empêchant certaines transformations cellulaires. Le **resvératrol**, quant à lui, **limite les lésions neuronales** chez des modèles animaux de SEP. La **décitabine**, un inhibiteur de DNMT, s'avère prometteur en **supprimant l'inflammation du SNC**. L'importance du **miR-326** a également été mis en évidence pour son rôle potentiel dans le traitement de la SEP (81).

En conclusion, les traitements épigénétiques montrent un potentiel considérable pour la SEP dans les études précliniques. Si leur efficacité est confirmée dans d'autres maladies, ils pourraient révolutionner le traitement de la SEP à l'avenir.

b. Stratégies ciblant les cellules T

Des études sont actuellement en cours pour un potentiel **vaccin constitué de cellules T**, le TOVAXIN®. Ce vaccin est fabriqué à partir des cellules T du patient. Elles sont prélevées, amplifiées puis réinjectées au patient (83).

TOVAXIN® agit à la fois en **déclenchant une réaction immunitaire** qui diminue les cellules T pathogènes mais également en **rééquilibrant le système immunitaire** du patient en favorisant la production de **cellules T anti-inflammatoires** (83).

Selon les premiers résultats, ce vaccin semble réduire le taux de rechute de façon comparable aux traitements utilisés actuellement. De plus, TOVAXIN® propose une approche plus ciblée et potentiellement moins immunosuppressive que les traitements actuels.

c. Perspectives futures

Aujourd'hui, les recherches se concentrent sur diverses étapes de la maladie pour introduire de nouveaux traitements avec des modes d'action se complétant. Deux approches sont développées, la première vise à **diminuer la réaction immunitaire anormale** dirigée contre le système nerveux, et la seconde cherche à **minimiser les dommages irréversibles des neurones** (84).

De plus, le SNC a la capacité de se réparer spontanément des lésions causées par la SEP. Cependant, cette capacité est souvent limitée. L'étude des **mécanismes de réparation** et des raisons de leurs limites est une piste de recherche prometteuse pour de nouvelles thérapies contre la SEP (84).

Plus d'une cinquantaine d'essais cliniques sont en cours pour tester de nouveaux traitements.

Conclusion

La SEP est une maladie complexe et son épidémiologie en est le reflet. Bien que la SEP affecte des millions de personnes dans le monde, sa prévalence varie considérablement selon les régions, avec une concentration plus élevée dans les régions éloignées de l'équateur. Ces disparités géographiques, associées à d'autres facteurs comme le sexe, les antécédents génétiques et les facteurs environnementaux, contribuent à la nature multifactorielle de la maladie.

Outre l'épidémiologie, la physiopathologie de la SEP reflète parfaitement l'aspect multifactoriel et complexe de la maladie et reste à ce jour un vaste sujet de recherches scientifiques. La SEP est définie comme une maladie démyélinisante du SNC qui résulte de mécanismes auto-immuns mal régulés. De plus, bien que les interactions précises ayant lieu entre les cellules immunitaires et les neurones soient encore partiellement incomprises, il est clairement établi que la SEP résulte d'une conjonction entre prédispositions génétiques et facteurs environnementaux.

L'hétérogénéité de la SEP continue de faire ses preuves avec ses aspects cliniques, aussi nombreux que les localisations possibles des lésions dans le SNC. En effet, bien que la SEP soit souvent associée à des déficits moteurs, sa clinique englobe également des symptômes allant des troubles sensoriels aux dysfonctionnements cognitifs. Les symptômes varient selon le stade et la forme de la maladie et affectent en conséquence la qualité de vie des patients, celle-ci se trouvant plus ou moins bouleversée.

Ces manifestations cliniques diverses rendent le diagnostic complexe à l'image de cette pathologie. Il s'appuie sur une combinaison d'examen clinique, d'imagerie (IRM) et d'analyses de biologie médicale, pour tenter d'établir un diagnostic le plus précis possible. Aujourd'hui, des critères diagnostiques ont été établis pour aider à la détection précoce et précise de la maladie. Cependant, la variabilité des symptômes évoqués plus haut ralentit parfois le diagnostic.

