

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2024

THESE 2024/TOU3/2120

THESE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

BROUCA Estelle

**SCLÉROSE EN PLAQUES : RECENSEMENT DES
CONNAISSANCES ACTUELLES ET PERSPECTIVES**

Mardi 3 décembre 2024

Directeur de thèse : ASTIER Anne

JURY

Président : COLACIOS Céline
1er assesseur : QUELVEN-BERTIN Isabelle
2ème assesseur : THIN Nathalie
3ème assesseur : ASTIER Anne

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 17/04/2024

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
		M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
		Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
		M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

PERSONNEL ENSEIGNANT du département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé

Serment de Gallien

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A ma directrice de thèse, Docteur Anne ASTIER

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de diriger ma thèse. Pour votre aide, votre disponibilité, vos conseils et pour avoir partagé vos travaux qui m'ont permis d'aboutir à ce travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A la présidente du jury, Professeur Céline COLACIOS

Je vous remercie d'avoir si gentiment accepté de présider mon jury. Vos cours d'immunologie en 2^e et 4^e années de pharmacie et votre pédagogie ont contribué à me faire aimer cette matière et à me sentir prête pour traiter un tel sujet. J'espère que vous le trouverez à la hauteur.

Aux membres du jury,

Au docteur Isabelle QUELVEN-BERTIN, Radiopharmacien

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de partager votre expertise sur les innovations pharmaceutiques. Merci pour votre temps.

Au docteur Nathalie THIN, Pharmacienne adjoint

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je voulais aussi te remercier pour tes conseils et ton aide lors de mon stage de 6^e année. Avec Camille BONNET, pharmacienne titulaire et Déborah SAMAZAN, vous m'avez permis d'évoluer et de prendre confiance en tant que future pharmacienne. J'ai adoré travailler avec vous.

A ma famille, mes parents Maman et Coco, mes frères et sœur, Arnaud, Maxime et Alicia, et mes grands-parents Papi et Mamie. Pour les moments de bonheur et de joie. Pour votre soutien, vos encouragements et votre amour durant toutes ces années. Grâce à cela, j'ai pu réaliser les études que je souhaitais. Enfin merci pour votre accompagnement dans leur réussite.

A mes amis de fac, Fantine, Lucas et Manon. Pour ces moments de révision intenses autour d'un thé et d'un muffin en PACES, pour les repas après concours qui nous ont rapprochés. Mais aussi et surtout pour les bons souvenirs de soirées autour de jeux de société, de rire et de raclette. Fantine pour ton soutien et ton amitié toutes ces années, pour nos discussions passionnantes et les après-midi goûters ensemble.

A mes copines de pharma, Camille, Claire et Leslie. Pour votre soutien lors des longues journées de cours et de TP mais surtout lors des révisions. Pour nos parties de cartes et de loup-

garou endiablés et toutes nos discussions devant la fac qui dureraient jusqu'à la nuit. Ces années de pharmacie n'auraient pas été les mêmes sans vous.

A Léa et Eloïse, mes amies de toujours. Sans vous, cette aventure qu'est la vie ne serait pas pareille. Merci pour votre amitié qui dure depuis plus de 15 ans. Pour cette compétition bienveillante qui nous a poussés à donner le meilleur de nous-même à l'école comme dans la vie. Pour ces souvenirs d'enfance et ces moments de vie inoubliables qui nous ont fait grandir et qui ont forgé cette amitié que je l'espère durera très longtemps.

A Lucas. Pour ton soutien et tes encouragements depuis le début lors des moments de doutes, de remise en question, mais aussi de joie. Pour ton aide inestimable et tes nombreuses relectures pendant ces mois de travail et pour avoir toujours cru en moi. Pour le bonheur et l'amour que tu m'apportes tous les jours.

Table des matières

Serment de Gallien	4
Remerciements	5
Partie 1 : La Sclérose en Plaques	11
I – Épidémiologie	11
A – Répartition démographique	11
1 – Mondiale.....	11
2 – En France.....	12
II – Physiopathologie	12
A – Le système nerveux	12
1 – Les neurones.....	13
2 – Les cellules gliales	14
a – Les astrocytes	14
b – Les cellules épendymaires.....	14
c – La microglie.....	15
d – Les oligodendrocytes et cellules de Schwann	15
d.1 – La myéline.....	15
3 – La Matrice Extra-Cellulaire	16
4 – Capillaires sanguin et BHE	16
5 – Méninges et LCR	17
6 – Processus neurologique de la SEP	17
B – Le système immunitaire.....	17
1 – Les cellules de l’immunité innée.....	18
2 – Le complexe majeur d’histocompatibilité (CMH).....	19
3 – Les lymphocytes T	20
a – Maturation et sélection	21
b – Reconnaissance et Activation.....	22
c – Différenciation en sous population des LTCD4/LTh.....	23
4 – Les lymphocytes B	24
5 – Mécanisme immunologique de la SEP.....	26
III – Diagnostic de la SEP	28
A – L’examen clinique	28
B – La dissémination spatio-temporelle.....	28
C – L’Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).....	29
D – Analyse du Liquide Céphalo-Rachidien.....	29
E – Les critères McDonald 2017.....	30
F – Les potentiels évoqués	31
IV – Différentes formes de SEP	31
A – Formes et stades de la Maladie	31
V – Les symptômes cliniques.....	32
A – Les troubles de la motricité et de l’équilibre	32
B – Les troubles de la sensibilité.....	32
C – Les troubles oculaires	33
D – Les troubles psychiques et cognitifs.....	33
E – Les troubles généraux, digestifs, urinaires et sexuels.....	33
F – Les symptômes moins courants	33
VI – Evolution de la maladie.....	34
Partie 2 : Prise en charge thérapeutique	37
I – Les objectifs de prise en charge	37
II – Les Traitements pharmacologiques	37
A – Le traitement de la poussée aiguë.....	37
1 – Bilan pré-thérapeutique	38
2 – Évaluation de l’intensité de la poussée	38
3 – Prise en charge de la poussée	38

B – Les traitements de fond.....	39
1 – Les traitements de première intention	40
a – Interféron bêta	40
a.1 – Indication	41
a.2 – Mécanisme d’action.....	41
a.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi	42
a.4 – Surveillance biologique	43
b – Copaxone ® (Acétate de glatiramère).....	43
b.1 – Indication.....	43
b.2 – Mécanisme d’action	44
b.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi	45
b.4 – Surveillance biologique.....	45
c – Tecfidera ® (Diméthyl fumarate) et Vumerity ® (Diroximel fumarate).....	45
c.1 – Indication	46
c.2 – Mécanisme d’action.....	46
c.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi	47
c.4 – Surveillance biologique	48
d – Aubagio ® (Tériflunomide).....	48
d.1 – Indication.....	49
d.2 – Mécanisme d’action	49
d.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi	50
d.4 – Surveillance biologique.....	50
2 – Traitement de seconde intention.....	50
a – Gilenya ® (Fingolimod)	50
a.1 – Indication	51
a.2 – Mécanisme d’action.....	51
a.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi	52
a.4 – Surveillance biologique	53
b – Ponvory ® (Ponésomid).....	53
b.1 – Indication.....	53
b.2 – Mécanisme d’action	53
b.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi	54
b.4 – Surveillance biologique.....	54
c – Novantrone ® (Mitoxantrone).....	54
c.1 – Indication	55
c.2 – Mécanisme d’action.....	55
c.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi	56
c.4 – Surveillance biologique	57
d – Tysabri ® (Natalizumab).....	57
d.1 – Indication.....	57
d.2 – Mécanisme d’action	58
d.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi	58
d.4 – Surveillance biologique.....	59
e – Anti-CD20 : Ocrevus ® (Ocrelizumab) et Kesimpta ® (Ofatumumab)	59
e.1 – Indication	60
e.2 – Mécanisme d’action.....	60
e.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi	61
e.4 – Surveillance biologique	61
f – Nouveau médicament anti-CD20 : Briumvi ® (ublituximab)	61
g – Mavenclad ® (Cladribine).....	62
g.1 – Indication.....	62
g.2 – Mécanisme d’action	63
g.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi	63

g.4 – Surveillance biologique.....	64
h – Lemtrada ® (Alemtuzumab)	64
h.1 – Indication.....	65
h.2 – Mécanisme d’action	65
h.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi	65
h.4 – Surveillance biologique.....	66
3 – Utilisation hors AMM	67
a – Le Cyclophosphamide	67
b – Le Rituximab.....	67
C – Traitements symptomatiques	69
Partie 3 : Perspective de recherche : Les facteurs de risques	70
I – Génétiques et sexuels.....	70
A – Antigènes des leucocytes humains	70
B – Ratio homme-femme	71
1 – Rôle potentiel des gènes sexuels	71
2 – Rôle potentiel des hormones sexuelles.....	72
II – Environnementaux.....	73
A – Vitamine D.....	74
B – Le tabagisme.....	76
C – L’obésité	76
D – Virus d’Epstein-Barr (EBV).....	78
1 – Le cycle du vie du virus	78
2 – Élément déclencheur de la SEP.....	80
3 – Potentiel thérapeutique.....	81
E – Des facteurs protecteurs ?	81
Conclusion.....	83
Annexes.....	84
Bibliographie.....	87
Liste des abréviations.....	99

Table des tableaux

Tableau 1 : Critère diagnostique de la Sclérose en plaques McDonald 2017.....	30
Tableau 2 : Échelle EDSS d’évaluation du handicap.....	34-35
Tableau 3 : Schéma d’administration de Mavenclad ® poids-dépendant.....	62
Tableau 4 : Traitements pharmacologiques de fond de la Sclérose en plaques.....	68

Table des figures

Figure 1 : Prévalence de la SEP pour 100 000 habitants par pays, indiquée en orange et en rouge.....	11
Figure 2 : Prévalence standardisée pour 100 000 habitants, selon l'âge et le sexe par département en France métropolitaine en 2021.....	12
Figure 3 : Schéma d'un neurone bipolaire.....	13
Figure 4 : Schéma illustrant le conduit saltatoire d'un potentiel d'action dans le nœud de Ranvier sur un axone myélinisé.....	16
Figure 5 : Hématopoïèse des cellules issues de cellules souches hématopoïétiques (stem cells) dont les lymphocytes T, les lymphocytes B, les plasmocytes et les NK.....	21
Figure 6 : Maturation et sélection des Lymphocytes T.....	22
Figure 7 : Différenciation des LT CD4 en LT helper selon l'environnement cytokinique imposé par la cellule dendritique.....	23
Figure 8 : Ontogénie des lymphocytes B avec les marqueurs aux différents stades des cellules.....	24
Figure 9 : Activation réciproque entre un lymphocytes B et un LT folliculaire helper CD4+ permettant l'expansion clonale des LB mémoires et plasmocytes.....	25
Figure 10 : Représentation physiopathologique du processus de la sclérose en plaques.....	27
Figure 11 : Imagerie cérébrale dans la sclérose en plaques.....	29
Figure 12 : Schéma des formes et évolutions de la sclérose en plaques.....	32
Figure 13 : Arbre décisionnel lors d'une poussée de sclérose en plaques.....	39
Figure 14 : Arbre décisionnel du choix du traitement de fond de la sclérose en plaques selon la forme de la pathologie.....	40
Figure 15 : Mécanismes moléculaires d'action de l'interféron-bêta.....	42
Figure 16 : Mécanisme d'action anti-inflammatoire induit par l'acétate de glatiramère.....	44
Figure 17 : Effets présumés des esters d'acide fumarique.....	47
Figure 18 : Mécanisme d'action simplifié du tériflunomide.....	49
Figure 19 : Sortie des lymphocytes ganglionnaires gradient S1P-dépendant.....	52
Figure 20 : Mécanisme d'action du natalizumab.....	58
Figure 21 : Modifications provoquées par la déplétion des lymphocytes CD20.....	60
Figure 22 : Durée des effets du traitement et durée du suivi requis.....	65
Figure 23 : Effet de la vitamine D sur les souris et sur les patients atteints de SEP.....	75
Figure 24 : Représentation schématique des principaux mécanismes suggérés pour favoriser la SEP dans l'obésité.....	77
Figure 25 : La latence de l'EBV entraîne la survie des cellules B inflammatoires.....	79
Figure 26 : Mécanismes des cascades inflammatoires médiées par l'EBV en périphérie et dans le SNC.....	80

Partie 1 : La Sclérose en Plaques

I – Épidémiologie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire et dégénérative auto-immune du système nerveux central. Elle peut toucher l'encéphale (cerveau, tronc cérébral et bulbe rachidien) et la moelle épinière.

En France, la SEP concerne environ 120 000 personnes. Son incidence est entre 4000 et 6000 nouveaux cas chaque année, ce chiffre est en augmentation depuis des années, car le diagnostic intervient de plus en plus jeune. Les premiers symptômes apparaissent entre 20 et 40 ans avec un âge moyen de 30 ans. Des cas plus jeunes existent, on recense 700 cas de SEP pédiatrique. La SEP peut apparaître au-delà de 50 ans, dans ce cas-là, on parle de SEP tardive. Avec un sex-ratio de 3 femmes pour 1 homme, la SEP est une pathologie touchant en majorité les femmes. Elle est la première cause de handicap sévère non traumatique du jeune adulte en France et constitue un enjeu majeur de santé publique (1,2).

A – Répartition démographique

1 – Mondiale

En 2020, 2,8 millions de personnes étaient atteintes de la SEP. Depuis 2013, la prévalence de la SEP n'a fait qu'augmenter dans toutes les régions du monde. Ceci s'explique par une amélioration des techniques de diagnostic qui permettent une découverte toujours plus précoce de la maladie (3). Dans le cas de la SEP, il existe un gradient Nord/Sud, que ce soit selon le terme géographique ou économique. En effet, sa prévalence augmente dès lors qu'on s'éloigne de l'Équateur. Ainsi, elle est plus fréquemment diagnostiquée dans les régions riches dites du « Nord » comme l'Amérique, l'Europe et l'Australie. En revanche, elle est plus rare en Amérique du Sud, en Afrique, dans les pays arabes et en Asie du Sud (Figure 1).

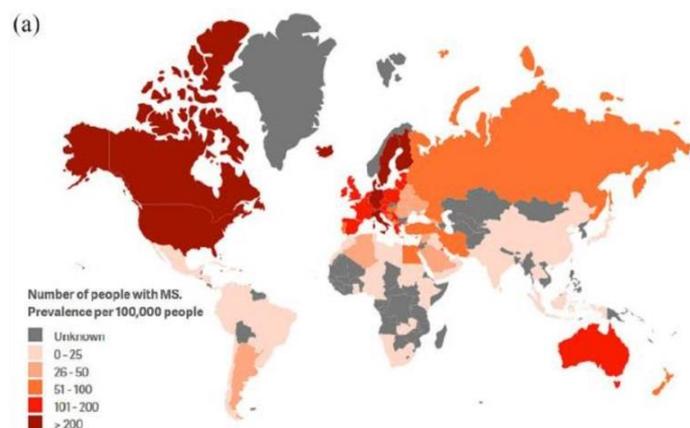


Figure 1 : Prévalence de la SEP pour 100 000 habitants par pays, indiquée en orange et en rouge (3). Les taux de prévalences les plus haut sont retrouvés en majorité dans les pays de l'hémisphère Nord (Canada, USA, Suède, Finlande, Italie...).

2 – En France

En France, on retrouve les mêmes tendances géographiques que celles qui étaient présentes à l'échelle mondiale (Figure 2). Il y a plus de cas dans le Nord-Est du pays que dans le Sud-Ouest. En 2021, les taux de prévalence de la SEP les plus élevés sont en Lorraine, en Franche-Comté et en Alsace avec près de 250 cas pour 100 000 habitants. Tandis qu'en Aquitaine, en Poitou-Charentes et en Midi-Pyrénées, le taux de prévalence est nettement plus faible, aux alentours de 175 cas pour 100 000 habitants. Il est intéressant de constater que les taux dans les départements français d'outre-mer sont considérablement plus faibles avec un taux de prévalence inférieur à 51 cas pour 100 000 habitants (4).

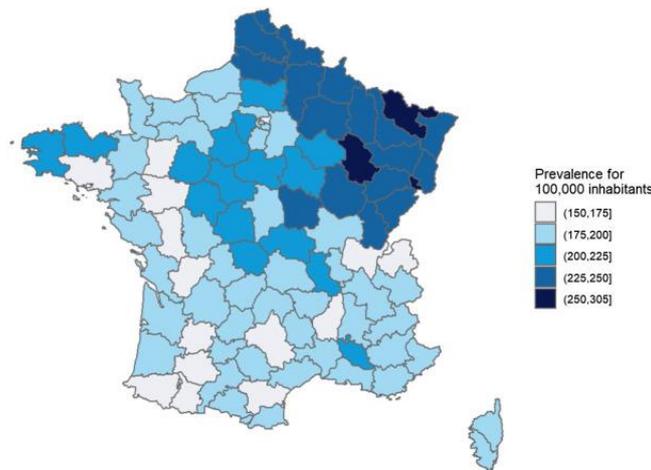


Figure 2 : Prévalence standardisée pour 100 000 habitants, selon l'âge et le sexe par département en France métropolitaine en 2021 (4).

II – Physiopathologie

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune impactant le système nerveux central (SNC). Suite à un dysfonctionnement cellulaire dont l'origine est inconnue, les cellules immunitaires vont détruire des cellules neuronales saines.

Dans cette pathologie, le système immunitaire reconnaît la gaine de la myéline comme un pathogène déclenchant une réaction inflammatoire et une perturbation de la transmission neuronale. Au fur et à mesure de la progression de la maladie, des lésions apparaissent à différents endroits du SNC. A l'imagerie, ces lésions sont visibles sous forme de « plaques ». Elles indiquent une inflammation, une démyélinisation et une dégénérescence axonale. Les plaques sont retrouvées seulement au niveau du cerveau et de la moelle épinière.

A – Le système nerveux

Le système nerveux (SN) est constitué de deux parties distinctes : le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP). Le SNP correspond aux nerfs

provenant du cerveau et de la moelle épinière. Le SNC est composé de l'encéphale (cerveau, cervelet et tronc cérébral) contenu dans la boîte crânienne, et de la moelle épinière située dans la colonne vertébrale. Le SNC a un rôle de récepteur, d'intégration et dans la transmission de signaux nerveux vers les muscles et organes. Le tissu nerveux est composé de neurones, de cellules gliales (ou gliocytes), de vaisseaux sanguins et d'une matrice extracellulaire.

1 – Les neurones

Les neurones sont des cellules électriquement excitables participant à la propagation de l'influx nerveux. Ils sont l'unité de base du système nerveux. Ce sont des cellules hautement différenciées qui perçoivent les modifications de l'environnement, transmettent les informations à d'autres cellules et permettent l'élaboration de réponses adaptées à la situation. Les neurones utilisent à la fois des composants électriques et chimiques pour transmettre des informations.

Ils sont composés de trois parties : un soma ou corps cellulaire, de dendrites plus ou moins ramifiées et un prolongement appelé axone (Figure 3). Il existe plusieurs formes de neurones : bipolaire, unipolaire, multipolaire ou encore des cellules pyramidales, différents par leur nombre et leur disposition d'axones et de dendrites.

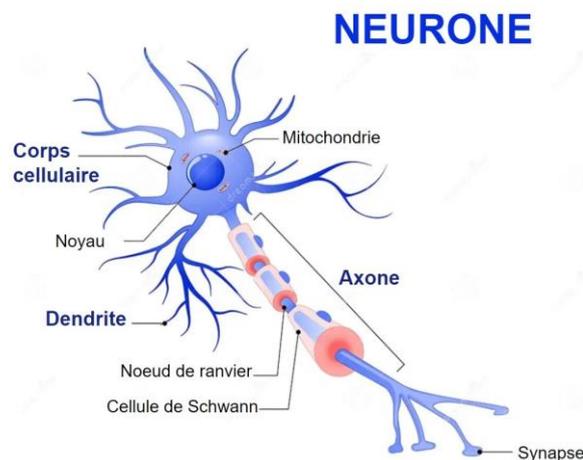


Figure 3 : Schéma d'un neurone bipolaire (5).

Les dendrites sont la zone réceptrice du neurone. Elles possèdent de nombreux récepteurs qui sont les sites d'actions spécifiques de nombreux neurotransmetteurs libérés par les neurones situés en amont. Les dendrites peuvent être impliquées dans la synthèse des protéines et des fonctions de signalisation indépendantes avec d'autres neurones.

Le corps cellulaire se compose d'un noyau, d'une membrane plasmique et du cytoplasme. Dans ce dernier, il y a tous les organites essentiels pour la cellule tels que la mitochondrie, le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, etc... Le noyau contient le matériel génétique nécessaire à la synthèse des protéines neuronales qui se déroule dans le cytoplasme.

L'axone est une longue fibre nerveuse allant de quelques micromètres à plus d'un mètre. Elle est entourée par la gaine de myéline. Son rôle est de transmettre des messages nerveux

sous forme d'impulsions électriques à d'autres cellules nerveuses ou musculaires. L'axone se termine par la « terminaison axonale » où le signal électrique se convertit en signal chimique entraînant la libération des neurotransmetteurs.

La jonction entre deux neurones s'appelle une synapse. La synapse est constituée d'un élément pré-synaptique formé par la terminaison axonale d'un premier neurone, et d'un élément post-synaptique constitué par les dendrites d'un autre neurone. L'espace entre les deux constitue la « fente synaptique ». Elle est le lieu d'échanges chimique entre deux neurones par l'intermédiaire de neurotransmetteurs issue de l'axone.

Les corps cellulaires et les dendrites composent la substance grise. La substance blanche est constituée de l'axone, son nom provient de la couleur de la myéline. Ensemble, les substances grises et blanches forment le SNC (6,7).

2 – Les cellules gliales

Les cellules gliales sont des cellules qui forment le tissu glial aussi appelé névroglie, ce tissu fait partie de l'environnement des neurones. Ces cellules assurent le maintien de l'homéostasie, produisent la myéline et ont un rôle de soutien et de protection du tissu nerveux en apportant les nutriments et l'oxygène, en combattant les pathogènes puis en éliminant les cellules mortes. On distingue quatre principaux types de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules épendymaires et les microglies (8).

a – Les astrocytes

Les astrocytes sont des cellules en forme d'étoile. Ils ont pour rôle de protéger le corps cellulaire en l'isolant du milieu extérieur. Leurs nombreux prolongements cytoplasmiques permettent de rester en contact avec les capillaires sanguins. Ils assurent de cette façon une nutrition continue des neurones par l'apport d'oxygène et glucose, etc... De plus, ces prolongements permettent de transporter les déchets afin qu'ils soient évacués par les vaisseaux sanguins. Les astrocytes ont aussi un rôle dans la transmission des signaux, ils synthétisent des neurotransmetteurs et empêchent la dispersion de ces derniers en cloisonnant la fente synaptique. Ils contribuent à maintenir l'équilibre de la composition du liquide extracellulaire (8).

b – Les cellules épendymaires

Les cellules épendymaires forment une paroi le long des zones ouvertes du cerveau et de la moelle épinière afin de délimiter les différentes cavités du SNC. Elles sont responsables de la synthèse du liquide céphalo-rachidien (LCR) où baignent les cellules du système nerveux (6).

c – La microglie

La microglie appelées microgliocytes ou cellules de Hortega est une population de cellules gliales. Elle regroupe les macrophages présent dans le SNC. Elle représente la principale défense immunitaire active contre les agressions infectieuses ou toxiques. Elles présentent des capacités de phagocytose, de présentation d'antigènes et de sécrétions de cytokines et protéines. En réponse à une inflammation dans le SNC, ces cellules peuvent se déplacer vers les lésions afin de s'y multiplier et éliminer les débris de cellules mortes (8).

d – Les oligodendrocytes et cellules de Schwann

Les oligodendrocytes forment une membrane protectrice autour des axones des cellules nerveuses, appelée myéline. Cette substance grasse isole les axones et permet d'accélérer la conduction de l'influx nerveux le long des fibres nerveuses. Les cellules de Schwann participent aussi à la myélinisation de l'axone de la même manière que les oligodendrocytes à la différence que ces cellules sont retrouvées exclusivement dans le SNP. De plus, un oligodendrocyte contribue à la formation de myéline pour plusieurs axones adjacents tandis qu'une cellule de Schwann ne peut myéliniser qu'un seul axone (9).

d.1 – La myéline

La myéline est une membrane biologique qui entoure les axones sous forme de gaine. Elle est composée à 70 % de lipides (tels que du cholestérol, des phospholipides et des glycosphingolipides) et à 30 % de protéines (comme les protéolipides [PLP] et la protéine basique [MBP]). Sa composition faible en eau et riche en lipide lui confère une propriété d'isolant et de protection pour les fibres nerveuses.

Le rôle fondamental de la myéline est d'accélérer la vitesse de propagation de l'influx nerveux tout le long de l'axone. En effet, la gaine est interrompue à distance régulière de 1 à 2 micromètres, formant une zone de non-recouvrement axonal appelé Nœud de Ranvier (Figure 4). Au niveau de ces nœuds, il y a une grande concentration de canaux ioniques sodiques et potassiques. Ils sont nécessaires à la propagation du potentiel d'action. Dans une fibre myélinisée, la membrane ne peut former de potentiel d'action qu'au niveau des nœuds de Ranvier. La dépolarisation résultant d'un stimulus ne peut donc se déplacer qu'en « sautant » d'un nœud de Ranvier à l'autre. Ce type de propagation par « sauts » est appelé « conduction saltatoire ». La gaine de myéline est là pour éviter une déperdition entre chaque nœud. Cette conduction saltatoire entraîne une accélération de la conduction nerveuse.

Le potentiel d'action est défini comme une inversion locale de la polarité membranaire qui se propage suivant un sens unidirectionnel. Il dure entre 3 et 4 millisecondes et est constitué d'une succession de phases : dépolarisation, repolarisation, hyperpolarisation, grâce à l'ouverture et fermeture de canaux ioniques (sodium, potassium) membranaires (9). Cet influx est de nature électrique.

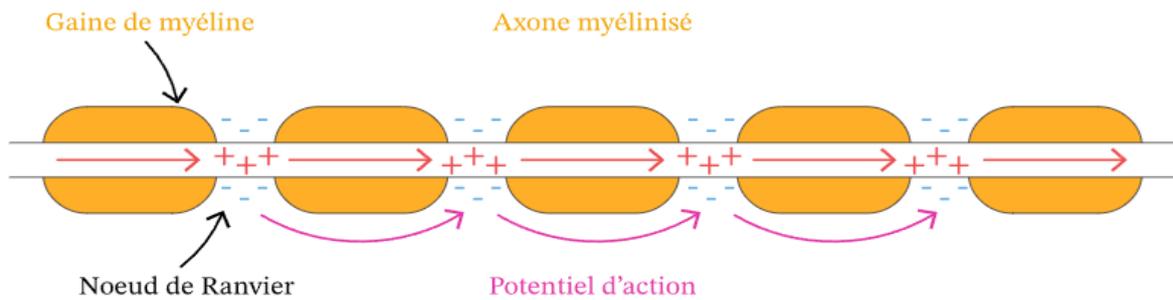


Figure 4 : Schéma illustrant le conduit saltatoire d'un potentiel d'action dans le nœud de Ranvier sur un axone myélinisé.

