



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOD MAMMERI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master en sciences biologique

Spécialité : Biologie des populations et des organismes

Thème

**Synthèse bibliographique portant sur la
physiopathologie de la sclérose en plaques**

Présenté par

M^{ELLE} BADSI Celia

Devant le jury composé de :

Mme AMROUN LAGA TT.

Présidente

MCB

UMMTO

Mme BOUGUENOUN I.

Promotrice

MCB

UMMTO

Mme TALEB-AIT MENGUELLET K.

Examinatrice

MCA

UMMTO

Année universitaire : 2021/2022

Remerciements

Je remercie ALLAH le tout puissant qui m'a donné le courage et la volonté et de m'avoir bénie jusqu'à la réalisation de ce modeste travail.

*Je tiens à remercier particulièrement ma promotrice Madame **Bouguenoun I** d'avoir proposé et dirigé ce travail, pour toute l'aide qu'elle m'a fourni pendant la préparation de ce mémoire. Merci pour votre patience ainsi que votre générosité.*

Vraiment je n'ai pas assez des mots pour d'écrire votre noblesse. Malgré vos multiples occupations, vous étiez toujours disponible. Apprendre à vos côtés a été un grand honneur. Que dieu vous récompense.

Mes vifs remerciements vont également aux membres de jury,

*Mme **Amroun Laga TI**, maître de conférences B professeur à l'université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury. Je la remercie profondément.*

*Mme **Taleb Ait Menguelet K**, maître de conférences A professeur à l'université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou, je vous remercie d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Mes remerciements vont aussi au corps professoral et administratif de département des sciences de la nature et de la vie, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Un très grand et très chaleureux merci à mes très chers parents.

Dédicaces

Je tiens d'abord à remercier ALLAH le tout puissant et miséricordieux,

Je dédie ce modeste travail :

A mon très cher père, Tahar aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime le respect que j'ai toujours pour vous, merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Pour tes conseils ton soutien et ton encouragement, que dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur et longue vie.

A ma très chère mère, Reziqa tu représentes pour moi un symbole de bonté par excellence. Tu n'as ceci de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon cher frère, Islam que j'aime tant, que dieu te garde, te protège et t'accorde une longue vie.

A mes adorables sœurs Malak, Anyas, Liza, Sarah je ne pourrais jamais exprimer l'amour que j'ai pour vous. Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours.

A toute ma famille, aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que dieu le tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

Celia

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

Chapitre I : La maladie de la sclérose en plaques

1. Le système nerveux central	2
1.1. Les neurones	2
1.2. Les cellules gliales	2
1.3. La gaine de myéline	3
1.4. La barrière hémato-encéphalique (BHE)	3
1.5. Liquide céphalo-rachidien (LCR)	3
2. La sclérose en plaques	4
3. Historique	4
4. Etiologie	6
4.1. Facteurs génétiques	6
.....	
4.1.1. Système HLA	7
4.1.2. Régions non HLA	8
4.2. Facteurs infectieux	10
4.2.1. Hypothèse du mimétisme moléculaire	10
4.2.2. Hypothèse rétrovirale	10
4.3. Facteurs environnementaux	12
4.3.1. Vitamine D	13
4.3.2. Le tabac	13

Chapitre II : Physiopathologie de la sclérose en plaques

1. Anatomopathologie	15
1.1. Les plaques de démyélinisation.....	15
1.2. Les profils de démyélinisation.....	17
2. Aspects cliniques.....	18
2.1. Les formes cliniques évolutives de la sclérose en plaques	18
2.2. La poussée et le syndrome clinique isolé (SCI)	19
2.3. Le syndrome radiologiquement isolé (SRI).....	20
2.4. L'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) (l'échelle de statut d'invalidité élargies)	20
3. Désordres auto-immuns.....	23
3.1. Les lymphocytes T.....	23
3.1.1. Les lymphocytes T CD4+ helper	24
3.1.2. Les lymphocytes Th1	25
3.1.3. Les lymphocytes Th17	26
3.1.4. Les lymphocytes T CD8+	26
3.2. Les lymphocytes T régulateurs.....	27
3.3. Les lymphocytes B et anticorps.....	27
3.4. Les auto-antigènes	28
3.5. L'activation des lymphocytes T autoréactifs en périphérie.....	29
3.6. Traversée de la barrière hémato-encéphalique	30
3.7. Mécanismes lésionnels au sein du système nerveux central	31
4. Clinique	33

4.1. Troubles oculaires.....	33
4.2. Troubles sensitifs.....	33
4.3. Troubles moteurs.....	33
4.4. Troubles sphinctériens et génitaux.....	34
5. Diagnostic.....	34
5.1. Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	34
5.2. Critères cliniques.....	35
6. Les traitements.....	35
6.1. Traitements de poussées.....	35
6.2. Traitements de fond.....	36
6.3. Autres traitements.....	37
Conclusion.....	38
Références bibliographiques	
Résumé	

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Les lésions au niveau de la moelle épinière.	4
02	Risque de développer la sclérose en plaques suivant le degré de parenté avec un individu atteint.	7
03	Cartographie génétique du CMH : le locus HLA sur le chromosome 6.	8
04	Locus 6p21-6p23 et sclérose en plaques. Le gène HLA-DRB1*1501 représente la plus importante susceptibilité de la sclérose en plaques.	8
05	Représentation d'un single Nucleotide Polymorphism (SNP).	9
06	Modèle représentant l'activation immunitaire périphérique et la neuro-inflammation induite par l'HERV-W.	11
07	Prévalence de la sclérose en plaques dans le monde et migrations.	12
08	Actions de la vitamine D sur le système immunitaire.	13
09	La physiopathologie de la sclérose en plaques.	16
10	Les quatre principaux profils de démyélinisation dans la sclérose en plaques.	18
11	Échelle EDSS.	23
12	Différenciation des LT CD4+ naïfs en fonction des cytokines.	24
13	Différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs.	25
14	Développement et migration des lymphocytes B: représentation de leur implication dans la sclérose en plaques	28
15	Mécanismes possibles d'activation des lymphocytes T auto-réactifs en périphérie.	29
16	La barrière hémato-encéphalique BEH en condition physiologique.	30
17	Passage des lymphocytes activés à travers la BHE.	31
18	Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques au sein du SNC.	32
19	Image par résonance magnétique d'un patient atteint de sclérose en plaques.	34

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
01	Échelle EDSS (Kurtzke,1983).	21

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

ARN : Acide ribonucléique

BCR : B cell receptor

BHE : Barrière Hémato-encéphalique

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigènes

DC : Cellule dendritique

EAE : Encéphalite auto-immune expérimentale

EBV : Epstein Barr Virus

EDSS: Expanded disability status scale

FLAIR : Fluid attenuated inversion recovery

HHV : Human herpes virus

HLA : Human leucocyte Antigen

HSV : Herpes simplex virus

ICAM : Intercellular adhesion molecule

IFN : Interféron

IgG : Immunoglobuline G

IL : Interleukine

IL2RA : Interleukine 2 receptor alpha

IL7RA : Interleukine 7 receptor alpha

IMSGC : International multiple sclerosis Genetics consortium

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LB : Lymphocytes B

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LFA : Leucocyte function associated

LT : Lymphocytes T

LTh : Lymphocytes T helper

MAG : glycoprotéine associée à la myéline

MBP : protéine basique de la myéline

MMP : Matrix metalloproteases

MOG : glycoprotéine myélinique oligodendrocytaire

MSRV : Multiple sclerosis associated retrovirus

NK : Natural Killer

NO : Monoxyde d'azote

NORB : Névrite optique rétrobulbaire

PAMPs : Pathogen associated molecular patterns

PLP : protéine protéolipidique

PRR : Patterns recognition receptors

SCI : Syndrome clinique isolé

SEP : Sclérose en plaques

SEP-PP : Sclérose en plaques progressive primaire

SEP-SP : Sclérose en plaques secondaire progressive

SF : Système fonctionnel

sIL2RA : variante soluble de l'IL2RA

SNC : Système nerveux central

SNPs : Single Nucleotide Polymorphisms

SRI : Syndrome radiologiquement isolé

TCR : T cell receptor

TGF β : Transforming Growth Factor β

TLR : Toll-Like receptor

TNF α : Tumor necrosis Factor α

Tregs : T régulateurs

VCAM : Vascular cell adhesion molecule

VLA4 : Very late activation antigen-4



Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante et neurodégénérative chronique du système nerveux central (SNC) qui affecte la matière blanche et grise du cerveau, de la moelle épinière et du nerf optique (**Hersh et Fox, 2018**).

Elle affecte environ 2,5 millions de personnes à travers le monde, principalement, les sujets jeunes et avec prédominance féminine. Elle apparaît, généralement, entre 20 et 30 ans (**Barka-Bedrane et al., 2017**) et représente la première cause de handicap neurologique non traumatique chez l'adulte jeune (**Compston et Coles, 2002**).

Bien que la sclérose en plaques (SEP) a été décrite pour la première fois au XIX^{ème} siècle, la physiopathologie de cette maladie reste encore obscure. Les symptômes de la maladie sont très variables, et se traduisent généralement par des atteintes motrices, sensorielles, visuelles, ou même cognitives. Il existe plusieurs formes évolutives de la maladie. Ainsi, 85% des patients présentent tout d'abord une forme rémittente, caractérisée par des poussées suivies de périodes de rémissions de durée variable (**Salou et al., 2013**).

Le diagnostic de la SEP repose sur la mise en évidence des reflets cliniques, biologiques et neuroradiologiques des lésions inflammatoires démyélinisantes disséminées dans le temps et l'espace du SNC qui sont des marqueurs neuropathologiques de cette affection (**Dimitri, 2001**).

Dans ce contexte, l'objectif de notre travail est d'établir une étude bibliographique dans le but de cerner la maladie de la sclérose en plaques d'un point de vue physiopathologique.

Ce manuscrit est divisé en deux grandes parties. Une première partie sera consacrée à des généralités sur le système nerveux central et la maladie de la sclérose en plaques suivie d'une deuxième partie dans laquelle la physiopathologie de la maladie sera évoquée. Ce travail sera clôturé par une conclusion et des perspectives.

A blue horizontal banner with a scroll effect on the left and right sides, containing white text.

**PREMIERE PARTIE : la maladie
de la sclérose en plaques**

1. Système nerveux central

Le système nerveux central est le centre d'intégration et de traitement qui contrôle les pensées, les émotions et les actes volontaires et involontaires. Il se compose de deux structures : l'encéphale formé du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral, qui est l'organe d'intégration et de traitement de l'information, et la moelle épinière. Ces organes analysent et interprètent les informations sensorielles afin de donner des commandes motrices (**Glover-Bondeau, 2022**).

1.1. Les neurones

La cellule neuronale est l'unité fonctionnelle du système nerveux, responsable de la transmission de l'information. Le neurone est constitué de trois parties principales :

- **Le corps cellulaire**, appelé soma, qui contient le noyau et les organites majeurs.
- **Les dendrites**, ou arbre dendritique, sont les ramifications responsables de la réception de l'information.
- **L'axone**, est la partie émettrice de l'information (**Boudinet, 2022**).

1.2. Les cellules gliales

Les cellules gliales sont des cellules de soutien, électriquement silencieuses, qui représentent 50 % à 90 % des cellules du système nerveux. Indispensables à la survie des neurones, elles sont impliquées dans leur fonctionnement puisqu'elles participent à la réparation des liaisons synaptiques, en leur procurant leur « nourriture », en accélérant la conduction nerveuse. On distingue 4 types de cellules dans la glie centrale :

- **Les astrocytes** : Des cellules qui approvisionnent les neurones, éliminent les débris et participe à la cicatrisation.
- **Les oligodendrocytes** : Elles forment la gaine de myéline (isolant électrique facilitant la conduction de l'influx nerveux).
- **Les microgliales** : Elles participent à la défense du tissu cérébral grâce à leurs fonctions immunitaires.
- **Les épendymocytes** : Elles assurent la circulation du liquide céphalo-rachidien dans les ventricules cérébraux (**Gaussel, 2013**).

1.3. La gaine de myéline

La myéline est une membrane grasse qui permet d'isoler et de protéger certaines fibres nerveuses du cerveau et de la moelle épinière, comme une gaine de plastique autour d'un fil électrique. La gaine de myéline favorise notamment la propagation dite « saltatoire » des potentiels d'action, importante pour nourrir un axone parfois éloigné de plusieurs mètres de son corps cellulaire et du centre générateur des potentiels d'action, essentielle à la plupart des fonctions motrices, sensorielles et intégratives du système nerveux.

La myéline contient 70% des lipides (cholestérol, phospholipides et glycolipides) et 30% de protéines. Les principales protéines spécifiques sont la PLP (protéine protéolipidique), la MBP (protéine basique de la myéline), la MAG (glycoprotéine associée à la myéline) et la MOG glycoprotéine myélinique oligodendrocytaire) (**Fanny, 2009**). Les parties myélinisées de l'axone, isolantes, alternent avec des parties « à nu », conductrice, appelées nœuds de Ranvier. Les messages nerveux sautent ainsi d'un nœud de Ranvier à l'autre le long de l'axone, ce qui permet aux potentiels d'action de parcourir le même trajet beaucoup plus rapidement (de 10 à 75 m/s) : c'est la fameuse conduction saltatoire (**Tricaud et Gros, 2017**).

1.4. La barrière hémato-encéphalique (BHE)

La BHE ou barrière hémato-méningée est une barrière quasiment étanche qui sépare le sang et le tissu nerveux. Elle est formée par prolongement des astocytes et par les cellules endothéliales des capillaires cérébraux liées par des jonctions serrées. Elle régule les transferts du sang vers le cerveau grâce :

- Au passage sélectif de certaines substances : l'eau, l'oxygène, le dioxyde de Carbone, le glucose ou quelques acides aminés.
- A l'imperméabilité aux protéines plasmatiques ainsi qu'à de nombreuses molécules de grande taille pouvant être potentiellement toxiques pour les neurones.

En revanche, la BHE peut devenir perméable dans certaines circonstances pathologiques dont la sclérose en plaques (**Fanny, 2009**).

1.5. Liquide céphalo-rachidien(LCR)

Le LCR circule librement à l'intérieur des méninges des ventricules cérébraux et le canal médullaire, il s'agit d'un liquide clair, constitué de 90% d'eau et dépourvu d'élément **cellulaire**. Il contient des

protéines (<0.4 g/L), notamment des immunoglobulines, de la proteinorachie qui peut être augmentée en cas d'une affection inflammatoire aigüe de SNC et la glycorachie de l'ordre de 0.5g/L (**Fanny, 2009**).

2. La sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie chronique auto-immune qui attaque le système nerveux central. Elle touche le cerveau, les nerfs et la moelle épinière. La maladie se caractérise par des réactions d'inflammation qui entraînent par endroits la destruction de la myéline (démýélinisation). En effet, le système immunitaire des personnes atteintes détruirait la myéline en la considérant comme étrangère au corps (réaction auto-immune). Ainsi, à certains endroits du système nerveux, les influx sont plus lents ou bloqués, ce qui provoque les différents symptômes. En dehors des poussées, l'inflammation disparaît et la myéline se reforme en partie autour des fibres, ce qui entraîne une régression complète ou partielle des symptômes (**Szapiro, 2021**).

3. Historique

Le premier à avoir décelé les symptômes de cette maladie fut Jean Cruveilhier. Au XIX^{ème} siècle, on nommait cette maladie « Sclérose en tâches » ou en « îles » (**Figure 1**). Le terme sclérose en plaques fut utilisé pour la première fois en 1866 par le médecin français Vulpian.

Elle est dite sclérose, parce que cette maladie entraîne un durcissement des tissus dans les régions atteintes du cerveau et de la moelle épinière, en plaques : parce qu'elles s'attaquent au cerveau et à la moelle épinière à plusieurs endroits (**Casadebaig, 2012**).

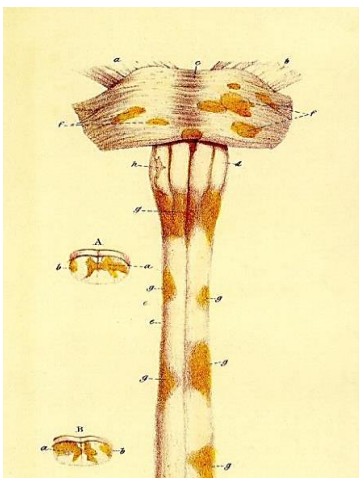


Figure 1. Les lésions au niveau de la moelle épinière (Papeix, 2011).