La complexité du diagnostic est également due à l'étiologie, qui reste, en partie inconnue en raison, elle-aussi, de la multifactorialité de la SEP. Toutefois, au fil des années, des études ont identifié plusieurs facteurs de risque susceptibles de contribuer à l'apparition et l'évolution de la SEP. Ces facteurs incluent des éléments génétiques, environnementaux, infectieux et hormonaux. La présence d'un membre familial atteint, par exemple, augmente le risque, suggérant une composante génétique. Des facteurs environnementaux tels que le manque de vitamine D ou l'exposition limitée au soleil, en particulier durant l'enfance, semblent également jouer un rôle négatif. Des agents infectieux comme le virus EBV ont également été récemment décrits comme potentiels facteurs de risque : en effet plusieurs

études épidémiologiques ayant montré une corrélation entre l'infection par EBV et le risque accru de développer une SEP ont été publiées. Les mécanismes précis à l'origine de cette relation sont encore à définir précisément mais les données suggèrent que l'infection par EBV jouerait un rôle dans l'initiation ou la promotion des réponses immunitaires auto-immunes.

Des études épidémiologiques, ainsi que des connaissances complémentaires concernant la physiopathologie, les étiologies et le diagnostic de la SEP, sont essentielles pour mieux comprendre l'évolution de la SEP, identifier les populations à risque et orienter les efforts de recherche. En continuant à étudier la distribution, l'incidence et l'étiologie de la SEP, la communauté scientifique peut espérer développer de meilleures stratégies de prévention et de traitements pour les patients.

Il en est de même pour l'évolution du diagnostic, un diagnostic précis et rapide est essentiel pour instaurer des traitements appropriés et améliorer les résultats pour les patients. Malgré une amélioration du processus de diagnostic grâce aux progrès technologiques et à l'affinement des critères de diagnostic, la recherche doit continuer pour perfectionner davantage les méthodes de diagnostic afin d'assurer une prise en charge optimale des patients.

Avant même d'aspirer à traiter au mieux les patients, la prévention est un domaine majeur. À ce jour, bien que de nombreux facteurs de risque aient été associés à la SEP, aucune stratégie de prévention complète n'existe. Les interventions actuelles se concentrent sur la réduction des facteurs de risque modifiables, comme l'optimisation des niveaux de vitamine D et l'arrêt du tabagisme. Cette démarche doit être associée à une reconnaissance précoce des symptômes ainsi qu'à une prise en charge thérapeutiques adaptée la plus précoce possible.

Les traitements ont connu des avancées significatives au cours des dernières décennies. L'émergence de nouveaux médicaments immunomodulateurs a offert aux patients des options thérapeutiques qui permettent de ralentir la progression de la SEP, de réduire la fréquence des poussées et d'améliorer la qualité de vie. Ces traitements ciblent principalement les mécanismes immunologiques, reflétant le consensus actuel selon lequel la SEP, au moins en partie, est une maladie auto-immune. Cependant, la SEP reste une maladie chronique sans remède définitif. La prise en charge optimale nécessite une approche individualisée, adaptée à la forme et à la sévérité de la SEP, ainsi qu'aux besoins et préférences spécifiques du patient.