De plus, les nœuds de Ranvier sont des sites privilégiés de communication entre cellules nerveuses et cellules gliales. Dans le cadre de la SEP, les nœuds de Ranvier sont impliqués dans les processus de démyélinisation qui déclenchent les dysfonctionnements neuronaux inhérents à ce type de pathologie.

3 – La Matrice Extra-Cellulaire

Large réseau de macromolécules, la Matrice Extra-Cellulaire (MEC) fait le lien entre les cellules. Elle présente un rôle structural et de protection du tissu, mais a un rôle dans la communication des cellules. Elle se compose de quatre catégories de macromolécules : les collagènes, les protéoglycanes, l'élastine et les glycoprotéines de structure. La MEC est un filtre biophysique régulant le passage des nutriments cellulaires et des déchets, et toute autre substance dans l'environnement de la cellule (10).

4 – Capillaires sanguin et BHE

La Barrière Hémato-encéphalique (BHE) est formée d'un grand nombre de capillaires. Elle fait la séparation entre le sang et le tissu nerveux. La barrière hémato-encéphalique protège le cerveau des agents pathogènes, des toxines et des hormones circulant dans le sang. Elle représente un filtre extrêmement sélectif, à travers lequel les nutriments nécessaires au cerveau sont transmis, et les déchets sont éliminés. Les cellules endothéliales qui la composent, forment la paroi des capillaires sanguins du SNC. Elles sont collées entre-elles par des jonctions serrées procurant une faible perméabilité membranaire (6). La BHE est perméable à l'eau, aux gaz, aux ions et à de petites molécules lipophiles selon un mécanisme de diffusion passive. Pour les plus grosses molécules ou bien celles hydrophiles, il existe un mécanisme de diffusion active qui se fait par l'intermédiaire de transporteurs membranaires.

5 – Méninges et LCR

Les méninges sont des couches de membranes stabilisant le tissu nerveux et le protégeant de certains traumatismes crâniens. Elles sont au nombre de trois (de l'intérieur vers l'extérieur) : la Dure-mère, l'Arachnoïde et la Pie-mère. Entre la Pie-mère et l'Arachnoïde, il existe l'espace sous-arachnoïdien, il est rempli d'un liquide extracellulaire appelé liquide céphalo-rachidien (LCR). Ce liquide salin est sécrété en permanence, il baigne le cerveau et la moelle épinière et assure une protection en amortissant les chocs. Les déchets et molécules provenant du cerveau vont être évacués dans le LCR. En plus d'avoir un rôle d'élimination, il permet aussi le transport des éléments biologiques (hormones, nutriments, neurotransmetteurs, anticorps et lymphocytes). Pour finir, il assure une protection immunologique et une régulation du milieu environnant des neurones. Sa composition est relativement constante et de couleur claire. Toute variation de ce liquide peut être une indication d'une pathologie (6).

6 – Processus neurologique de la SEP

Le début de la maladie est marqué par une démyélinisation importante et une perte de la fonction axonale pouvant être plus ou moins variable selon les patients. En général, les patients présentent des plaques inflammatoires focales contenant des axones démyélinisés, un nombre réduit d'oligodendrocytes, des axones sectionnés et des infiltrats péri-veineux et tissulaires de lymphocytes et de macrophages. Ces plaques observées lors de l'imagerie, sont le résultat d'une prolifération d'astrocytes connu sous le terme de gliose. Une gliose fibreuse est un processus de cicatrisation du SNC qui aboutit à la formation d'une cicatrice gliale fibreuse. La gliose est l'équivalent de la fibrose pour les autres tissus.

Au fil de l'évolution progressive, la SEP est dominée par une atrophie diffuse de la SB et SG caractérisée par une inflammation de faible intensité et une activation de la microglie aux extrémités de la plaque. Le tout associé à une lésion diffuse de la SB d'apparence normale. L'inflammation, l'activation microgliale, les lésions axonales et myéliniques survenant au cours de cette évolution sont suivies d'une démyélinisation secondaire (11).

Le processus d'initiation de la démyélinisation est attribué à la dégénérescence des processus oligodendrocytes distaux et à l'apoptose des oligodendrocytes. La perte de polarité par les astrocytes conduit à la perturbation de l'organisation structurale de la glie limitante périvasculaire. La démyélinisation et la neurodégénérescence ultérieure associées à différentes formes de SEP impliquent divers composants de l'immunité adaptative et innée. Les schémas de démyélinisation les plus fréquemment observés sont les modifications associées aux anticorps et au complément, ainsi que les lésions tissulaires de type hypoxique (11).

B – Le système immunitaire

L'immunité regroupe les mécanismes de défense d'un organisme vivant contre des pathogènes étrangers (infectieux) ou des agressions internes (tumeur) menaçant son bon

fonctionnement ou sa survie. Le système immunitaire englobe l'ensemble des organes, tissus, cellules et molécules qui participent à résister aux infections. Les cellules circulent entre les organes et les tissus lymphoïdes à travers le sang et la lymphe. La communication est soit directe (récepteur-ligand) soit à distance (récepteur-médiateur) grâce aux molécules sécrétées. Ces molécules solubles sont appelées les cytokines (ou interleukine pour les molécules qui ont une nomenclature internationale) et chimiokines.

La réponse immunitaire coordonne les réactions des cellules et des molécules en réponse à un élément étranger. Le corps humain dispose de deux systèmes : l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée ou naturelle est une réponse constitutive, dont l'action immédiate et non adaptative. Elle repose sur la distinction entre le soi et le non-soi. L'immunité adaptative ou acquise est une réponse spécifique du système immunitaire à l'encontre d'un déterminant antigénique, appelé épitope porté par cellules présentatrices d'antigènes. La réponse adaptative est limitée dans le temps toutefois, elle garde en mémoire les pathogènes rencontrés. Le déclenchement du système immunitaire est attribuable à la reconnaissance de signaux de danger comme des motifs moléculaires pathogènes (Microbe Associated Molecular Patterns ou MAMPs) ou des signaux de danger (Danger Associated Molecular Patterns ou DAMPs) par des cellules sentinelles exprimant un ensemble de récepteurs (Pathogen Recognition Receptor ou PRPs). De plus, les cellules de l'immunité adaptative expriment à leur surface un récepteur spécifique pour un antigène défini.

L'immunité innée est une réponse qui se met en place immédiatement. Elle repose sur des mécanismes tels que des protéines du complément, des cytokines, des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Il y a aussi une composante cellulaire avec la présence des Polynucléaires Neutrophiles, des NK (Natural Killer) et des macrophages. Une fois activée, elle met en place la réponse inflammatoire.

L'immunité adaptative est plus lente et tardive. Les cellules impliquées sont les lymphocytes B et T qui participent à l'immunité humorale et cellulaire. Les lymphocytes B sont capables de reconnaître des épitopes sous forme natifs, tandis que les lymphocytes T reconnaissent des épitopes sous forme de peptides s'ils sont présentés par une molécule de CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) molécule exprimée par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) et les cellules à éliminer.

La réponse immunitaire (primaire) se produit dans les organes lymphoïdes secondaires (rate et ganglions lymphatiques) lors de la rencontre entre un lymphocyte naïf et un antigène. Lors d'une nouvelle exposition à ce même antigène, une réponse plus rapide, plus forte et plus durable appelée réponse immunitaire secondaire se met en place. Cette réponse est due à l'activation des lymphocytes T et/ou B mémoires formés lors de la réponse primaire (12).

1 – Les cellules de l'immunité innée

Les macrophages sont des cellules résidentes sentinelles présentes dans le tissu, ils se forment suite à la différenciation de monocytes circulants. Ils ont une durée de vie longue (plusieurs mois), et ont pour fonction de phagocyter et de sécréter des médiateurs solubles de l'inflammation et sont aussi des CPA pour les lymphocytes.

Les mastocytes sont des cellules résidentes sentinelles présentes dans les tissus. Produites dans la moelle osseuse (MO), elles migrent dans la circulation. Ces cellules se caractérisent par la présence dans leur cytoplasme de granulations remplies de divers médiateurs comme l'histamine. Lorsqu'il est en contact avec un antigène par l'intermédiaire de d'IgE de surface spécifique pour cet antigène, la cellule par un mécanisme d'exocytose dégranule et libère les médiateurs présents à l'intérieur. Ces médiateurs et notamment l'histamine conduit à une vasodilatation des vaisseaux sanguins, mais aussi le recrutement de cellules immunitaires (macrophages, neutrophiles etc...) afin d'entretenir l'inflammation.

Les lymphocytes Natural-Killer (NK) sont des lymphocytes non T et non B, qui reconnaissent les cellules infectées (pathogènes intracellulaires ou cellules cancéreuses). Elles ne reconnaissent pas directement des pathogènes. Ils expriment à leur surface des récepteurs activateurs et inhibiteurs. Les NK sont identifiables en fonction de leur expression de CD56 et CD16. Les NK CD56^{low} et CD16^{hi} représentent 90 % des NK périphériques, ils sont immédiatement cytotoxiques mais présents en très faible nombre dans les tissus. Les NK CD56^{bright} sont retrouvés en grande quantité dans les tissus. Ils sécrètent majoritairement des cytokines (CK) mais au fil du temps, ils acquièrent une activité cytotoxique. Les NK sont capables de lyser des cellules spontanément sans priming ni sans récepteurs de surface spécifiques aux antigènes (AG). Par l'intermédiaire de récepteurs activateurs (KAR) ou inhibiteurs (KIR), ils reconnaissent une cellule anormale exprimant des molécules de détresse. La cellule NK exprime à la fois des récepteurs « activateurs » (KAR) et « inhibiteurs » (KIR) de son activité cytotoxique. Elle intègre en permanence des signaux activateurs et inhibiteurs et s'active en fonction de sa balance de globale activation/inhibition.

Leur activation provoque la libération de granules cytotoxiques (contenant de la perforine et de la granzyme) entraînant l'apoptose de la cellule cible, mais aussi la production de CK pro-inflammatoire IFN γ , TNF α et anti-inflammatoire IL-4 et IL-10. Les NK sont activés en cas d'infection grâce à la sécrétion de INF α , IFN β par les cellules sentinelles, mais aussi par la sécrétion d'IL-12 par les macrophages et cellules dendritiques. Les CK inflammatoires des NK vont à leur tour activer de nouvelles cellules immunitaires (macrophage) pour augmenter l'activité microbicide dans l'organisme (12,13).

2 – Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Le CMH a pour mission de présenter l'antigène au récepteur du lymphocyte T (TCR). Les molécules du CMH existent sous diverses formes dues à un polymorphisme génétique. Cela conduit à une très grande variabilité interindividuelle dans la capacité à présenter un antigène et donc à induire une réponse T spécifique. Le polymorphisme est attribuable à la présence ou à l'absence de certains allèles de molécules du CMH. Il va déterminer l'histocompatibilité des sujets (acceptation ou rejet de greffes par exemple). Le CMH humain se dénomme HLA (*Human Leukocyte Antigen*). Les gènes HLA classiques codent les molécules participant à la présentation de l'antigène. Localisés au niveau du bras court du chromosome 6, le complexe regroupent des gènes avec ou sans fonction immunologique. La région CMH classe I inclut 3 gènes HLA de classe I : HLA-A, HLA-B, HLA-C. La région CMH classe II comprend 3 paires de gènes HLA de classe II : HLA-DP (DPA1 et DPB1), HLA-DQ (DQA1 et DQB1) et HLA-

DR (DRA et DRB1). Il existe un très grand nombre d'allèles (plusieurs milliers) pour chaque gène HLA classique. Chaque individu exprime différentes combinaisons d'allèles le rendant unique.

Les molécules de CMH sont des glycoprotéines hétérodimères transmembranaires. Dans la partie extracellulaire, la liaison entre deux domaines extracellulaire délimite un sillon médian appelé poche à peptide. Ici, un peptide y est inséré. Il est retenu par des liaisons fortes sur toute la longueur du sillon. La fixation du peptide assure une stabilisation de la molécule de CMH, qui va ainsi remonter à la surface de la cellule. Le CMH de classe I a un sillon plus petit et seul des épitopes de taille d'environ 9 acides aminés peuvent s'y insérer. Tandis que pour le CMH de classe II, les épitopes entre 12 et 25 acides aminés peuvent s'enchâsser dans le sillon plus ouvert. La fixation des peptides dépend de la taille et de critères d'ancrage physico-chimique. Le polymorphisme de la région du sillon est porté par l'expression variable des allèles des gènes HLA.

L'expression de molécules de CMH de classe I est retrouvée dans la grande majorité des cellules nucléées. Les lymphocytes, monocytes/macrophages et les cellules dendritiques présentent une forte concentration de molécules en CMH-I. En revanche, les cellules épithéliales en ont une faible concentration. De plus, la présence de molécules de CMH-I est quasi nulle dans les hématies, les neurones, la cornée... La densité d'expression peut être augmentée en cas d'inflammation de par l'action de cytokines. A l'inverse, l'expression de molécules de CMH de classe II est limitée aux cellules présentatrices d'antigène (CPA) : cellule dendritique, monocyte/macrophage, lymphocyte B et cellules épithéliales thymiques.

La reconnaissance de peptides par les lymphocytes T est restreinte à la classe du CMH. En effet, les lymphocytes T exprimant CD8 reconnaissent uniquement les peptides présentés par les molécules CMH de classe I et les lymphocytes T exprimant CD4 uniquement les peptides présentés par les molécules CMH de classe II (12).

3 – Les lymphocytes T

Les cellules immunitaires sont fabriquées dans la moelle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes qui génèrent des cellules souches lymphoïdes. Ces cellules se différencient en lymphocytes B, T et NK (Figure 5). Les lymphocytes T sont caractérisés par l'expression de diverses molécules à leur surface comme CD4, CD8, CD3 etc... mais surtout le TCR (T cell receptor). Le TCR est le récepteur de surface spécifique d'un antigène. Sa spécificité dépend de recombinaison génétique de l'ADN et de la reconnaissance des TCR par des antigènes du soi.

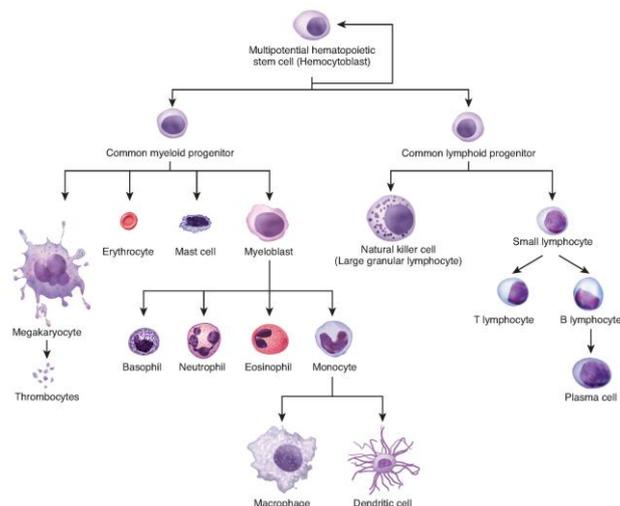


Figure 5 : Hématopoïèse des cellules issues de cellules souches hématopoïétiques (stem cells) dont les lymphocytes T, les lymphocytes B, les plasmocytes et les NK (14).

a – Maturation et sélection

Lors de leur arrivée dans le thymus, les thymocytes sont au stade double négatif (DN) car ils n'ont ni CD4 ni CD8 pour le moment. Il existe plusieurs types de TCR, mais le plus représenté dans nos LT est le TCR formé des chaînes α et β . Le gène d'un TCR contient les segments alléliques VDJ pour chacune de ses chaînes α et β . Durant la maturation des thymocytes, il y aura des réarrangements par des coupures et des réparations. Au stade DN2, on aura le réarrangement de la chaîne β et à la fin du stade DN4, le réarrangement de la chaîne α . En plus de cette diversité apportée par les allèles, il existe de multiples possibilités d'association entre chaînes α et β . Enfin, le fait que les réparations peuvent présenter de légères erreurs amène de la diversité jonctionnelle, ce qui permet encore d'augmenter et de diversifier nos TCR. Seules les cellules qui réussissent le réarrangement du gène codant la chaîne β du TCR sont sélectionnés pour une différenciation future, ceux qui ne réussissent pas entrent en apoptose. Lorsque la cellule a produit une chaîne β fonctionnelle, celle-ci est associée en surface à la chaîne pré-T α . La cellule entre dans un état d'intense prolifération et va exprimer CD4 et CD8 pour devenir des doubles positifs. Ces thymocytes doubles positifs représentent 85% des thymocytes totaux. Ils sont localisés dans la région corticale. C'est à leur niveau que débutent les réarrangements des chaînes α et la sélection du répertoire $\alpha\beta$.

Les thymocytes double positifs expriment initialement de faibles quantités de récepteur T. La plupart de ces cellules expriment un récepteur incapable d'interagir avec le CMH. Ces cellules sont éliminées au cours de la sélection positive. Les cellules double positives qui reconnaissent le CMH continuent leur maturation et expriment alors des niveaux élevés de TCR. Ces cellules subissent ensuite une étape de sélection négative responsable de l'élimination des thymocytes capables de réagir avec les constituants du soi. Les LT reconnaissant fortement les complexes CMH-peptide du soi ont une forte signalisation du TCR qui déclenche une entrée en apoptose. Ces cellules expriment fortement le CD3 et perdent un des marqueurs CD4 ou CD8 pour devenir des thymocytes simples positifs. Ils expriment de façon exclusive les marqueurs CD4 ou CD8. Seuls 2% des thymocytes parviennent à ce stade et sont alors exportés en périphérie où ils constituent le répertoire périphérique des cellules T.

Une fois passée ces étapes de sélection (Figure 6), les LT sont matures mais naïfs. Ce n'est qu'après avoir rencontré un AG que l'expansion clonale et la différenciation des LT en LT mémoire ou effecteur se produit.

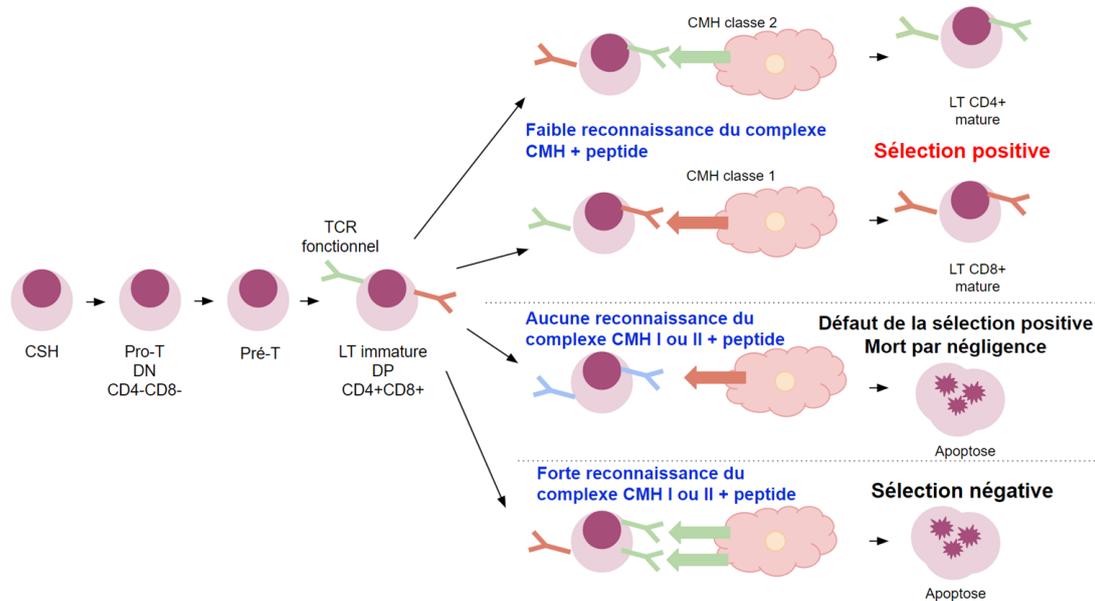


Figure 6 : Maturation et sélection des Lymphocytes T. Pro-T DN : lymphocyte pro-T double négatif ; Pré-T : lymphocyte pré-T ; LT immature DP : lymphocyte T immature double positif.

b – Reconnaissance et Activation

La reconnaissance des antigènes par le TCR initie la transmission d'un signal d'activation intracellulaire via l'intermédiaire d'autres molécules associées au TCR, comme CD3. Les lymphocytes T exprimant CD4 ont un TCR qui reconnaît des peptides de 12 à 25 acides aminés présentés par les CMH de classe II, ils sont appelés lymphocytes auxiliaires ou helpers (Th). Les lymphocytes T exprimant CD8 ont un TCR qui reconnaît les peptides de 9 acides aminés présentés par les CMH de classe I, ce sont des lymphocytes cytotoxiques. Les helpers sécrètent des cytokines et sont responsables de l'organisation des réponses immunitaires innées et adaptatives. Les LT cytotoxiques provoquent la mort des cellules associées à des antigènes étrangers (infection, pathogène) ou du soi anormal (cellule tumorale). Il existe aussi des lymphocytes T régulateurs permettant de réguler et d'inhiber les réponses immunitaires.

Les lymphocytes matures, naïfs circulent entre les organes lymphoïdes secondaires via la circulation sanguine. Ils y rencontrent des cellules dendritiques exprimant des peptides issus des tissus périphériques drainés la lymphe. Ces peptides sont présentés par les CMH aux lymphocytes T. Les lymphocytes T pourront en cas d'affinité, établir une liaison entre le TCR et le complexe peptide-CMH exprimé par la CPA. Si des liaisons à hautes affinités ne sont pas établies, le lymphocyte T quitte l'organe et continue son chemin. Par contre si une liaison à haute affinité se crée, le lymphocyte T naïf s'active et la sélection clonale ou expansion clonale débute. Ceci a pour but d'augmenter le nombre de LT. Après la disparition de cet antigène, le nombre de LT effecteurs diminue, les LT persistants sont appelés lymphocytes T mémoires et resteront présent dans le sang en moindre nombre (12).

Les LT effecteurs activés, expriment un récepteur à haute affinité pour l'IL-2 (IL-2R). L'IL-2 est produite par les LT CD4 et LT CD8 activés, mais aussi par les cellules dendritiques activées dont le niveau augmente pendant la réponse immunitaire. Les signaux de reconnaissance entre IL-2 et IL2-R et celui entre le TCR et le complexe CMH-peptide vont permettre une reconnaissance de l'AG cible présenté. Il existe aussi d'autres interactions entre des facteurs de transcriptions et/ou des cytokines qui entraîne la différenciation des LT CD4 en différentes sous-populations spécifiques à certains pathogènes.

c – Différenciation en sous population des LTCD4/LTh

Selon l'environnement cytokinique imposé par la cellule dendritique, les LT CD4 naïfs se différencient en LT helper (Th). Ils produisent à leur tour des cytokines différentes selon le sous-type (Figure 7). Ils sont séparés en deux catégories : les Th effecteurs acteurs de la réponse immunitaire et les Th régulateurs qui contrôlent cette réponse. Les Th effecteurs sont regroupés en diverses sous-populations, il y a les Th1, Th2, Th17, Th9 et Th22 ainsi que les Tfh (LT folliculaire helper). Les Th régulateurs rassemblent les Treg naturels (nTreg), les Treg induits (iTreg) et les Tfh régulateurs (Tfr).

Chaque Th est associé à une expression d'un facteur de transcription donné. La différenciation est multifactorielle, elle se produit dans les organes lymphoïdes secondaires lors de la rencontre avec la cellule dendritique.

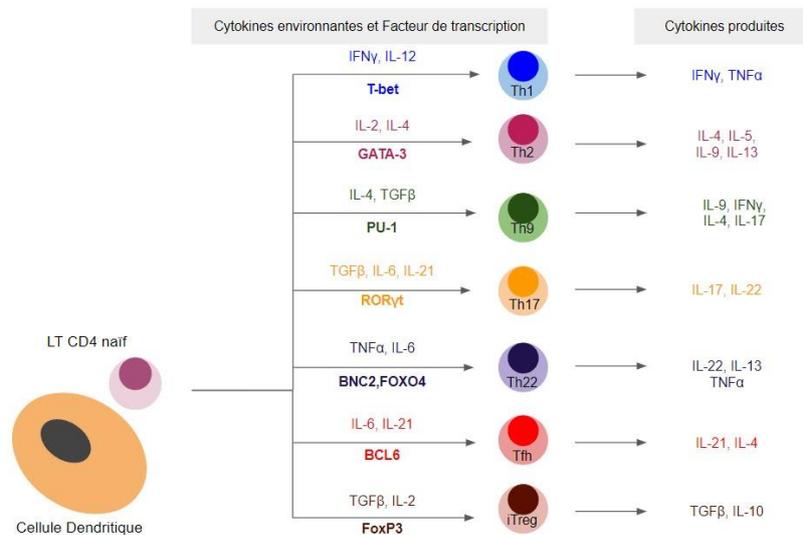


Figure 7 : Différenciation des LT CD4 en LT helper selon l'environnement cytokinique imposé par la cellule dendritique (15–17).

Bcl6: B-cell lymphoma 6; BNC2: Basonuclin 2; FOXO4: Forkhead Box O4; Foxp3: forkhead box P3; GATA3: GATA binding protein 3; IFN: interferon; IL: interleukin; Tbet: T-box transcription factor; TGF: transforming growth factor; TNF: tumor necrosis factor; ROR: RAR-related orphan receptors.

Les Th1 sécrètent les cytokines IFN γ et TNF α , ils jouent un rôle dans la défense de l'hôte contre les agents pathogènes intracellulaires (protozoaire, bactéries, virus) mais sont

également impliqués dans le développement de certains types de maladies auto-immunes (18). Le rôle des Th2 est d'éliminer les parasites extracellulaires, ils sécrètent les cytokines IL-4 et IL-5 notamment. Ils jouent aussi un rôle dans les maladies allergiques notamment l'asthme, la dermatite atopique, la rhinite allergique et les allergies alimentaires (18). Les Th9 sécrètent IL-9. Ils semblent impliqués dans l'asthme et les maladies allergiques, dans les maladies auto-immunes comme la maladie inflammatoire chronique de l'intestin, dans les infections parasitaires et dans le développement de certains cancers (19). Les Th17 participent aux réponses anti-infectieuses (antifongiques et antibactériennes) et inflammatoires, ils sécrètent IL-17 et IL-22 (20). Les Th22 sont impliqués dans le développement de diverses maladies auto-immunes, ils sécrètent IL-22 et IL-13 (21). Les Tfh interagissent avec les LB dans les organes lymphoïdes secondaires afin d'activer ces derniers de par la sécrétion d'IL-21 (22). Les iTreg permettent la tolérance immunitaire, mais aussi la régulation de la réponse immunitaire. Ils sécrètent des cytokines anti-inflammatoires comme IL-10 et TGF β (12).

4 – Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont définis par la présence d'immunoglobulines de surface qui jouent le rôle de récepteur spécifique pour l'antigène nommé BCR. Ce BCR est associé à une signalisation intracellulaire dès lors qu'il est au contact de l'antigène. Comme les lymphocytes T, les lymphocytes B sont issus de cellules souches de la moelle osseuse. Le cycle de vie des lymphocytes B est divisé en deux parties (Figure 8).