Les premiers cas de sclérose en plaques remontent à l'époque médiévale, au 14ème siècle. Il concerne une hollandaise née en 1380 et dont les symptômes (fourmillements, palpitations, jambes faibles, troubles oculaires), pouvait correspondre à une sclérose en plaques (SEP), ainsi qu'une jeune islandaise dénommée Halla Laviking.

En 1868, Dr. Jean Martin Charcot fut une description claire et précise des lésions observées sur le plan clinique et anatomique et utilisa le terme " sclérose en plaques " pour la première fois.

Jusqu'à la première Guerre Mondiale, on donnait à la sclérose en plaques une origine bactérienne ou infectieuse. C'est Pierre Marie, l'un des élèves de Charcot, qui met cette théorie en avant : il pensait en effet que la réaction inflammatoire du système nerveux observée chez les patients était due à une infection (**Pujol, 2000**).

Après la grande guerre, la théorie d'une origine vasculaire a progressivement pris le pas sur la théorie infectieuse. Elle propose que les lésions de la SEP sont provoquées par des facteurs circulatoires, notamment veineux. Ensuite, avec le développement de la biologie, c'est le modèle d'une maladie auto-immune qui a été mis en avant ; la SEP serait liée à une réaction immunitaire contre le cerveau. Après la seconde Guerre Mondiale, l'idée d'une origine infectieuse revient. Entre les années 60 et 70, on pensait que l'auto-immunité serait provoquée par un virus.

Enfin, au cours des dernières décennies, les progrès de l'immunologie et de la génétique ont permis d'identifier des facteurs de susceptibilité génétique et de mieux caractériser les mécanismes d'atteintes cérébrales (**Hauteœur, 2016**).

Au 20^{ème} siècle, vers les années 1920, de nombreux aspects de la SEP étaient déjà connus. La classification systématique des connaissances faisait toutefois défaut, Walter Russell Brain endossa cette tâche. En 1930, il classifia en ordre systématique toutes les hypothèses émises concernant les causes, jusqu'à sa mort en 1966.

En 1944, le professeur Derek Denny-Brown découvrit les structures neuronales responsables des déficits neurologiques lors de SEP. Par des expériences, il put démontrer qu'une fibre nerveuse endommagée ne pouvait plus transmettre d'impulsion électrique au muscle correspondant. On put alors en déduire que la démyélinisation d'un nerf est responsable du blocage de la conduction. En 1972, Halliday et ses collaborateurs introduisirent la méthode électro-physiologique des potentiels évoqués visuels (PEV) destinée à un examen non-invasif du nerf optique.

Les années 90 apportèrent des progrès dans la thérapie de la SEP par l'introduction de nouveaux médicaments. En 2001 Mc Donald a recommandé de nouveaux critères qui peuvent améliorer la fiabilité du diagnostic de la SEP.

Au 21^{ème} siècle, un nombre croissant de traitements contre la SEP avec des mécanismes d'action différents a vu le jour. Pour but d'améliorer le traitement chez les patients, l'administration, le confort et la tolérance des thérapies de base sont au cœur (**Actif avec SEP**).

4. Étiologie

4.1. Facteurs génétique

La sclérose en plaques n'est pas une maladie héréditaire au sens qui vient immédiatement à l'esprit. Cela veut dire qu'à l'inverse de la mucoviscidose, dans la sclérose en plaques il n'y a pas de transmission directe à la descendance selon les lois de Mendel, sur un mode récessif ou dominant. Il n'y a pas " un seul gène dysfonctionnel " qui entraînerait une perte de fonction, laquelle provoquerait la maladie qui se transmettrait en bloc d'une génération à une autre. La sclérose en plaques est une maladie multigénique. De nombreux gènes sont impliqués dans la survenue de la maladie sans être porteurs de mutations. Ils existent sous formes variables fréquentes dans la population générale (des polymorphismes). Mais ces gènes interagissent en présence de facteurs environnementaux pour augmenter le risque de la maladie. C'est pourquoi on parle de susceptibilité génétique combinée à des facteurs environnementaux qui sont eux plus difficiles à mesurer (**Parienté, 2019**).

Le risque qu'un enfant développe une maladie comme la mucoviscidose est assez simple à calculer, car elle est causée par la mutation d'un gène spécifique. Si les deux parents sont porteurs du gène défectueux, par exemple, le risque est de 25 %. Le tableau est moins clair avec la SEP. Des variations de plus de 200 gènes ont été associées à la maladie, mais chacune ne représente qu'une faible augmentation du risque. La statistique la plus révélatrice du rôle de la génétique dans le développement de la SEP concerne peut-être les jumeaux identiques, qui partage le même patrimoine génétique. Si l'un des jumeaux est atteint de la SEP, il y a environ 20 % à 25 % de probabilité que l'autre le soit également (**Figure 2**). Si la SEP était une maladie purement génétique, soit les deux jumeaux, soit aucun des deux ne la développerait (**Dan, 2021**).

Les gènes incriminés peuvent être localisés soit dans une région génétique HLA (humain Leucocyte Antigen) ou dans une région non HLA.

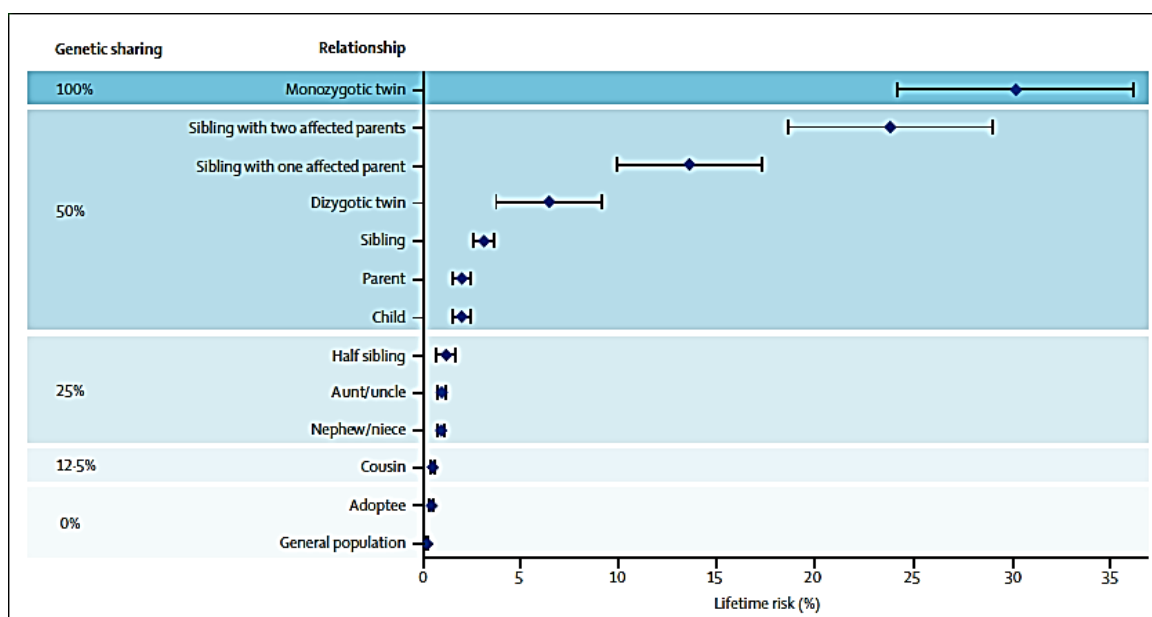


Figure 2. Risque de développer la sclérose en plaques suivant le degré de parenté avec un individu atteint (Compston et Coles, 2008).

4.1.1. Système HLA

Le rôle du système HLA dans la susceptibilité génétique à la SEP est connu depuis les années 70 (**Fontaine, 1998**). Le système de l'Human Leucocyte Antigen (HLA), le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'homme est une partie importante du système immunitaire et, est contrôlé par des gènes situés sur le chromosome 6 (**Figure 3**). Il code pour les molécules de surface cellulaires spécialisées dans la présentation des peptides antigéniques au récepteur des lymphocytes T (TCR).

Les molécules du CMH qui présentent l'Ag sont classées en 2 grands groupes : CMH de classe I et de classe II. Les molécules du CMH de classe I sont présentes en tant que glycoprotéines transmembranaires à la surface de toutes nucléées, composées de 3 paires de gènes HLA-A, HLA-B, HLA-C, quand aux molécules du classe II, sont généralement présentes sur les cellules présentatrices de l'Ag (lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans), codées par des gènes situés dans la région HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR (**Delves, 2021**).

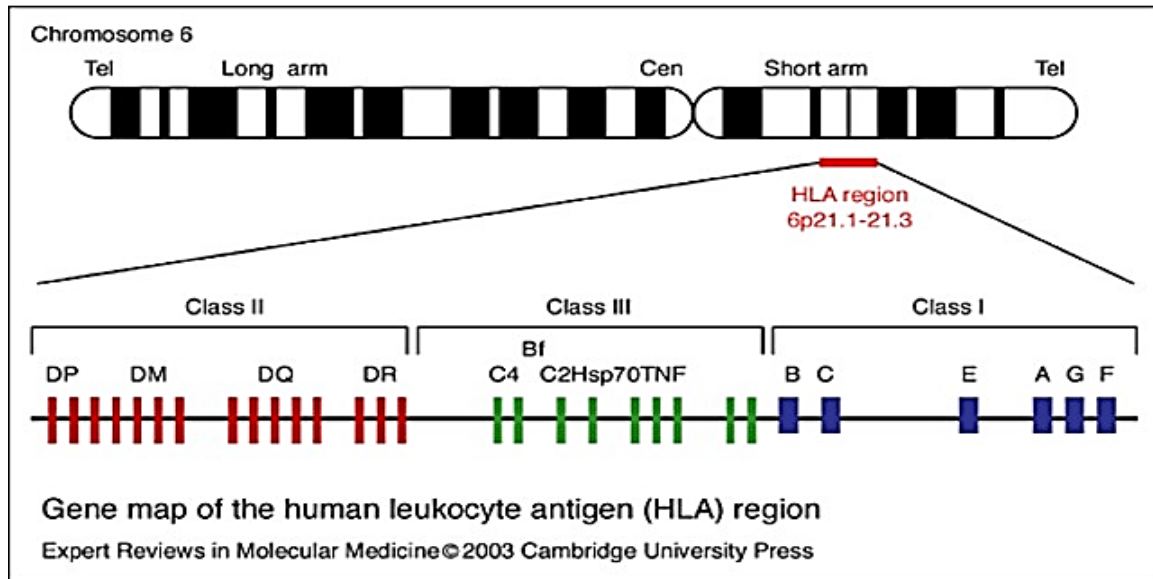


Figure 3. Cartographie génétique du CMH : le locus HLA sur le chromosome 6 (Patsopoulos et al., 2013).

La région HLA-DRB1 sur le chromosome 6p21 a pu être confirmée comme le plus puissant gène de susceptibilité à la SEP (Lindberg et al., 2010) (Figure 4).

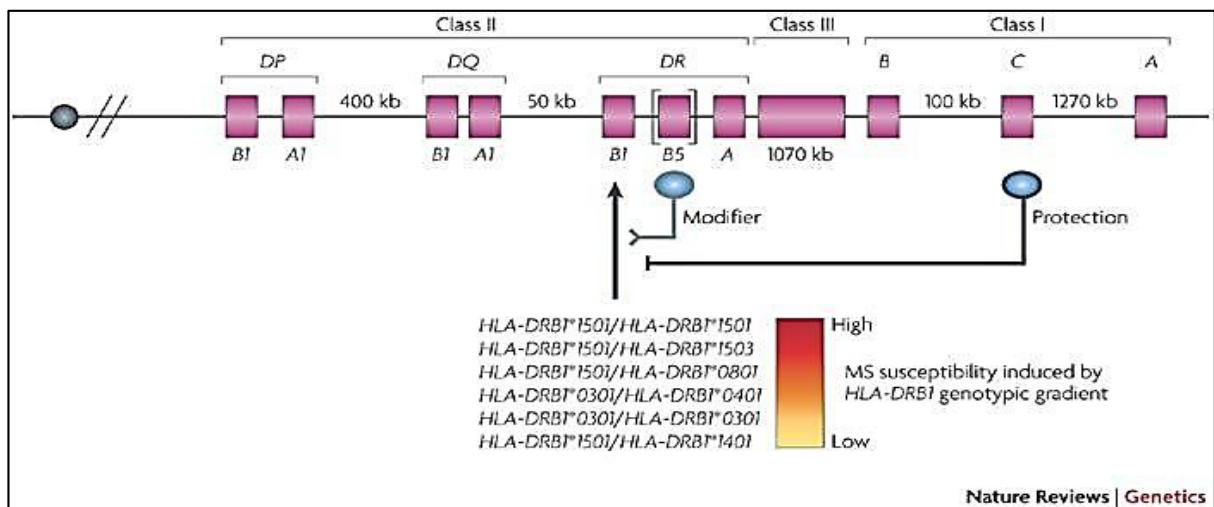


Figure 4. Locus 6p21–6p23 et sclérose en plaques. Le gène HLA-DRB1*1501 représente la plus importante susceptibilité de la sclérose en plaques (Oksenberg et al., 2008).

4.1.2. Les régions non HLA

Diverses régions non-HLA ont été mises en évidence en tant que facteurs de la susceptibilité génétique comme le gène de l'IL7RA (interleukine 7 receptor alpha) et l'IL2RA (interleukine 2

receptor alpha). Ces deux cytokines influencent directement la réponse immunitaire, impliquée notamment dans la survie et l'activation de certaines sous-populations de lymphocytes T régulatrices (Michiels, 2018).

Le nombre de cellules T régulatrices, qui expriment l'IL2RA et suppriment les cellules T auto réactives, est diminué dans le sang des patients SEP, par contre la concentration des IL2RA (variante soluble de l'IL2RA) est augmentée (Lindberg et al., 2010). En 2011, l'international Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) a publié une étude au cours de laquelle ont été analysés plus de 450.000 SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) répartis tout le long du génome, de près de 10.000 patients et plus de 17.000 individus sains (Figure 5). Cette étude a ainsi permis d'identifier 52 variants de prédisposition génétique à la SEP, en plus du gène du complexe HLA (Damotte, 2014).

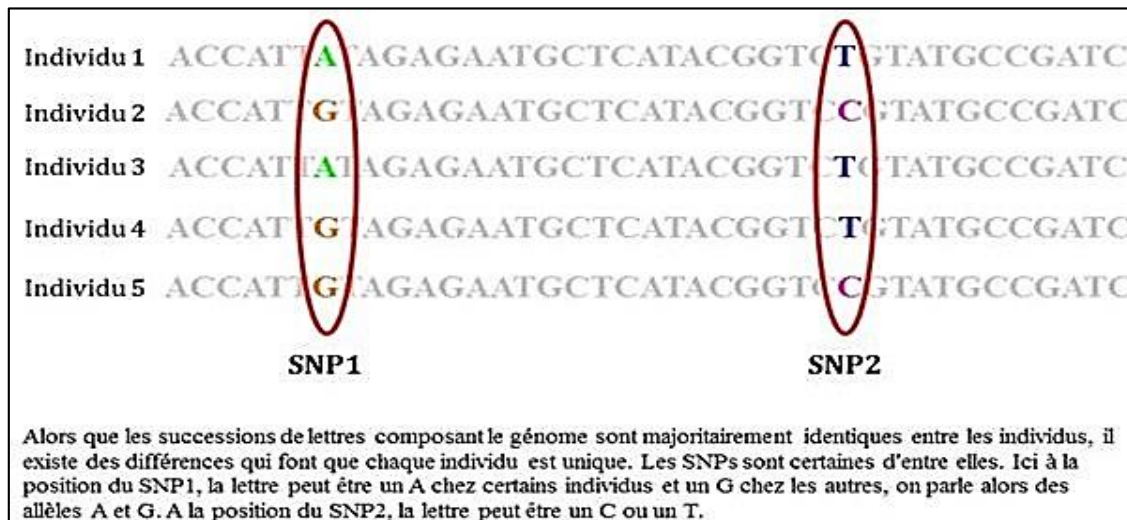


Figure 5. Représentation d'un Single Nucleotide Polymorphism (SNP) (Damotte,2014).