Bibliographie

1. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. déc 2018;4(1):43.
2. M. Dulac, E. Sanandedji, L. Zimmer. *Cardiologie - Neurologie*. De Boeck supérieur. (Prépa Pharma; vol. 1).
3. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 1 mars 2017;140(3):527-46.
4. Evolution de la Sclérose en Plaques | Ligue française contre la sclérose en plaques [Internet]. [cité 12 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ligue-sclerose.fr/La-SEP/Evolution-de-la-Sclerose-en-Plaques>
5. Fondation Charcot stichting [Internet]. 2014 [cité 12 janv 2023]. Introduction. Disponible sur: <https://www.fondation-charcot.org/fr/livre-sclerose-en-plaque-charcot/sclerose-en-plaques-presentation>
6. MS International Federation [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Home. Disponible sur: <https://www.msif.org/>
7. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*. nov 2016;34(4):919-39.
8. Simpson S, Wang W, Otahal P, Blizzard L, Mei IAF van der, Taylor BV. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 nov 2019;90(11):1193-200.
9. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 1 mai 2017;14:35-45.
10. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Outlook. *Eur Neurol*. 2014;72(3-4):132-41.
11. Greer JM, McCombe PA. Role of gender in multiple sclerosis: Clinical effects and potential molecular mechanisms. *Journal of Neuroimmunology*. mai 2011;234(1-2):7-18.
12. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet*. 2 juin 2001;357(9270):1777-89.
13. Murphy, Weaver. *Immunobiologie de Janeway*. De Boeck. Vol. 4e édition.
14. Kaskow BJ, Baecher-Allan C. Effector T Cells in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2 avr 2018;8(4):a029025.
15. Farley A, Johnstone C, Hendry C, McLafferty E. Nervous system: part 1. *Nurs Stand*. 2 avr 2014;28(31):46-51.
16. Brodal P. *The Central Nervous System: Structure and Function*. Oxford University Press, USA; 2004. 533 p.
17. Le système nerveux central [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: https://www.unilim.fr/campus-neurochirurgie/IMG/pdf/Le_Syst_me_Nerveux_Central_-_G_R_n_R_ralit_R_s.pdf
18. Larousse É. Nerfs et méninges de la moelle épinière – Média LAROUSSE [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Nerfs_et_m%C3%A9ninges_de_la_moelle_%C3%A9pini%C3%A8re/1002154
19. Servier Medical Art [Internet]. [cité 19 janv 2023]. Neuron. Disponible sur: https://smart.servier.com/smart_image/neuron/
20. Sá MJ. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. sept 2012;70(9):733-40.
21. Correale J, Villa A. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*. mars 2007;40(2):148-60.
22. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiology of Disease*. 1 janv 2010;37(1):13-25.
23. Daneman R, Prat A. The Blood–Brain Barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. janv

2015;7(1):a020412.

24. Diffusion des anti-infectieux dans le système nerveux central [Internet]. [cité 9 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/lettre-infectiologue/diffusion-anti-infectieux-systeme-nerveux-central>
25. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol.* 23 sept 2022;13:996469.
26. Lemus HN, Warrington AE, Rodriguez M. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurologic Clinics.* 1 févr 2018;36(1):1-11.
27. Hellings N, Barée M, Verhoeven C, D'hooghe MB, Medaer R, Bernard CC, et al. T-cell reactivity to multiple myelin antigens in multiple sclerosis patients and healthy controls. *J Neurosci Res.* 1 févr 2001;63(3):290-302.
28. Prins M, Schul E, Geurts J, van der Valk P, Drukarch B, van Dam AM. Pathological differences between white and grey matter multiple sclerosis lesions. *Ann N Y Acad Sci.* sept 2015;1351:99-113.
29. Bö L, Mörk S, Kong PA, Nyland H, Pardo CA, Trapp BD. Detection of MHC class II-antigens on macrophages and microglia, but not on astrocytes and endothelia in active multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol.* mai 1994;51(2):135-46.
30. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 29 janv 1998;338(5):278-85.
31. Themes UFO. 22: Variantes, artefacts et pièges | Medicine Key [Internet]. [cité 8 août 2023]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/22-variantes-artefacts-et-pieges/>
32. Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair - ScienceDirect [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733861917300774?via%3Dihub>
33. Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. *Nat Immunol.* juill 2018;19(7):696-707.
34. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology.* juin 2015;28(3):193.
35. Vukusic S. Révisions 2017 des Critères Diagnostiques de Mc Donald pour la Sclérose en Plaques. *Observatoire Français de la Sclérose en Plaque;* 2017.
36. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Neurology.* 24 août 2021;97(8):378-88.
37. Çınar BP, Yorgun YG. What We Learned from The History of Multiple Sclerosis Measurement: Expanded Disability Status Scale. *Noro Psikiyatı Ars.* 2018;55(Suppl 1):S69-75.
38. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav.* sept 2015;5(9):e00362.
39. Wj B, Ta H, F F, Dh M. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet (London, England)* [Internet]. 4 janv 2017 [cité 18 juill 2023];389(10076). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889190/>
40. Berer K, Mues M, Koutrolos M, Rasbi ZA, Boziki M, Johner C, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature.* nov 2011;479(7374):538-41.
41. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, Messina MJ, Dolpady J, et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv.* juill 2017;3(7):e1700492.
42. Schepici G, Silvestro S, Bramanti P, Mazzon E. The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplant.* déc 2019;28(12):1507-27.
43. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2021;787:108365.
44. Marabita F, Almgren M, Sjöholm LK, Kular L, Liu Y, James T, et al. Smoking induces DNA methylation changes in Multiple Sclerosis patients with exposure-response relationship. *Sci Rep.* 6 nov 2017;7(1):14589.
45. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DAS. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain.* 1 avr 1996;119(2):449-55.

46. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Système de l'Human Leukocyte Antigen (HLA) - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/syst%C3%A8me-de-human-leukocyte-antigen>
47. Nadji S, Wabont G. Immunologie. De Boeck Supérieur. (Prépa Pharma).
48. Yu H, Robertson ES. Epstein-Barr Virus History and Pathogenesis. *Viruses*. 9 mars 2023;15(3):714.
49. <https://www.facebook.com/sag.micro>. Epstein-Barr Virus (EBV) or Human Herpesvirus 4- An Overview [Internet]. 2022 [cité 28 juill 2023]. Disponible sur: <https://microbenotes.com/epstein-barr-virus-ebv/>
50. CUSABIO [Internet]. [cité 28 juill 2023]. Epstein-Barr virus (EBV) Overview: Structure, Infection Mechanisms, etc. Disponible sur: <https://www.cusabio.com/infectious-diseases/epstein-barr-virus.html>
51. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. janv 2023;21(1):51-64.
52. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 21 janv 2022;375(6578):296-301.
53. Jacobs BM, Giovannoni G, Cuzick J, Dobson R. Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein-Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors. *Mult Scler*. oct 2020;26(11):1281-97.
54. Tyler KL. The enigmatic links between Epstein-Barr virus infection and multiple sclerosis. *Journal of Clinical Investigation*. 2 mai 2022;132(9):e160468.
55. Ruprecht K. The role of Epstein-Barr virus in the etiology of multiple sclerosis: a current review. *Expert Rev Clin Immunol*. déc 2020;16(12):1143-57.
56. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiatori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler*. juill 2015;21(8):1013-24.
57. Dobson R, Kuhle J, Middeldorp J, Giovannoni G. Epstein-Barr-negative MS: a true phenomenon? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 3 févr 2017;4(2):e318.
58. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. avr 2007;61(4):288-99.
59. CT-13722_COPAXONE_PIS_RI_Avis2_CT13722.pdf [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13722_COPAXONE_PIS_RI_Avis2_CT13722.pdf
60. Résumé des caractéristiques du produit - COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60082062&typedoc=R>
61. [avonex-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_fr.pdf
62. CT-14470_AVONEX_PIS_RI_Avis2_CT14470.pdf [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14470_AVONEX_PIS_RI_Avis2_CT14470.pdf
63. CT-13005_TECFIDERA_PIC_INS_Avis3_CT13005.pdf [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13005_TECFIDERA_PIC_INS_Avis3_CT13005.pdf
64. [tecfidera-epar-product-information_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_fr.pdf) [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_fr.pdf
65. CT-13125_AUBAGIO_PIC_INS_Avis3_CT13125.pdf [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13125_AUBAGIO_PIC_INS_Avis3_CT13125.pdf