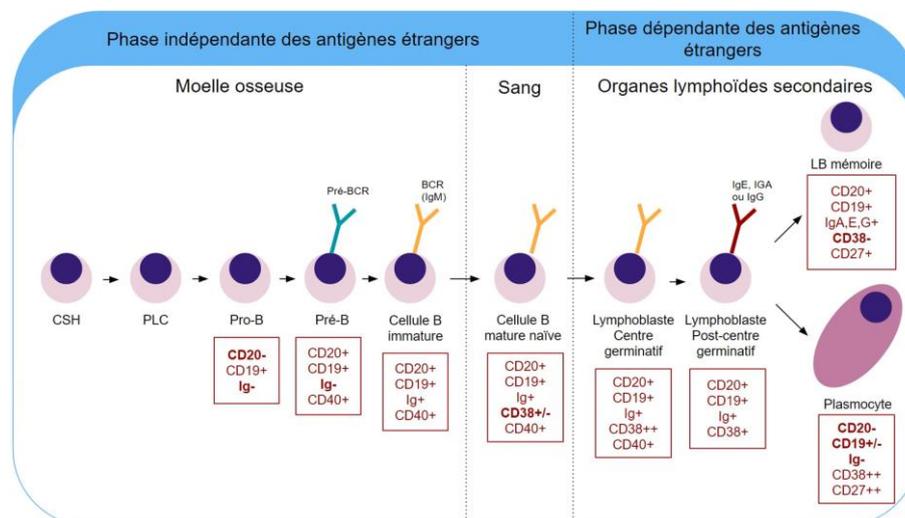


Figure 8 : Ontogénie des lymphocytes B avec les marqueurs aux différents stades des cellules.

Le développement des cellules B commence lorsque les précurseurs lymphoïdes se différencient en cellule progénitrice B (cellule pro-B). Au premier stade du développement, les cellules pro-B ont besoin d'un contact direct avec les cellules stromales de la moelle osseuse. Après qu'un contact initial ait été établi, un récepteur de la surface de la cellule pro-B, appelé c-Kit, entre en interaction avec la cellule stromale. Cette interaction active c-Kit, qui est une tyrosine kinase qui stimule dans la cellule pro-B l'expression des récepteurs de l'IL 7 et la cellule commence à se diviser et à se différencier en une cellule pré-B. La maturation des

cellules B dépend du réarrangement de l'ADN des immunoglobulines. Le premier à se produire au stade de la cellule pro-B est le réarrangement d'une chaîne lourde. A la fin du réarrangement de la chaîne lourde, la cellule est classée comme cellule pré-B.

La continuation du développement d'une cellule pré-B en une cellule B immature nécessite un réarrangement du gène de la chaîne légère. Durant cette évolution, les chaînes des immunoglobulines (Ig) subissent une recombinaison afin d'exprimer les différentes possibilités de BCR. Une fois le pré-BCR exprimé, la cellule sera soumise à une première sélection, dite « sélection positive ». Cette dernière permettra à la cellule pré-B, dans le cas où l'expression est productive, elle reçoit un signal de survie afin de poursuivre sa maturation. Au stade « B immature », si le réarrangement de la chaîne légère a été productif, la cellule exprimera l'immunoglobuline IgM. La cellule sera ainsi soumise à la deuxième sélection, dite « sélection négative », qui permettra l'acquisition de la tolérance au soi en purgeant les LB auto-réactifs. Cette sélection est possible par la présence, au niveau de la moelle osseuse, de cellules stromales qui expriment à leur surface les peptides du soi à la surface des molécules du CMH. Pendant le stade LB immature, les LB qui reconnaissent les AG du soi avec une trop forte affinité, mais aussi ceux qui ne reconnaissent pas le CMH sont éliminés. Au stade « B mature », on aura une co-expression de l'IgM et l'IgD par épissage alternatif. Le lymphocyte B mature, naïf est le stade ultime de développement dans la moelle.

Les LB immatures vont poursuivre leur trajet de la MO vers la rate où ils recevront des signaux de maturation du BCR et des cytokines (BAFF) issues des cellules dendritiques folliculaires. Les lymphocytes B restants vont se différencier soit en LB folliculaires spécifiques d'un antigène (réponse humorale dépendant des lymphocytes T dite thymo-dépendante) soit en lymphocytes B de la zone marginale (réponse humorale indépendant des lymphocytes T dite thymo-indépendante). Les LB sont alors considérés comme matures naïfs. Les LB sont caractérisés par l'expression d'IgD et IgM (BCR) membranaire ainsi que de marqueurs de différenciation CD-20, CD-19, CD-38... (12,13)

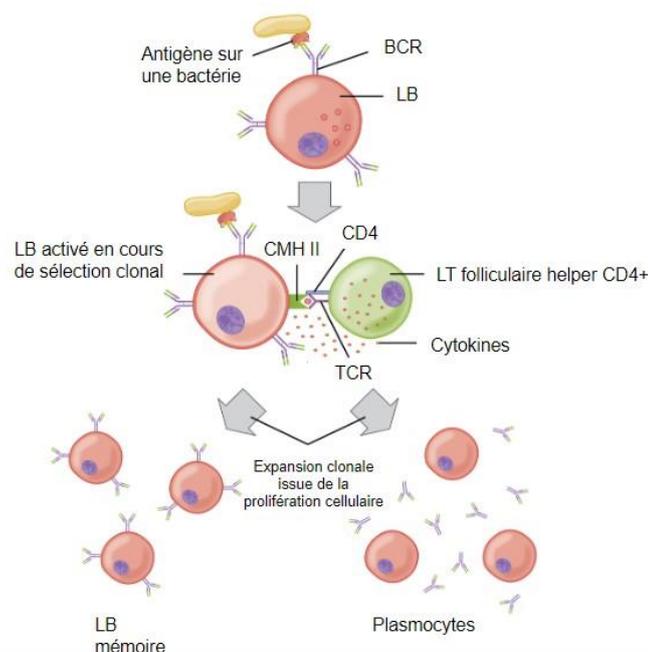


Figure 9 : Activation réciproque entre un lymphocytes B et un LT folliculaire helper CD4+ permettant l'expansion clonale des LB mémoires et plasmocytes (23).

Pour être activé un lymphocyte B naïf, doit reconnaître un antigène avec lequel il a une liaison spécifique via le BCR (premier signal). Ce contact induit la migration du lymphocyte B à l'interface des zones B et zones T du ganglion lymphatique (centre germinatif). L'antigène internalisé dans le lymphocyte B, sera aussi présenté par celui-ci via un CMH de classe II aux Tfh permettant une activation concomitante de ces derniers (Figure 9). Les lymphocytes T envoient des signaux non spécifiques de l'antigène aux lymphocytes B par l'expression de marqueur d'activation CD40L et la sécrétion de cytokine IL-4 activant les lymphocytes B (second signal). Cette activation réciproque des lymphocytes B et lymphocytes T spécifiques du même antigène est indispensable à l'activation et à la prolifération des lymphocytes B en plasmocyte ou en LB mémoire.

Après activation, les lymphocytes B se différencient en majorité en plasmocytes à IgM de courte durée de vie responsables de la réponse anticorps primaire. En moindre nombre, les lymphocytes B activés vont au niveau des centres germinatifs où ils vont alors subir une hypermutation somatique et commutation isotypique pour être différencié en cellule B mémoire (dans les organes lymphoïdes secondaire) ou plasmocyte à longue durée de vie (dans la MO) et reconnaître les AG avec plus forte affinité.

Les plasmocytes vont sécréter des immunoglobulines dits anticorps (AC), spécifiques de leur BCR. La nature des chaînes lourdes composant les immunoglobulines (Ig) détermine les classes et les isotypes : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE.

Les cellules B mémoires sont capables de persister à l'état quiescent sans proliférer. Elles permettent une réponse plus rapide et plus forte contre les pathogènes. En effet, elles peuvent présenter rapidement l'antigène aux lymphocytes T lors d'une réponse secondaire, proliférer et se différencier en plasmocytes pour fabriquer les anticorps (12).

5 – Mécanisme immunologique de la SEP

La SEP est considérée comme une maladie inflammatoire auto-immune. Elle débute par des lésions inflammatoires au niveau du SNC à cause principalement de la présence de LT CD8 et LT CD4 réactifs à la myéline ainsi qu'une activation des cellules de la microglie. Le mécanisme serait dû à une dérégulation fonctionnelle des cellules effectrices et régulatrices (11).

L'étude de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE)¹ est un modèle animal de démyélinisation inflammatoire du SNC qui nous permet de comprendre une grande partie de l'immunopathologie de la sclérose en plaques. Dans cette étude, il est retrouvé de nombreuses caractéristiques de la SEP, notamment la démyélinisation active, la perte d'oligodendrocytes et la perte de fonction axonales qui sont médiés par les LT réactifs de la

¹ EAE : L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale est un modèle animal en laboratoire reproduisant l'état de la maladie SEP chez la souris. Cela se produit par injection d'un mélange composé d'agent pathogène provoquant une importante réponse immunitaire, avec une protéine de myéline. Une réaction auto-immune se met en place contre la myéline du SNC entraînant une démyélinisation des fibres nerveuses et des dommages axonales qui sont retrouvés dans la SEP chez l'homme.

myéline. La SEP implique une dérégulation de l'auto-tolérance envers la myéline et d'autres antigènes du SNC, provoquant une activation périphérique persistante des LT auto-réactifs (24,25). Les LT CD4 effecteurs auto-réactifs situés en périphérie sont capables de migrer à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). Une fois dans le SNC, les LT auto-réactifs activés peuvent être réactivés par rencontre avec un auto-antigène via une CPA, déclenchant une réaction inflammatoire. Cette cascade conduit à la libération de cytokines et de chimiokines, au recrutement de cellules inflammatoires supplémentaires (LT, monocytes, LB) et à l'activation persistante des microglies et macrophages contribuant à la détérioration accrue du SNC et à la formation de lésions de la myéline. L'inflammation et la démyélinisation provoquent l'exposition de nouveaux auto-antigènes et donc de nouvelles cibles pour les LT auto-réactifs.

Les Th1 et les Th17 libèrent des cytokines pro-inflammatoires respectivement $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ et IL-17. Ils sont des acteurs importants dans la persistance de l'inflammation dans la SEP (24). $IFN\gamma$ et IL-17 peuvent aussi être produits par les LTCD8. Les LTCD8 peuvent également induire des lésions axonales en ciblant directement les cellules exprimant le CMH-I telles que les neurones et les oligodendrocytes (26). Dans le modèle animal (EAE), il a été démontré que les Th17 participeraient au processus inflammatoire tandis que les Th1 joueraient un rôle protecteur ce qui diffère avec le concept actuel de pathogenèse de la SEP. Néanmoins, dans la moelle épinière, les principaux médiateurs de l'inflammation sont les Th1. Le processus pathogénique paradoxal d'auto-immunité au niveau du cerveau et de la moelle épinière est pour le moment encore flou (25). Il est prouvé que les Th17 sont fortement pro-inflammatoires et que les Treg sont immunosuppresseurs alors même que ces 2 types de LT utilisent les mêmes facteurs de différenciation ($TGF-\beta$ et IL-6). Les Treg peuvent être retrouvés dans le SNC ou SNP aux côtés des Breg (LB régulateur) et des NK (Figure 10) (26).

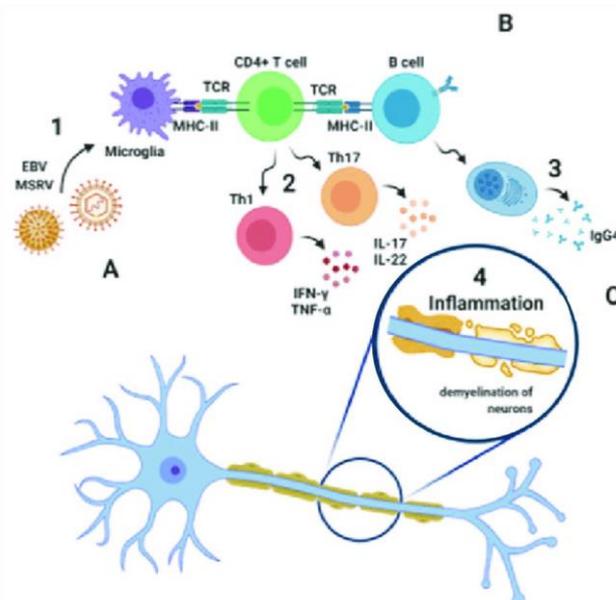


Figure 10 : Représentation physiopathologique du processus de la sclérose en plaques (27).

- 1) Facteurs extérieurs initiant le processus immunitaire.
- 2) Les LTCD4 sont activés par les CPA, telles que la microglie et les LB. Ils adoptent un profil Th1, produisant de l' $IFN\gamma$ et du $TNF\alpha$; ou un profil Th17 produisant de l'IL-17 et de l'IL-22.
- 3) Les LB se différencient en plasmocytes qui vont produire des AC (IgG4).
- 4) Une inflammation neuronale se produit qui déclenche une démyélinisation due à l'action des lymphocytes auto-réactifs.

Les LB ont aussi un rôle dans la pathogenèse de la SEP. En effet, ils ont le rôle de CPA pour les LTCD4 grâce au CMH-II ce qui contribue à un environnement inflammatoire. De plus, les LB sont capables de créer des auto-anticorps. Les Breg eux ont la capacité d'inhiber les LT via différentes interleukines (IL-35, IL-10, PD-L1 et TGF- β) (25,26)

III – Diagnostic de la SEP

Les premiers symptômes de la maladie sont très variables et inégaux entre les patients. De plus, les symptômes retrouvés ne sont pas spécifiques de la SEP, rendant le diagnostic difficile et parfois long.

Le diagnostic ne repose pas sur des marqueurs biologiques spécifiques. De ce fait, la confirmation de la maladie se fonde sur un diagnostic différentiel. Le médecin doit exclure toutes autres pathologies souvent neurologiques provoquant les symptômes retrouvés comme la migraine, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la vascularite, la maladie de Behçet, le syndrome des anti-phospholipides, des tumeurs cérébrales, des carences nutritionnelles, des lésions compressives de la moelle épinière, des maladies mentales ou encore un lupus érythémateux disséminé (28,29) ...

Le diagnostic de la SEP n'est posé que si le patient répond à des critères cliniques et IRM bien spécifiques.

A – L'examen clinique

L'examen clinique et l'interrogatoire du patient sont importants afin de rechercher le ou les symptômes évocateurs de la SEP. A cela, s'ajoute les facteurs d'orientations tels que l'âge, les antécédents familiaux ou le sexe (prédominance chez les femmes). Dans la plupart des cas, un seul symptôme est décrit lors du premier événement clinique. Devant un tableau clinique évocateur, le médecin réalisera des examens supplémentaires pour éliminer les causes possibles et identifier la pathologie.

B – La dissémination spatio-temporelle

Un des critères essentiels, est la dissémination spatio-temporelle des lésions (28). La dissémination temporelle montre la suite d'épisodes neurologiques dans le temps. La dissémination spatiale correspond à la présence de lésions dans plusieurs zones du SNC. Cette dissémination spatio-temporelle recherchée lors de l'interrogatoire du patient doit être confirmée via l'IRM par la présence d'au moins deux épisodes neurologiques séparés d'au minimum un mois et d'au moins deux territoires neurologiques touchés.

C – L’Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L’IRM encéphalique plus ou moins IRM médullaire est l’examen de référence pour le diagnostic de la SEP. Il met en évidence les lésions et vérifie le critère de dissémination. L’image obtenue est nuancée en fonction du contraste T1 ou T2. Les lésions apparaissent sous forme d’hypersignaux (tâche blanche) en séquence T2 ou en hyposignal (trous noirs) en séquence T1. Les lésions sont ovoïdes, de plus de 3 mm et en majorités localisées dans la substance blanche périventriculaire, mais peuvent aussi être retrouvées dans les zones juxta-corticales, sous-tentorielles ou médullaires.

Lors de l’examen, un produit de contraste (gadolinium) est utilisé afin de déterminer la dissémination temporelle. En effet, les lésions récentes de moins d’un mois prennent le contraste avec le gadolinium tandis que celles plus anciennes ne prennent pas le contraste (29). Une autre séquence est réalisable en T2 « FLAIR » (Fluid Attenuated Inversion Recovery) permettant de supprimer le signal issu du LCR afin de mieux visualiser les lésions.

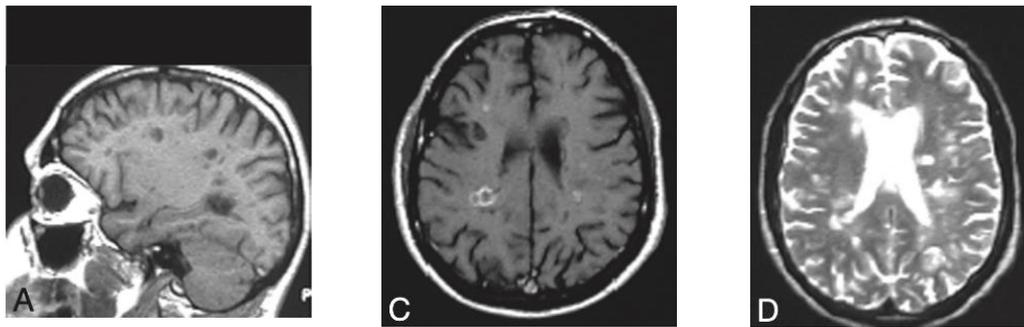


Figure 11 : Imagerie cérébrale dans la sclérose en plaques (29).

- A. IRM en séquence T1 : « trous noirs » dans la substance blanche.
- C. IRM en séquence T1 avec injection de gadolinium : lésions périventriculaires.
- D. IRM en séquence T2 : hypersignaux à prédominance périventriculaires.

D – Analyse du Liquide Céphalo-Rachidien

Présent chez 90 % des patients (28), la détection de bandes oligoclonales et l'évaluation de l'index d'IgG sont des critères à part entière dans le processus du diagnostic. Ils ne sont pas réalisés systématiquement si les critères diagnostiques sont déjà remplis, mais ils peuvent aider à éliminer des diagnostics différentiels.

Les bandes oligoclonales sont des bandes d'immunoglobulines observées soit dans le sérum sanguin soit dans le LCR du patient. La méthode de détection la plus sensible est la focalisation isoélectrique sur gel d'agarose, mais il est possible de les détecter grâce à une électrophorèse sur gel d'agarose.

L'index d'IgG se calcule selon la formule suivante :

$$(\text{Ig LCR} / \text{Ig sérum}) \times (\text{albumine sérum} / \text{albumine LCR})$$

L'analyse du LCR met en évidence une inflammation du SNC. Le LCR est dit « positif » si plus d'une bande oligoclonale est présente et si l'indice IgG est supérieur à 0,7 ; indiquant une lésion multisite du SNC. Les bandes oligoclonales apparaissent souvent dès les premiers stades de la maladie et persistent tout au long de l'évolution et quel que soit le traitement.

E – Les critères McDonald 2017

Les critères de McDonald (établis en 2001 et dernièrement revu en 2017) permettent le diagnostic de la SEP rapidement et avec un haut degré de fiabilité. En effet, lorsqu'on retrouve un tableau typique, et ce, dès la première poussée et à condition qu'il y ait une dissémination spatiale et temporelle, le diagnostic de la SEP peut être posé. Si ce n'est pas le cas, il faut attendre une nouvelle poussée clinique ou de nouvelles lésions sur l'IRM pour définir cette dissémination. Afin de mettre cette nouvelle poussée en évidence, une nouvelle IRM sera réalisée rapidement souvent dans un délai de trois à six mois après l'IRM initiale (28).

Les critères de McDonald permettent d'affirmer un diagnostic très précocement, en remplaçant le critère de dissémination temporelle par la démonstration d'une inflammation du liquide cérébro-rachidien (LCR) soit la présence de bandes oligoclonales (BOC) (29).

Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées cliniques et preuves clinique objective de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques et preuves clinique objective d'une lésion	DIS démontrés par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM
1 poussée clinique et preuve clinique objective de ≥ 2 lésions	DIT démontrés par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifique du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrés par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM DIT démontrés par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifique du LCR

Tableau 1 : Critère diagnostique de la Sclérose en plaques McDonald 2017 (30).

DIS : dissémination dans l'espace ; DIT : dissémination dans le temps ; BOC : bandes oligoclonales.

F – Les potentiels évoqués

Les potentiels évoqués sont les signaux électriques générés par le système nerveux en réponse à des stimuli sensoriels, qu'ils soient auditifs, visuels ou somatosensoriels. Cette méthode non invasive permet d'évaluer l'activité neuronale du système nerveux (31). Les potentiels évoqués ne sont que rarement pratiqués. Ils sont réalisés seulement dans les cas cliniquement compatibles avec le diagnostic de la SEP mais où l'IRM et/ou l'analyse du LCR n'ont pas été concluants. Ils apportent un argument de dissémination dans l'espace mais ne rentrent pas en compte pour le diagnostic.

IV – Différentes formes de SEP

La SEP débute majoritairement de manière asymptomatique sous la forme d'un syndrome clinique isolé (CIS). Décrit comme un épisode neurologique aigu ou subaigu, il survient suite à une lésion unique de la substance blanche pouvant provoquer une névrite optique rétrobulbaire, un syndrome du tronc cérébral ou un syndrome partiel de la moelle osseuse.

Un syndrome radiologiquement isolé (RIS) concerne les patients pour lesquels un examen IRM a été réalisé suggérant des modifications inflammatoires-démýélinisantes en l'absence de signes ou symptômes cliniques.

Les CIS et RIS ne sont pas reconnus comme des sous-types de SEP mais sont retrouvés chez un grand nombre de patients aux prémices du développement de la maladie.

A – Formes et stades de la Maladie

Il existe 3 formes cliniques de la SEP (Figure 12) :

- Sclérose en plaques Récurrente-Rémittente (SEP-RR) : forme la plus courante (28), caractérisée par la survenue de poussées de la maladie suivies d'une régression plus ou moins longue sans symptômes. Les poussées ont une fréquence de 0,4 à 1,2/an.
- Sclérose en plaques Progressive Secondaire (SEP-PS) : elle commence comme la SEP-RR, mais évolue de manière cyclique puis progressive avec une évolution variée (rechute, rémission, stabilité).
- Sclérose en plaques Primaire Progressive (SEP-PP) : est caractérisée par une augmentation d'emblée des troubles neurologiques sans poussée. Elle concerne 15 % des patients (28).

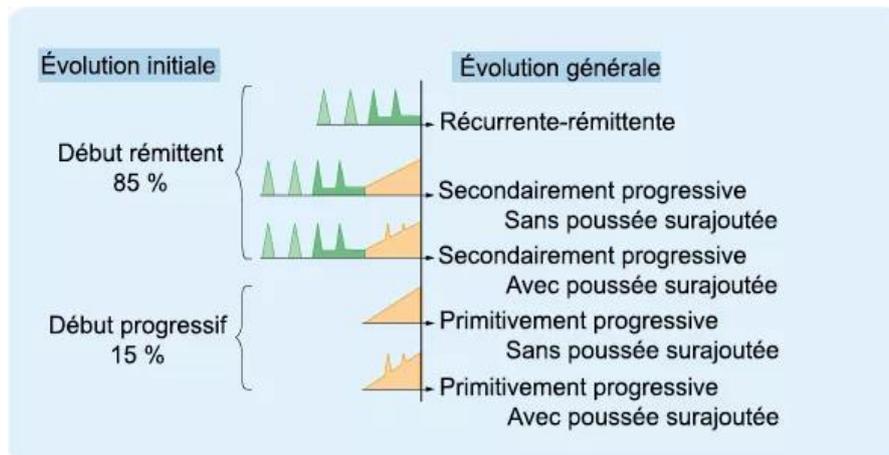


Figure 12 : Schéma des formes et évolutions de la sclérose en plaques (2).

V – Les symptômes cliniques

Les symptômes de la SEP sont très variables selon le patient en fonction de la zone du SNC touchée. En effet, elle peut se manifester par divers troubles des organes. Les troubles les plus souvent retrouvés sont les troubles de la motricité, de la sensibilité, oculaire, psychique et généraux.

A – Les troubles de la motricité et de l'équilibre

Les patients peuvent présenter différents symptômes neurologiques tels qu'une faiblesse musculaire, une limitation de la marche plus ou moins forte, une paralysie partielle d'un membre ou une spasticité d'un membre, une paralysie faciale, des mouvements anormaux et tremblements ou encore des vertiges, étourdissements et un déséquilibre (2).

B – Les troubles de la sensibilité

Les troubles de la sensibilité sont présents chez 20 % des patients lors des premières poussées. Ces troubles sensitifs se manifestent par une hyposensibilité, des engourdissements, des picotements, des fourmillements, une douleur ou des sensations de décharges électriques ainsi que des sensations anormales de ruissellements, d'étouffement, de chaud ou de froid, d'intolérance à la chaleur. Ces symptômes alertent d'un problème neurologique (32).

C – Les troubles oculaires

Une gêne visuelle peut se déclencher rapidement. 25 % des patients se plaignent de vision double et de baisse de l'acuité visuelle d'un œil provoquées par une inflammation du nerf optique, appelée une névrite oculaire. Des tâches dans le champ visuel ou une anomalie de la vision des couleurs peuvent s'ajouter à ces troubles. Une récupération complète de la vision s'effectue dans 80 % des cas en 6 mois (32).

D – Les troubles psychiques et cognitifs

Une déficience cognitive peut apparaître très tôt dans la maladie notamment par un trouble de l'attention et de mémoire. Des troubles de l'humeur ainsi que des épisodes dépressifs sont plus répandus chez les patients atteints de SEP que dans la population générale. Il est remarqué une plus grande fréquence des troubles bipolaires chez les patients atteints de la SEP que dans la population générale (32).

E – Les troubles généraux, digestifs, urinaires et sexuels

90 % des patients sont impactés par une fatigue intense et inhabituelle, parfois invalidante (32). Des troubles digestifs sont observés, en majorité une constipation et des incontinences bien que des diarrhées peuvent être présentes chez certaines personnes. Des troubles sexuels notamment de l'érection sont décrits, mais ne surviennent que tardivement chez les patients (2).

F – Les symptômes moins courants

Ils ne concernent qu'une minorité de patients, mais impactent leur fonctionnement au quotidien. Il est observé chez certaines personnes une dysarthrie (difficulté d'élocution), une dysphagie (difficulté de déglutition) mais aussi une sécheresse buccale souvent provoquée par les effets indésirables des médicaments. Les patients peuvent avoir des difficultés à exprimer leur émotion de manière appropriée. Chez les femmes, les hormones peuvent aggraver ou déclencher des symptômes juste avant les menstruations qui disparaissent après. Enfin, il est retrouvé des troubles de la coordination ou incoordination très invalidant pour les patients (32).

VI – Evolution de la maladie

L'évolution clinique de la SEP est suivie par le neurologue et le médecin généraliste du patient. L'échelle EDSS "Expanded Disability Status Scale" constitue l'outil d'évaluation internationale utilisé par les neurologues pour apprécier l'évolution des patients atteints de sclérose en plaques. L'échelle d'évaluation permet de mesurer les différentes fonctions neurologiques qui sont susceptibles d'être altérées au fil des ans. Elle est évaluée à chaque visite.