Chaque personne possède un patrimoine génétique constitué de 3.2 milliards de nucléotides A, C, G et T. La différence entre deux individus se porte seulement sur 0.1 % du génome, soit environ 3 millions de nucléotides. Certaines de ces différences sont dues à des "variants", les SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), qui résultent de la possibilité d'avoir, à une position donnée du génome, un choix de 2 lettres ou "allèles". Dans le cas de la SEP, plusieurs de ces SNPs auraient un des deux allèles plus présent dans la population de patients que dans la population d'individus sains. On qualifie ainsi ces SNPs des facteurs génétiques associés à la prédisposition à la maladie. Chaque facteur pris individuellement ne confère qu'un très faible risque de développer la maladie. En revanche, l'interaction entre plusieurs de ces facteurs prédispose génétiquement à la maladie.

4.2. Facteurs infectieux

Certains virus sont impliqués dans le déclenchement de la SEP, dont le virus Epstein Barr virus (EBV), herpes simplex virus (HSV1, HSV2), cytomégalovirus, human herpes virus 6 (HHV6), paramyxovirus, human herpes virus 8 (HHV8) et le virus de la rougeole (**Ouallet et Brochet, 2004**).

L'association des infections virales à la SEP peut être soit le résultat d'une activation non spécifique de LT auto-réactifs par les molécules inflammatoires induites par l'infection, soit suite à l'activation de LT auto-réactifs par mimétisme moléculaire (**Koch et al., 2013**).

4.2.1. Hypothèse du mimétisme moléculaire

La théorie du mimétisme moléculaire repose sur l'analogie entre un antigène du soi et certaines structures d'un agent pathogène viral ou bactérien. En voulant détruire un agent pathogène reconnu comme étranger et potentiellement dangereux, l'organisme va déclencher une réaction immunitaire aboutissant à sa propre destruction (**Dupont, 2016**).

Dans la SEP, l'auto-antigène le plus souvent impliqué est la MBP (myelin basic protein). En effet, une étude menée en 1995, a montré que quatre peptides viraux et un peptide bactérien étaient reconnus par des clones de LT spécifiques de la MBP : l'EBV, l'HSV, l'Adénovirus type 12, l'Influenzae virus type 2 et le *Pseudomonas aeruginosa* (**Wucherpfennig et Strominger., 1995**).

4.2.2. Hypothèse rétrovirale

L'hypothèse rétrovirale consiste à penser que des rétrovirus endogènes seraient impliqués dans la pathogénèse de la SEP. Les rétrovirus endogènes humains, Human Endogenous Retrovirus (HERV), sont formés de séquences d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui se sont intégrées de façon stable au génome de l'homme, lors d'infections par des rétrovirus exogènes. En effet, grâce à leur capacité à rétro-transcrire leur génome constitué d'acide ribonucléique (ARN) en ADN, via la reverse transcriptase, ils sont capables de s'intégrer dans le génome de la cellule infectée et utilisent ainsi les éléments cellulaires de l'hôte pour se répliquer (**DO Olival et al., 2013**).

Les rétrovirus endogènes (de la famille HERV-W) représentent près de 8% de notre génome. Les formes endogènes et exogènes (MSRV, Multiple sclerosis associated retrovirus) peuvent altérer la régulation du système immunitaire et être impliquées dans des pathologies auto-immunes (sclérose

en plaques) et inflammatoires (**Figure 6**). La protéine d'enveloppe (ENV) du MSR/V a une action stimulatrice sur les lymphocytes T (**Lomparski, 2009**).

Les rétrovirus endogènes (de la famille HERV-W) représentent près de 8 % de notre génome. Les formes endogènes et exogènes (MSRV, Multiple sclerosis associated Retrovirus) peuvent altérer la régulation du système immunitaire et être impliquées dans des pathologies auto-immunes (sclérose en plaques) et inflammatoires (**Figure 6**). La protéine d'enveloppe (ENV) du MSR/V a une action stimulatrice sur les lymphocytes T (**Lomparski, 2009**).

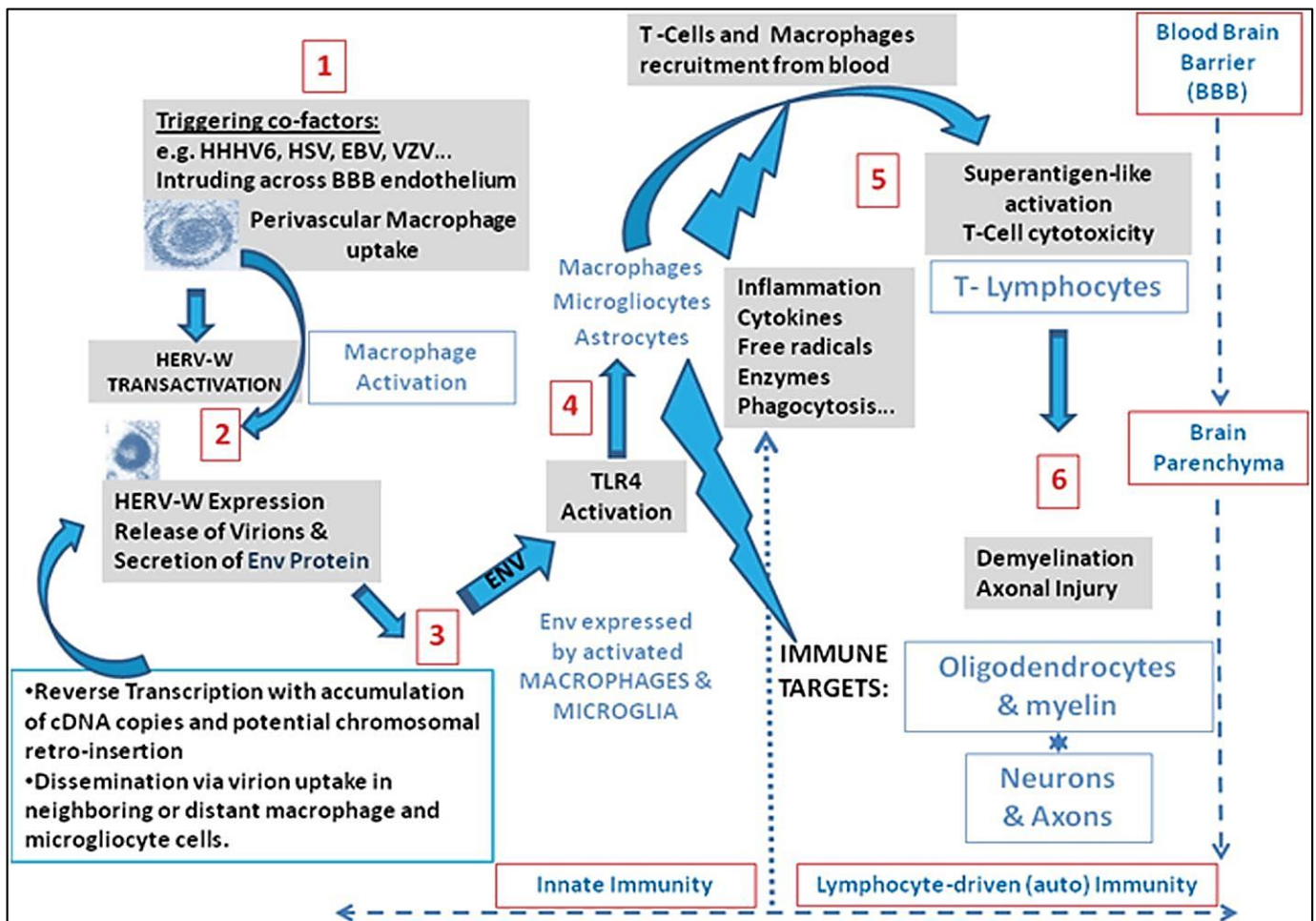


Figure 6. Modèle représentant l'activation immunitaire périphérique et la neuro-inflammation induite par l'HERV-W (Perron et al., 2012).

(1) des facteurs exogènes comme une infection par l'EBV, l'HSV ou l'HHV-6 transactivent l'HERV-W conduisant à la production de virions et de protéines d'enveloppe (2). Ceci permet d'activer l'immunité innée via le récepteur TLR4 (3) provoquant une cascade inflammatoire (4) intensifiée par l'activité superantigénique de la protéine d'enveloppe (5), ce qui aboutit à la démyélinisation et la formation de lésions axonales (6).

4.3. Facteurs environnementaux

Tout comme pour la génétique, de nombreux facteurs environnementaux peuvent être impliqués dans la physiopathologie de la SEP. En effet, la prévalence de cette maladie est d'autant plus faible quand on se rapproche de l'équateur et plus élevée quand les latitudes augmentent (dans l'hémisphère nord comme dans l'hémisphère sud) (**Figure 7**).

En 1970 les travaux de Geffrey sur les migrants d'Afrique du Sud ainsi que plusieurs d'autres études ont confirmé que chez les personnes ayant émigré d'une région de haute prévalence pour la SEP vers une région de basse prévalence, le risque de SEP diminue surtout si la migration avait eu lieu avant l'âge adulte. En effet, les Caraïbes sont considérés comme une région de prévalence faible de la SEP (15/100 000), alors que la France métropolitaine est classée parmi celles à risque moyen à élevé (100/100 000). Les personnes ayant émigré vers la France métropolitaine après l'âge de 15 ans gardent un risque faible similaire à celui des Caraïbes, alors que les personnes ayant émigré avant l'âge de 15 ans ont un risque élevé, similaire à celui de la métropole. Cette étude confirme l'importance des facteurs environnementaux chez les populations génétiquement semblables et leur fenêtre d'influence au cours de l'enfance ou de l'adolescence (**Vukusic, 2012**).

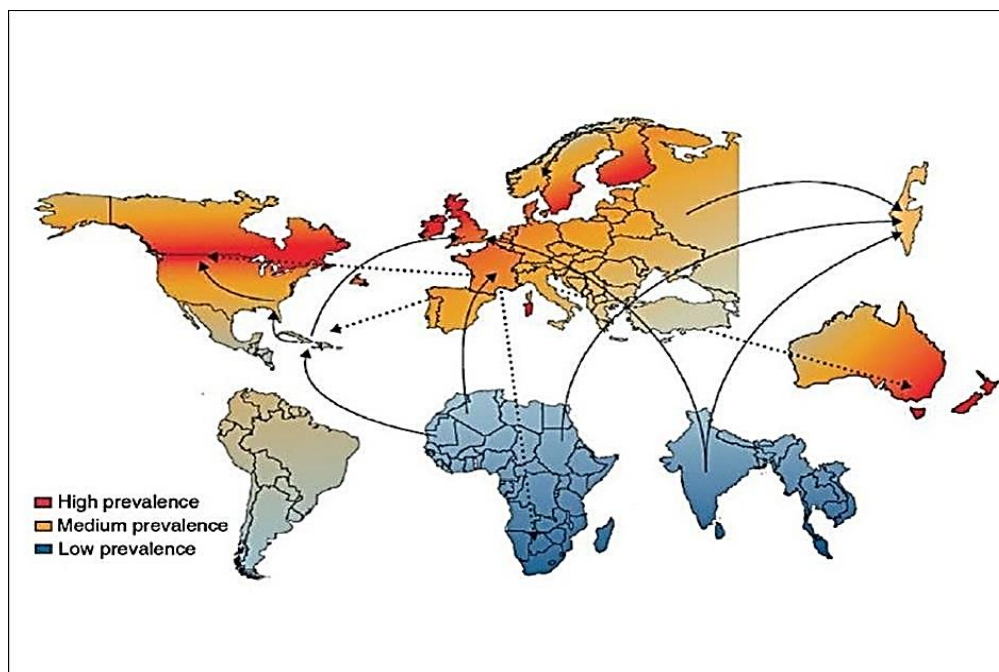


Figure 7. Prévalence de la sclérose en plaques dans le monde et migrations (Compston et Coles, 2008).

4.3.1. Vitamine D

Des chercheurs affirment que l'exposition aux rayons ultraviolets stimule la vitamine D, ce qui peut protéger contre la sclérose en plaques. Elle stimule également les cellules immunitaires de la peau qui ont un rôle protecteur contre les maladies (**Bresson, 2021**).

En effet, les cellules dendritiques, les LT et les LB et le SNC expriment le récepteur nucléaire à la vitamine D (VDR). Cette dernière agit sur les cellules dendritiques en diminuant l'expression des molécules du CMH de classe II et des molécules de costimulation comme CD40, CD80 et CD86. Elle agit également sur les lymphocytes, en empêchant la différenciation des LT naïfs en lymphocytes Th1 et Th17, en diminuant l'expression d'interféron γ (IFN γ) et d'IL-17 et la synthèse d'IL-12 et d'IL-23 pro-inflammatoires, favorisant la différenciation des LT naïfs en LT régulateurs et l'augmentation de la production d'IL10 anti-inflammatoire (IL-10) (**Figure 8**) (**Schoindre et al., 2012**).

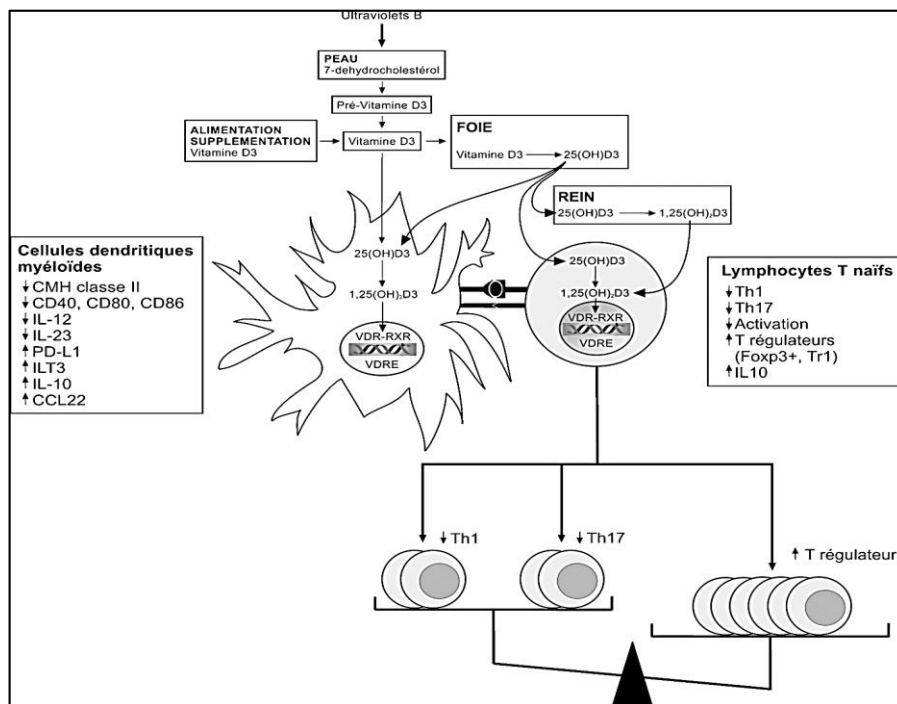


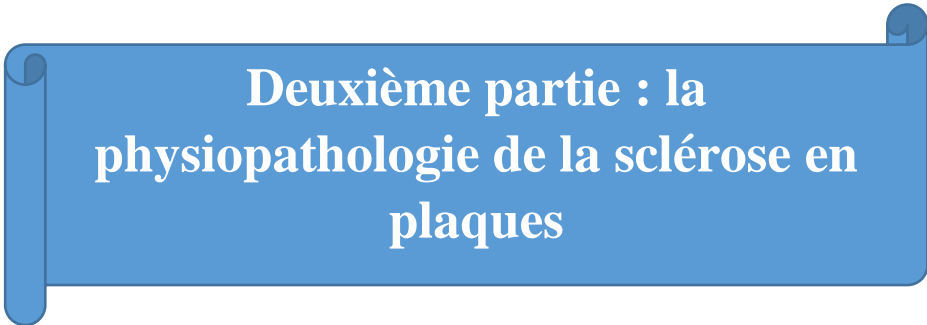
Figure 8. Actions de la vitamine D sur le système immunitaire (Schoindre et al., 2012).