66. aubagio-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_fr.pdf
67. Quels sont les bénéfices et les risques de l'ocrelizumab dans la sclérose en plaques ? [Internet]. [cité 27 sept 2023]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD013247/MS_quels-sont-les-benefices-et-les-risques-de-locrelizumab-dans-la-sclerose-en-plaques
68. CT-19241_TYSABRI_PIS_INS_CG_AvisDef_CT19241.pdf [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19241_TYSABRI_PIS_INS_CG_AvisDef_CT19241.pdf
69. tysabri-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_fr.pdf
70. CT-17542_GILENYA_PIC_EI_Avis2_CT17345&17542.pdf [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17542_GILENYA_PIC_EI_Avis2_CT17345&17542.pdf
71. gilenya-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 25 août 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_fr.pdf
72. sclerose3.pdf [Internet]. [cité 30 août 2023]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/sclerose3.pdf>
73. VIDAL [Internet]. [cité 25 août 2023]. Le traitement de la sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep/traitement.html>
74. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*. déc 2016;16(Suppl 6):s53-9.
75. de Sa JCC, Airas L, Bartholome E, Grigoriadis N, Mattle H, Oreja-Guevara C, et al. Symptomatic therapy in multiple sclerosis: a review for a multimodal approach in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord*. mai 2011;4(3):139-68.
76. Résumé des caractéristiques du produit - BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64073783&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
77. Résumé des caractéristiques du produit - DANTRIUM 25 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67807645&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
78. VIDAL [Internet]. [cité 30 août 2023]. Tizanidine : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tizanidine-23038.html>
79. Elsevier. Elsevier Connect. [cité 30 août 2023]. Prise en charge de la fatigue : sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/neuroneuropsy/prise-en-charge-de-la-fatigue-sclerose-en-plaques>
80. Isner-Horobeti PME. APS et pathologies neurologiques. 2020;
81. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, et al. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res*. janv 2019;68(1):25-38.
82. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, Kassis I, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. oct 2010;67(10):1187-94.
83. Opexa Therapeutics - Tovaxin™ [Internet]. [cité 29 oct 2023]. Disponible sur: <http://www.opexatherapeutics.com/tovaxin.html>
84. VIDAL [Internet]. [cité 25 août 2023]. Les futurs traitements de la sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep/recherche.html>



FICHE SIGNALITIQUE

Nom : MARZULLO

Prénom : Floriane

Née le 13 décembre 1997 à Mulhouse

LA SCLÉROSE EN PLAQUES, RECHERCHES ÉTIOLOGIQUES ET TRAITEMENTS ACTUELS

Date et lieu de la soutenance : le 24 novembre 2023 à la Faculté de Pharmacie de
Strasbourg

N° d'ordre : _____

RESUMÉ

La sclérose en plaques est une maladie chronique, inflammatoire, démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central. Son étiologie ainsi que sa physiopathologie ont longtemps été floues pour les scientifiques. Malgré certains éléments qui restent à clarifier, les recherches récentes ont permis de comprendre davantage cette pathologie. Des nouvelles étiologies ont été proposées, permettant ainsi d'espérer la mise en place de protocoles de prévention plus efficaces. L'infection par le virus Epstein Barr constituerait un facteur important du développement de cette pathologie. En apprendre davantage sur le rôle exact de ce virus aura un impact autant sur la prévention que le traitement de la maladie. En effet, aujourd'hui aucun traitement curatif n'a été mis au point. Les traitements actuels peuvent dans le meilleur des cas ralentir voire stopper la progression de la maladie mais aucun ne permet de guérir les patients.

MOTS CLÉS

SCLÉROSE EN PLAQUES – EPSTEIN BARR VIRUS – NEURODÉGÉNÉRATIVE – HANDICAP
– ÉTIOLOGIE AUTO-IMMUNITÉ – RECHERCHES

Directrice de thèse : Pr. Pauline SOULAS-SPRAUEL