Répartie en 20 niveaux, elle permet d'établir un score entre 0 (examen normal) et 10 (décès lié à la SEP) qui augmente par demi-point en évaluant les paramètres fonctionnels et les capacités ambulatoires du patient. Un score à 4 indique une limitation de la marche, avec une possibilité de marche de 500 m sans repos et sans aide. Un score à 6 indique une possibilité de marche de 100 m avec un support unilatéral. Un score à 7 indique une possibilité de marche de 5 m avec un support (33).

Les fonctions centrales explorées via cette échelle sont :

- La voie pyramidale : les troubles moteurs, en tenant compte du périmètre de marche, autrement dit le nombre de mètres effectués et de la nécessité d'utiliser ou non une aide, telle qu'une canne.
- Le cervelet : l'équilibre, la coordination et la maladresse dans les mouvements rapides.
- Le tronc cérébral : les fonctions de base du corps, comme la respiration, le rythme cardiaque, la déglutition...
- La voie sensitive : la sensibilité de la peau au toucher et les sensations anormales.
- La fonction sphinctérienne : troubles urinaires et intestinaux.
- La voie visuelle.
- La fonction cognitive : la mémoire, la concentration, l'humeur...

Score	Critères
0,0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0 ; SF 1 mental acceptable).
1,0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1,5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2,0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2,5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3,0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulateur.
3,5	Totalement ambulateur, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2 ; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).

4,0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. 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 : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300 m environ sans aide ni repos.
5,0	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 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).
6,0	Aide unilatérale (cane, canne 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 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+).
7,0	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+).
8,0	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).
9,0	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).
10,0	Décès lié à la SEP.

Tableau 2 : Échelle EDSS d'évaluation du handicap (34).

L'EDSS est limitée, car elle donne une place plus importante aux difficultés de marche par rapport à d'autres symptômes invalidants comme la fatigue, les troubles cognitifs ou l'habilité des mains. Malgré cela, l'EDSS reste l'échelle d'évaluation du handicap et des déficiences la plus utilisée dans la SEP. L'EDSS peut être complétée par d'autres échelles. En effet d'autres échelles d'évaluation clinique sont disponibles mais moins couramment utilisées, notamment :

- MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) : regroupant des tests chronométrés de déambulation, de fonction du bras et de cognition
- GNDS (Guy's Neurological Disability Scale) : questionnaire incluant les fonctions de la cognition, de l'humeur, de la vision, de la parole, de la déglutition, des membres supérieurs et inférieurs, de la vessie, de l'intestin, de la sexualité, de la fatigue et des « autres ». Il est basé sur le handicap perçu par le patient.
- PDDS (Patient Determined Disease Steps) : mesure le handicap dans huit domaines neurologiques : mobilité, fonction de la main, vision, fatigue, cognition, vessie/intestin, sensoriel et spasticité (35).

Partie 2 : Prise en charge thérapeutique

Tous les patients atteints de la SEP doivent bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire et adaptée aux différents stades de leur maladie. La sclérose en plaques est la 25^{ème} pathologie sur la liste des affections à longue durée (ALD) (36) permettant aux patients de bénéficier une prise en charge totale des soins et thérapeutiques en rapport avec leur maladie.

I – Les objectifs de prise en charge

A ce jour, aucun traitement curatif n'a été découvert. De ce fait, l'objectif des traitements est de prévenir et de ralentir les poussées tout en limitant les complications liées au handicap (33). A court et moyen terme, la stratégie thérapeutique repose sur la prise en charge des poussées tout en atténuant les symptômes associés. Il est important de favoriser les activités sportives, mais aussi de préserver le développement psychosocial et affectif du patient. Pour cela le patient et ses aidants peuvent avoir un soutien, un accompagnement social et psychologique. A long terme, le souhait est de ralentir la progression de la maladie, de limiter le handicap. Il est important de programmer des consultations régulières, afin de favoriser l'observance, la tolérance aux traitements et de constater la présence d'effets indésirables.

La prise en charge du patient est pluridisciplinaire et peut nécessiter des consultations médicales de spécialistes (neurologue, ophtalmologue, urologue...) et de professionnels paramédicaux (infirmier diplômé d'état, orthophoniste, psychomotricien, masseur-kinésithérapeute, ergothérapeute, orthoptiste...), de psychologue et d'éducation thérapeutique (36). Pour les enfants, une aide scolaire est parfois nécessaire pour un soutien scolaire à domicile. Pour les adultes actifs, des aménagements d'activités sont mis en place avec le médecin du travail si besoin selon les manifestations de la maladie. Ils peuvent toucher l'allocation aux adultes handicapés délivrée par l'état selon le degré de handicap.

II – Les Traitements pharmacologiques

A – Le traitement de la poussée aiguë

Une poussée est l'apparition, réapparition ou aggravation de symptômes neurologiques pendant plus de 24 heures et à distances d'au moins d'un mois de la précédente poussée. Les symptômes d'une poussée sont variables, ça peut être un déficit moteur ou sensitif, des troubles digestifs et/ou sphinctériens, des troubles oculomoteurs, des vertiges, de la douleur ou encore une fatigue intense. La poussée est prise en charge selon un arbre décisionnel (Figure 13).

1 – Bilan pré-thérapeutique

Dès l'apparition des symptômes, la recherche d'un foyer infectieux est systématique. En effet, le principal traitement des poussées reposant sur la corticothérapie, cela risquerait d'aggraver l'épisode infectieux. Il est également nécessaire de réaliser un électrocardiogramme (ECG) avant d'introduire le traitement.

2 – Évaluation de l'intensité de la poussée

Par la suite, l'intensité de la poussée va être évaluée selon deux classes :

- Faible intensité : symptômes cliniques peu intenses avec ou sans handicap léger et dont la récupération est spontanée (moins d'une semaine).
- Forte intensité : symptômes responsables d'un handicap moteur, visuel ou urinaire et évoluant en s'aggravant ou sans amélioration au cours de la première semaine.

3 – Prise en charge de la poussée

En cas de poussée de faible intensité, un traitement médicamenteux n'est pas toujours nécessaire. Si les symptômes disparaissent rapidement et que la récupération est totale, le médecin peut décider de ne pas traiter.

Le traitement de crise est la méthylprednisolone par voie intraveineuse (IV). La dose est de 1g par jour en 3 heures et pendant 3 à 5 jours pour un adulte (37) et de 30mg/kg/jour sans dépasser 1g pendant 3 à 5 jours pour un enfant (33). La corticothérapie per os n'est pas systématique mais peut être administrée aux choix de l'équipe médicale. 8 à 10 jours après la première dose, les effets de la méthylprednisolone sont ressentis, mais il faudra plusieurs jours voir semaines pour obtenir une récupération totale.

En cas de poussée responsable d'un handicap majeur (cécité, déficit moteur de deux membres...) et sans réponse aux corticoïdes après 8 jours, des échanges plasmatiques pourront être mis en place après discussion de l'équipe médicale. Les échanges plasmatiques consistent en une centrifugation ou une filtration du sang afin de séparer les cellules (culot et globules rouges) du plasma qui contient les molécules inflammatoires. En éliminant le plasma, une partie des facteurs pathogènes plasmatiques (immunoglobulines, protéines inflammatoires) sont retirés, modifiant la capacité de prolifération lymphocytaire et la production d'anticorps, cela améliore aussi les capacités fonctionnelles des cellules régulatrices (LT, monocytes et macrophages) (38). Ces cellules limitent le développement inflammatoire et favorisent la réparation neuronale.

Lors de la poussée, le traitement de fond doit être continué et éventuellement modifié avec le médecin selon la progression et l'évolution de la maladie. En cas de première poussée, l'indication et le choix du traitement de fond sont discutés avec le neurologue en fonction de la

symptomatologie résiduelle, des séquelles et de la forme de SEP diagnostiquée lors de la deuxième poussée.

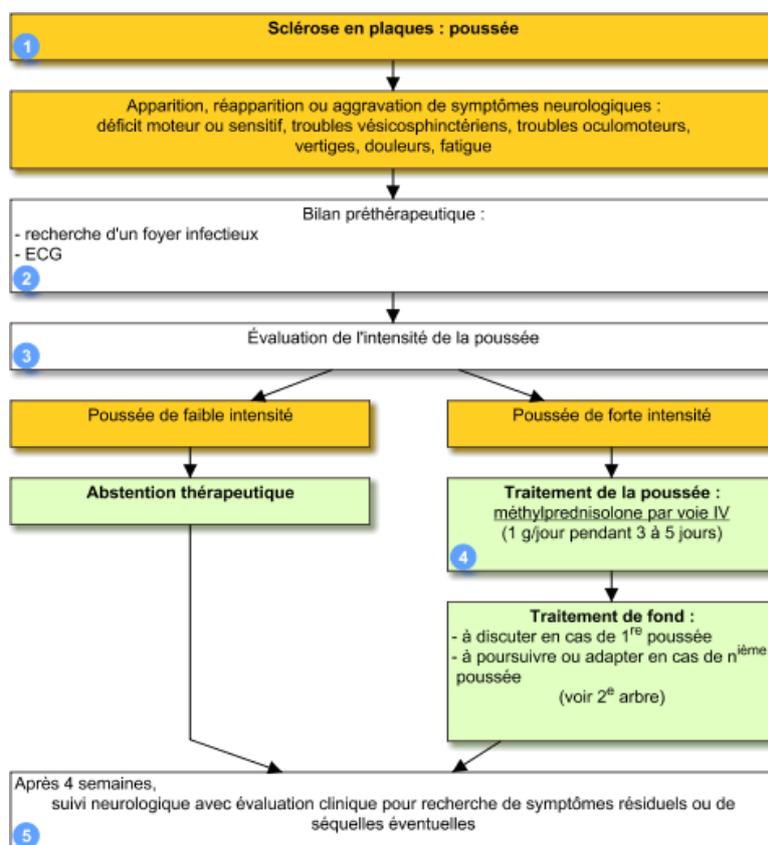


Figure 13 : Arbre décisionnel lors d'une poussée de sclérose en plaques (39).

B – Les traitements de fond

Dès l'établissement du diagnostic de la sclérose en plaques, un traitement est très rapidement mis en place. L'objectif des traitements de fond est de réduire la fréquence des poussées, mais aussi de limiter l'évolution de la maladie vers la forme progressive.

Il existe différentes molécules et classes médicamenteuses utilisées pour traiter la sclérose en plaques. Elles ne sont pas toutes utilisées de la même manière, mais en fonction du stade et de la forme de la maladie (Figure 14).

La prescription initiale et les renouvellements des traitements de fond sont réservés aux médecins spécialistes en neurologie et neuropédiatrie. Certains de ces traitements sont des médicaments d'exceptions. Ce sont des médicaments particulièrement coûteux associés à une indication précise (40). La prescription doit être faite sur une « ordonnance de médicaments ou de produits et prestation d'exception » à 4 volets qui une fois délivrée par le pharmacien, doit être conservée au moins 3 ans.

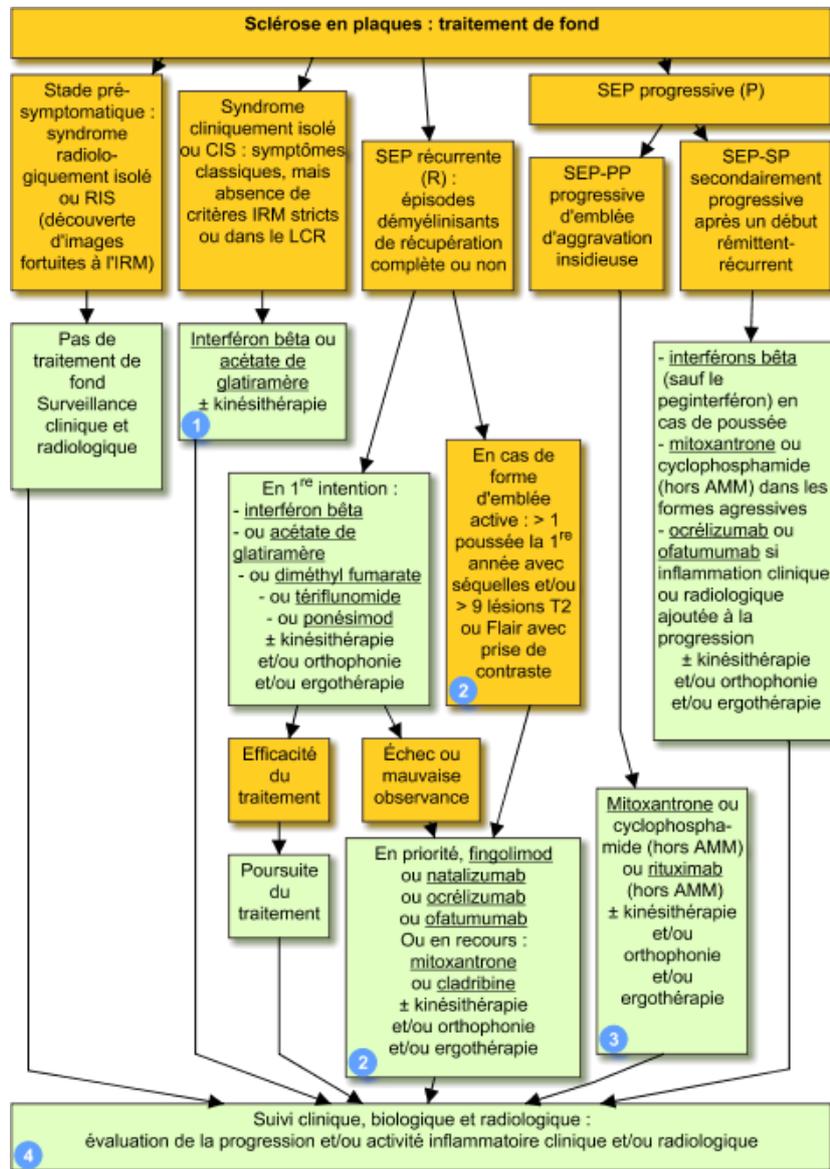


Figure 14 : Arbre décisionnel du choix du traitement de fond de la sclérose en plaques selon la forme de la pathologie (39).

1 – Les traitements de première intention

a – Interféron bêta

Les interférons (IFN) sont des cytokines produites en faible quantité par les cellules de l'organisme. Leur quantité augmente suite à la mise en place de la réponse immunitaire innée. Il y a deux types d'interférons : les types I (IFN- α et IFN- β) et les types II (IFN- γ) (41).

Les interférons utilisés dans la SEP sont les IFN- β sous forme d'IFN- β 1a ou d'IFN- β 1b. Ils sont commercialisés par différents laboratoires sous quatre dénominations de spécialités pharmaceutiques :

- Avonex ® IFN- β 1a glycosylé 30 μ g (1 injection sous-cutanée (SC) tous les 2 jours)
- Rebif ® IFN- β 1a glycosylé 22 ou 44 μ g (1 injection intra-musculaire (IM) par semaine)

- Betaferon ® IFN-β1b non glycosylé 250 µg (3 injections SC par semaine)
- Extavia ® IFN-β1b non glycosylé 250 µg non reconstitué (1 injection SC tous les 2 jours)

Il existe aussi une forme pégylée de l'IFN-β1 : Plegridy ® qui grâce à sa galénique permet une administration moins fréquente (1 fois toutes les deux semaines contre 1 fois par semaine pour les autres formes d'interféron) (33).

Les IFN sont produits par technique de génie-génétique dans des systèmes bactériens d'*Escherichia coli* (IFN-β1b) ou dans des cellules de mammifères (IFN-β1a). Ils diffèrent par leur séquence d'acides aminés et la présence ou non d'une glycosylation. L'interféron β1a est identique à l'interféron bêta endogène humain (42).

a.1 – Indication

Les interférons bêta ont une AMM en tant que première intention dans la SEP-RR dès le diagnostic établi afin de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme (39). Ils sont indiqués chez les patients ayant fait au moins 2 poussées en 2 ou 3 ans. Ils sont aussi utilisés après un premier événement démyélinisant qui a nécessité un traitement par corticoïde par voie IV et qui est considéré à haut risque de développement d'une SEP, cela concerne tous les IFN-β sauf la forme pégylée. Les patients présentant une SEP-SP avec persistance de poussées peuvent être traités par les IFN-β excepté par l'Avonex ® et le Plegridy ® qui n'ont pas l'AMM pour cette forme (36,37).

Les interféron bêta-1a et bêta-1b vont diminuer la fréquence des poussées de 30 % et réduire de 50 à 70 % le nombre de lésions visibles à l'IRM (39). Ils retardent de quelques mois la progression du handicap moteur chez les personnes atteintes de la SEP-RR.

Les spécialités Avonex®, Rebif® et Plegridy® doivent être conservées au réfrigérateur. Betaferon® et Extavia® doivent être conservées à température ambiante. Leur administration s'effectue par voie IM ou SC, 1 ou plusieurs fois par semaine.

a.2 – Mécanisme d'action

Identifiés pour la première fois en 1957 comme agent antiviraux, les interférons se sont révélés être des protéines sécrétées avec des propriétés immunomodulatrices et antiprolifératives. Les IFN-β sont sécrétés par plusieurs cellules immunitaires et d'autres cellules (LT, LB et NK, les fibroblastes, les macrophages, les cellules endothéliales et les ostéoblastes) en réponse à un agent pathogène. Les IFN-β vont s'activer en se liant au récepteur IFN de type I à la surface des cellules. Le récepteur est un hétérodimère composé des chaînes IFNAR-1 et IFNAR-2, codées par le chromosome 21 chez l'homme. Ils vont activer les cellules NK et les macrophages à l'aide de l'expression de plusieurs gènes afin de provoquer des réponses immunomodulatrices, antivirales, antitumorales et anti-inflammatoires (41).

A ce jour, le mode d'action exact des IFN-β n'est pas entièrement compris, mais plusieurs mécanismes semblent intervenir (Figure 15).

- Diminution de l'expression cellulaire des molécules d'adhésion VLA-4 et le clivage de la protéine d'adhésion des cellules vasculaires endothéliales VCAM entraînent une diminution de la migration cellulaire vers le SNC à travers la BHE. Les lymphocytes perdent en capacité de migration à travers la BHE grâce à un blocage des MMPs (métalloprotéases) et des molécules d'adhésion (42).
- Activation de la voie des transducteurs de signal Janus kinase (JAK) et des activateurs de transcription (STAT). L'IFN- β lie les récepteurs IFNAR-1/2 provoquant la phosphorylation et la formation d'un hétérodimère entre STAT1 et STAT2. Migrant vers le noyau, pour se lier à l'élément de réponse stimulé par l'IFN (ISRE), le composé provoque une augmentation de la production d'IL-10 anti-inflammatoire par les LT (43,44).
- Activation des récepteurs IFNAR1/2 induit une down-régulation de l'expression du CMH de classe II présent à la surface des CPA (cellules dendritiques, cellules de Langerhans et lymphocytes B) entraînant une diminution de l'activation des lymphocytes (43).
- Une régulation positive du récepteur FAS/TACI (activateur transmembranaire et interaction CAML) induit la production d'Annexine-V et de caspase-3 marqueurs d'apoptose des lymphocytes B mémoires, fortement provoquée par les IFN- β (45).

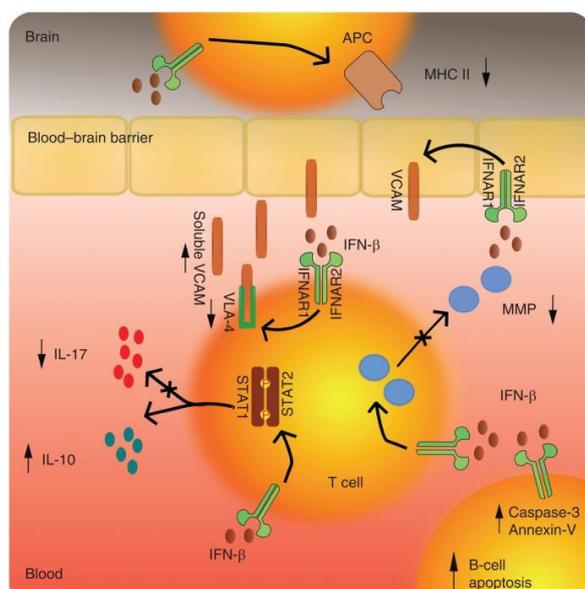


Figure 15 : Mécanismes moléculaires d'action de l'interféron-bêta (42). Diminution de la migration des cellules à travers la BHE vers le SNC, augmentation de la production d'IL-10 anti-inflammatoire, diminution de l'activation des lymphocytes et apoptose des LB.

a.3 – Effets indésirables et précaution d'emploi

La thérapie par IFN- β est assez bien tolérée par les patients. Néanmoins, après l'injection du médicament, un syndrome pseudo-grippal est fréquemment observé, dont les symptômes sont : fièvre, myalgie, hypersudation, asthénie, céphalée et nausée. Des symptômes neurologiques transitoires (hypertonie ou faiblesse musculaire) semblables à des poussées de

SEP sont décrits. IL est parfois constaté une augmentation des enzymes hépatiques (transaminases). De plus, une réaction au point d'injection est fréquente avec des rougeurs ou ecchymoses. En début de traitement, des céphalées, une leucopénie, une thrombopénie et/ou une cytolysé hépatique, peuvent survenir (42). Une majoration des syndromes dépressifs a été observée seulement avec les IFN- β 1b en injection SC (33).

La plupart des effets indésirables résultent de l'augmentation transitoire des cytokines telles qu'IL-6 et le TNF- α . Par conséquent, les symptômes apparaissent quelques heures après l'administration et disparaissent entre 12 et 24h. La prise d'antipyrétique contre le syndrome pseudo-grippal est conseillée avant l'injection et pendant 24h. Les effets indésirables sont habituellement présents durant les premiers mois de traitement et s'atténuent par la suite.

Les interférons sont contre-indiqués en cas de dépression sévère ou de pensée suicidaire ou de décompensation d'une insuffisance hépatique ou d'hypersensibilité au médicament.

L'utilisation chez les femmes enceintes n'est pas recommandée sauf si l'état de la patiente le nécessite. Ils peuvent être utilisés pendant l'allaitement (46–50).

a.4 – Surveillance biologique

Un bilan pré-thérapeutique doit comprendre une numération de formule sanguine (NFS), un dosage des plaquettes, des transaminases et des hormones thyroïdiennes, un ECG et une évaluation du risque de syndrome dépressif.

Une surveillance biologique systématique s'effectuera tout au long du traitement. Il est recommandé de surveiller l'hémogramme (NFS, plaquettes) et les transaminases tous les mois pendant les 3 premiers mois puis tous les 6 mois et les hormones thyroïdiennes une fois par an.

Des microangiopathies thrombotiques (purpura thrombotique et thrombocytopénie ou syndrome hémolytique et urémique) et des syndromes néphrotiques ont été rapportés après plusieurs semaines de traitement, la fonction rénale et les signes cliniques de ces pathologies sont recommandés d'être surveillés régulièrement (46–50).

b – Copaxone® (Acétate de glatiramère)

L'acétate de glatiramère (GA) est un copolymère d'acides aminés synthétiques, il appartient à la famille des médicaments immunomodulateurs. Il est vendu sous le nom de deux spécialités pharmaceutiques :

- Copaxone® ou Glatiramer (générique de Viartis) 20 mg ou 40 mg (1 injection SC par jour)

b.1 – Indication

L'acétate de glatiramère (GA) est indiqué dans le traitement des formes rémittentes de SEP (SEP-RR). Il n'a pas d'AMM pour les formes progressives primaires et secondairement progressives. La HAS considère que l'acétate de glatiramère est une option thérapeutique qui

peut être proposée en 1^{ère} intention dans la SEP-RR dès le diagnostic établi, dans l'objectif de diminuer la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme. Le GA réduit l'activité de la SEP et a montré une efficacité comparable à celle de l'interféron bêta à forte dose (39).

La posologie est de 20 mg par voie SC 1 injection par jour ou de 40 mg par voie SC 3 fois par semaine à au moins 48 heures d'intervalle. Il est recommandé de changer de site d'injection à chaque fois. L'administration peut être aidée du dispositif CSYNC qui est un auto-injecteur utilisable avec les seringues préremplies de Copaxone® (51).

Les seringues préremplies se conservent au réfrigérateur (entre 2 et 8°C) et elles peuvent être conservées maximum 1 mois à température ambiante (entre 15 et 25°C).

b.2 – Mécanisme d'action

Initialement connu comme favorisant l'expansion des lymphocytes Th2 et Treg et induisant la libération de facteurs de croissances neuronales, il est désormais reconnu que le GA cible initialement les CPA. Ces CPA anti-inflammatoires sont responsables de l'induction des LT anti-inflammatoires qui participent au bénéfice thérapeutique (52).

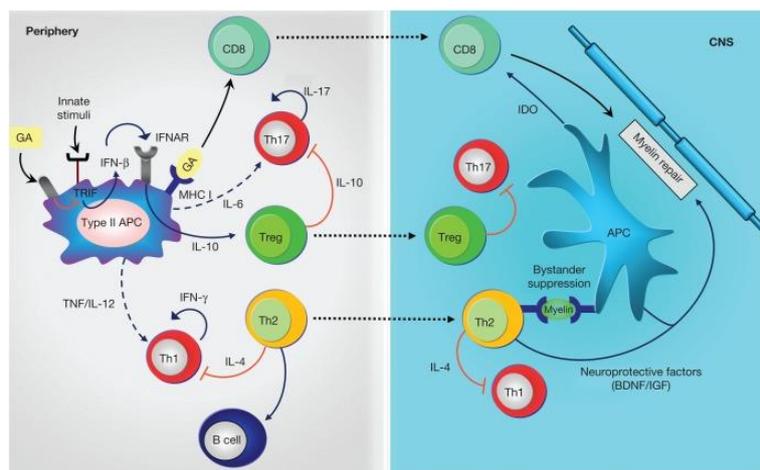


Figure 16 : Mécanisme d'action anti-inflammatoire induit par l'acétate de glatiramère (54).

Légende : GA : acétate de glatiramère ; BDNF : facteur neurotrophique dérivé du cerveau ; IGF : facteur de croissance analogue à l'insuline ; IDO : indoleamine-2,3-dioxygénase ; lignes pleines : cytokines produites par les cellules représentatives ; lignes pointillées : production réduite de cytokines ; lignes rouges : cytokines inhibitrices.

Des modes d'actions de le GA favorisant l'immunomodulation et la neuroprotection ont été décrits. Le GA module des stimuli de l'immunité innée et est associée à une down-régulation de l'IFN de type I, une augmentation des Th2 et une différenciation des Treg (Figure 16). Les Th2 réactivés par un antigène de myéline en périphérie conduit au processus de « bystander suppression ». Ce processus décrit l'inhibition d'une réponse mémoire des LT suite à une réponse régulatrice (53). Ainsi, les Th2 réactivés vont inhiber les LT mémoires des Th1 et moduler l'activation des LB. Les Treg inhibent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les LT effectrices (Th17) à la fois en périphérie et dans le SNC. Le GA induit également une population de LT CD8+ réactifs au GA et augmente la libération d'IFN-γ par ces dernières.