4.3.2. Le tabac

Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la SEP sont mal connue, multiples et complexes car le tabac renferme plus de 1000 composés chimiques. Il est admis que la nicotine serait capable de

modifier la perméabilité de la BHE (barrière hémato-encéphalique) favorisant ainsi le passage de lymphocytes et de composés toxiques pour la myéline dans le cerveau. De plus, la nicotine serait capable d'induire la production de NO (monoxyde d'azote) endogène qui participerait à la dégénérescence axonale et des composés cyanurés qui participeraient à l'altération de la gaine de myéline **(Fromont, 2011)**.

Des études ont également montré que le risque de développer la maladie était en moyenne environ 50% plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Le risque dépend ici de la durée de consommation de cigarettes et du nombre de cigarettes fumées. Ainsi, dans le cas d'une consommation de 10 à 20 cigarettes par jour, le risque de développer une SEP augmente d'environ 40% par rapport à une absence de tabac, et de 90% avec 20 à 40 cigarettes par jour. Le tabagisme passif aussi semble augmenter le risque de développer une SEP jusqu'à 30%. Il est vivement recommandé aux personnes atteintes de SEP d'arrêter de fumer. En effet, l'arrêt de la cigarette après déclaration de la maladie a des conséquences positives prouvées sur l'évolution future de la SEP **(Kamm, 2014)**.

A blue horizontal scroll graphic with rounded corners and a slight 3D effect, containing white text. The scroll is positioned in the center of the page.

**Deuxième partie : la
physiopathologie de la sclérose en
plaques**

1. Anatomopathologie**1.1. Les plaques de démyélinisation**

Les plaques de démyélinisation, sont localisées dans la substance blanche du cerveau, et sont responsables d'une altération de la conduction nerveuse. Une dégénérescence axonale peut aussi survenir de manière secondaire. Ces plaques sont caractérisées par la présence d'un infiltrat de cellules immunitaires essentiellement composé de macrophages et dans une moindre mesure de lymphocytes T (LT) (**Figure 9**) (**Salou et al., 2013**). D'autres mécanismes sont impliqués dans la démyélinisation des axones du SNC, soit par toxicité sur les oligodendrocytes, soit par atteinte de la Myéline elle-même.

En effet, les lymphocytes T produisent des perforines, protéines capables de lyser les cellules, et les macrophages stimulés par la réponse inflammatoire produisent des protéinases, des radicaux libres et du Monoxyde d'azote (NO), qui jouerait un rôle dans le processus de démyélinisation. Quant aux anticorps dirigés contre les antigènes de la myéline, ils favorisent le contact entre les Macrophages et la myéline et peuvent déclencher l'action du complément en formant le complexe d'attaque membranaire. L'action du complément peut également occasionner des lésions par la formation de pores dans la membrane de la myéline (**Cossette et al., 1998**).

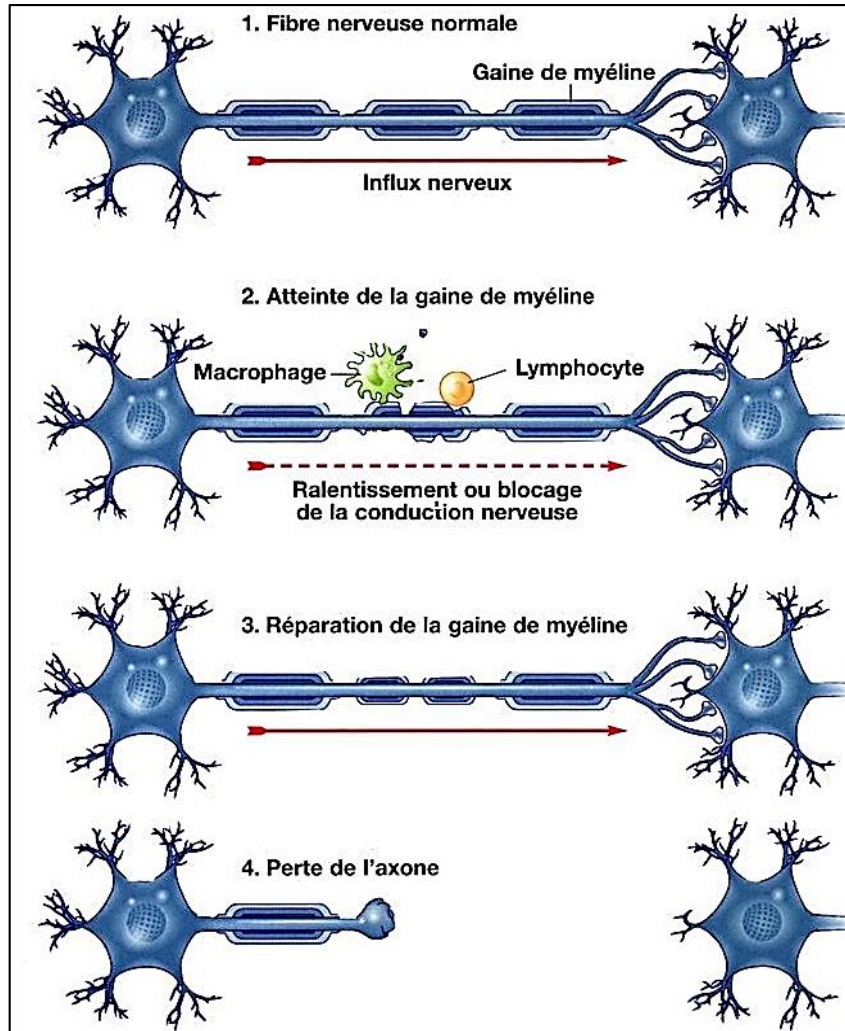


Figure 9. La physiopathologie de la sclérose en plaque (Camdessanche, 2004).

De plus, il existe deux phénotypes non exclusifs de lymphocytes T auxiliaires, activés par la réaction contre l'auto-antigène de la myéline. Ces lymphocytes sont définis par le type de cytokines sécrétées, dont les cellules de type T auxiliaire 1 (Th1) qui produisent surtout des cytokines pro-inflammatoires (l'IL-2, l'IFN- γ et le TNF- α) et qui sont impliqués dans la réponse inflammatoire de type retardée, favorisant le recrutement d'autres cellules inflammatoires (macrophages, microglie) au site de stimulation, ainsi que la différenciation des lymphocytes CD8 en cellules mûres cytotoxiques (Cossette et al., 1998).

Cependant, l'examen microscopique révèle un aspect histologique qui diffère en fonction de l'âge des lésions, mais il existe toujours une atteinte sélective de la myéline associée à des degrés divers d'atteinte axonale. On distingue :

-Des plaques récentes ou « actives », le processus de démyélinisation est en cours. Elles sont caractérisées par des infiltrats de lymphocytes T (CD8>CD4) activés, de macrophages phagocytant les débris myéliniques et d'un œdème témoignant la rupture de la BHE (barrière hémato-encéphalique).

-Des plaques anciennes ou « chroniques », non actives, où le processus de démyélinisation est terminé caractérisé par la perte des oligodendrocytes (**Campus numérique UNF3S, 2011**).

1.2. Les profils de démyélinisation

Les lésions précoces actives de la SEP dans la substance blanche montrent une profonde hétérogénéité pathologique. Lucchinetti et al. (2013) ont démontré que ces lésions peuvent être classées en quatre immunopatterns (**Figure 10**), ce qui suggère que les cibles de la lésion et les mécanismes de démyélinisation dans la SEP peuvent différer d'un patient à un autre.

- **Les lésions de type I**, trouvées chez 15 % des patients atteints de SEP. Des lésions périvasculaires nettement délimitées caractérisées par une démyélinisation active avec une perte égale de tous les composants de la myéline, une absence de dépôt d'immunoglobuline et une absence d'activation du complément sur un lymphocyte T.
- **Les lésions de type II**, trouvées dans environ 58 % des biopsies des patients atteints de la SEP, sont des lésions nettement délimitées caractérisées par une démyélinisation active avec une perte égale de tous les composants de la myéline associée au dépôt d'immunoglobuline et de complément sur la myéline, ainsi qu'à la phagocytose des débris de myéline. Les lésions du modèle II présentent également une perte variable d'oligodendrocytes à la frontière active.
- **Les lésions de type III**, retrouvées chez 26 % des patients atteints de SEP, sont des lésions mal définies qui montrent une démyélinisation active avec apoptose des oligodendrocytes et perte préférentielle des composants périaxonaux de la myéline (MAG et CNPase) sur un fond inflammatoire.
- **Les lésions de type IV**, trouvées dans seulement 1 % des biopsies de SEP, sont extrêmement rares et montrent une mort non apoptotique profonde des oligodendrocytes dans la substance blanche péri-

plaque, suggérant une perturbation métabolique primaire potentielle des oligodendrocytes qui les rend particulièrement vulnérables à l'action toxique des médiateurs inflammatoires (Popescu et al., 2013) (Figure 10).

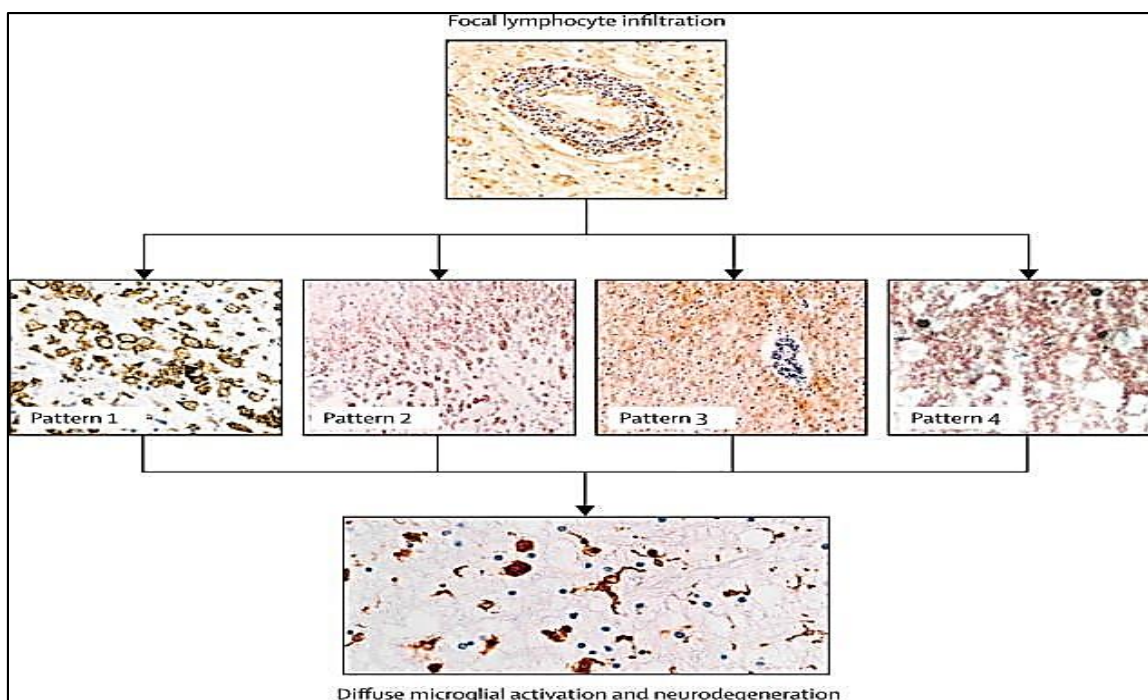


Figure 10. Les quatre principaux profils de démyélinisation dans la sclérose en plaques (Compston et Coles, 2008)

Ces quatre types de lésions de démyélinisation résultent d'un mécanisme commun, l'inflammation, et mènent tous à la neuro-dégénérescence et l'activation de la microglie.

2. Aspects cliniques

2.1 Les formes cliniques évolutives de la sclérose en plaques

Il existe trois grandes formes évolutives dans la sclérose en plaques (Mailhan et Youssov, 2010) ;

- **La forme rémittente avec poussées** : Elle concerne 80 % des patients au début de la maladie. Et plus particulièrement la jeune femme de 30 ans, avec un ratio de trois femmes pour un homme. Les poussées peuvent durer de quelques heures à quelques jours. Quant à la fréquence des poussées, elle est imprévisible, avec des intervalles pouvant aller de quelques mois à plusieurs années. Cette forme d'évolution peut être très variable dans sa durée.
- **La forme progressive primaire (ou progressive d'emblée) (SEP-PP)** : Elles concernent environ 20 % des patients. Elle survient plus tardivement, après 40 ans et même à 50 ans. L'évolution de la maladie est généralement irréversible et se traduit par des atteintes principalement motrices.

- **La forme secondairement progressive (SEP-SP) :** Elle correspond à l'évolution de la forme rémittente avec poussées. Après 15 à 20 ans, la moitié des patients quitte la phase rémittente pour développer cette nouvelle forme de la maladie. Le handicap s'accroît alors lentement, mais de manière irréversible (**Colombier, 2019**).

2.2. La poussée et le syndrome clinique isolé

Une poussée se définit comme un épisode de troubles neurologiques, caractérisé par la survenue de nouveaux symptômes ou la dégradation de troubles existants (**Gobbi et al., 2010**), qui apparaît ou réapparaît pendant plus de 24h, en absence de fièvre ou de problème infectieux associé (rhume, grippe...). Les signes de poussées s'installent en quelques heures ou quelques jours et persistent de quelques jours à deux ou trois semaines (**Wiertlewski, 2009**).

Certains symptômes sont plus fréquents que d'autres comme perte de la vue d'un œil avec douleur aux mouvements du globe oculaire, vue double, faiblesse ou fourmillements s'étendant progressivement à un ou plusieurs membres..., durant quelques jours à quelques semaines. Cette première poussée est appelé syndrome clinique isolé SCI (ou CIS en anglais) (**Seeldrayers, 2017**).

Il s'agit d'un premier épisode de démyélinisation d'origine inflammatoire touchant le système nerveux, autrement dit une poussée que l'on observe pour la première fois et qui représente pour la personne atteinte un risque accru de sclérose en plaques. Les résultats d'une IRM (Imagerie par résonance magnétique) peuvent démontrer un certain nombre de lésions de la myéline qui sont localisées à des endroits précis du système nerveux central (cerveau, cervelet, moelle épinière et nerfs optiques) si c'est le cas, et que la personne présente une deuxième poussée ou une augmentation du nombre de lésions (T2 et T1) à l'IRM plus de trente jours après l'épisode de SCI, un diagnostic définitif de SEP peut être posé.

Les personnes qui reçoivent un diagnostic de SCI peuvent avoir ultérieurement ou non la SEP. Les études ont démontré que lorsque le SCI est accompagné de lésions visibles à l'IRM qui sont semblables à celles que l'on observe en SEP, le risque d'avoir un second épisode est plus élevé (80% en 10 ans). Lorsque le SCI n'est pas accompagné de lésions typiques de la SEP, le risque de développer la maladie est faible (environ 20% en 10 ans) (**Grand'Maison et al., 2009**).

2.3. Le syndrome radiologiquement isolé

Le syndrome radiologiquement isolé (SRI) est une entité récente définie par la découverte fortuite d'anomalies de signal T2 suggestives de pathologie démyélinisante, remplissant les critères diagnostiques IRM de sclérose en plaques.

En effet, après la réalisation d'une première IRM qui fera suspecter le diagnostic de syndrome radiologiquement isolé, la réalisation d'une deuxième série de séquences après au moins 3 mois de surveillance est indispensable pour mettre en preuve une diffusion temporelle qui définit le SRI à haut risque de développer un événement clinique.

L'évocation du diagnostic de syndrome radiologiquement isolé justifie une surveillance en imagerie et la proposition d'un bilan paraclinique avec réalisation des potentiels évoqués visuels et du liquide céphalorachidien. Ces examens peuvent permettre de diagnostiquer des patients à haut risque de développer un premier événement démyélinisant (**Lebrun, 2010**).