Les LT CD8+ réactifs au GA peuvent supprimer la fonction des LT effecteurs pro-inflammatoires de manière similaire aux CD4+ Treg (52).

b.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi

De rares cas de réactions immédiates post-injection sont décrits chez certains patients dans les minutes qui suivent l’administration du Copaxone®. Les patients peuvent avoir une vasodilatation des vaisseaux (bouffée vasomotrice), des douleurs thoraciques, une dyspnée et une tachycardie. La majorité de ces symptômes est généralement transitoire et disparaît spontanément sans séquelle. Des réactions au site d’injection sont fréquentes : érythème, douleur, induration, prurit, œdème, inflammation et hypersensibilité.

Des lésions hépatiques sévères ont été observées (ictère, insuffisance hépatique, transplantation hépatique pour des cas isolés). Dans la plupart des cas, les lésions hépatiques se sont résolues avec l’arrêt du traitement (51).

Par précaution, l’utilisation du GA doit être évitée pendant la grossesse sauf si le risque pour la mère est supérieur à celui pour le fœtus. Le GA peut être utilisé chez la femme allaitante (51).

Récemment, des réactions anaphylactiques après l’injection ont été rapportées chez plusieurs patients même après plusieurs mois de traitement ressemblant à une réaction immédiate post-injection, mais avec de plus graves conséquences. Une alerte a été lancée en août 2024 pour prévenir les professionnels de santé ainsi que les patients pour identifier les effets et les gestes à effectuer. Ce nouvel effet indésirable va être ajouté à la liste sur les notices du médicament (55).

b.4 – Surveillance biologique

La fonction rénale doit être suivie pour les patients insuffisants rénaux. Au vu des risques hépatiques, tous les patients doivent faire l’objet d’une surveillance régulière et doivent consulter immédiatement un médecin en cas de symptômes de lésion hépatique (51).

c – Tecfidera® (Diméthyl fumarate) et Vumerity® (Diroximel fumarate)

Le Diméthyl fumarate (DMF) et le Diroximel fumarate (DRF) sont des prodrogues se métabolisant dans l’organisme sous forme active : Monométhyl fumarate (MMF). Cette molécule a des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Il existe une spécialité pharmaceutique et des génériques du Diméthyl fumarate et une nouvelle spécialité disponible depuis février 2022 du Diroximel fumarate :

- Tecfidera® 120 mg ou 240 mg, gélule gastro-résistante
 - Diméthyl fumarate 120 mg ou 240 mg gélule gastro-résistante, du laboratoire Biogaran
- Vumerity® 231 mg, gélule gastro-résistante

c.1 – Indication

Le Tecfidera ® est indiqué dans le traitement des adultes et enfants âgés de 13 ans et plus atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR). Le Vumerity ® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de SEP-RR. La HAS a considéré que le DMF (à partir de 13 ans) et le DRF (chez l'adulte) étaient une alternative aux autres médicaments de fond de 1^{ère} intention de la SEP récurrente-rémittente (interférons bêta-1a et bêta-1b, acétate de glatiramère, et dans les formes très actives, natalizumab et fingolimod), mais que les données dans les formes très actives de SEP-RR étaient limitées (39).

La dose initiale de Tecfidera ® est de 120 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis augmentée à la dose d'entretien de 240 mg deux fois par jour. La prise du médicament doit se faire au moment des repas afin de réduire les effets indésirables très fréquents (56).

La dose initiale de Vumerity ® est de 231 mg deux fois par jour pendant 7 jours, puis la dose doit être augmentée à la dose d'entretien recommandée de 462 mg deux fois par jour. La prise du médicament peut se faire au moment d'un repas ou à jeun. Néanmoins, si des effets indésirables sont constatés lors de la prise à jeun, il est conseillé de prendre le médicament avec de la nourriture pour atténuer les symptômes (57).

En cas d'oubli d'une dose du médicament, le patient ne doit pas doubler la dose suivante. Il ne peut prendre la dose oubliée seulement s'il peut respecter un intervalle de 4 heures entre 2 doses, sinon le patient attendra la prochaine dose au moment habituel.

Vumerity ® et Tecfidera ® ne doivent être utilisés pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue et uniquement si le bénéfice éventuel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus. Les esters d'acide fumarique (EAF) : diroximel fumarate et le dimethyl fumarate ainsi que leur métabolite, sont excrétés dans le lait maternel. Le choix entre interrompre l'allaitement ou interrompre le traitement doit se faire en prenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant vis-à-vis du bénéfice du traitement pour la mère (56,57).

c.2 – Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du DMF et du DRF n'est pas entièrement élucidé. Il impliquerait à la fois des voies dépendantes et indépendantes de Nrf2, qui sont responsables des effets immunomodulateurs et neuroprotecteurs.

Après administration orale, les deux composés subissent un clivage rapide par l'estérase en MMF, le seul métabolite actif. Les effets immunomodulateurs des médicaments peuvent être médiés par des modifications de la composition et du phénotype des cellules immunitaires ainsi que d'une infiltration réduite du SNC. Le MMF modifie la composition de toutes les sous-populations lymphocytaires notamment en réduisant le nombre de LT cytotoxiques et effecteurs et en déplaçant la réponse immunitaire d'un phénotype pro-inflammatoire (Th1/Th17) vers un phénotype anti-inflammatoire (Th2). De plus, le MMF va induire un stress oxydatif, inhiber la prolifération des LT, l'activation des CPA, mais aussi de provoquer l'apoptose des LT et LB. L'apoptose des cellules immunitaires va être provoquée par une diminution de la glycolyse des LT, une augmentation des niveaux d'espèces réactives d'oxygène (ROS) et une déplétion en glutathion. Les ester d'acides fumarique (EAF) protègent contre l'auto-immunité du SNC par

des voies dépendantes et indépendantes de Nrf2. Nrf2 est un facteur de transcription important responsable du maintien de l'homéostasie d'oxydo-réduction à l'intérieur de la cellule. Ils régulent négativement l'expression de la molécule d'adhésion des cellules vasculaires-1 (VCAM-1) dans les cellules endothéliales du cerveau, entraînant la réduction de l'adhésion à l'endothélium et réduit la migration des cellules à travers la BHE (58–60).

Le DMF et le DRF agissent sur la composition et le phénotype du système immunitaire, mais diminuent également la capacité de migration des cellules immunitaires. De plus, ils stabilisent la BHE, diminuent le stress oxydatif ainsi que l'activation des cellules immunitaires et permettent une neuro- et une cyto-protection (Figure 17).

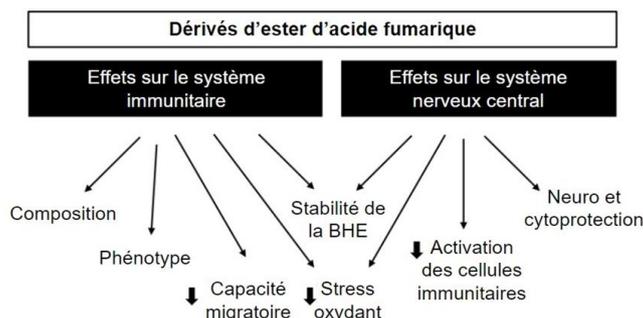


Figure 17 : Effets présumés des esters d'acide fumarique : le diméthyl fumarate, le diroximel fumarate et de leur métabolite le monométhyl fumarate (59).

c.3 – Effets indésirables et précaution d'emploi

Lors de l'administration orale, le DMF et le DRF sont rapidement métabolisés en MMF avant d'atteindre la circulation systémique. Les effets indésirables sont similaires une fois les médicaments métabolisés (61). Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Les bouffées congestives : provoquées par les prostaglandines. Un traitement par de l'acide acétylsalicylique 75 mg peut être bénéfique pour les patients souffrant de bouffées congestives insupportables.
- Les troubles gastro-intestinaux : diarrhée, nausée, vomissement, douleurs abdominales. Pour la majorité des patients, ces symptômes digestifs sont légers à modérés et peuvent être atténués avec la prise du médicament avec de la nourriture.

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés (dyspnée, hypoxie, hypotension, angio-oedème, rash ou urticaire), empêchant toute reprise du médicament en cause de manière définitive.

Les molécules étant immunomodulatrices, elles peuvent diminuer le nombre de lymphocytes chez les patients. Le risque de lymphopénie nécessite de ne pas initier ces médicaments si les lymphocytes sont à un taux inférieur à $0,5 \cdot 10^9/L$ et d'interrompre le traitement en cas de lymphopénie sévère ($< 0,5 \cdot 10^9/L$) et prolongée (> 6 mois) jusqu'au retour à la normale des lymphocytes (56). Des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) ont été décrites indépendamment du taux de la lymphopénie. Le LEMP est une infection opportuniste causée par le virus de John Cunningham (JCV). Il peut être mortel ou entraîner un handicap sévère pour le patient. Le Tecfidera® et le Vumerity® doivent être interrompus au premier symptôme évocateur (39). Les patients sont plus à risque infectieux. Ils

doivent être avertis de la nécessité de signaler les symptômes d'infections (fièvre, etc.) à un médecin.

Des cas de zona ont été observés. Dans la majorité des cas, sans gravité, mais certains cas graves (zona disséminé, zona ophtalmique, zona otitique, infection neurologique, zostérienne, méningo-encéphalite zostérienne et méningo-myléite zostérienne) ont été rapportés à tout moment du traitement. Une surveillance des patients doit être effectuée afin de détecter tout signe ou symptôme du zona. L'interruption du traitement doit être envisagée jusqu'à résolution de l'infection.

Le syndrome de Fanconi, maladie rénale a été décrites chez certains patients. Les signes sont une protéinurie, une glycosurie (avec glycémie normale), une hyperaminoacidurie et une phosphaturie (éventuellement associée à une hypophosphatémie) et les symptômes d'aggravations sont une polyurie, une polydipsie et une faiblesse musculaire proximale, mais aussi une ostéomalacie hypophosphatémique avec des douleurs osseuses non localisées, une phosphatase alcaline sérique élevée et des fractures de fatigue. Un diagnostic précoce du syndrome et l'arrêt du traitement sont primordiaux pour prévenir l'apparition d'une insuffisance rénale et d'une ostéomalacie, car le syndrome est généralement réversible.

Il est contre-indiqué de prendre ces médicaments en cas d'hypersensibilité à la substance active ou un excipient, en cas de LEMP suspectée ou confirmée. La consommation d'alcool fort (plus de 50 ml d'alcool à plus de 30%) doit être évitée dans l'heure qui suit la prise de la gélule, car l'alcool interagit avec le médicament provoquant une inflammation gastrique. De plus, il est recommandé de ne pas utiliser simultanément d'autres dérivés de l'acide fumarique (topique ou systémique). Le Vumerity® et le Tecfidera® ne peuvent pas être utilisés en association (56,57).

c.4 – Surveillance biologique

Une IRM initiale de référence (de moins de 3 mois) doit être disponible avant le début du traitement. Un bilan initial comprenant NFS dont numération des lymphocytes, évaluation de la fonction rénale (créatinine, urée et DFG) et un contrôle des enzymes hépatiques ASAT, ALAT et bilirubine totale doit être fait. Par la suite, une surveillance du taux de lymphocytes sera faite tous les 3 mois, de la fonction rénale à 3 et 6 mois puis tous les 6 à 12 mois. En fonction de l'évolution du tableau clinique afin de contrôler l'atteinte hépatique, le dosage des ASAT, ALAT et bilirubine totale seront surveillés (39).

d – Aubagio® (Térlflunomide)

Le térlflunomide est le métabolite actif du léflunomide (AVARA®), utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde depuis 1988. Le térlflunomide a reçu l'approbation pour le traitement de la SEP-RR en 2012 aux États-Unis et en 2013 en Europe (60). Il existe une spécialité pharmaceutique pour cette molécule et depuis fin 2022 des spécialités génériques sont autorisées :

- Aubagio® 7 et 14 mg, comprimé pelliculé (1 prise par jour)

- Teriflunomide 14 mg, comprimé pelliculé des laboratoires Biogaran, Teva, Mylan et Terebyo Gé ® 14 mg, comprimé pelliculé du laboratoire Sandoz

d.1 – Indication

L'Aubagio ® est indiqué dans le traitement des patients adultes et des patients enfants âgés de 10 ans et plus atteints de formes récurrentes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR) (62). Le tériflunomide s'administre par voie orale, une fois par jour, avec ou sans aliment.

La HAS a considéré que le tériflunomide était une alternative thérapeutique par voie orale aux interférons bêta et à l'acétate de glatiramère dans le traitement de fond de la SEP-RR, mais que les données étaient trop limitées pour le recommander dans les formes très actives de SEP-RR (39). Il a montré une réduction de la progression du handicap de 30 % chez les patients atteints après 3 mois de traitement ainsi qu'une absence de preuve d'activité de la maladie (60).

d.2 – Mécanisme d'action

Le tériflunomide est un immunomodulateur. Son mode d'action principale semble reposer sur la perturbation de la prolifération des lymphocytes activés. Le tériflunomide inhibe de manière réversible la dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH), une enzyme mitochondriale, spécifiquement nécessaire à la biosynthèse de novo de la pyrimidine (composant de l'ADN) chez les lymphocytes en prolifération.

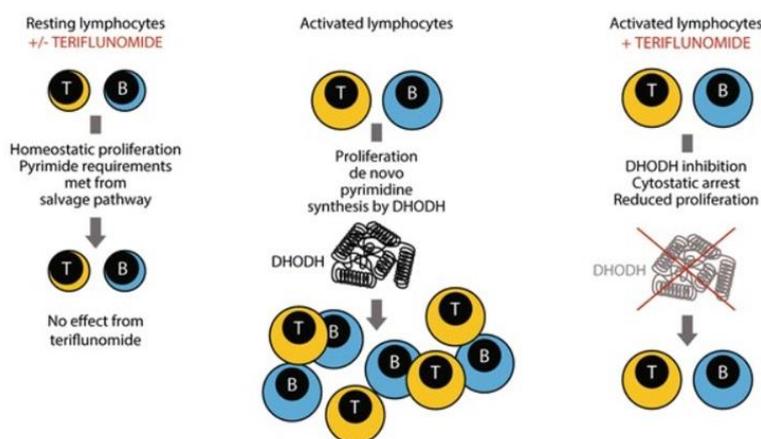


Figure 18 : Mécanisme d'action simplifié du tériflunomide (63).

Légende : T : LT ; B : LB. Les lymphocytes au repos ne sont pas affectés par la présence de tériflunomide. Les lymphocytes activés qui prolifèrent sans médicaments, en présence de tériflunomide ils stoppent leur prolifération.

Le tériflunomide agit en altérant la prolifération des lymphocytes T et B activés et réduit leur capacité à participer à une attaque immunitaire, potentiellement dommageable contre le SNC (63). La DHO-DH n'a pas d'effet sur les lymphocytes au repos. En effet, les lymphocytes au repos peuvent s'auto-renouveler sans aucune nécessité de synthèse de novo de pyrimidine, car ils possèdent une voie de récupération répondant à leur besoin en pyrimidine. Les réponses immunitaires protectrices sont donc conservées lors du traitement (Figure 18) (60).

d.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi

Les effets indésirables fréquemment rapportés sont l’amincissement des cheveux, l’augmentation des enzymes hépatiques (ALAT), des nausées et des diarrhées, mais aussi des paresthésies, des douleurs des membres, de l’arthralgie, des rhinopharyngites, des polyneuropathies et des ménorragies (60).

Le tériflunomide pourrait provoquer des anomalies fœtales graves, des études chez les animaux montrent des risques tératogènes et embryotoxiques à des doses proches des doses thérapeutiques chez l’homme (64). Il est contre-indiqué en cas de grossesse et d’allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant et jusqu’à 2 ans après le traitement par tériflunomide. Une concentration plasmatique < 0,02 mg/l doit être obtenue pour avoir l’autorisation du médecin. Une élimination accélérée peut être entreprise grâce à l’administration de colestyramine ou de charbon actif. Le risque de toxicité embryo-fœtale pour l’homme est considéré comme faible (62).

d.4 – Surveillance biologique

Avant le traitement, un bilan avec la pression artérielle, un dosage des ALAT et une NFS incluant la formule leucocytaire et la numération plaquettaire, est indispensable. Pendant le traitement, la pression artérielle sera contrôlée périodiquement. Un dosage des enzymes hépatiques doit être fait toutes les 4 semaines durant les 6 premiers mois, puis tous les 3 mois. Le traitement doit être interrompu en cas d’atteinte hépatique notamment lors d’une élévation des enzymes hépatiques supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale. Enfin, une NFS pourra être réalisée en fonction des signes cliniques et symptômes apparaissant durant le traitement (62).

2 – Traitement de seconde intention

Lorsque le traitement initial ne suffit pas et que le patient connaît une rechute dans sa pathologie et que le premier traitement ne fonctionne plus, les médecins proposent un autre type de traitement, généralement plus fort. C’est ce qu’on appelle un traitement de seconde intention.

a – Gilenya ® (Fingolimod)

Le fingolimod est un immunosuppresseur, analogue à la sphingosine. Disponible en France depuis 2011, il existe plusieurs spécialités pharmaceutiques :

- Gilenya ® 0,25 ou 0,5 mg, gélule
- Fingolimod 0,25 mg, gélule du laboratoire Teva
- Fingolimod 0,5 mg, gélule des laboratoires Accord, Biogaran, Mylan, Teva et Zentiva

a.1 – Indication

Le fingolimod est indiqué en monothérapie par voie orale dans les formes très actives de sclérose en plaques de type SEP-RR. Le patient doit présenter soit une forme très active malgré un traitement par interféron-bêta soit une forme rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide : définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésions rehaussées après une injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente (65).

Médicament d'exception dont la prescription initiale doit être hospitalière, sa première administration doit s'effectuer en milieu hospitalier sous surveillance particulière. En effet, une surveillance cardiaque étroite systématique de tous les patients est obligatoire lors de l'initiation du traitement (36).

La posologie est de 1 gélule de 0,5 mg par jour pendant ou en dehors du repas. Les gélules de 0,25 mg sont utilisées chez les enfants de moins de 40 kg, pour qui la dose journalière recommandée est de 0,25 mg (65).

a.2 – Mécanisme d'action

Le fingolimod est un analogue de la sphingosine. Une fois phosphorylé par les sphingosine-kinase 1 et 2 en fingolimod-phosphate (fingolimod-P), il se lie au S1PR (récepteur de la sphingosine-1-phosphate). Les récepteurs sont au nombre de 5 (S1PR₁ à S1PR₅), et sont présents sur les cellules immunitaires (LT, LB, NK) et les cellules du SNC (astrocytes, microglie, oligodendrocytes). La liaison de la sphingosine sur son récepteur S1PR permet de réguler la sortie des lymphocytes des organes lymphoïdes secondaires vers la circulation grâce à un gradient de sphingosine-1-phosphate (S1P) (66).

A l'inverse, la liaison du fingolimod-P au S1PR₁ sur les lymphocytes provoque une internalisation et une dégradation du récepteur, bloquant la sortie médiée par S1PR₁ des lymphocytes vers la périphérie (Figure 19) (67). Chez les patients atteints de SEP traités par fingolimod, le nombre de LT CD4 et CD8 est réduit de manière réversible, reflétant la redistribution des lymphocytes vers le tissu lymphoïde contrairement aux agents cytotoxiques qui les détruisent. Même si le médicament module la sortie des lymphocytes, il n'inhibe pas leurs fonctions effectrices ainsi de nombreuses fonctions immunitaires sont maintenues pendant le traitement (66). Le fingolimod séquestre sélectivement les LT naïfs et les LT mémoires y compris les Th17 dans les tissus lymphoïdes. Ces sous-types de lymphocytes induisent des dommages neurologiques associés à la SEP. Leur confinement empêche la sortie des lymphocytes auto-réactifs, réduit leur infiltration dans le SNC et diminue le risque de lésions inflammatoires (68).

Au niveau du SNC, le fingolimod-P traverse la BHE pour se localiser avec la myéline. Les patients atteints de SEP ont des niveaux de S1PR augmentés dans les cellules adjacentes aux lésions de SEP. Le fingolimod-P va induire la modulation des S1PR sur les cellules progénitrices d'oligodendrocytes (OPC) et réguler la différenciation de ces dernières (67). Dans un modèle animal dont la SEP est induite par lysolécithine, il améliore la remyélinisation et

l'extension du processus par les OPC et oligodendrocytes (69). Au niveau des astrocytes, il régule l'expression de S1P conduisant à des effets anti-inflammatoires.

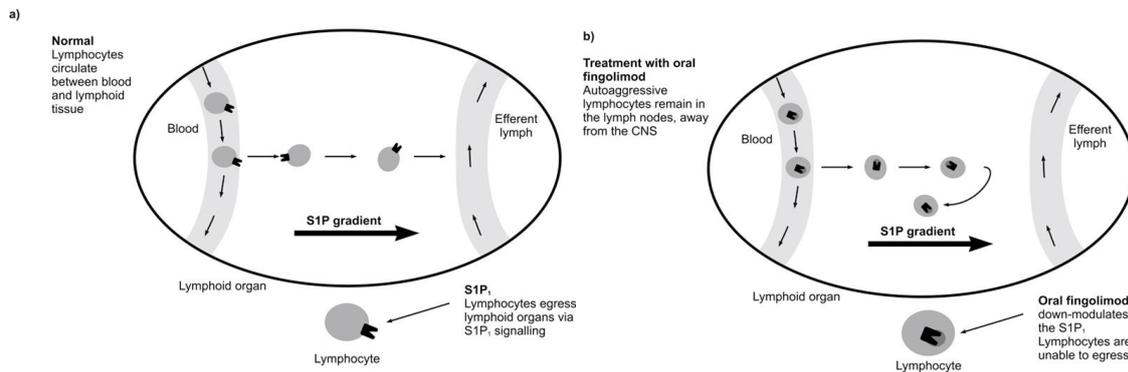


Figure 19 : Sortie des lymphocytes ganglionnaires gradient S1P-dépendant (67).

a. Situation normale : Les lymphocytes circulent entre le sang et le tissu lymphoïde par l'intermédiaire de la signalisation S1P₁ dans les ganglions lymphatiques.

b. Traitement avec fingolimod : Les lymphocytes auto-réactifs restent dans les ganglions lymphatiques, loin du SNC. Le fingolimod module à la baisse la S1P₁, les lymphocytes sont incapables de sortir.

Ainsi, le fingolimod, en plus de ses effets sur la composition des sous-ensembles de LT dans le sang périphérique, a aussi des effets directs sur les oligodendrocytes, les astrocytes et les microglies (70).

a.3 – Effets indésirables et précaution d'emploi

Les effets indésirables, les plus fréquents sont : céphalées, diarrhées, dorsalgies, élévation des enzymes hépatiques, lymphopénie, leucopénie, toux et œdème maculaire. Un risque de bradyarythmie, incluant des blocs auriculo-ventriculaires (BAV) a été observé lors de l'administration du médicament.

Les propriétés immunosuppressives du fingolimod favorisent des effets indésirables graves, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), le carcinome basocellulaire et les infections opportunistes. En cas de suspicion de LEMP, le médicament doit être arrêté jusqu'à ce que le diagnostic soit écarté. Le risque d'infection opportuniste (virale, fongique, bactérienne) impose de différer le fingolimod en cas d'infection active sévère non résolue.

Des syndromes hémophagocytaires (fièvre, asthénie, hépato-splénomégalie et adénopathies, cytopénie, élévation de la ferritinémie, hypertriglycéridémie, hypofibrinémie, troubles de la coagulation, cytolysse hépatique et hyponatrémie) qui ont provoqué la mort des patients, ont été rapportés dans un contexte d'infection chez des patients traités par fingolimod.

Il est contre-indiqué chez la femme enceinte ou en âge de procréer sans contraception efficace et doit être arrêté 2 mois avant un projet de grossesse. En effet, il double le risque de malformation (cœur, rein et anomalies musculosquelettiques) (65).

a.4 – Surveillance biologique

Le risque cardiaque à l'initiation du traitement nécessite un ECG et une mesure de la pression artérielle avant la première administration et 6 heures après. Avant d'instaurer le traitement, une NFS est recommandée puis 3 mois après puis 1 fois par an. Une surveillance hépatique doit être effectuée avant le début du traitement puis à 1, 3, 6, 9 et 12 mois puis régulièrement jusqu'à 2 mois après l'arrêt du Gilenya® afin de contrôler la fonction hépatique et les risques d'insuffisance hépatique aiguë (39).

Le risque de LEMP impose d'informer les patients et leur entourage des signes évocateurs, de réaliser une IRM avant d'initier le traitement et de porter attention à toutes les lésions évocatrices de LEMP lors des IRM de routine. Au vu du risque de carcinome basocellulaire, il est recommandé de réaliser un examen dermatologique avant, puis au moins 1 fois par an pendant le traitement, et d'exclure du traitement par fingolimod les patients ayant un cancer (65).

b – Ponvory® (Ponésomid)

Classé comme immunosuppresseur, le ponésomid est un modulateur des récepteurs de la S1P, autorisé en France depuis 2021. Il est disponible sous deux conditionnements, le pack d'initiation et la dose d'entretien :

- Ponvory® 2 mg + 3 mg + 4 mg + 5 mg + 6 mg + 7 mg + 8 mg + 9 mg + 10 mg (pack initiation), comprimé pelliculé
- Ponvory® 20 mg, comprimé pelliculé

b.1 – Indication

Le ponésimid est un traitement de fond des formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) de l'adulte. Il s'administre par voie orale 1 fois par jour avec ou sans nourriture, initialement lors d'une période de titration de 14 jours (conditionnement spécifique « pack d'initiation ») suivie d'une dose d'entretien quotidienne de 20 mg (39).

b.2 – Mécanisme d'action

Les nombreux effets indésirables du fingolimod notamment cardiaque ont conduit à rechercher une nouvelle molécule plus sélective pour S1PR₁, ciblant le mécanisme le plus important pour prévenir l'inflammation neuronale de la SEP. La ponésimid est un modulateur de la S1P, très sélectif du S1PR₁ mais rapidement réversible (71). Le ponésimid étant de la même classe pharmacologique que le fingolimod, leur mécanisme d'action est similaire. La ponésimid induit une internalisation soutenue de S1PR₁ afin de bloquer la sortie des lymphocytes ganglionnaires en périphérie. Il inhibe aussi les signaux intracellulaires induits par S1P dans les astrocytes et bloque les réponses neuro-inflammatoires de ces mêmes cellules. De

plus, le ponésimod inhibe la démyélinisation dans un modèle animal (induit par la cuprizone) (72).

b.3 – Effets indésirables et précaution d’emploi

L’initiation du traitement par le ponésimod peut entraîner des diminutions transitoires de la fréquence cardiaque (FC) et des retards de conduction auriculo-ventriculaire (BAV), c’est pourquoi l’administration doit se faire à des doses progressives (période de titration) afin de contrôler les effets cardiaques chez le patient.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des rhinopharyngites, des infections des voies respiratoires supérieures et des augmentations de l’ALAT. D’autres effets graves sont observés fréquemment : bradyarythmie, lymphopénie, œdème maculaire, convulsion, bronchoconstriction et hypertension (39). Des précautions s’imposent en cas d’initiation du traitement par le ponésimod chez des patients recevant un traitement bêta-bloquant en raison des effets bradycardisants additionnels.

Son utilisation est contre-indiquée en cas d’immunodéficience, d’infections sévères actives, de cancer en évolution, d’antécédent récent de pathologies ischémiques, d’insuffisance cardiaque et de BAV. Il est recommandé d’éviter l’utilisation de vaccins vivants atténués chez les patients prenant du Ponvory ®. Du fait du risque pour le fœtus (toxicité reproductive et malformation chez l’animal), le ponésimod est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n’utilisant pas de contraception efficace. Elles doivent utiliser un moyen de contraception pendant et jusqu’à 1 semaine après l’arrêt du traitement. Le médicament est déconseillé pendant l’allaitement (73).

b.4 – Surveillance biologique

Avant l’initiation du traitement par le ponésimod, un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé chez tous les patients pour rechercher la présence d’anomalies de conduction préexistantes. Pour les femmes en âge de procréer, un résultat négatif du test de grossesse doit être disponible avant l’initiation pour s’assurer de l’absence de grossesse.

De plus, une sérologie pour le virus varicelle-zona (VZV) doit être contrôlée pour les patients n’ayant pas d’antécédent de varicelle confirmé. Un schéma complet de vaccination contre la varicelle sera recommandé si la sérologie est négative, avant l’initiation du traitement.

Au début et tout au long du traitement, une NFS est recommandée afin de contrôler le taux de lymphocytes, si le taux est inférieur à $0,2 * 10^9 /L$, le traitement pourra être interrompu jusqu’à retour à un taux normal de lymphocytes (73).

c – Novantrone ® (Mitoxantrone)

Classé comme antinéoplasique, chimiothérapie cytotoxique inhibitrice de la topoisomérase II, intercalant, la mitoxantrone est un médicament utilisé depuis les années 80 pour diverses pathologies. Ces dernières années, l’utilisation de la mitoxantrone a diminué en

raison du risque d'EI graves et de l'introduction de nouveaux traitements. A ce jour, il existe une spécialité pharmaceutique en contenant :

- Novatrone ® 10 mg/5 ml ou 20 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion

c.1 – Indication

La mitoxantrone est indiqué comme traitement :

- du cancer de la prostate hormono-résistant avancé,
- du cancer du sein métastatique,
- de la leucémie aiguë myéloblastique,
- de la leucémie myéloïde chronique en acutisation,
- du lymphome malin non hodgkinien, et
- de la sclérose en plaques récurrente hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe (74).

La mitoxantrone réduit la fréquence des poussées, la progression du handicap et le nombre de lésions à l'IRM. La HAS considère que la mitoxantrone est un traitement de recours dans les situations d'impasse thérapeutique (39).

Médicament réservé à l'usage hospitalier, il ne peut être prescrit que par un neurologue. Sa prescription s'accompagne obligatoirement de la signature d'un accord de soins (voir annexe 1 (75)) par le patient.

La dose recommandée pour les patients atteints de SEP, est généralement de 12 mg/m² de surface corporelle, administrée en perfusion IV de courte durée (5 à 15 minutes) pouvant être répétée tous les 1 à 3 mois. La dose cumulée maximale pendant toute la vie du patient ne doit pas dépasser 72 mg/m². Il ne doit donc pas être instauré chez des patients ayant déjà été traités par mitoxantrone. L'administration doit toujours être faite sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimio-thérapeutiques cytotoxiques (74).

c.2 – Mécanisme d'action

La mitoxantrone est un agent cytotoxique de la famille des anthracyclines. Il agit en s'intercalant dans l'ADN et en inhibant l'activité de l'enzyme topoisomérase II indispensable pour la réplication de l'ADN. La substance possède des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives en agissant sur les LB et LT en prolifération : diminue le nombre de LB, inhibe la fonction des LT helpers et augmente l'activité des Tregs (76). Les premières observations sur l'efficacité de la mitoxantrone dans le SEP provient d'études réalisées sur l'EAE, montrant que l'administration IV du médicament était capable de supprimer l'évolution de la maladie (77). Son efficacité dans la SEP peut s'expliquer par différents effets sur le système immunitaire :

- Down-régulation des CD4 (76)

- Suppression des fonctions des LB, telles que la présentation d'antigène, la démyélinisation dépendante des AC et la lyse de la myéline médiée par le complément (système de l'immunité innée impliqué dans les mécanismes d'élimination des pathogènes) (78)
- Inhibition de l'activité démyélinisante des macrophages (79)
- Prolifération non spécifique des Tregs (80).

Comparé à d'autres immunosuppresseurs, la mitoxantrone détermine une large immunosuppression sur tous les principaux composants des réactions immunitaires : les LB, les LT et les macrophages. En outre, la mitoxantrone est un immunosuppresseur à action prolongée, il présente une phase d'élimination à long terme avec une demi-vie de neuf jours, et il est largement séquestré pendant une période prolongée (jusqu'à un mois) dans le compartiment tissulaire profond, avant d'être lentement libéré (76).

c.3 – Effets indésirables et précaution d'emploi

Un effet secondaire bien connu est la cardiotoxicité, observée chez 3 à 4 % des patients traités avec des doses cumulées élevées de mitoxantrone, ainsi qu'une diminution persistante des leucocytes et des plaquettes en circulation. Cependant, ce médicament présente une toxicité aiguë (nausées, vomissements, alopecie) nettement inférieure à celle d'autres agents de chimiothérapie (76). La mitoxantrone ne doit être utilisée qu'après évaluation du bénéfice/risque.

Les effets indésirables fréquents sont les infections, nausée et vomissement, alopecie, fatigue, aménorrhée. Les plus graves qui ont été rapportés sont la toxicité myocardique et la myélosuppression. Au niveau cardiaque, le patient peut présenter des troubles du rythme auriculaire et/ou ventriculaire, une myocardite et une insuffisance cardiaque à long terme par altération du tissu myocardique. Les effets indésirables hématologiques regroupent des risques de leucopénie, de neutropénie, de thrombocytopénie, mais aussi à long terme de leucémie myéloïde aiguë pouvant se déclarer plusieurs mois après la fin du traitement. En cas de toxicité non hématologique de grade 2 à 3 selon l'OMS, la dose suivante doit être ajustée à 10 mg/m² ; en cas de toxicité hématologique de grade 4, le traitement doit être arrêté.

La mitoxantrone est génotoxique et considéré comme agent tératogène potentiel pour l'homme. Le traitement est donc contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante et chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace. Les patientes doivent présenter un test de grossesse négatif avant chaque administration et utiliser une contraception efficace pendant et jusqu'à 8 mois après la fin du traitement. Les femmes en âge de procréer présentent un risque accru d'aménorrhée passagère ou persistante. Il est proposé de conserver leurs gamètes avant le traitement. Concernant les hommes traités par Novantrone ®, il est conseillé de ne pas concevoir d'enfant et d'utiliser une contraception pendant le traitement et pendant 5 mois après la dernière dose (74).

c.4 – Surveillance biologique

Avant l'initiation du traitement, il est indispensable d'éliminer la présence d'un foyer infectieux, de faire un bilan cardiaque (ECG et échographie cardiaque systématique), de contrôler les bêta-HCG et débiter une contraception.

La toxicité hématologique et cardiaque demande une surveillance mensuelle de l'hémogramme durant le traitement puis tous les 3 mois pendant 5 ans, ainsi qu'une échographie systématique tous les ans pendant 5 ans, à compléter en cas d'anomalie. De plus, une mesure de la fraction d'éjection systolique doit être faite en début et en fin de traitement.

d – Tysabri® (Natalizumab)

Le natalizumab est un anticorps monoclonal anti- α 4-intégrine (IgG4 κ) humanisé recombinant, produit dans une lignée cellulaire murine par la technique de l'ADN recombinant. Il est le premier anticorps monoclonal autorisé pour traitement de la SEP rémittente (81). Il est disponible sous le nom de Tysabri® à deux dosages et formes différentes :

- Tysabri® 150 mg, solution injectable en seringue préremplie (injection SC)
- Tysabri® 300 mg, solution à diluer pour perfusion

d.1 – Indication

Le natalizumab est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de SEP-RR pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond
- Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésions rehaussées après une injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente (82).

La dose recommandée est de 300 mg, soit en une perfusion IV pour le Tysabri® 300 mg soit en deux injections SC de Tysabri® 150 mg. L'administration du natalizumab s'effectue toutes les 4 semaines, sous surveillance pendant et jusqu'à une heure après l'injection. Le traitement doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, dans des centres bénéficiant d'un accès à l'IRM dans un délai approprié.

La prescription de natalizumab s'accompagne de l'obligation de faire signer par le patient un formulaire d'instauration/poursuite du traitement (Annexe 2 (83)), ainsi que de lui délivrer une brochure d'information (avec une carte patient) expliquant le risque infectieux, en particulier celui de la LEMP, pouvant entraîner un handicap sévère ou le décès. La prolongation du traitement après 2 ans ne devra être envisagée qu'après une réévaluation du rapport bénéfice-risque. Les patients devront être informés des facteurs de risque de LEMP (82).

d.2 – Mécanisme d'action

Le natalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgG4 κ humanisé recombinant. Il inhibe la diapédèse des leucocytes dans le SNC et le tractus intestinal, en bloquant la sous-unité $\alpha 4$ des molécules d'intégrines sur les leucocytes (84). Les intégrines sont des glycoprotéines de surface cellulaire facilitant l'adhésion des cellules à la matrice et assurant le roulement et l'adhésion des leucocytes à l'endothélium (85). En inhibant leur interaction avec VCAM-1 et MadCAM-1 exprimée sur les cellules endothéliales, le Tysabri® bloque la traversée de la BHE par les LT. Cela réduit l'inflammation dans le compartiment tissulaire cérébral (Figure 20) (81).

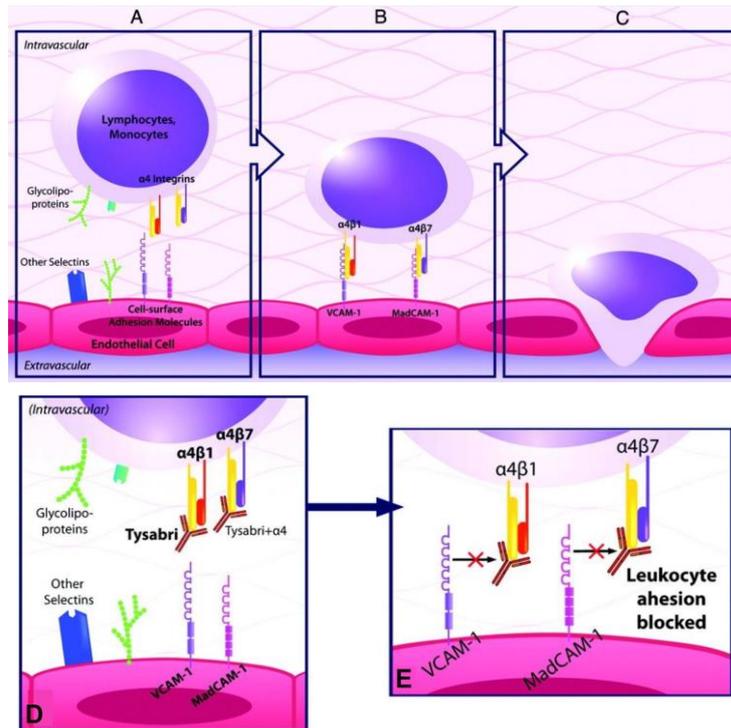


Figure 20 : Mécanisme d'action du natalizumab (81).

A. Roulement cellulaire. B. Adhésion cellulaire grâce à $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$ avec VCAM-1 et MadCAM-1. C. Diapédèse du lymphocyte. D et E. Action du Tysabri® bloquant $\alpha 4\beta 1$ et $\alpha 4\beta 7$, empêchant le passage des LT causant l'inflammation.

d.3 – Effets indésirables et précaution d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents du natalizumab sont : céphalées, vertiges, nausées, vomissements, douleurs articulaires, fatigue, fièvre et manifestations allergiques. Le traitement augmente le risque d'infections, y compris opportunistes, et celui d'encéphalites et de méningites et de nécroses rétiniennes aiguës à herpès simplex et varicelle-zona. Les effets immunosuppresseurs du natalizumab peuvent favoriser le développement de cancers.

L'utilisation du natalizumab est associée à un risque accru de LEMP dont les premiers symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux d'une poussée de SEP. Le risque de LEMP est d'autant plus grand par une durée de traitement supérieure à 2 ans, un traitement immunosuppresseur préalable, la présence d'anticorps anti-JCV (John Cunningham virus) et l'index reflétant le titre de ces anticorps (index JCV). En cas de suspicion de LEMP, le traitement

devra être suspendu tant que le diagnostic n'aura pas été exclu. Chez les patients présentant une sérologie JCV positive n'ayant pas déjà été traitée par immunosuppresseur et avec un index faible, il est recommandé d'étendre de l'intervalle de dose de Tysabri® (6 semaines au lieu de 4) et de réaliser une titration à partir de 2 ans de traitement pour adapter la surveillance IRM (83).

Un IRIS (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire) a été rapporté à l'arrêt du traitement ou lors de son élimination. L'IRIS serait le résultat de la restauration de la fonction immunitaire chez des patients ayant développé une LEMP et peut conduire à des complications neurologiques graves voire au décès.

La natalizumab est contre-indiqué en cas d'infections opportunistes, de pathologies néoplasiques évolutives, et en association avec d'autres immunomodulateurs ou immunosuppresseurs. Son administration doit être discutée au cas par cas chez les patients ayant reçu précédemment un traitement immunosuppresseur.

Le traitement ne doit pas être administré pendant la grossesse (toxicité sur la reproduction chez l'animal) ou l'allaitement. Une thrombocytopénie sera recherchée chez les nouveau-nés de femmes exposées au natalizumab durant le 3e trimestre de la grossesse (82).

d.4 – Surveillance biologique

Un examen IRM récent (datant de moins de 3 mois) doit être disponible comme référence avant l'instauration du traitement par ce médicament. Cet examen sera répété au moins une fois par an. Des examens IRM plus fréquents (tous les 3 ou 6 mois) selon un protocole simplifié en fonction des recommandations locales devront être envisagés pour les patients à haut risque de LEMP.

Avant l'instauration du traitement, l'absence d'immunodépression, de tuberculose latente ou d'infection évolutive doit être assurée (82).

e – Anti-CD20 : Ocrevus® (Ocrelizumab) et Kesimpta® (Ofatumumab)

Ocrelizumab et ofatumumab sont des anticorps monoclonaux humanisés recombinant anti-CD20, classés comme immunosuppresseurs. Ils ciblent les LB exprimant le CD20 et induisent une déplétion de ces derniers. L'ocrelizumab est produit dans les cellules d'ovaire de hamster chinois (86) et l'ofatumumab est produit à partir d'une lignée de cellules murines (NS0) (87) grâce à la technique de l'ADN recombinant. Ils sont commercialisés respectivement sous l'appellation :

- Ocrevus® 300 mg, solution à diluer pour perfusion (IV)
- Kesimpta® 20 mg, solution injectable en stylo pré-remplie (SC)

e.1 – Indication

Ces deux anti-CD20 sont indiqués dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente. L'Ocrevus® est indiqué aussi dans le traitement des patients adultes atteints de SEP primaire progressive (SEP-PP) à un stade précoce.

Pour l'ocrelizumab, la dose initiale de 600 mg est administrée en deux perfusions IV de 300 mg, espacées de 2 semaines afin de diminuer la fréquence et la sévérité des réactions associées à la perfusion (RAP). Les doses suivantes seront administrées en perfusion IV unique de 600 mg tous les six mois. Afin de réduire les RAP, deux prémédications doivent être administrées avant chaque perfusion : 100 mg de méthylprednisolone en IV 30 minutes avant et un antihistaminique 30 à 60 minutes avant. De plus, la prise d'un antipyrétique peut être envisagée 30 à 60 minutes avant chaque perfusion (86).

Pour l'ofatumumab, la dose recommandée est de 20 mg par injection SC. Les trois premières semaines (0, 1 et 2), une dose initiale sera injectée puis à partir de la semaine 4 les injections seront mensuelles. Pour ce médicament, aucune prémédication n'est recommandée (87).

Les deux spécialités pharmaceutiques se conservent entre 2° et 8°C.

e.2 – Mécanisme d'action

Pour rappel, le CD20 est exprimé par les cellules pré-B dans la MO et par les LB naïfs et mémoires dans les tissus lymphoïdes ou les centres germinaux, mais n'est pas présent chez les CSH (cellules souches hématopoïétiques) et la plupart des plasmoblastes et plasmocytes produisant les AC. On retrouve aussi le CD20 chez certain LT qui ont un phénotype pro-inflammatoire : principalement les LT CD8+ avec une signature de LT mémoires (88).

Les anti-CD20 vont agir via trois mécanismes de déplétion des lymphocytes. Ils induisent la mort cellulaire directe, provoquent une cytotoxicité dépendante du complément et une cytotoxicité cellulaire dépendant des AC (ADCC). (L'ADCC implique la reconnaissance des anticorps par les récepteurs Fc-gamma exprimés sur les effecteurs immunitaires tels que les cellules tueuses naturelles et les macrophages, ce qui conduit à une cytotoxicité directe ou à une phagocytose).

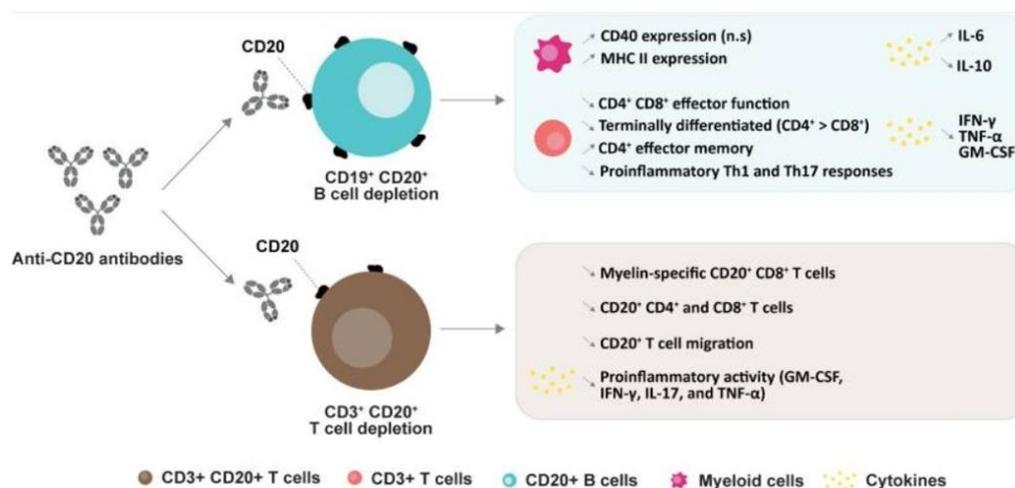


Figure 21 : Modifications provoquées par la déplétion des lymphocytes CD20 (89).

n.s : non significative.

La déplétion des LB CD20 entraîne une augmentation de l'expression du CD40 et de l'expression du CMH II dans les cellules myéloïdes ainsi que du nombre de cellules CD4+ mémoire. Elle provoque aussi une diminution de la fonction effectrice des LT CD4+ et CD8+, des réponses pro-inflammatoires Th1 et Th17 et du nombre de LT différenciés en phase terminale (90). La sécrétion de cytokines est modifiée lors de la déplétion (Figure 21).

L'épuisement des LT CD20 induit une diminution des cellules spécifiques à la myéline CD20+ et CD8+ et des cellules CD20+ CD4+ et CD8+. L'anti-CD20 augmente le contrôle des LT et diminue l'auto-réactivité des LT. De plus, l'épuisement des LT CD20+ réduit la capacité de migration des CD20+ (91). Enfin, on retrouve une diminution des cytokines pro-inflammatoires (89).

e.3 – Effets indésirables et précaution d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections des voies respiratoires supérieures, les réactions systémiques et locales liées à l'injection et les infections des voies urinaires. Parmi les infections potentiellement sévères, les patients sont à risque de LEMP dû au virus JC et de réactivation du virus de l'hépatite B (HBV) provoquant un herpès buccal, une insuffisance hépatique et parfois le décès. Cela nécessite une surveillance et l'information des patients à propos des symptômes et de la prise en charge.

L'effet immunosuppresseur des anti-CD20, provoque un déficit en immunoglobuline M sanguine chez certains patients, mais aussi des leucopénies et neutropénies parfois tardives même après la dernière administration.

Les patients traités par anti-CD20 ont un risque de développer des tumeurs malignes, notamment ceux ayant des facteurs de risque de cancer ou ayant déjà eu un cancer, chez qui le rapport bénéfice-risque doit être évalué avant toute initiation de traitement.

Concernant les femmes en âge de procréer, elles doivent utiliser une contraception pendant toute la durée du traitement et après la dernière administration pendant 6 mois pour l'ofatumumab et pendant 12 mois pour l'ocrelizumab (86,87).

e.4 – Surveillance biologique

Au vu des nombreux risques impacté par l'état immunitaire du patient, une évaluation de son état devra être effectuée avant et pendant le traitement et même après la dernière administration afin d'éviter le développement de pathologie et ce même alors qu'un nouveau traitement a été initié (86,87).

f – Nouveau médicament anti-CD20 : Briumvi® (ublituximab)

L'ublituximab est un anticorps IgG1 chimérique glyco-ingénié qui cible un épitope spécifique de l'AG CD20 des LB, différent de ceux ciblés par l'ocrelizumab, l'ofatumumab et le rituximab. Il favorise la cytolysse cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) par les NK. En plus de conserver les plasmocytes CD20 négatifs, cette déplétion ciblée des LB CD20+ est associée à une diminution de la fréquence des nouvelles lésions cérébrales et celles en

progression (92). Les études sur Briumvi ® ont montré une réduction de 49 à 59 % du taux de rechute annuel et une réduction d'environ 90 % du nombre de lésions inflammatoires aiguës (93).

Le Briumvi ® 150 mg solution à diluer pour perfusion, a obtenue l'autorisation centralisée de mise sur le marché européen depuis juin 2023 (93) pour le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (94). La commercialisation du médicament en Allemagne a été annoncée au début de l'année 2024 par le groupe Neuraxpharm (95) une première étape pour rendre disponible ce médicament aux patients atteints de SEP en Europe.

g – Mavenclad ® (Cladribine)

La cladribine est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine, classé comme immunosuppresseur, elle est utilisée comme traitement de la leucémie à tricholeucocytes et depuis 2017 utilisée dans le traitement de la SEP sous le nom de spécialité :

- Mavenclad ® 10 mg, comprimé

g.1 – Indication

Indiqué chez les adultes dans le traitement des formes très actives de la SEP récurrente définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie (96). En raison de connaissance encore limitée sur la sécurité d'utilisation du produit, le HAS préconise de réserver son utilisation aux patients en échec ou inéligibles à ces alternatives thérapeutiques (natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, ocrelizumab et ofatumumab) (39).

Prescrite par un neurologue et nécessitant une surveillance particulière, sa prise en charge par la sécurité sociale est subordonnée à une proposition documentée issue d'une concertation thérapeutique avec un centre de ressources et de compétences dans la SEP.

POIDS CORPOREL EN KG	SEMAINE 1 (1 ^{ER} MOIS DE TRAITEMENT)						SEMAINE 5 (2 ^{EME} MOIS DE TRAITEMENT)					
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Nombre total de comprimés	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Nombre total de comprimés
<input type="checkbox"/> De 40 à < 50	●	●	●	●	-	4	●	●	●	●	-	4
<input type="checkbox"/> De 50 à < 60	●	●	●	●	●	5	●	●	●	●	●	5
<input type="checkbox"/> De 60 à < 70	●●	●	●	●	●	6	●●	●	●	●	●	6
<input type="checkbox"/> De 70 à < 80	●●	●●	●	●	●	7	●●	●●	●	●	●	7
<input type="checkbox"/> De 80 à < 90	●●	●●	●●	●	●	8	●●	●●	●●	●	●	7
<input type="checkbox"/> De 90 à < 100	●●	●●	●●	●●	●	9	●●	●●	●●	●	●	8
<input type="checkbox"/> De 100 à < 110	●●	●●	●●	●●	●●	10	●●	●●	●●	●●	●	9
<input type="checkbox"/> ≥ 110	●●	●●	●●	●●	●●	10	●●	●●	●●	●●	●●	10

● 1 comprimé de MAVENCLAD® (10mg) ●● 2 comprimés de MAVENCLAD® (2 x 10mg)

Tableau 3 : Schéma d'administration de Mavenclad ® poids-dépendant. Issue du document Checklist diffusé par l'ANSM (97).

Administré par VO au cours de 2 cycles de traitement à 1 an d'intervalle. Chaque cycle comprend 2 semaines de traitement (4 ou 5 jours) : semaine 1 au début du premier mois et semaine 5 au début du deuxième mois de la même année. La dose cumulée recommandée est

de 3,5 mg/Kg de poids corporel sur 2 ans (96). Le patient recevra entre 10 et 20 mg en une prise quotidienne unique selon son poids corporel comme expliqué dans le tableau 3.

Après la fin des 2 cycles de traitement, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne sera nécessaire au cours des années 3 et 4. Le Mavenclad® pouvant interagir avec les autres médicaments, il est recommandé d'espacer la prise d'autres médicaments par voie orale d'au moins 3 heures pendant les quelques jours de traitement (96).

g.2 – Mécanisme d'action

La cladribine est un analogue synthétique de la désoxyadénosine. Promédicament, elle nécessite une phosphorylation intracellulaire par la désoxycytidine kinase (DCK) pour devenir un analogue actif de nucléoside purique. Une fois activée, elle interfère avec la synthèse et la réparation de l'ADN et conduit finalement à la mort cellulaire (98).

Le principal mécanisme d'action pour la cladribine est l'induction d'un effet cytotoxique sur les lymphocytes relativement sélectif, conduisant à une déplétion à long terme des LT et LB périphériques (99). Le mode d'action peut induire des mécanismes immunomodulateurs affectant d'autres cellules du système immunitaire.

La cladribine peut induire des voies immunomodulatrices indépendantes de l'activation de la DCK, agissant comme un agoniste des récepteurs de l'adénosine (récepteur A1 et A2 présent en majorité dans le SNC) (100). Le rôle global des récepteurs de l'adénosine dans le SNC est complexe. Ils sont importants dans les conditions physiologiques et physiopathologiques. Les récepteurs de l'adénosine jouent un rôle clé dans la modulation des processus inflammatoires, induisant des réponses anti-inflammatoires et inhibant les lésions tissulaires causées par l'inflammation. Ainsi, la stimulation des récepteurs de l'adénosine par la cladribine auraient un rôle thérapeutique important dans le traitement de la SEP (101).

g.3 – Effets indésirables et précaution d'emploi

Les effets indésirables fréquents sont les infections : herpès buccal et zona touchant un dermatome ; hématologique : lymphopénie et neutropénie ; et dermatologiques : éruption et alopecie. Des risques plus rares font l'objet d'un suivi à long terme : lymphopénie sévère, affection maligne et infections sévères y compris opportunistes. Il convient d'exclure la présence d'une infection par le VIH, d'une tuberculose active ou latente et d'une hépatite avant l'instauration du traitement. Il est recommandé de vacciner les patients qui n'ont jamais été exposés au virus varicelle-zona et en l'absence d'anticorps.