2.4. L'échelle Expanded Disability Status scale (EDSS) (l'échelle de statut d'invalidité élargie)

L'échelle EDSS est une des échelles de référence qui a été proposée en 1983 par Kurtzke (**Cohen, 2017**). Il s'agit d'une échelle qui permet de mesurer différentes fonctions neurologiques susceptibles d'être altérées au cours du temps (**La Rédaction Médisite, 2015**), et d'évaluer l'état et l'évolution des patients atteints de sclérose en plaques, ainsi que le degré de handicap qui en résulte (**MediPedia et Sindic, 2011**) (**Figure 11**) (**Tableau 1**).

Elle correspond à sept fonctions neurologiques à évaluer :

- La fonction pyramidale
- La fonction cérébelleuse
- La fonction sensitive
- La fonction visuelle
- La fonction sphinctérienne
- La fonction du tronc cérébral
- La fonction cognitive

Cette échelle est une échelle ordinale (non paramétrique) graduée de 0 à 10 avec des paliers de 0.5 point (**Brochet, 2009**).

Tableau 1. Échelle EDSS (Kurtzke, 1983).

SF : système fonctionnel

Score	Critères
0	Examen neurologique normal
1	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF
2	Handicap minime d'un des SF (1 SF score 2, les autres 0 ou 1)
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF score 2, les autres 0 ou 1)
3	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1); ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulateur. (3 ou 4 SF score 2, les autres 0 ou 1)
3.5	Totalement ambulateur, mais atteinte modérée dans un SF (SF score 3) et 1 ou 2 SF score 3 ; ou 5 SF score 2 (les autres 0 ou 1).
4	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante (1 SF score 4, les autres 0 ou 1). Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère (1 SF score 4, les autres 0 ou 1) ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF score 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)

6	Aide unilatérale (cane, cane anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF score 3).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+ ; très rarement, SF 5 pyramidal seulement)
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
9	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

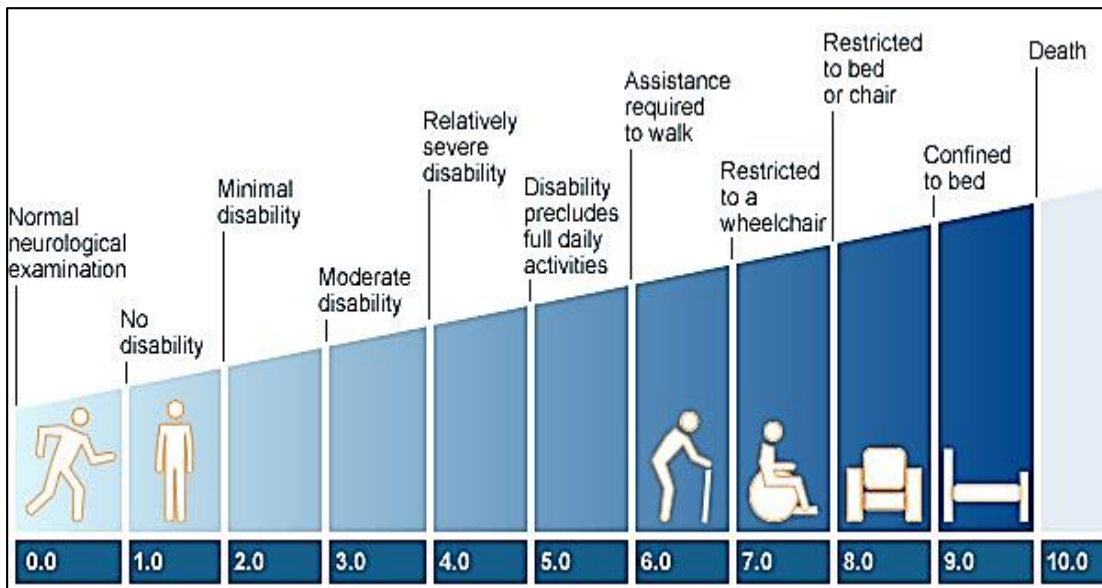


Figure 11. Échelle EDSS (Kurtzke, 1983).

3. Désordres auto- immuns

3.1. Les lymphocytes T

L'implication des LT dans la SEP est depuis longtemps suggérée par les données scientifiques obtenues aussi bien chez l'homme que dans le modèle animal de la maladie. En effet, ces cellules sont présentes au sein des lésions de SEP avec une répartition oligoclonale évoquant une sélection antigène-dépendante (Salou et al., 2013).

La SEP est, classiquement, considérée comme une maladie médiée principalement par les LT CD4+ notamment grâce aux nombreuses études développées sur le modèle encéphalite auto-immune expérimentale (EAE) (Sospedra et Martin, 2005).

Comme la figure 12 l'illustre, en fonction des différents médiateurs cytokiniques, le LT CD4+ naïf peut se différencier en 3 principales sous populations helper Th1, Th2 et Th17. Dans la sclérose en plaques, le LT CD4+ Th1 et Th17 sont les acteurs les plus représentatifs (Salou et al., 2013).

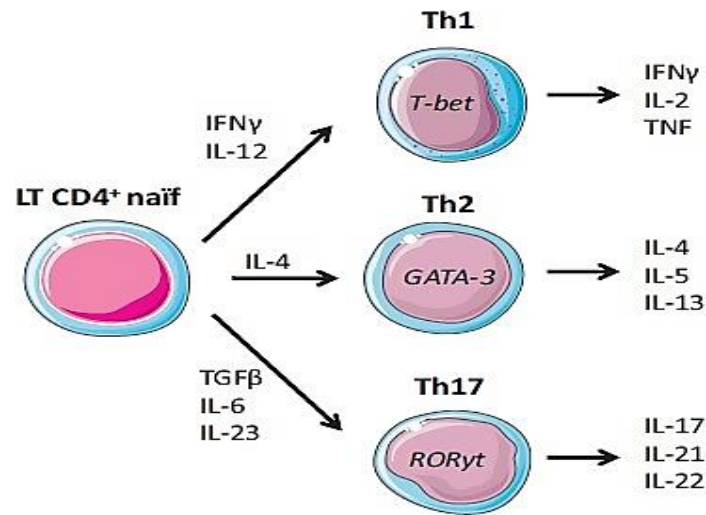


Figure 12 : Différenciation des LT CD4+ naïfs en fonction des cytokines (Salou et al., 2013).

3.1.1. Lymphocytes T CD4+ helper

L'implication de ces LT CD4+ est renforcée par le lien génétique entre la SEP et les molécules CMH II présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) (Vermesch, 2008).

En périphérie, la CPA, notamment la cellule dendritique (DC), est activée par des Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs), qui sont des motifs moléculaires associés aux pathogènes, reconnus comme des « signaux danger » par des récepteurs spécifiques du système immunitaire inné ; les Patterns Recognition Receptors (PRR) ; dont la famille Toll-Like Receptor (TLR) est la plus connue. Elle active ensuite le LT via trois signaux : la reconnaissance TCR/CMH-peptide, les molécules de co-stimulation CD80/CD86 avec CD28 et le signal cytokinique. En fonction du signal reçu, le précurseur LT helper (LTh0) se différencie selon quatre voies : LTh1, LTh2, LTh17 et iTreg (LTreg induit) (Régent et al., 2009 ; Samson et al., 2011) (Figure 13).

Ces différenciations sont contrôlées par les cytokines produites par les cellules de l'immunité innée, comme l'IL-12 ou l'IFN γ , cytokines importantes pour le profil Th1 produites par les cellules Natural Killer (NK), ou l'IL 4, cytokine primordiale pour la différenciation en cellules de type Th2. Le Transforming Growth Factor β (TGF β) associé à l'IL 6 oriente les cellules vers la voie Th17. Ces différentes populations de LT coordonnent divers types de réponses immunitaires notamment via les

cytokines qu'ils vont sécréter. Dans la SEP, on observe un déséquilibre en faveur des profils Th1 et Th17 pro-inflammatoires, à défaut du profil Th2 anti-inflammatoire.

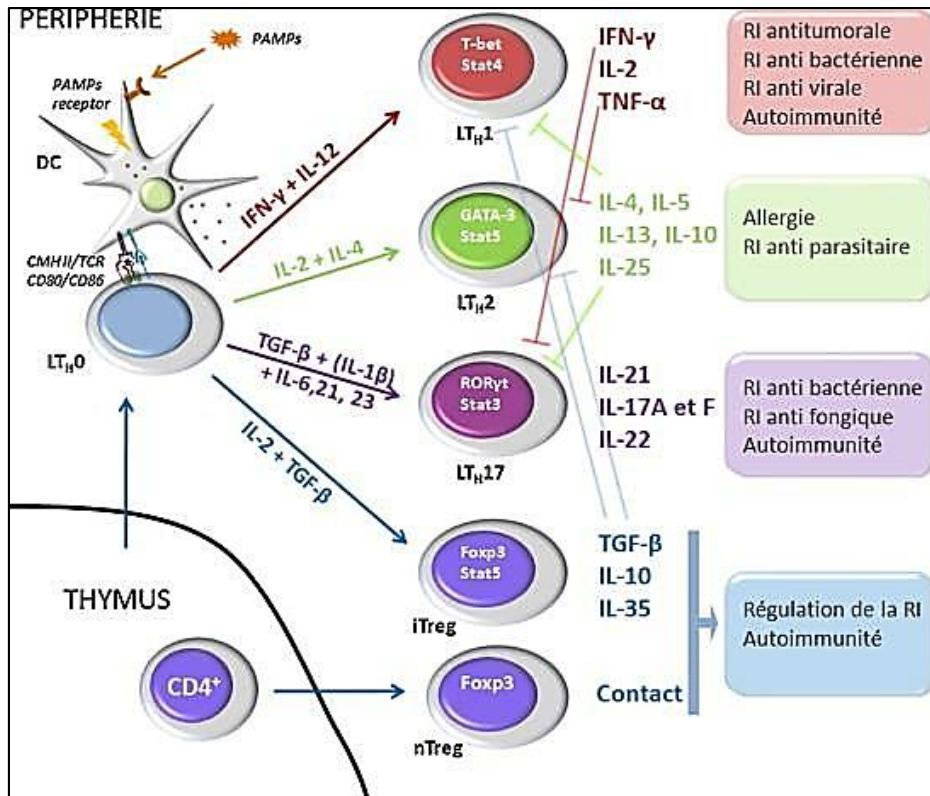


Figure 13. Différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs (Samson et al., 2011).

3.1.2. Les lymphocytes Th1

La sous-population de LT CD4+ Th1, a été la première impliquée dans la physiopathologie de la SEP.

Dans l'EAE, l'immunisation par des épitopes de la myéline montre la présence d'IFN γ dans les lésions témoignant ainsi l'implication des LT CD4+ Th1.

D'autre part, une augmentation de l'activité de la maladie est corrélée à une augmentation d'IFN γ et d'IL-12 dans le LCR des patients SEP fut démontrée. Il a également été montré que l'administration d'IFN γ exacerbe la maladie (Fletcher et al., 2010 ; Petermann et al., 2011).

3.1.3. Les lymphocytes Th17

Une autre sous-population, Th17, est également impliquée et induit l'EAE chez l'animal. La quantité des LT producteurs d'IL17 est plus importante chez les patients par rapport aux témoins.

La présence d'IL6 produite par les cellules de l'immunité innée, associée au TGF β , permet l'orientation vers la voie Th17 (**Komiyama et al., 2006**). De plus, une étude réalisée sur des tissus de cerveaux de patients de SEP décédés a montré une augmentation du nombre de LT produisant l'IL-17 au niveau des lésions actives par rapport aux lésions inactives, montrant ainsi l'implication de ces lymphocytes dans le processus inflammatoire de la maladie (**Tzartos et al., 2008**).

Kebir et al. (2007) ont également démontré une expression des récepteurs à l'IL-17 et l'IL-22 sur les cellules endothéliales de la barrière Hémato-encéphalique (BHE) et ont montré que l'IL-17 et 22 étaient capables de déstabiliser les jonctions serrées entre les cellules endothéliales de la BHE, *in vitro* et *in vivo*.

3.1.4. Les lymphocytes T CD8+

Les LT CD8+, par leurs effets cytotoxiques, sont mieux armés pour induire directement des lésions au sein du SNC, notamment les lésions axonales. En condition inflammatoire et pathologique, les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes expriment le CMH I, et représentent ainsi une cible potentielle pour la lyse par les LT CD8+. Ces dernières s'activent et conduisent ensuite à la destruction des cellules cibles, selon différentes voies :

- La voie FasLigand/Fas : l'interaction entre FasLigand présent à la membrane du lymphocyte T CD8+ et Fas à la membrane de la cellule cible entraîne l'activation d'une cascade de caspases, menant la cellule à l'apoptose.
- La voie perforine/granzyme: l'exocytose de vésicules contenant les molécules perforines et granzymes, permet à la perforine de former des pores au niveau de la membrane de la cellule cible et ainsi permettre l'entrée de granzymes entraînant également l'activation des caspases et l'apoptose.
- La voie du TNF α : la sécrétion de cette cytokine participe à la lyse de la cellule cible (**Vermersch, 2008**).

En effet, les LT CD8+ sont retrouvés au sein des lésions chroniques de SEP en plus grande proportion que les CD4+ qui prédominent dans les lésions aiguës (**Vermersch, 2008**). Ces cellules cytotoxiques

produisent également de l'IL-17 retrouvée dans les lésions actives. Elles jouent donc un rôle important dans la phase aiguë de la maladie (**Salou et al., 2013**).

3.2. Les lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes Treg naturels (nTregs) sont des LT CD4+ issus du thymus, est caractérisés par l'expression du marqueur extracellulaire CD25 et du facteur de transcription Fox P3 (**Fletcher et al., 2010**). Ces cellules sont retrouvées dans le LCR des patients atteints de SEP mais pas dans les lésions. La raison de cette absence reste mal connue.

Ces lymphocytes contrôlent la prolifération des autres lymphocytes T effecteurs. Ils sont nécessaires au maintien de la tolérance immunitaire, c'est-à-dire qu'ils permettent la tolérance des antigènes du soi et des antigènes non dangereux, ils suppriment aussi les effets des lymphocytes T effecteurs en fin de réaction immunitaire. Ainsi, si les Tregs ont un défaut, la tolérance immunitaire n'est plus assurée et des lymphocytes T effecteurs peuvent s'en prendre à des antigènes sur des cellules du soi, et causer une maladie auto-immune. Dans le sang des patients ayant une SEP rémittente, une diminution de la capacité de suppression et de l'expression de Fox P3 de ces cellules sont observées (**Venken et al., 2008**).

3.3. Les lymphocytes B et anticorps

Le rôle des lymphocytes B (LB) et des anticorps dans la physiopathologie de la SEP est de plus en plus reconnu. L'un des premiers arguments est la présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines (Ig) dans le LCR de plus de 95 % des patients. On retrouve des LB et des anticorps dans les lésions actives. Des follicules ectopiques B ont également été retrouvés dans les méninges des patients atteints de SEP-SP (sclérose en plaques secondaire progressive). La présence de ces follicules semble être corrélée avec des dommages tissulaires plus sévères du SNC (**Salou et al., 2013**).

La figure 14 résume les connaissances actuelles du développement, de la migration et du rôle des LB dans la SEP. En effet, les LB activent ainsi que les LT auto-réactifs pénètrent dans le SNC. On retrouve des infiltrats périvasculaires de LT (CD4+ et CD8+) et LB dans le SNC ainsi que des structures « lymphoïde-like » au niveau des méninges. Dans le LCR, on observe une augmentation des LB et plasmocytes, produisant localement des IgG avec une distribution oligoclonale (**Von Büdingen et al., 2011**).