Des atteintes hépatiques ont été rapportées, les antécédents hépatiques et des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant le début du traitement la première année et la deuxième année et pendant le traitement.

Des cas de LEMP ont été rapportés avec la cladribine administrée par voie parentérale pour le traitement d'une leucémie à tricholeucocytes et dont le schéma thérapeutique est totalement différent. Aucun cas de LEMP n'a été signalé avec les comprimés de cladribine à ce jour, mais il convient tout de même de surveiller ce risque en réalisant une IRM avant l'instauration du traitement.

La cladribine interfère avec la synthèse d'ADN, par conséquent, elle est contre-indiquée pendant la grossesse et étant excrétée dans le lait maternel, elle est aussi contre-indiquée lors de l'allaitement. Le risque grave pour le fœtus doit être communiqué aux patients. Pour les femmes en âge de procréer, une contraception efficace est recommandée pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière prise. Pour les hommes, des précautions sont recommandées afin d'éviter une grossesse chez leur partenaire pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la dernière prise.

L'éventualité d'un effet additif sur le système immunitaire pour les patients ayant été précédemment traités par des médicaments immunomodulateurs ou immunosuppresseurs, doit être prise en compte avant d'instaurer le traitement. Il en va de même dans le cas inverse ou la cladribine serait utilisée en premier (96).

g.4 – Surveillance biologique

Au vu du risque infectieux, un dosage du nombre de lymphocytes doit être fait avant le début du traitement de la première et de la deuxième année, puis à 2 et 6 mois après le début. Si le nombre est inférieur à 500 cellules/mm³, il convient de faire un suivi jusqu'à augmentation de ce nombre. Le cycle 2 pourra alors être retardé de maximum 6 mois pour laisser le nombre de lymphocytes augmenter.

Les infections latentes (tuberculose et hépatite B et C) peuvent s'activer. Un dépistage des infections latentes doit être effectué avant l'instauration du traitement lors de l'année 1 et 2 (96).

Le risque hépatique engendre un dosage sérique des transaminases, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine totale avant le début du traitement en année 1 et 2. Pendant le traitement, une surveillance des enzymes hépatiques et de la bilirubine totale si les symptômes cliniques le justifient. L'ANSM a fait un rappel aux professionnels de santé en avril 2022, afin de sensibiliser les patients aux signes d'atteintes hépatiques comme l'ictère (102).

h – Lemtrada® (Alemtuzumab)

Alemtuzumab est un anticorps monoclonal produit par la technologie de l'ADN recombinant à partir d'une suspension de cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) en culture dans un milieu nutritif (103). Présenté sous le nom de la spécialité pharmaceutique :

- Lemtrada® 12 mg, solution à diluer pour perfusion

En France, le Lemtrada® n'est plus commercialisé depuis le 16 février 2020 suite aux signalements de réactions immunitaires et cardiovasculaires pouvant aller jusqu'au décès (104). Néanmoins, des cycles additionnels peuvent être fournis si nécessaire, pour les patients ayant déjà reçu du Lemtrada® conformément à son AMM (105).

h.1 – Indication

Depuis 2020, l'utilisation de Lemtrada® est restreint aux patients adultes atteints de SEP rémittente et hautement active malgré un traitement adéquat avec au moins un traitement immunomodulateur ou si la maladie s'aggrave rapidement avec au moins deux poussées invalidantes par an et une imagerie cérébrale montrant de nouvelles lésions (104).

Le traitement par Lemtrada® doit uniquement être instauré et surveillé par un neurologue expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de SEP, dans un hôpital disposant d'un accès direct aux soins intensifs. Des spécialistes ainsi que des équipements nécessaires au diagnostic et à la prise en charge rapide des effets indésirables, notamment ischémie myocardique et infarctus du myocarde, réactions indésirables cérébro-vasculaires, troubles auto-immuns et infections, doivent être disponibles.

La dose d'alemtuzumab recommandée est de 12 mg/jour. Elle est administrée en perfusion intraveineuse au cours de 2 cycles initiaux de traitement et jusqu'à 2 cycles additionnels de traitement si nécessaire (103). Afin de simplifier la compréhension des patients, l'ANSM a développé des guides pour les patients (Figure 22).



Figure 22 : Durée des effets du traitement et durée du suivi requis. Issus du guide patient de l'ANSM (105).

h.2 – Mécanisme d'action

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé contre le CD52. CD52 est une molécule de surface dont la fonction est inconnue mais principalement exprimée sur les LT et LB (106). CD52 est impliqué dans l'activation et dans la migration des LT. L'utilisation d'alemtuzumab entraîne une déplétion rapide mais durable, des LT et LB porteurs de CD52, avec des effets de reprogrammation sur la composition des cellules immunitaires provoquant la restauration des réseaux de tolérance (107).

h.3 – Effets indésirables et précaution d'emploi

Les effets indésirables comprennent les réactions associées à la perfusion, les infections graves et les événements auto-immuns indésirables, notamment les troubles thyroïdiens et, moins fréquemment, la thrombocytopénie immunitaire (PTI) et les néphropathies. Les infections possibles sont l'herpès buccal, le zona, la rhinopharyngite, les infections des voies urinaires, les infections des voies respiratoires supérieures, la sinusite, la grippe, la bronchite et les infections fongiques superficielles localisées. Des tumeurs malignes telles que le cancer de

la thyroïde, le mélanome et le mélanome *in situ* ainsi que des troubles lymphoprolifératifs ont été signalés. De plus, chez tous les patients, une augmentation de la pression artérielle ou une tension artérielle labile a été constatée.

Suite à un signalement d'effets indésirables immunitaire et cardiovasculaire graves, les contre-indications du médicament ont été étendues : Patients avec une hypertension artérielle (HTA) non contrôlée, ayant des antécédents de dissection artérielle cervico-céphalique, d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'angine de poitrine ou infarctus du myocarde (IDM), présentant une coagulopathie connue sous traitement antiplaquettaire ou anticoagulant. Mais aussi les patients infectés par VIH, ayant une infection sévère active ou une autre maladie auto-immune.

Le Lemtrada® ne doit pas être administré pendant la grossesse et l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement. Une femme en âge de procréer doit utiliser une contraception pendant le cycle et pendant les 4 mois suivant chaque cycle de traitement.

Afin de réduire certains effets indésirables, une prémédication peut être envisagée. L'administration de corticoïdes avant la perfusion pendant chacun des 3 premiers jours de chaque cycle de traitement. L'administration d'un antihistaminique ou/et d'un antipyrétique sera envisagée. Une prophylaxie par voie orale contre l'infection du virus de l'herpès (HSV) doit être administrée à tous les patients dès le premier jour de chaque cycle de traitement et se poursuivre pendant au moins un mois après la fin du traitement par Lemtrada® (103).

h.4 – Surveillance biologique

Avant le début du traitement, les patients doivent être informés des risques et des bénéfices, ainsi que de la nécessité d'effectuer un suivi à partir du cycle d'initiation jusqu'à au moins 48 mois suivant la dernière perfusion du dernier cycle de traitement de Lemtrada®.

Avant la perfusion, un ECG et la mesure des signes vitaux, dont la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle (PA) ainsi qu'une NFS avec numération plaquettaire, enzyme hépatique, créatinine sérique, test de la fonction thyroïdienne et analyse d'urine avec microscopie ; doivent être fait.

Pendant la perfusion, une surveillance continue de la FC, de la PA et de l'état clinique général des patients sera effectuée. En cas d'événement indésirables sévères, interrompre la perfusion.

Après la perfusion, une observation pendant 2 heures et une surveillance étroite des patients présentant des symptômes cliniques suggérant le développement d'un événement indésirables grave (ischémie, myocardique, AVC hémorragique dissection des artères cervico-céphalique et hémorragie pulmonaire) est indispensable. Une numération plaquettaire après la perfusion les jours 3 et 5 du premier cycle et du jour 3 des autres cycles permettra de suivre une thrombopénie éventuelle et de la prendre en charge (103).

3 – Utilisation hors AMM

Dans certaines situations, l'utilisation d'une molécule en dehors des indications autorisées dans leur RCP peut être faite, notamment pour le traitement de la sclérose en plaques, c'est une utilisation « hors AMM ».

a – Le Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent alkylant cytotoxique et immunosuppresseur utilisé pour diverses maladies auto-immunes. Il a un effet antimitotique en inhibant la synthèse de l'ADN et en produisant l'apoptose de cellules auto-immunes. Utilisé dans le traitement de la SEP depuis les années soixante et encore aujourd'hui, son utilisation est pourtant controversée au vu des effets indésirables très fréquents, et même après l'arrêt du traitement (108). Pourtant à ce jour le cyclophosphamide reste une option thérapeutique en particulier dans les régions ayant un accès limité aux thérapies à haute efficacité (109).

Le cyclophosphamide agit en réduisant le taux des LB et LT et préférentiellement des LT CD4+. Il favorise aussi le développement d'une réponse immune Th2 anti-inflammatoire tandis que la Th1 diminue. Les taux de sécrétion d'IL-12 (pro-inflammatoire) et IFN γ sont également diminués avec le cyclophosphamide (110).

b – Le Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre les LB CD20+ entraînant une apoptose à médiation cellulaire. Indiqué dans le traitement des lymphomes à cellules B et dans la polyarthrite rhumatoïde. Il a été démontré que le rituximab réduit l'activité inflammatoire, l'incidence des rechutes et de nouvelles lésions cérébrales à l'IRM chez les patients présentant des rechutes (111). Le rituximab induit la mort cellulaire par apoptose, ADCC, phagocytose à médiation cellulaire dépendante des AC et mécanismes CDC.

Malgré ses résultats encourageants, son utilisation dans le traitement de la SEP est hors AMM. Son coût inférieur pourrait motiver son utilisation vis-à-vis de l'ocrelizumab plus onéreux. Une étude de cohorte multicentrique n'a pas montré de non-infériorité du traitement par rituximab par rapport à l'ocrelizumab dans la pratique clinique de routine, elle suggère que l'efficacité du rituximab sur les rechutes de SEP était inférieure à celle de l'ocrelizumab (112).

Pour résumer, les traitements de fond pharmaceutiques recommandés se séparent en deux groupes de molécules (Tableau 4) :

- Les immunomodulateurs utilisés en première intention afin de diminuer la fréquence des poussées et de réduire le nombre de nouvelles lésions. Ils atténuent l'activation des lymphocytes et leur passage au travers de la BHE vers le SNC : interféron-bêta, acétate de glatiramère, tériflunomide, diméthylfumarate et diroximol fumarate.
- Les immunosuppresseurs utilisés en deuxième intention pour prévenir l'apparition des poussées : fingolimod, ponésomid, mitoxantrone, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, cladribine et alentuzumab.

Princeps	Molécules	Mode d'action
Immunomodulateurs		
Avonex ®, Rebif ®, Betaferon ®, Extavia ®, Plegridy ®	Interféron-bêta	↓ migration des cellules immunitaires ↑ production IL-10 ↓ activation et ↑ apoptose LB
Copaxone ®	Acétate de glatiramère	↓ IFN type I (IFN- α et IFN- β) ↑ Th2 Différenciation des Tregs
Aubagio ®	Tériflunomide	↓ prolifération LT et LB activés
Tecfidera ®	Diméthylfumarate	↓ capacité migratoire des cellules immunitaires
Vumerity ®	Diroximolfumarate	↓ activation des cellules immunitaires ↓ stress oxydant
Immunosuppresseurs		
Gilenya ®	Fingolimod	Séquestration sélective des LT naïfs, LT CD4, LT CD8 mémoires et Th17 dans les tissus lymphoïdes
Ponvory ®	Ponésomid	
Novantrone ®	Mitoxantrone	↓ LB ↓ fonction des LT helpers ↑ activité des Tregs
Tysabri ®	Natalizumab	↓ migration des LT à travers la BHE
Ocrevus ®	Ocrelizumab	Déplétion des lymphocytes CD20+
Kesimpta ®	Ofatumumab	
Mavenclad ®	Cladribine	Déplétion à long terme des LT et LB périphériques
Lemtrada ®	Alentuzumab	Déplétion durable des LT et LB CD52+

Tableau 4 : Traitements pharmacologiques de fond de la Sclérose en plaques.

C – Traitements symptomatiques

La sclérose en plaques est responsable de nombreux symptômes altérant la qualité de vie des patients. Les symptômes sont variables : douleur, spasticité, fuite urinaires, tremblement, syndrome dépressif... Il est essentiel pour une meilleure prise en charge globale que les patients expriment leur gêne, car des traitements existent pour les soulager et améliorer leur quotidien. Les thérapies symptomatiques font référence aux thérapies médicamenteuses et physiques qui ciblent les symptômes provoqués par les lésions du SNC. Ces traitements ne sont pas spécifiques à la SEP et leur utilisation varie selon le type de lésion et les ressentis des patients. Le mot-clé de la prise en charge est la pluridisciplinarité.

En effet, pour soulager un symptôme, un seul médicament ou un seul traitement n'est pas forcément efficace encore plus quand le patient souffre de plusieurs symptômes. L'association de plusieurs techniques permet ainsi de réduire, et même de soulager les symptômes. Pour cela, un grand nombre de professionnels de santé sont utiles : médecins, infirmiers, kinésithérapeutes, psychomotriciens, psychologues et psychiatriques, ergothérapeutes, orthophonistes, ophtalmologues...

Par exemple, en cas de fatigue chronique, deux molécules (l'amantadine [Mantadix ®] et le modafinil [Modiodal ®]) ont été étudiées, mais leur utilisation est encore hors AMM. Il est aussi conseillé de pratiquer une activité sportive adaptée, mais aussi certaines thérapies cognitivo-comportementales, la cryo-stimulation ou encore la stimulation cérébrale non-invasive (NIBS) sont des thérapies alternatives qui ont montré leurs preuves pour réduire la fatigue chronique due à la SEP (113).

Pour les douleurs, les traitements varient selon le type de douleur. Selon les mécanismes, le traitement de la douleur persistante devrait être basé sur les gabapentinoïdes et les antidépresseurs (antidépresseur tricyclique, et inhibiteur sélectif de la sérotonine) alors que celui de la douleur paroxystique et les spasmes toniques douloureux devrait être basé sur les inhibiteurs des canaux sodiques (carbamazépine) (114). Des méthodes non-pharmacologiques sont utilisées pour réduire et soulager les douleurs. Il existe la stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS), la psychothérapie, la stimulation cérébrale non-invasive (NIBS) comprenant la stimulation transcrânienne directe (tDCS) et la stimulation transcrânienne par le bruit aléatoire (tRNS), mais aussi l'hydrothérapie et la réflexologie.

Toutes les options thérapeutiques ont montré des effets limités ou insuffisants en monothérapie. Il est, à ce jour, recommandé d'utiliser en association les thérapeutiques pharmacologiques et non pharmacologiques pour aider au mieux le patient (115).

Partie 3 : Perspective de recherche :

Les facteurs de risques

I – Génétiques et sexuels

La SEP n'est ni héréditaire ni contagieuse. Les causes de la maladie sont multifactorielles. Des facteurs génétiques semblent favoriser son développement. De nombreux cas de jumeaux ont été étudiés. Le nombre de frères et sœurs jumeaux atteints tous les deux de la SEP est plus important que chez les non-jumeaux, et ce d'autant plus que les jumeaux sont monozygotes (116). Le risque accru de SEP peut être dû à des mécanismes épigénétiques, mais aussi à des expositions environnementales courantes dès la vie in-utéro. A l'heure actuelle, il n'existe pas de cause clairement identifiée.

A – Antigènes des leucocytes humains

Le principal risque génétique semble lié aux antigènes des leucocytes humains (HLA). Partie importante du système immunitaire, ils sont exprimés à l'aide de gènes situés sur le chromosome 6, ils codent pour des molécules exprimées à la surface des cellules appelées CMH chez l'homme. Les peptides présentés par les CMH sont reconnus par les TCR. Ces CMH ont plusieurs allèles assurant une diversité génétique dans la population. Pour autant, les patients présentant des allèles HLA-DRB1*15:01 sont plus susceptibles d'être atteints de SEP. De plus, si les allèles sont homozygotes, les patients ont plus de chance d'être atteint de SEP que ceux ayant des allèles hétérozygotes (homozygote odds ratio > 6 et hétérozygote odds ratio > 3) (117,118). De plus, lors d'études d'association pangénomiques, les améliorations des techniques ont permis d'identifier des polymorphismes mononucléotidiques (différence d'un nucléotide par rapport au gène non muté) sur les gènes codant pour IL7R et IL2RA. Cette découverte est une avancée importante pour la compréhension des causes de la maladie. Ainsi, ces analyses ont permis d'identifier 110 variants (hors CMH) associées à une susceptibilité de développer une SEP. Ces variants impliquent fréquemment des gènes associés à des processus immunologiques et sont également souvent retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes (119).

L'haplotype HLA-DR15 est le facteur de risque génétique le plus important de la SEP. En effet, la présence de ce facteur seul augmente le risque de SEP d'un facteur 3. Associé aux facteurs environnementaux tel qu'un faible taux de vitamine D, l'obésité ou encore le tabagisme, le risque augmente d'un facteur 15 (120,121). La manière exacte dont il contribue au développement de la pathologie est encore inconnu, mais plusieurs mécanismes ont été discutés : l'expression aberrante de la molécule HLA-II dans un tissu affecté, une forte expression de la protéine CMH II sur les CPA, une sélection négative incomplète des LT spécifiques de certains auto-antigènes et la présentation préférentielle aux LT CD4 auto-réactifs de peptides du soi (SP) distincts et de peptides étrangers par des molécules DR associées à la maladie (120).

De multiples études ont démontré que les peptides du soi dérivés de HLA peuvent stimuler les LT et activer les LT auto-réactifs (122,123). Les molécules HLA-DR15 pourraient agir à plusieurs étapes de la SEP. En effet, elles sont retrouvées lors de la sélection thymique des LT auto-réactifs, dans le maintien ou l'expansion clonale en périphérie, dans l'activation par des peptides issus d'agents pathogènes associés à la SEP et dans la présentation d'auto-antigènes localisés dans le cerveau. De plus, les LB mémoires et les peptides du soi (SP) présentés par les molécules HLA-DR15 peuvent être impliqués dans l'auto-prolifération accrue et le recrutement cérébral des LT CD4 auto-réactifs qui sont impliqués dans la SEP (124).

D'autre part, il a été caractérisé l'implication de deux allomorphes HLA-DR15 : DR2a et DR2b. En effet, des SP présentés par HLA-DR2a et DR2b sont retrouvés en abondance sur les LB et les CPA thymiques. D'autre part, des LT CD4 auto-réactifs ont été identifiés comme interagissant de manière croisée avec peptides du soi (125), des peptides étrangers (EBV et *Akkermansia muciniphila*) (121,126) et des auto-antigènes présentés par DR2a et DR2b (120).

B – Ratio homme-femme

Chez les mammifères, les mâles et les femelles présentent des différences marquées dans le système immunitaire. Les mâles sont globalement plus sensibles aux maladies infectieuses tandis que les femelles sont plus susceptibles à l'auto-immunité systémique. Cette différence entre les sexes est observée dans de nombreuses espèces, dont les humains (127).

Depuis plusieurs années, le nombre d'hommes et de femmes atteints de SEP est inégal. En effet, on dénombre environ 3 femmes pour 1 homme (128). Les femmes sont plus sensibles à la maladie. Pourtant certaines données cliniques indiquent que les hommes ont un risque plus élevé d'invalidité grave (129). Les différences seraient dues soit aux hormones sexuelles, soit aux chromosomes sexuels ou bien aux deux (130).

1 – Rôle potentiel des gènes sexuels

Le chromosome Y humain contient 48 gènes, parmi ces gènes, il y a ceux codant pour des protéines impliquées dans la reproduction masculine. Le chromosome X humain code environ 2000 gènes, soit 10 % du génome humain, dans ces gènes, beaucoup sont impliqués dans la régulation de la fonction immunitaire (131). En théorie, en ayant deux chromosomes X (Chr.X), la femme aurait eu une expression génétique plus élevée par rapport l'homme, sauf que dans la réalité grâce à l'inactivation du deuxième Chr.X, ça n'est pas le cas. Ainsi, l'expression génétique est généralement équivalente entre les femmes et les hommes.

L'inactivation du chromosome X (XCI) se fait selon un mécanisme épigénétique conduisant au silence d'un Chr.X chez la femme (132). L'XCI pourrait participer au biais sexuel. En effet, une étude a été menée chez des souris femelles ayant subi une altération du mécanisme aboutissant à l'inactivation (modification de l'ARN non-codant *Xist*). Cette altération a entraîné la réactivation de gènes situés sur le Chr.X inactif. Dans ces gènes, il y a ceux impliqués dans la voie de signalisation du récepteur de type Toll 7 (TLR7) des monocytes et macrophages, des

cellules dendritiques et des LB. A la suite de l'altération, les souris femelles ont par la suite développé spontanément des signes inflammatoires typiques du lupus (présence d'auto-AC anti-acides nucléiques, fréquences accrues de LB, expansion des monocytes/macrophages et des cellules dendritiques). La signalisation TLR7 est dérégulée dans les macrophages, cela conduit à une hyperactivité de la voie de signalisation entraînant une expression soutenue des gènes cibles. Les résultats de l'étude démontrent un lien direct entre le maintien du XCI et le fonctionnement du système immunitaire. Ils mettent en évidence l'altération dans l'inactivation du chromosome X comme une cause d'auto-immunité dans les pathologies auto-immune à prédominance féminine (133).

2 – Rôle potentiel des hormones sexuelles

Les œstrogènes (œstrone, estradiol, œstriol), la progestérone et les androgènes (testostérone, dihydrotestostérone (DHT)) sont les principales hormones sexuelles gonadiques. Les récepteurs des hormones sexuelles : aux œstrogènes (ER alpha et bêta), à la progestérone (PR) et aux androgènes (AR) sont exprimés par une variété de cellules immunitaires (LT, LB, cellules dendritiques, monocytes/macrophages, NK...) et de cellules à l'interface des sites de la barrière cutanéomuqueuse.

Les œstrogènes peuvent présenter des effets anti-inflammatoires à concentrations élevées ou pro-inflammatoires à faibles concentrations (134). Ainsi, à forte concentration, l'inhibition de NF-kB entraîne des effets inhibiteurs sur les LT (Th1 et Th17), les macrophages, les cellules dendritiques, les neutrophiles et la microglie. Ils peuvent également augmenter la fonction des Treg. L'activation de ER alpha favorise l'apoptose des LT effecteurs et augmenter l'expression de Foxp3, le facteur de transcription des Treg (135). En ciblant les Th17 pathogénique, les ER alpha et bêta sont importants pour la suppression de l'auto-immunité du SNC (SEP). Il a été montré que l'activation d'ER bêta est également nécessaire aux Tregs pour réguler les réponses pro-inflammatoires des macrophages dans des cas d'inflammation pulmonaire (136). De plus, les LB expriment les ER alpha et bêta, ainsi les niveaux d'anticorps sont en partie régulés par les hormones sexuelles féminines (137).

Des études sur l'animal ont confirmé les effets modulateurs des œstrogènes :

- Un traitement par œstriol a permis une diminution des cytokines pro-inflammatoires chez les souris mâles et femelles du modèle murin EAE. Suite à ce traitement, le taux de Th1 pro-inflammatoires a diminué (138). De plus, pendant la grossesse où l'œstriol est fortement présent, il est retrouvé un renforcement de la réponse Th2 (anti-inflammatoire) par rapport à la réponse médié par les Th1 (pro-inflammatoire) (139). L'œstriol aurait un effet protecteur dans la SEP en inhibant les Th1 et la réponse qui leur est associée.
- Dans une autre étude, un traitement par de l'estradiol a diminué la production d'IL-17 (pro-inflammatoire). Ceci a atténué la maladie chez des souris EAE, suggérant que la production d'IL-17 est régulée par les hormones sexuelles féminines. En effet, la signalisation des œstrogènes dans les LT CD4+ conduit à une diminution de la différenciation en Th17 (140).

Les androgènes ont des effets anti-inflammatoires sur la réponse immunitaire. Ils diminuent la sécrétion des cytokines TNF- α , IL-1 β et IL-6 dans les monocytes et macrophages et la production d'IL-33 dans les mastocytes (141). Les androgènes peuvent aussi réduire la prolifération des LT et des LB et diminuer la production d'Ig. De plus, ils ont un effet inhibiteur sur la lymphopoïèse des cellules B affectant spécifiquement les cellules B exprimant l'AR. En revanche, ils n'impactent pas les LB matures car ils sont dépourvus de ce récepteur (142). Par ailleurs, un traitement par dihydrotestostérone (DHT) chez des souris femelles a augmenté la production d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) par les lymphocytes T CD4+ par rapport aux femelles non traités (143). Dans le modèle murin EAE, la testostérone module les réponses immunitaires, en induisant l'expression de Foxp3 sur les LT via une interaction directe avec AR. La testostérone provoquerait un changement épigénétique favorisant la différenciation ou le maintien des Tregs (144).

85 % des études sur le modèle animal de la SEP ont été faite chez des souris femelles montrant un biais féminin dans les études (145). La majorité des études sur le modèle animal sont menées sur un seul sexe, supposant que les résultats seraient valables pour les deux sexes. Or selon le sexe, la SEP présente des différences frappantes en termes de sensibilité et de progression de la maladie. Le sexe est un facteur important à prendre en compte pour la stratification des patients, car l'efficacité, la dose optimale et les effets indésirables des médicaments peuvent différer entre les hommes et les femmes.

Les facteurs génétiques et sexuels ont une part non-négligeable sur le risque de développer la sclérose en plaques. Notamment la présence de l'haplotype HLA-DR15, mais aussi le sexe féminin qui augmente la susceptibilité à la maladie. Pourtant comme décrit plus tôt, une part importante du risque se joue via l'environnement. Ces facteurs environnementaux comprennent l'infection par le virus Epstein-Barr (EBV), le tabagisme, l'obésité à l'adolescence et un faible taux de vitamine D sérique.

II – Environnementaux

Les facteurs génétiques et sexuels ne sont pas les seuls impactant le développement de la SEP. En effet, les études épidémiologiques corrélant la migration des populations dans le monde et la SEP ont montré que les facteurs environnementaux ont aussi une place dans l'apparition de la maladie. Dans le monde, certaines populations sont dites à haut risque de développer la maladie, ça concerne les populations d'Europe du Nord, d'Amérique du Nord ou encore d'Australie. Des études sur les populations migrantes, c'est-à-dire se déplaçant entre pays dont les zones de prévalences de la maladie sont différentes, suggèrent l'existence d'une étape clé à l'adolescence (146). De manière simplifiée, les individus migrant après l'âge de 15 ans conservent le risque de la région d'origine. En revanche, ceux migrant avant l'âge de 15 ans acquièrent le risque de la région d'arrivée. Comme si l'exposition à un environnement au moment de l'adolescence engendrait un événement décisif plusieurs années avant le début clinique de la maladie (147).