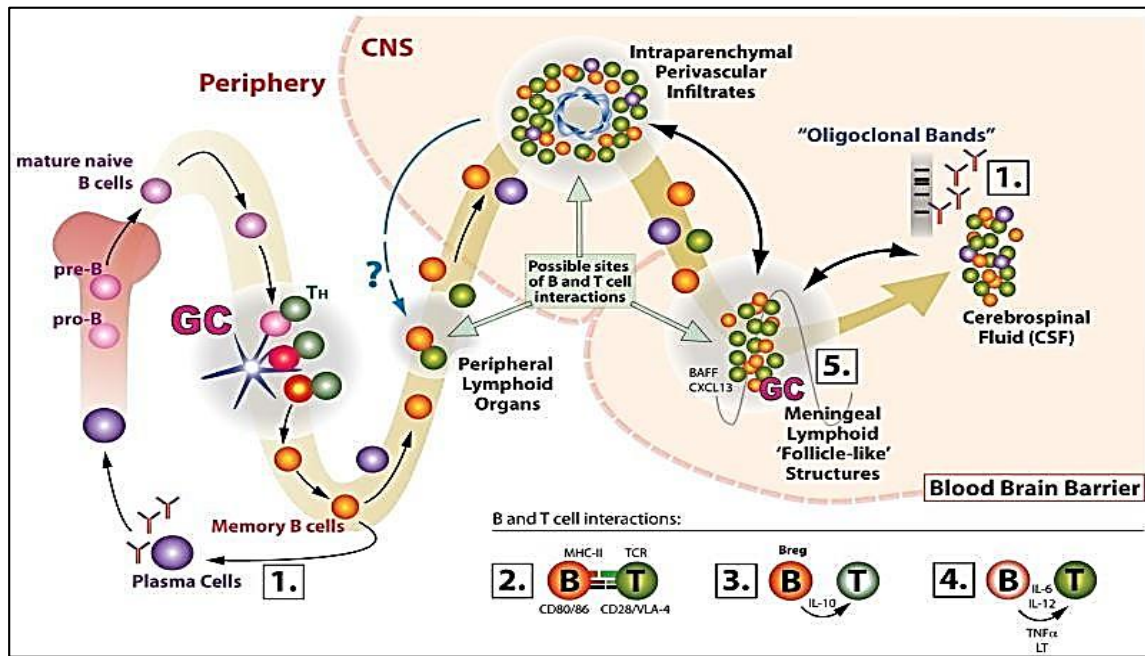


Figure 14. Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la sclérose en plaques (Von Büdingen et al., 2011).

3.4. Les auto-antigènes

Plusieurs auto-antigènes ont été détectés dans le sang et le LCR des patients atteints de SEP sans que l'on puisse trouver d'anticorps spécifiques. Ce sont principalement des épitopes de la myéline MBP, PLP, MOG, MAG, mais aussi des constituants non myéliniques comme la transglutaminase, enzyme oligodendrocytaire, ou l' α B –cristalline (Ouallet et Brochet, 2004).

Cependant, il semblerait qu'il y aurait plusieurs antigènes impliqués dans la maladie, qui peuvent varier d'un individu à un autre et au cours du temps. Une étude réalisée en 2007, a montré la présence d'anticorps Anti-neurofascin-186, molécule d'adhésion dont le principal rôle est de maintenir l'intégrité structurale et fonctionnelle des fibres nerveuses myélinisées, chez des patients atteints de SEP. Ces molécules sont présentes sous deux isoformes, une exprimée dans les nœuds de Ranvier et l'autre au niveau des oligodendrocytes. Ces anticorps anti-neurofascin -186 seraient responsables des lésions axonales dans la SEP (Mathey et al., 2007).

Une autre étude effectuée en 2012 a également montré qu'un canal potassique KIR4.1, exprimé sur les cellules gliales (oligodendrocytes et astrocytes), était la cible d'auto-anticorps trouvés chez 47% des patients atteints de SEP. En effet, cette étude a mis en évidence la présence d'anticorps anti-

KIR4.1 chez 186 sujets parmi 397 patients atteints de SEP. Ces anticorps activent le complément et induisent une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (Srivastava et al., 2012).

3.5. L'activation des lymphocytes T autoréactifs en périphérie

Trois hypothèses principales ont été émises : le mimétisme moléculaire, le double TCR et le défaut de régulation. Le mimétisme moléculaire correspond à l'existence de « cross- réactivité » entre l'antigène d'un agent infectieux et un antigène myélinique (Salou et al., 2013). En effet, il a été montré que des LT anti-MBP pouvaient être stimulés par des peptides provenant d'agents exogènes, partageant quelques acides aminés avec la MBP. Des réactions croisées ont été observées avec les virus HHV-6 et EBV (Vermesch, 2008). Les LT peuvent ainsi reconnaître ces deux antigènes et s'activer en périphérie avant de traverser la barrière Hémato-Encéphalique (BHE) et d'entraîner une inflammation dans le SNC (Figure 15).

L'hypothèse sur le double TCR repose sur une activation des LT portant deux TCR lors d'une infection virale. Un TCR reconnaît un épitope viral et l'autre reconnaît un épitope de la myéline. Néanmoins, ces deux mécanismes peuvent intervenir chez les patients comme chez les personnes saines. Afin d'expliquer cette différence de pathogénicité, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un éventuel défaut de régulation périphérique par les LTreg (Salou et al., 2013).

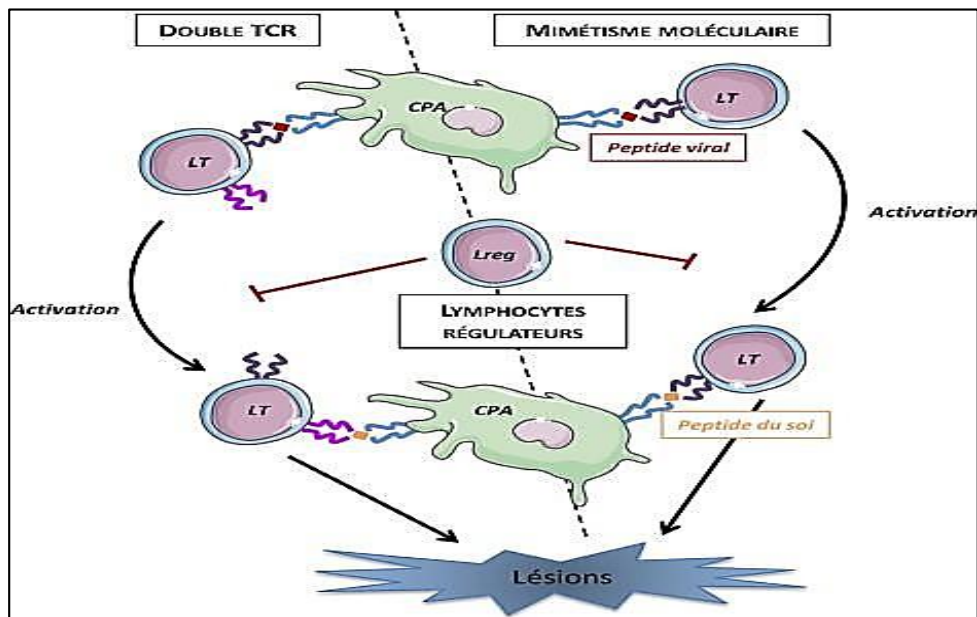


Figure 15. Mécanismes possibles d'activation des lymphocytes T auto-réactifs en périphérie (Salou et al., 2013).

3.6. Traversée de la barrière Hémato-Encéphalique

Chez un sujet sain, les vaisseaux sanguins qui transportent le sang jusqu'au système nerveux central n'autorisent pas le passage de certaines molécules. En effet, les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins sont fermement juxtaposées par des « jonctions serrées ». Elles interdisent le passage de composants de grande taille, comme les protéines (albumine, globulines), les microorganismes et les cellules circulantes (érythrocytes, leucocytes) vers les tissus nerveux. Ces cellules endothéliales sont entourées par une membrane basale (péricytes) qui elle-même est entourée par des prolongements astrocytaires : les pieds astrocytaires. Tout ce complexe forme donc la BHE (**Figure 16**).

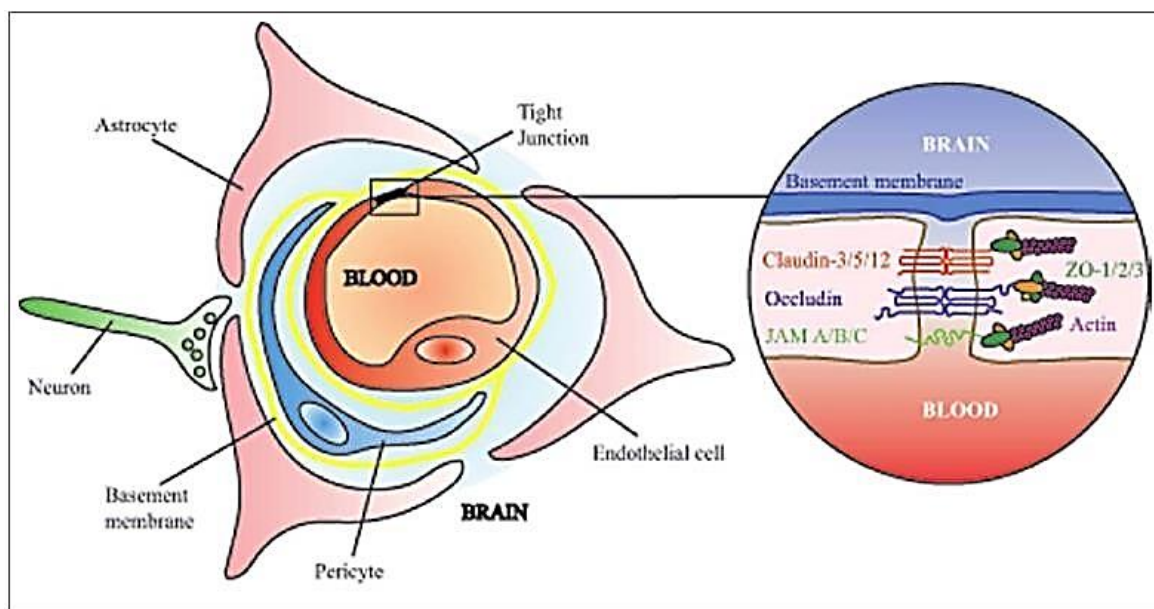


Figure 16. La Barrière Hémato-Encéphalique BHE en condition physiologique (Greene et Campbell, 2016).

Néanmoins, cette barrière perd son intégrité dans la SEP, et devient perméable, probablement par ouverture des jonctions serrées, laissant filtrer les cellules immunitaires auto-réactives au sein du parenchyme cérébral. Cette rupture de la BHE est visible à l'IRM.

En condition inflammatoire, les cellules endothéliales de la BHE sont capables d'exprimer les produits HLA de classe II ainsi que des molécules d'adhésion cellulaire comme VCAM (vascular cell adhesion molecule). Les lymphocytes T activés sont alors doués de diapédèse à travers la BHE par adhésion grâce aux intégrines sur-exprimées et de plus grande affinité, en

particulier les $\alpha 4$ -intégrines comme VLA4 (very late activation antigen-4), avec VCAM pour ligand (**figure 17**). Une fois activé, n'importe quel lymphocyte T exprimant VLA4 peut, par ses molécules d'adhésion, se lier à l'endothélium de la BHE et le franchir (**Yednock et al., 1992**).

La deuxième étape est la traversée de la matrice extracellulaire, principalement composée de collagène de type IV. Les protéases de matrice, matrix metalloproteases (MMP), dont les MMP-2 et MMP-9, jouent un rôle clé avec l'accession des lymphocytes T à la substance blanche et la formation des lésions de la SEP. Ces enzymes sont impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire et dans la protéolyse des composants myéliniques. En effet les MMP-2 et MMP-9 sont retrouvées dans le LCR des patients atteints de SEP, ainsi qu'au niveau des lésions cérébrales, en particulier sur les cellules endothéliales, les péricytes, les macrophages périvasculaires et les astrocytes (**Gijbels et al., 1992**).

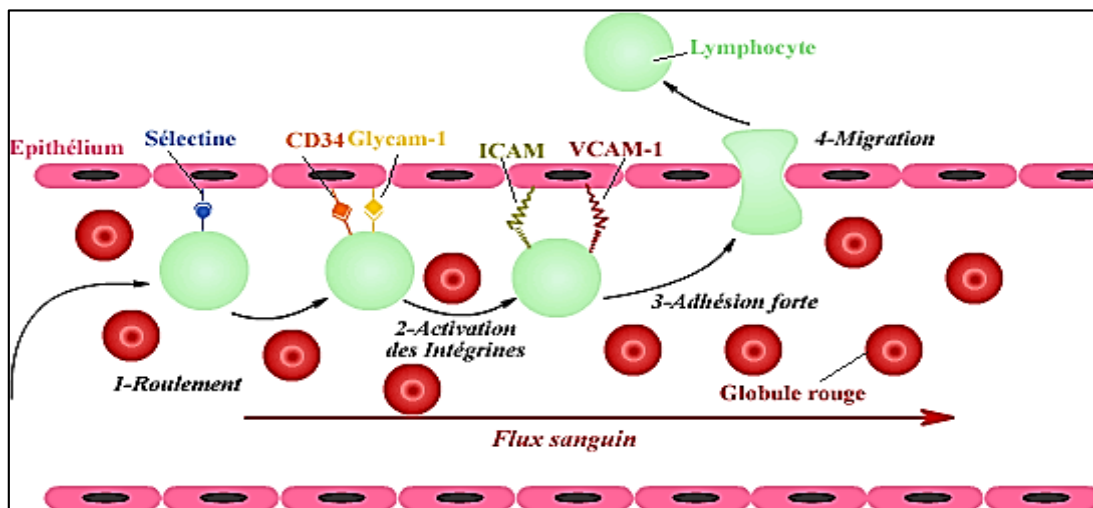


Figure 17. Passage des lymphocytes activés à travers la BHE (Brassat, 2010).

Le passage des lymphocytes activés à travers la BHE s'effectue en trois étapes : roulement, adhésion et migration. Les lymphocytes activés se fixent à la BHE via les sélectines. L'adhésion devient ensuite plus forte grâce aux intégrines : LFA-1 et VLA-4 des lymphocytes se fixent respectivement à ICAM et VCAM des cellules endothéliales, ce qui favorise leur migration à travers la BHE.

3.7. Mécanismes lésionnels au sein du système nerveux central

Une fois la BHE traversée, les cellules se trouvent dans la substance blanche et l'activation des LT par reconnaissance de l'antigène provoque la libération de cytokines, en particulier pro-inflammatoires, (l'IFN- γ , le TNF- α ou la lymphotoxine α). Ces molécules agissent sur la

microglie et les macrophages périvasculaires, provoquant leur activation et la libération de monoxyde d'azote (NO). Il s'agit d'un radical libre impliqué dans la mort des oligodendrocytes induite par la microglie (Merrill et al., 1993).

En effet, la présence de l'enzyme NO synthétase inducible (iNOS) au sein des lésions de SEP a été, également, mise en évidence induite par le TNF- α et l'IFN- γ dans les cellules microgliales, les astrocytes et les macrophages infiltrants. Ainsi, l'effet combiné du NO, du complément, du TNF- α et d'autres molécules inflammatoires provoque des lésions de la gaine de myéline et de l'oligodendrocyte. Les macrophages vont secondairement phagocyter ces larges parties de gaine de myéline dénaturée.

De plus, les activations microgliale et macrophagique provoquent la libération de chimiokines, en particulier (RANTES, IL-10 et IL-8), et avec le recrutement d'autres cellules comme les lymphocytes T CD8+, les monocytes, les lymphocytes B et les cellules mastocytaires, à partir de la circulation générale, elles entraînent la formation de la lésion inflammatoire (Simpson et al., 2000 ; Lubetzki et Stankoff, 2014).

Toutefois, des mécanismes compensateurs sont instaurés, telles la redistribution des canaux sodiques et la démyélinisation spontanée, afin de rétablir la conduction nerveuse altérée (Figure 18) (Lubetzki et Stankoff, 2014).

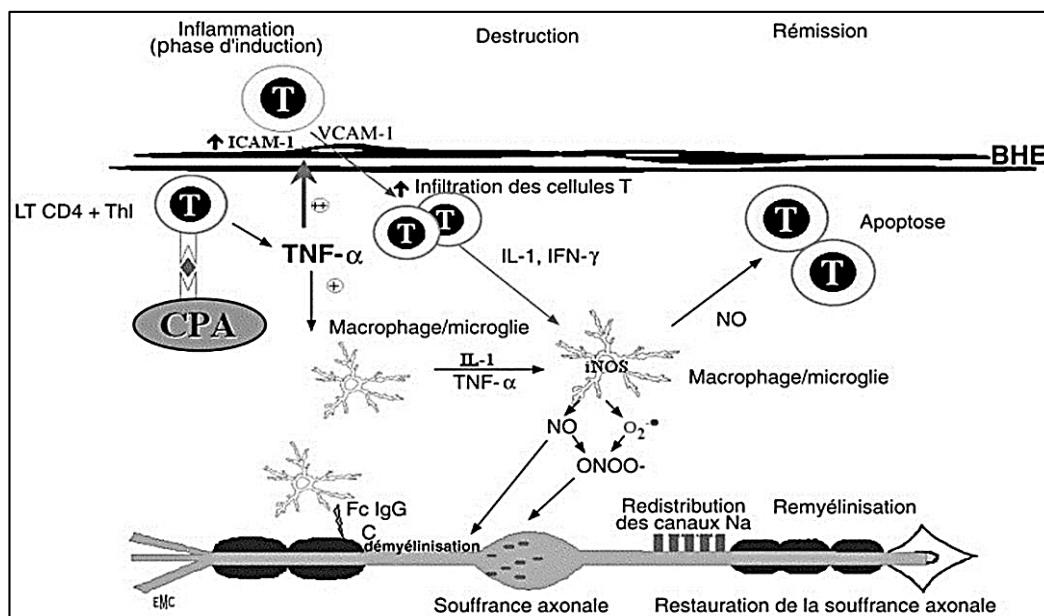


Figure 18. Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques au sein du SNC (Ouallet et Brochet, 2004).

4. Clinique

La clinique de la sclérose en plaques est caractérisée par la variété topographique des symptômes rencontrés liée à la dissémination des lésions et le profil évolutif récurrent. Ces caractéristiques correspondant à une atteinte du système nerveux central (SNC) disséminée dans l'espace et dans le temps sont à la base des critères diagnostiques de la maladie (**Ouallet et Brochet, 2004**).

4.1. Troubles oculaires

Il s'agit de la névrite optique rétrobulbaire (NORB). Elle débute le plus souvent par une douleur lors des mouvements oculaires, en particulier vers le haut, et l'apparition en quelques heures d'une baisse d'acuité visuelle. Une diminution plus progressive de la vision est possible mais au-delà de 2 semaines. Le fond d'œil peut objectiver un flou du bord nasal et une hyperhémie de la papille, mais il est souvent normal au début. La récupération peut être complète ou laisser des séquelles. Elle est le plus souvent bonne et semble maximale en 2 mois en moyenne. Après 6 mois, le déficit visuel est souvent définitif chez 5% des patients traités ou pas par corticoïdes (**Ouallet et Brochet, 2004**).

4.2. Troubles sensitifs

Ils sont très variés et fréquents dès le début de la maladie. Les patients décrivent des paresthésies, des dysesthésies, des sensations d'engourdissement, de marche sur du coton, sur des épines, sur des braises et des impressions de peau cartonnée. Le signe de Lhermitte est un symptôme fréquent de paresthésies à type de décharge électrique ou des piqûres, déclenchées par la flexion du cou (**Ouallet et Brochet, 2004**).

4.3. Troubles moteurs

Ils concernent les troubles de la commande motrice et les troubles de tonus à type de spasticité. L'atteinte est constante dans les formes évoluées progressives ou rémittente avec séquelles (**Kurtzke, 1983**). Au cours de la SEP progressive, la constitution d'un déficit paraparétique est très fréquente : le patient ressent une faiblesse des membres inférieurs qui évolue généralement vers une paraplégie spasmodique ou vers une tétraparésie. Les signes pyramidaux peuvent être plus variés au cours des formes rémittentes, allant parfois à l'hyperréflexie, la spasticité, troubles respiratoires...etc. (**Confavreux et al., 2005**).

4.4. Troubles sphinctériens et génitaux

Les troubles vésicosphinctériens sont reconnus comme l'une des causes les plus importantes de handicap dans la sclérose en plaques. Les troubles les plus fréquents sont la miction impérieuse responsable d'une incontinence, la pollakiurie, l'incontinence urinaire, la dysurie, l'interruption du débit et l'énurésie. Ces troubles exposent au risque d'infections urinaires répétées, favorisées parfois par les traitements immunosuppresseurs (Ouallet et Brochet, 2004).

5. Diagnostic

5.1. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM est sensible au contenu en eau du parenchyme, ce qui permet de mettre en évidence les lésions œdémateuses, démyélinisées ou gliotiques sous la forme d'hypersignaux sur les séquences Pondérées en T2/fluid attenuated inversion recovery (FLAIR). Certaines lésions, surtout celles qui sont très démyélinisées très destructrices (lésions axonales) ou celles qui sont simplement très œdémateuses, apparaissent en hyposignal sur les séquences pondérées en T1. L'IRM peut aider au diagnostic en montrant une dissémination dans le temps et dans l'espace de lésions inflammatoires du SNC à condition d'interpréter les informations qu'elle fournit (Figure 19) (Ouallet et Brochet, 2004).

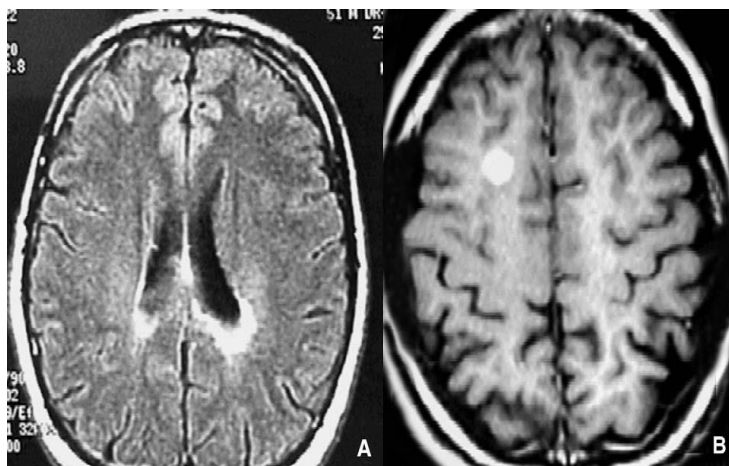


Figure 19. Image par résonance magnétique d'un patient atteint de sclérose en plaques (Ouallet et Brochet, 2004).

5.2. Critères cliniques

Le diagnostic clinique d'une SEP repose sur deux critères principaux qui permettent la mise en évidence de foyers d'inflammation étendus dans l'espace et dans le temps :

- La dissémination spatiale des lésions, correspond à l'atteinte de plusieurs zones du SNC, ou à des lésions neurologiques localisées dans au moins deux régions différentes du SNC. Elle peut être mise en évidence par les données cliniques (ex : une névrite optique et un syndrome pyramidal ne peuvent pas être expliqués par une seule lésion) ou par les examens para-cliniques, en particulier l'IRM.
- La dissémination temporelle des lésions se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps (ex : une névrite optique à un temps t puis un syndrome cérébelleux l'année suivante). Elle doit être recherchée systématiquement à l'interrogatoire. Elle peut être mise en évidence cliniquement mais aussi à l'IRM, soit par l'apparition de nouvelles lésions sur des IRM successives, soit sur l'association de lésions récentes et anciennes le contraste (**Thompson et al., 2018**).

6. Les traitements

6.1. Traitements de poussées

Pour une crise aiguë, on utilise le plus souvent des corticoïdes. Leur mode d'action semble avoir un rapport avec un effet suppresseur sur le système immunitaire. Ils sont administrés sur de courtes périodes pour un soulagement immédiat des symptômes (tels que perte de la vision, perte de force et de coordination) s'ils interfèrent avec le fonctionnement. Par exemple, la prednisone est administrée par voie orale et la méthylprednisolone par voie intraveineuse. Bien que les corticoïdes puissent raccourcir la durée des poussées et ralentir l'évolution de la sclérose en plaques, ils n'arrêtent pas son évolution. En outre, les corticoïdes sont rarement utilisés sur de longues périodes, car ils peuvent occasionner de nombreux effets secondaires, comme une plus grande sensibilité aux infections, un diabète, une prise de poids, de la fatigue, une ostéoporose et des ulcères. Le traitement par corticoïdes est commencé et interrompu en fonction des besoins (**Levin, 2021**).

6.2. Traitements de fond

Les traitements de fond disponibles sont des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs qui luttent contre la réaction auto-immune et les phénomènes inflammatoires (Papeix et al., 2010). Ces médicaments contribuent à réduire le nombre de futures poussées à savoir :

- **Les injections de bêta-interféron**, réduisent la fréquence des poussées et semblent retarder l'invalidité.
- **Les injections d'acétate de glatiramer**, peuvent avoir des effets bénéfiques comparables chez les patients atteints de sclérose en plaques peu sévère et au stade précoce.
- **Le natalizumab**, est un anticorps monoclonal administré par voie intraveineuse en perfusion une fois par mois. Il est plus efficace que d'autres médicaments dans la réduction du nombre de poussées et dans la prévention de lésions supplémentaires dans le cerveau. Cependant, le natalizumab peut augmenter le risque d'une infection rare et mortelle du cerveau et de la moelle épinière (leucoencéphalite multifocale progressive).
- **Le fingolimod, l'ozanimod, le siponimod, le tériflunomide, la cladribine et le fumarate de diméthyle**, peuvent être utilisés pour traiter la sclérose en plaques de forme récurrente. Ces médicaments peuvent être pris par voie orale. Le fingolimod et le fumarate de diméthyle augmentent également le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive, bien que ce risque soit beaucoup plus faible qu'avec le natalizumab.
- **L'ocrélizumab**, est un anticorps monoclonal utilisé pour traiter la sclérose en plaques de forme récurrente ou progressive primaire. Il est administré sous forme de perfusion intraveineuse tous les 6 mois. Il peut provoquer des réactions à la perfusion, qui peuvent comprendre : éruption cutanée, démangeaisons, difficultés à respirer, gonflement de la gorge, vertiges, faible tension artérielle et fréquence cardiaque rapide (Levin, 2021).

- **L'alemtuzumab**, (utilisé dans le traitement de la leucémie), également un anticorps monoclonal, est efficace pour traiter la sclérose en plaques de forme récurrente (forme récurrente-rémittente et forme récurrente progressive). On l'administre par voie intraveineuse. Cependant, il augmente le risque de maladies auto-immunes graves et de certains cancers.
- **La mitoxantrone**, un agent chimiothérapique, peut réduire la fréquence des poussées et ralentir l'évolution de la maladie. Elle n'est utilisée que lorsque d'autres médicaments ne sont pas efficaces et n'est généralement administrée que pendant 2 ans maximum en raison de ses effets néfastes sur le cœur.
- **L'immunoglobuline**, administrée par voie intraveineuse une fois par mois, est parfois utile lorsque d'autres médicaments n'ont pas été efficaces. Les immunoglobulines administrées sont des anticorps qui proviennent du sang de personnes ayant un système immunitaire normal (**Levin, 2021**).

6.3. Autres Traitements

- **La plasmaphérèse**, est recommandée par certains experts lorsque les poussées sévères ne sont pas contrôlées par les corticoïdes. Cependant, les avantages de la plasmaphérèse n'ont pas été établis. Elle consiste à prélever le sang du patient pour en extraire les anticorps anormaux et qui sera par la suite réinjecté.
- **La greffe de cellules souches**, réalisée dans des centres spécialisés dans la greffe de cellules souches, peut être assez utile pour les cas sévères difficiles à traiter (**Levin, 2021**).



Conclusion

La sclérose en plaques est l'affection neurologique chronique évolutive invalidante de l'adulte jeune. Elle correspond à une pathologie démyélinisante inflammatoire du système nerveux central. En effet, le dérèglement immunitaire multifactoriel est engendré par une combinaison des facteurs génétiques et environnementaux.

Dans ce manuscrit nous avons essayé de décrire la maladie comme elle est actuellement connue, ses caractéristiques physiopathologiques ainsi que l'arsenal thérapeutiques disponible permettant de freiner son évolution pathologique.

En effet, dans la SEP, la démyélinisation se traduit par une perturbation de la conduction de l'influx nerveux, ainsi les lésions multiples et disséminées occasionnent des signes cliniques en développant un handicap.

En raison de l'absence d'un test spécifique, le diagnostic de la sclérose en plaques est basé principalement sur la clinique et les techniques d'imagerie IRM qu'ils ont connu des progrès considérables.

Les connaissances actuelles sur la SEP sont encore loin d'être complètes. Aucun traitement curatif n'est encore disponible pour cette pathologie, mais ces dernières années ont vu le développement d'un arsenal thérapeutique ; qu'il s'agit de traitement de fond, ou traitement de poussées. Pour les cas les plus avancés, les périodes de crise tendent le plus souvent à une rémission spontanée. Un bon nombre de traitement est toutefois préconisé pour apaiser les symptômes.

Malgré les progrès de la recherche sur la SEP, il n'y a pas, à ce jour de traitement curatif. La prise en charge des patients atteints de la SEP repose d'une part sur le traitement de poussées, il s'agit généralement de corticothérapie à forte dose, ou traitement de fond : actuellement proposées sont les immunomodulateurs, les immunosuppresseurs, les AC monoclonaux et d'autre part, sur les mesures symptomatiques.

Il reste à noter que les traitements utilisés actuellement ne permettent que de diminuer la fréquence des poussées et de ralentir l'évolution de la maladie. Des recherches approfondies sur la physiopathologie de la sclérose en plaques sont recommandées afin de pouvoir neutraliser son évolution et bien prendre en charge les patients qui en souffrent.

A blue horizontal scroll graphic with rounded ends and a slight 3D effect, containing the text 'Références bibliographiques' in white serif font.

Références bibliographiques

- Barka Bedrane Z., Saadi K., Allal S et al. (2017). Caractéristiques de la SEP pédiatrique à Tlemcen Algérie. *Revue neurologique*, 173 : S109.
- Boudinet O. (2022). Sclérose en plaques : rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patients sous thérapies orales. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Bordeaux, 72.
- Brassat D. (2010). Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La presse médicale*, 39(3) :341-348.
- Brochet B. (2009). Place de l'EDSS dans l'évaluation précoce du handicap. *Revue neurologique*, 165(4) : 173-179.
- Compston A. et Coles A. (2002). Multiple Sclerosis. *The Lancet*, 359 : 1221-1231.
- Compston A. et Coles A. (2008). Multiple Sclerosis. *The Lancet*, 372 : 1502-1517.
- Confavreux C., Vukusic S., Arbizu T et al. (2005). Sclérose en plaques et vaccination contre l'hépatite B chez l'adulte. *Revue neurologique*, 161 (6-7) : 644-646.
- Cossette P., Duquette P et Antel JP. (1998). Le rôle des cytokines et des molécules d'adhérence cellulaire dans la formation des lésions de la sclérose en plaques. *Médecine sciences*, 14 : 37-43.
- Dendrou C., Fugger L et Friese MA. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 15(9) : 545-558.
- Dimitri D. (2001). Critères diagnostiques de la sclérose en plaques selon les différentes formes cliniques. *Revue neurologique (Paris)*, 157(8-9) : 914-928.
- Do Olival GS., Faria TS., Casseb J et al. (2013). Genomic analysis of ERVWE2 locus in patients with multiple sclerosis: absence of genetic association but potential role of human endogenous retrovirus type W elements in molecular mimicry with myelin Antigen. *Front Microbiol*, 4 : 172.
- Dupont S. (2016). Auto-immunité et maladies neurologiques : seulement le début ? *La lettre du Neurologue*, 20 (7) ; p 188.
- Fanny A. (2009). La sclérose en plaques et son traitement. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Limoges. 182 ; p17.

- Fletcher JM., Lalor S., Sweeney CM et al. (2010). T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clinical Experimental Immunology*, 162(1) :1-11.
- Fontaine B. (1998). La susceptibilité génétique à la sclérose en plaques. *Revue neurologique*, 154(8-9) : 601-605.
- Fromont A. (2011). Tabac et sclérose en plaques. *Le courrier de la SEP*,129 :5-7.
- Gijbels K., Masure S., Carton H et al. (1992). Gelatinase in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other inflammatory neurological disorders. *Journal of neuroimmunology*, 41(1): 29-34.
- Gobbi C., Schlupe M., Schwegler G. (2010). Sclérose en plaques. *Société Suisse de Neurologie SSN*, 5(3) : 1-4.
- Greene C et Campbell M. (2016). Tight junction modulation of the blood brain barrier: CNS delivery of small molecules. *Tissue barriers*, 4(1): e1138017.
- Kebir H., Kreymborg K., Ifergan I et al. (2007). Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nature médecine*, 13(10): 1173-1175.
- Koch MW., Metz LM., Agrawal SM et al. (2013). Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*, 324 (1-2) : 10-16.
- Komiyama Y., Nakae S., Matsuki T et al. (2006). IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Immunology*, 177(1): 566-573.
- Kurtzke JF. (1983). Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurologie*, 33 : 1444-1452.
- Lindberg RLP., Nägeli Y., Kuhle J et Al. (2010). Génétique et examens moléculaires dans la SEP. *Forum Med Suisse*, 10 (26-27) : 458-460.
- Lubetzki C. et Stankoff B. (2014). Demyelination in multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurologie*, 122: 89-99.
- Magy L. (2009). La sclérose en plaques. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, 5(19) : 14-19.

- Mailhan L. et Youssov k. (2010). Les formes évolutives de sclérose en plaques. *La lettre de médecine physique et de réadaptation*, 26(4) : 158-159.
- Mathey EK., Derfuss T., Storch MK et al. (2007). Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *The journal of experimental medicine*, 204(10) : 2363-2372.
- Merrill JE., Ignarro LJ., Sherman MP et al. (1993). Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *The journal of Immunology*, 151(4) : 2132-2141.
- Michiels Y. (2018). Connaissances actuelles sur la sclérose en plaques. *Actualités pharmaceutiques*, 57(573) : 24-25.
- Oksenberg JR., Baranzini SE., Sawcer S et al. (2008). The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nature Reviews Genetics*, 9(7) : 516-526.
- Ouallet JC. et Brochet B. (2004). Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC-Neurologie*, 1 (4) :415-457.
- Papeix C., Lubetzki C et Lyon-Caen O. (2010). Traitements actuels de la sclérose en plaques. *La presse médicale*, 39(3) : 381-388.
- Patsopoulos NA et al. (2013). Understanding MS genetics. *PLoS Genet*.
- Perron H., Germi R., Bernard C et al. (2012). Human endogenous retrovirus type W envelope expression in blood and brain cells provides new insights into multiple sclerosis disease. *Multiple sclerosis journal*, 18(12): 1721-1736.
- Petermann F. et Korn T. (2011). Cytokines and effector T cell subsets causing autoimmune CNS disease. *FEBS letters*, 585(23) :3747-3757.
- Popescu BFG., Pirko I., Lucchinetti CF et al. (2013). Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Formation continue en neurologie*, 19(4) : 901-921.
- Régent A., Bussone G., Kaveri SV et al. (2009). Auto-immunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie. *La revue de médecine interne*, 30(12) : 1-8.
- Salou M., Elong Ngoso A., Garcia A et al. (2013). Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *La revue de médecine interne*, 8(34) : 479-486.

- Samson M., Lakomy D., Audia S et al. (2011). Les lymphocytes Th17 : différenciation, phénotype fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine. *La revue de médecine interne*, 32(5) :292-301.
- Schoindre Y., Terrier B., Kahn JE et al. (2012). Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. *La revue de médecine interne*, 33(2) : 80-86.
- Simpson J., Rezaie P., Newcombe J et al. (2000). Expression of the beta-chemokine receptors CCR2, CCR3 and CCR5 in multiple sclerosis central nervous system tissue. *Journal of neuroimmunology*, 108(1-2): 192-200.
- Sospedra M. et Martin R. (2005). Immunology of multiple sclerosis. *Review of immunology*, 23: 683-747.
- Srivastava R., Aslam M., Kalluri SR et al. (2012). Potassium channel KIR4. 1 as an immune target in multiple sclerosis. *New England journal of medicine*, 367(2): 115-123.
- Thompson AJ., Banwell BL., Barkhof F et al. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis :2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurologue*, 17(2) : 162-173.
- Tzartos JS., Friese MA., Craner MJ et al. (2008). Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells IS associated with active disease in multiple sclerosis. *The American journal of pathology*, 172(1): 146-155.
- Venken K., Hellings N., Thewissen M et al. (2008). Compromises CD4+ CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression ar thé singlecell level. *Immunology*, 123(1) : 79-89.
- Vermersch P. (2008). Immunologie de la sclérose en plaques : évolution des concepts. *Revue neurologique (Paris)* ,164(N°HS2) :138-146.
- Von Büdingen HC., Bar-Or A et Zamvil SS. (2011). B cells in multiple sclerosis: connecting the dots. *Current Opinion in Immunology*, 23 :713-720.
- Vukusic S. (2012). Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste ? *Revue Neurologique*, 168(11): 836-845.

Wucherpfennig KW. et Strominger JL. (1995). Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: Viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell Press*, 80 (5): 695-705.

Yednock TA., Cannon C., Fritz LC et al. (1992). Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta integrin. *Nature*, 356 (6364) : 63-66.

Webographie

ACTIF AVEC SEP. L'histoire de la sclérose en plaques du moyen-âge à nos jours : <http://www.actif-avec-sep.ch/connaissances/histoire-et-recherche/detail/artikel/du-moyen-age-a-nos-jours/> (Consulté le 18/03/2022).

Bresson. (2021). Pourquoi l'exposition au soleil est bénéfique contre la sclérose en plaques : https://www.santemagazine-fr.cdn.ampproject.org/v/s/www.santemagazine.fr/amp/actualites/actualites-sante/pourquoi-lexposition-au-soleil-est-benefique-contre-la-sclerose-en-plaques-900239?amp_gsa=1&_js_v=a9&usqp=mq331AQKKAFOArABIACAw%3D%3D#amp_tf=Source%20A0%3A%20%251%24s&aoh=16492658068070&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&share=https%3A%2F%2Fwww.santemagazine.fr%2Factualites%2Factualites-sante%2Fpourquoi-lexposition-au-soleil-est-benefique-contre-la-sclerose-en-plaques-900239 (consulté le 06/04/2022).

Camdessanche JP. La sclérose en plaques en 2004 : <http://slideplayer.fr/slide/1297489/> (Consulté le 19/06/2022)

Campus numérique UNF3S. *Item 125* : Sclérose en plaques. 2010-2011. In : Campus numérique de UNF3S, Association des collègues des enseignants d'immunologie des Universités de Langue française. Université Médicale Virtuelle Francophone : http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_125/site/html/cours.pdf (Consulté le 14/04/2022).

Casadebaig P. (2012). La sclérose en plaques expliquée : <http://www.la-sep-expliquee.com/> (Consulté le 17/03/ 2022).

Cohen M. (2017). Score EDSS : Une appli à l'usage des neurologues pour la sclérose en plaques : <https://www.medecingeek.com/score-edss-appli-a-lusage-neurologues-sclerose-plaques/>. (Consulté le 27/04/2022).

Colombier F. (2019). La sclérose en plaques sous toutes ses formes : <https://www.doctissimo.fr/sante/sclerose-en-plaques/sclerose-en-plaques-en-questions/differentes-formes-de-sclerose-en-plaques#:~:text=La%20scl%C3%A9rose%20en%20plaques%20sous%20toutes%20ses%20formes&text=Maladie%20auto%2Dimmune%2C%20la%20scl%C3%A9rose,sensitifs%2C%20selon%20les%20zones%20touch%C3%A9es> (Consulté le 20/04/2022).

- Damotte V. (2014). Sclérose en plaques : une partie de la composante génétique de la maladie identifiée : [https://www.huffingtonpost-fr.cdn.ampproject.org/v/s/www.huffingtonpost.fr/amp/entry/recherche-sclerose-en-plaques_b_4635797/?amp_gsa=1&_js_v=a9&usqp=mq331AQKKAFQArABIIACAw%3D%3D#amp_tf=Source%20A0%3A%20%251%24s&aoh=16487551287003&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&share=https%3A%2F%2Fwww.huffingtonpost.fr%2Fvincent-damotte%2Frecherche-sclerose-en-plaques_b_4635797.html](https://www.huffingtonpost.fr/cdn.ampproject.org/v/s/www.huffingtonpost.fr/amp/entry/recherche-sclerose-en-plaques_b_4635797/?amp_gsa=1&_js_v=a9&usqp=mq331AQKKAFQArABIIACAw%3D%3D#amp_tf=Source%20A0%3A%20%251%24s&aoh=16487551287003&referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com&share=https%3A%2F%2Fwww.huffingtonpost.fr%2Fvincent-damotte%2Frecherche-sclerose-en-plaques_b_4635797.html) (Consulté le 31/03/2022).
- Dan. (2021). La sclérose en plaques est-elle héréditaire ?-Le rôle de la génétique dans la SEP : <https://www.mytherapyapp.com/fr/blog/sclerose-en-plaques-hereditaire> (Consulté le 27/03/2022).
- Delves PJ. (2021). Système de l'Human Leucocyte Antigen (HLA) : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/syst%C3%A8me-de-human-leukocyte-antigen> (Consulté le 31/03/ 2022).
- Gaussel M. (2013). Les cellules gliales : indispensables au fonctionnement et à la survie des neurones : <https://eduveille.hypotheses.org/5681> (Consulté le 05/06/2022).
- Glover-Bondeau AS. (2022). Système nerveux : Organes, rôle, schéma, examens : <https://sante.journaldesfemmes.fr/analyses-examens-operations/2775889-systeme-nerveux-central-autonome-peripherique-organes-role-schema-examen/> (Consulté le 04/06/2022).
- Grand'Maison F., Prévost N., Morin R et al. (2009). À propos du syndrome clinique isolé. Société canadienne de la sclérose en plaques, division du Québec : [Mssociety.ca/library/document/cQWMKqwTbJ1pN6DuZP9nV0HzatFm8AiS/original.pdf](https://www.mssociety.ca/library/document/cQWMKqwTbJ1pN6DuZP9nV0HzatFm8AiS/original.pdf) (Consulté le 21/04/2022).
- Hauteœur P. (2016). Une brève histoire de la SEP : <https://www.sep-ensemble.fr/la-sep-c-est-quoi/histoire-sep> (Consulté le 18/03/2022).
- Hersh CM. et Fox RJ. (2018). Multiple Sclerosis : https://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/neurology/multiple_sclerosis/ (Consulté le 19/06/2022).

Kamm CP. (2014). Influence du tabac sur la SEP :

<https://www.multiplesklerose.ch/fr/actualite/detail/influence-du-tabac-sur-la-sep/> (Consulté le 13/04/2022).

La Rédaction Médisite. (2015). Sclérose en plaques : l'échelle EDSS :

<https://www.medisite.fr/sclerose-en-plaques-sclerose-en-plaques-lechelle-edss.992774.524137.html> (Consulté le 27/04/2022).

Lebrun C. (2010). Les syndromes radiologiquement isolés :

[https://www.jle.com/fr/revues/nro/e-docs/les_syndromes_radiologiquement_isoles_286082/article.phtml#:~:text=Les%20syndromes%20radiologiquement%20isol%C3%A9s%20\(RIS,IRM%20de%20scl%C3%A9rose%20en%20plaques](https://www.jle.com/fr/revues/nro/e-docs/les_syndromes_radiologiquement_isoles_286082/article.phtml#:~:text=Les%20syndromes%20radiologiquement%20isol%C3%A9s%20(RIS,IRM%20de%20scl%C3%A9rose%20en%20plaques) (Consulté le 22/04/2022).

Levin MC. (2021). La sclérose en plaques : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/scl%C3%A9rose-en-plaques-sep-et-maladies-apparent%C3%A9es/scl%C3%A9rose-en-plaques-sep> (Consulté le 09/06/2022).

Lomparski CH. (2009). Étude des actions inflammatoires et immunologiques des rétrovirus : <https://www.semanticscholar.org/paper/Étude-des-actions-inflammatoires-et-immunologiques-Lomparski/cc95a93fa641d17d84c658c445abe37852625db9> (Consulté le 5/04/2022).

MediPedia. et Sindic C. (2011). Mesure de l'évolution de la sclérose en plaques :

<https://medipedia.be/fr/sclerose-en-plaques/news/mesure-de-levolution-de-la-sclerose-en-plaques> (Consulté le 27/04/2022).

Parienté S. (2019). La sclérose en plaques est-elle héréditaire ? :

<https://www.doctissimo.fr/sante/sclerose-en-plaques/facteurs-de-risque-de-la-sclerose-en-plaques/genetique-heredite-sep> (Consulté le 27/03/2022).

Pujol M. (2000). Histoire de la sclérose en plaques :

https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/sep/sa_4121_sep_histoire.htm#:~:text=Le%20premier%20cas%20de%20scl%C3%A9rose,d%C3%A9nomm%C3%A9%2022Halla%20la%20Viking%22 (Consulté le 17/03/2022)

Seeldrayers P. (2017). Le diagnostic précoce de sclérose en plaques : 3 principes.

<https://www.fondation-charcot.org/fr/bulletins/b41/diagnostic-precoce-de-sclerose-en->

[plaques#:~:text=Cliniquement%20isol%C3%A9-.Dans%2075%25%20des%20cas%2C%20la%20scl%C3%A9rose%20en%20plaques%20commence%20par,progressivement%20plus%20ou%20moins%20compl%C3%A8tement](#)
(Consulté le 21/04/2022).

Szapiro N. (2021). Sclérose en plaques : symptômes et définitions de la SEP :
https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=sclerose_plaques_pm
(Consulté le 10/06/2022).

Tricaud N. et Gros A. (2017). L'image de la semaine : « La myéline, enveloppe protectrice des neurones » : <https://lejournel.cnrs.fr/nos-blogs/aux-frontieres-du-cerveau/limage-de-la-semaine-la-myeline-enveloppe-protectrice-des> (Consulté le 05/06/2022).

Wiertlewski S. (2009). [Sclérose en plaques] La poussée, l'identifier, la gérer :
<http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/spip.php?article310> (Consulté le 21/04/2022).

Résumé

La sclérose en plaques (SEP), maladie inflammatoire chronique et auto-immune du système nerveux central, est la première cause de handicap non traumatique chez le sujet jeune. Aujourd'hui, elle affecte environ 2.5 millions de personnes dans le monde, entre 20 et 30 ans et touchant deux fois plus les femmes.

La SEP se présente sous de nombreuses formes évolutives variant en fonction de la vitesse de progression de la maladie et de la présence ou non de poussées. La forme la plus fréquente retrouvée est la récurrente- rémittente caractérisée par des poussées avec des périodes de rémissions. La forme secondairement-progressive est généralement l'évolution tardive de la forme précédente. Le dernier phénotype clinique est la progressive primaire, qui est la forme la plus grave et qui est progressive d'emblée. Les troubles sont multiples (moteurs, sensitifs, visuels et cognitifs) et engendrent de nombreux symptômes différents nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire du patient.

Divers médicaments sont utilisés dans le traitement de la SEP. Ils ont pour but de diminuer la fréquence des poussées ou l'atteinte du système nerveux et ainsi l'évolution de la maladie. Ils vont des interférons, largement utilisés dans cette indication depuis des décennies à des nouvelles thérapies cibles qui vont moduler la réponse immunitaire.

Mots clés : Sclérose en plaques, inflammation, démyélinisation, système nerveux, auto-immunité

Abstract

Multiple sclerosis (MS), a chronic inflammatory and autoimmune disease of the central nervous system, is the leading cause of non-traumatic disability in young people. Today, it affects approximately 2.5 million people worldwide, beginning between the ages of 20 and 30 and affecting twice as many women.

MS presents in many progressive forms varying according to the speed of progression of the disease and the presence or absence of relapses. The most common form found is relapsing-remitting characterized by flare-ups with periods of remission. The secondary-progressive form is usually the late evolution of the previous form. The last clinical phenotype is primary progressive, which is the most severe form and is progressive from the outset. The disorders are multiple (motor, sensory, visual and cognitive), generate many different symptoms and require multidisciplinary patient care.

Various drugs are used in the treatment of MS. Their purpose is to reduce the frequency of flare-ups or damage to the nervous system and thus the progression of the disease. They range from interferons, which have been widely used in this indication for decades, to new target therapies that will modulate the immune response.

Keywords: multiple sclerosis, inflammation, demyelination, disease-modifying treatments.