A – Vitamine D

L'exposition aux UV-B et la production de vitamine D sont des facteurs environnementaux très influents sur le risque de SEP. Plus exactement un taux bas de vitamine D augmenterait la susceptibilité à la SEP (148). En effet, les résultats d'une étude de cohorte rétrospective (149) montrent que les taux de vitamine D sont corrélés au degré d'invalidité chez des patients atteints de SEP rémittente-récurrente. La carence en vitamine D serait associée à un risque plus élevé d'invalidité dans la SEP.

Le cholécalciférol (Vit D3) est un dérivé lipophile du cholestérol synthétisé dans la peau sous l'effet des rayons UV-B. Retrouvé également dans l'alimentation (poissons gras, jaunes d'œufs, foie de bœuf), il est inactif et stocké dans le tissu adipeux. Il subit une hydroxylation dans le foie (le calcidiol) puis dans le rein afin de former le métabolite actif de la vitamine D (le calcitriol). Le calcitriol agit dans la cellule comme facteur de transcription, se liant au récepteur de la vitamine D (VDR) qui s'hétérodimérise avec le récepteur X-rétinoïde (RXR). Ce complexe après translocation dans le noyau, module l'expression de nombreux gènes via un élément sensible à la vitamine D (VDRE) (150). Un grand nombre d'entre eux jouent un rôle au niveau immunitaire. Un déficit en vitamine D est souvent retrouvé dans des pathologies inflammatoires et cancéreuses (150).

La vitamine D a plusieurs actions sur les cellules immunitaires, la BHE et l'activation des cellules gliales. Le calcitriol a montré des effets protecteurs dans le modèle murin de la SEP (EAE) de manière prophylactique en inhibant le développement de l'EAE chez la souris et de manière curative en diminuant la gravité de l'EAE active et passive. Néanmoins, cet effet protecteur est transitoire. En effet, l'arrêt de la supplémentation entraîne une aggravation de la maladie chez les souris (151). Il semble que le calcitriol n'inhibe pas la production de LT CD4 auto-réactifs, mais pourrait bloquer leur migration vers le SNC via la régulation des molécules d'adhésion impliquées dans le trafic vers ce dernier. Plusieurs études chez des souris ont démontré le rôle clé du VDR dans la médiation de l'effet protecteur de la vitamine D. Son absence malgré la présence de calcitriol ne permet pas de protection de la SEP (152).

Le calcitriol joue un rôle immunomodulateur puissant sur les LT CD4 en inhibant les effecteurs Th1 et Th17 et en favorisant les Th2 et Tregs. Il inhibe la différenciation des LT CD4 naïfs en Th1 et Th17 et réduit la production d'IFN- γ par les Th1 et d'IL-17, IL-22 par les Th17. Le calcitriol favorise la différenciation des Th2 grâce à une augmentation de GATA-3 (facteur de transcription) et une augmentation de la concentration en IL-4 et IL-5 spécifiques des Th2. La vitamine D favorise la différenciation en Tregs et la sécrétion d'IL-10 anti-inflammatoire grâce à la modulation positive du gène FOXP3 (152). Il a été démontré que la vitamine D régule la production de LB humaines, leur sécrétion de cytokines et leur différenciation en plasmocytes et donc la production d'anticorps. Elle favorise également la génération de LB mémoires (153) (Figure 23).

Une revue récente a rassemblé les variants génétiques liées à la vitamine D et aux maladies auto-immunes. La plupart des variants cités concernent la protéine de liaison à la vitamine D (VDBP, codée par le gène GC), la 25-hydroxylase (CYP2R1), la 1 α -hydroxylase (CYP27B1) et la superfamille des récepteurs d'hormones nucléaires (Fok I, Bsm I, Apa I et Taq I dans le gène VDR) (153). Une étude sur la population espagnole a notamment montré une

association significative entre le polymorphisme du gène VDR Fok I et le développement de la SEP, mais aucune cause n'a été montrée pour les autres gènes VDR cités précédemment (154). Cependant, lorsqu'on regroupe les études évaluant ces variants alléliques chez les patients atteints de SEP, cela aboutit à des résultats contradictoires (148). Il est donc nécessaire d'étudier d'autres variants génétiques afin d'élucider le possible lien entre la voie de la vitamine D et la susceptibilité à la SEP.

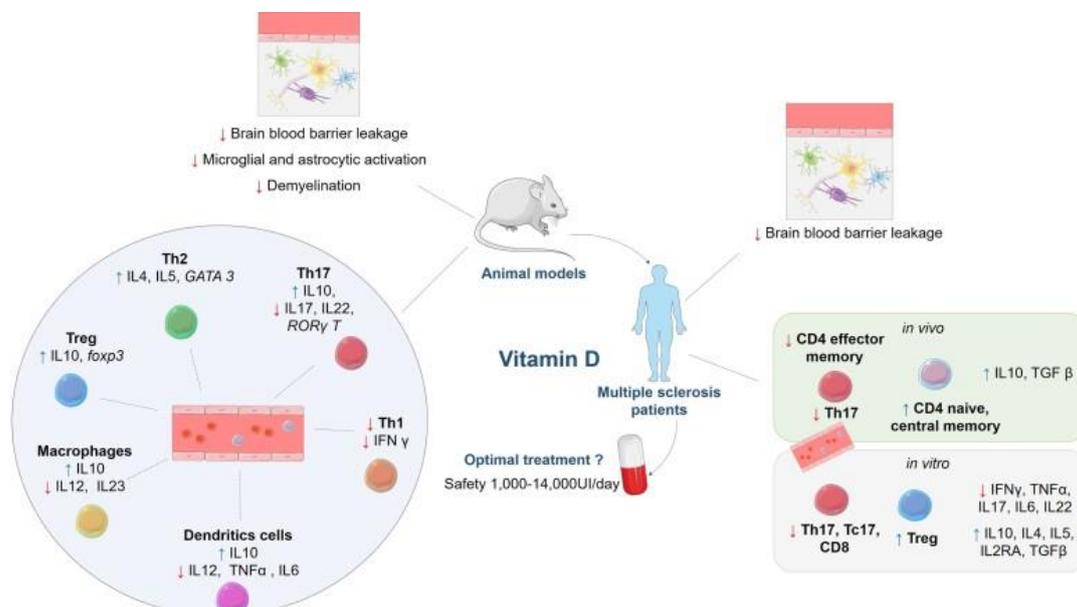


Figure 23 : Résumé des effets de la vitamine D sur les souris et sur les patients atteints de sclérose en plaques (152).

Au vu des effets immunologiques de la vitamine D et de son potentiel impact sur la SEP, plusieurs équipes travaillent sur l'effet de la supplémentation en vitamine D3 des patients atteints de SEP ou bien avant le diagnostic, à la phase CIS. De nombreuses études ont montré une bonne tolérance de la supplémentation en cholécalférol à faible et à forte dose durant plusieurs semaines, sans effets négatifs. De plus, la supplémentation de vitamine D3 a permis des modifications en faveur d'un profil anti-inflammatoire : réduction de la production d'IL-17 par les Th17, diminution de la production des LT CD4+ effecteurs à mémoire (tissu périphérique) mais augmentation des CD4+ à mémoire centrale (organes lymphoïdes) et des CD4+ naïfs (155,156). Cela pourrait présenter un intérêt pour atténuer les effets ou le risque de la SEP. Jusqu'à présent, les essais cliniques de supplémentation de vitamine D3 n'ont pas été concluants. Les résultats n'ont pas montré de réduction du risque de conversion du stade CIS au stade SEP (157) et n'a pas réduit le nombre de rechutes au stade SEP-RR (158). Néanmoins, un essai clinique français venant de se finir (D-lay MS du Professeur Eric Thouvenot à Montpellier) a mis en évidence un retard d'activité au stade SEP-précoce. Les résultats positifs ont été présentés lors du congrèsECTRIMS en septembre 2024. En effet, une dose élevée de vitamine D3 par voie orale (100 000 UI toutes les deux semaines pendant 24 mois) réduisait l'activité de la maladie de manière significative par rapport à un placebo inactif, chez les personnes ayant subi un événement neurologique indiquant une SEP (CIS) (159).

Les récentes conclusions suggèrent que la supplémentation par de la vitamine D participerait à la prévention des risques d'aggravation de la SEP à un stade précoce.

B – Le tabagisme

Le tabac actif et passif est aussi un facteur de risque de la SEP. En effet, la dose cumulée de tabac est liée à une augmentation du risque. L'irritation pulmonaire provoquée par les fumées de tabac, activerait une réponse immunitaire pro-inflammatoire favorisant les pathologies auto-immunes (160). Le tabagisme favoriserait aussi le risque de développer des anticorps neutralisant contre les produits biologiques utilisés dans le traitement de la SEP (Natalizumab (161) ou Interféron β (162)). De plus, si des antigènes du soi associés au SNC sont présents au niveau pulmonaire, il est possible qu'ils pourraient activer les lymphocytes pulmonaires et déclencher une attaque contre le SNC (163). En effet, dans l'EAE, une attaque immunitaire contre le SNC a été provoquée. En effet, des cellules encéphalitogènes (cellules semblables à celles présentes dans le cerveau) ont migré dans les poumons, ceci a conduit à l'activation des LT pulmonaires qui sont allés à leur tour migrés vers le cerveau, déclenchant une inflammation cérébrale. D'autre part, il existe des LT spécifiques de la myéline résidant dans les poumons qui peuvent provoquer une EAE après activation antigénique dans les voies respiratoires (163).

Le tabagisme associé à l'expression des gènes de risque HLA-DRB1*15:01 confère à la population fumeuse scandinave un odds ratio de 14 alors qu'il est seulement de 5 chez les non-fumeurs. Les fumeurs porteurs des gènes de risque HLA de la SEP présente un risque considérablement plus élevé de développement de la maladie par rapport à ceux n'exprimant pas ces gènes (164). L'interaction gène-environnement montre que l'effet du tabagisme dépend fortement du contexte génétique et inversement.

Le mécanisme d'action du tabagisme est encore flou, mais il semble agir de plusieurs manières :

- Des gènes HLA codant pour des CPA liant des peptides spécifiques pourrait activer des LT CD4 auto-immuns dirigés contre différents organes conduisant à la SEP (165).
- Fumer provoque des modifications post-traductionnelles des peptides, engendrant un contournement de la tolérance thymique centrale, étape dans l'induction de l'auto-immunité (166).

D'après la base de données suédoises (160), 20,4 % de tous les cas de SEP seraient attribuables à une exposition à la fumée que ce soit de façon active ou passive. Du point de vue de la santé publique, l'impact du tabagisme actif et passif sur le risque de SEP est donc considérable. D'autant que le tabagisme aggrave l'évolution de la SEP, il est fortement recommandé de conseiller aux personnes atteintes de SEP d'arrêter de fumer.

C – L'obésité

Il a été constaté que l'obésité chez l'adolescent (essentiellement IMC > 27) influencerait l'apparition de la SEP à l'âge adulte, et ce, indépendamment de l'IMC du patient à l'âge adulte (167). Les voies impliquées dans la pathogénicité sont encore floues. Néanmoins, plusieurs hypothèses sont étudiées (Figure 23) :

- Diminution de la biodisponibilité de la vitamine D provoquant une carence qui participe à l'inflammation comme décrit précédemment (168).
- L'obésité est responsable d'une inflammation de grade faible, produisant en grand nombre des médiateurs pro-inflammatoires dans le tissu adipeux (169).
- Un niveau élevé d'adipokines médiateurs pro-inflammatoires (leptine, résistine et visfatine) et un niveau bas d'adipokines anti-inflammatoires (adiponectine et apéline) (170). Les études suggèrent que les adipokines exercent des effets en aval via l'activation de différentes voies de signalisation dont certaines impactent le tissu adipeux (TA) et le système immunitaire.

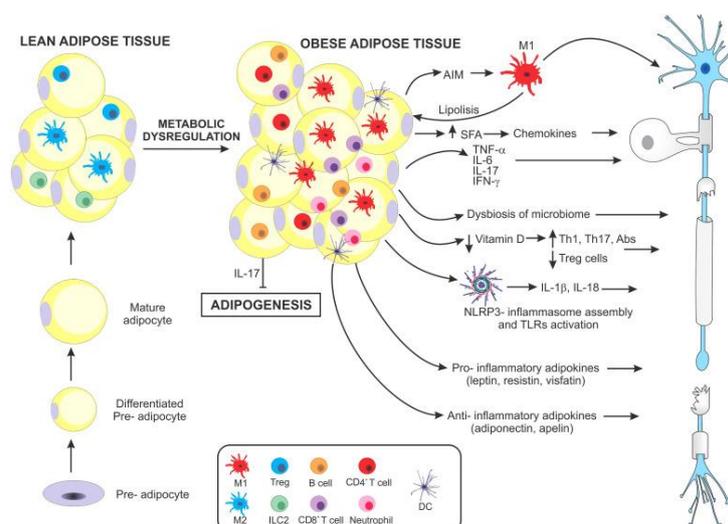


Figure 24 : Représentation schématique des principaux mécanismes suggérés pour favoriser la SEP dans l'obésité (170). M1/M2 : macrophages.

Dans le tissu adipeux sain, on note la présence de Treg, des Th2 et des macrophages M2 ayant un rôle dans les réponses aux parasites, au remodelage tissulaire, à l'angiogenèse et dans les allergies. Dans le tissu adipeux chez l'obèse, l'état inflammatoire provoqué par l'obésité provoque une dérégulation métabolique changeant ainsi la composition immunitaire. En effet, les M2 ont laissé place aux macrophages M1 produisant des cytokines pro inflammatoires, contribuant à la destruction des cellules. Les Th2 et les Tregs sont remplacés par les LT CD4⁺ et LT CD8⁺, les LB, les cellules dendritiques et les neutrophiles.

Les adipocytes et les cellules immunitaires infiltrant le tissu adipeux, sécrètent des niveaux élevés de différentes molécules favorisant un état pro-inflammatoire. Les macrophages du tissu adipeux obèse produisent un inhibiteur d'apoptose des macrophages (AIM) favorisant la survie de ces derniers. L'AIM induit une lipolyse, augmentant les niveaux d'acides gras saturés. Ils encouragent l'infiltration pro-inflammatoire des macrophages M1 et activent l'inflammasome-NLRP3 qui sécrète IL-1 β et IL-18 (pro-inflammatoire). De plus, le tissu adipeux et les cellules immunitaires infiltrantes sécrètent plusieurs cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IFN- γ et IL-17) impliquées dans l'induction de la SEP. Enfin, le TA obèse produit des adipokines associées à différentes maladies auto-immunes, dont la SEP (170).

L'interaction entre l'EBV (décrit dans la section suivante) et l'IMC donne un odds ratio proche de 14. L'obésité est associée à une défense immunitaire moins adaptée contre les infections en général et semble donc fournir une réponse immunitaire moins adaptée contre

EBV. De plus, le milieu pro-inflammatoire dû à l'obésité et les actions indéfinies de l'EBV exaspèrent le risque de neuro-inflammation (160).

La prévention de l'obésité dans le monde et d'autant plus chez les personnes à risque de SEP pourrait réduire l'impact d'un des facteurs important de l'incidence accrue de la SEP.

D – Virus d'Epstein-Barr (EBV)

L'EBV est un herpès-virus humain qui, après infection, persiste sous forme latente dans les LB tout au long de la vie de l'hôte. Le rôle causal de l'EBV est étayé par le risque accru de SEP après une mononucléose infectieuse, des taux élevés d'anticorps sériques contre les antigènes nucléaires de l'EBV (EBNA) et par la présence d'EBV dans les lésions démyélinisées de SEP signalées dans certaines études pathologiques. Une analyse longitudinale portant sur une cohorte de 10 millions de militaires américains entre 1993 et 2013 (171) a montré que le risque de développer une SEP est multiplié par 32 après une infection par EBV alors qu'il n'y a pas d'augmentation du risque après une infection par un autre virus dont le cytomégalovirus (CMV) qui se transmet de la même manière.

1 – Le cycle du vie du virus

L'EBV est généralement transmis par voie orale par contact direct ou par projection avant l'âge de 5 à 8 ans, dans la plupart des cas la personne ne développe pas de symptômes. L'infection peut être retardée jusqu'à l'adolescence ou au début de l'âge adulte développant alors les symptômes de la mononucléose infectieuse. L'EBV établit une infection latente à long terme dans les LB et une infection productive au niveau de la muqueuse buccale. Au cours de la primo-infection, le virus pénètre dans les cellules épithéliales pour s'y répliquer et traverser la barrière cellulaire afin d'y infecter les LB présents localement. L'infection des LB naïfs par l'EBV initie un processus de développement et de reprogrammation similaire au centre germinale qui aboutit à des LB mémoire à longue durée de vie hébergeant des épisomes d'EBV (172).

Au cours de la phase hyper proliférative, l'EBV adopte une latence de type III dans laquelle la plupart des gènes associés à la latence (*EBNA1*, *EBNA2*, *EBNA3A*, *EBNA3B*, *EBNA3C*, *EBNA-LP*, *LMP1*, *LMP2* et plusieurs ARN non-codants) sont exprimés. La réactivation de l'EBV se produit par diverses voies qui sont liées à la signalisation des cellules immunitaires. Dans les LB mémoires infectés de manière latente, le changement nécessite deux facteurs de transcription codés par l'EBV : BZLF1 (connu sous le nom de ZTA, ZEBRA et Z) et BRLF1 (connu sous le nom de RTA et R), qui activent de manière coordonnée de nombreux gènes lytiques de l'EBV.

Les réponses immunitaires à l'infection par l'EBV sont différentes et sont influencées par la génétique, l'environnement et l'âge. Au cours de la mononucléose, le nombre de LT CD8+ et de NK augmente rapidement. La plupart des individus maintiennent un contrôle immunitaire efficace et permanent contre le virus. Dans ce cas, une réactivation peut se produire, mais elle sera rapidement supprimée. Ce contrôle immunitaire efficace est dominé par les LT

CD8+ qui ciblent les cellules infectées latentes et la réplication lytique précoce. Diverses protéines de latence de l'EBV sont reconnues par les LT CD8+ via la présentation du CMH de classe I. En revanche, la réponse immunitaire aux peptides EBNA1 est médiée principalement par les Th1 (172). De plus, les cellules NK jouent un rôle de soutien dans le contrôle des infections primaires et lytiques.

La latence longue durée est établie grâce à une combinaison de reprogrammation virale des LB et au désarmement de nombreuses réponses immunitaires innées et adaptatives (Figure 25). L'EBV code pour de nombreuses protéines qui modulent la réponse immunitaire. EBNA1 peut inciter CXCL12 à recruter des Tregs et à supprimer les réponses des NK en régulant négativement les ligands NKG2D. EBNA2 active par transcription de nombreux gènes impliqués dans la régulation immunitaire. EBNA2 supprime également les réponses à l'interféron et l'expression du gène HLA de classe II. L'IL-10 viral supprime la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, comme la sécrétion d'IL-2 et IFN γ , tandis que le BNLF2a viral inhibe le transporteur associé au traitement de l'antigène (TAP) (172).

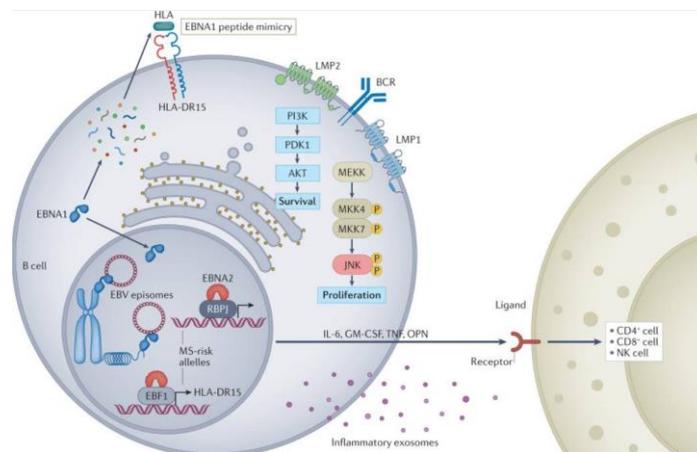


Figure 25 : La latence de l'EBV entraîne la survie des cellules B inflammatoires (172).
OPN, ostéopontine ; TNF, facteur de nécrose tumorale.

L'infection par le virus Epstein-Barr favorise la prolifération et la survie des LB mémoires qui peuvent altérer le contrôle des LT de l'infection par l'EBV et des LB et T auto-immunes réactifs. Les LMP1 et LMP2 viraux fonctionnent comme des imitateurs de type CD40 et du BCR pour contourner les réactions du centre germinale dépendant des LT. EBNA1 et EBNA2 entraînent des changements dans la régulation génétique qui peuvent affecter préférentiellement les allèles à risque de sclérose en plaques. Les facteurs viraux et cellulaires induits par l'EBV peuvent favoriser l'inflammation, entraînant l'auto-réactivité par interaction directe avec les LT ou les NK, ainsi que par l'intermédiaire de facteurs solubles, notamment les exosomes. EBNA1 est fréquemment traité comme un épitope antigénique qui peut stimuler le développement auto-réactif des LB et des LT. Bien que les cellules EBV-positives soient présentées comme des CPA, on ne sait pas si elles présentent réellement des peptides EBNA1 ou si celles-ci sont présentées par des CPA non infectées, notamment des cellules dendritiques non infectées ou des macrophages qui ont capturé des débris cellulaires infectés.

2 – Élément déclencheur de la SEP

Malgré des années de controverse, le rôle de l'infection par EBV en tant que facteur essentiel de la plupart des formes de SEP pourrait être clarifié. Étant donné que la gravité de l'infection primaire par l'EBV est fortement corrélée au développement de la SEP plusieurs années plus tard, il est probable que la SEP dépende de la réponse immunitaire initiale à l'infection par l'EBV. La pathogenèse de la SEP repose en grande partie sur un contrôle inefficace de la réponse auto-immune médiée par l'EBNA-1. De plus, une transformation des LB par des modifications épigénétiques conduisant à leur activation et à leur dysfonctionnement, serait en faveur d'une dérégulation plus large de l'homéostasie entre l'hôte et le virus EBV. Chez les personnes atteintes de SEP, la réponse des cellules LT CD8+ contre l'EBV est augmentée, en particulier contre les antigènes lytiques de l'EBV dans le LCR indiquant un rôle direct de la réactivation de l'EBV dans la réactivation de la SEP (173). Ces événements doivent être encore exacerbés par de nombreux allèles génétiques à risque, en particulier HLA-DRB1*1501, qui peuvent aggraver les effets de l'infection par l'EBV via une présentation aberrante de peptides autoréactifs (172).

L'EBV peut provoquer des événements inflammatoires à la fois dans la périphérie et dans le SNC, conduisant au développement de lésions de SEP dans ce dernier. Les caractéristiques d'évasion immunitaire de l'EBV et les déficits immunitaires associés au risque favorisent les cascades inflammatoires de l'EBV en périphérie. La pathogenèse du SNC peut être initiée par de multiples mécanismes (Figure 26), notamment :

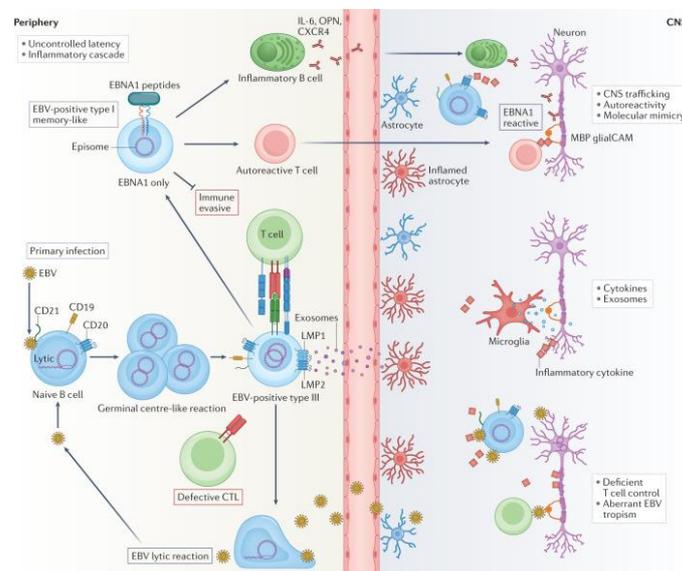


Figure 26 : Mécanismes des cascades inflammatoires médiées par l'EBV en périphérie et dans le SNC (172). CTL, LT cytotoxique ; glialCAM, molécule d'adhésion des cellules gliales ;

MBP, protéine basique de myéline ; OPN, ostéopontine.

- le trafic naturel et induit par l'EBV des LB et LT autoréactifs dans le SNC (174),
- le mimétisme moléculaire de EBNA1 au niveau du SNC : présence dans le LCR d'AC à réaction croisée contre EBNA1 et la molécule d'adhésion des cellules gliales humaines (GlialCAM) du SNC (175,176), ou avec d'autres protéines du SNC telles que ANO2 et CRYAB (177),

- les cytokines et les exosomes inflammatoires induits par l'EBV (178),
- l'infection lytique aberrante par l'EBV et les tropismes dus à un contrôle immunitaire déficient (172).

3 – Potentiel thérapeutique

Les personnes ayant des antécédents de mononucléose infectieuse sont 2 à 3 fois plus susceptibles de développer une SEP que les personnes présentant une infection asymptomatique à l'EBV (179). De récentes études travaillent sur le virus EBV en tant que cible pour traiter ou empêcher le développement de la mononucléose infectieuse et de ses conséquences pathologiques notamment la SEP. Les protéines d'enveloppe de l'EBV, gH/gL/gp42, gB et gp350 jouent un rôle dans l'entrée du virus et l'infection des cellules cibles. Les anticorps neutralisants produits par chacune de ces protéines préviennent l'infection des cellules cible et diminuent nettement le taux d'EBV dans le sang périphérique de souris humanisées. Des essais prometteurs sur un vaccin prophylactique contre EBV sont en développement et des essais sur des vaccins thérapeutiques montrent des résultats encourageants (180). Un vaccin bivalent contre EBV a montré un blocage de l'infection grâce à la production d'anticorps neutralisant et conférant une immunité chez des souris humanisées (181). Une autre étude travaille sur un vaccin pentavalent à particules de type EBV chez les lapins humanisés (182).

Une autre approche thérapeutique basée sur la thérapie cellulaire T autologues spécifiques d'EBV est en cours de réalisation pour la SEP progressive. L'hypothèse est que la thérapie par cellules T spécifique de l'EBV devrait tuer les cellules B infectées par le virus dans le SNC et ainsi prévenir la progression de la maladie et conduire à une amélioration clinique (183). L'étude de phase I a montré que la thérapie est sûre et bien tolérée, sans effets indésirables graves et que la majorité des patients ont connu une amélioration clinique. Cette amélioration clinique après la thérapie par cellules T est associée à une diminution de la production intrathécale d'IgG pouvant s'expliquer par la destruction de cellules B infectées par EBV et éventuellement des plasmocytes dans le SNC par les LT CD8 transférées (183).

D'autres stratégies thérapeutiques sont en cours de recherche. Notamment sur la réactivation lytique qui joue un rôle central dans le développement de maladies provoquées par EBV. L'utilisation d'antiviraux comme traitement suppressif de cette réactivation lytique pourrait contribuer aux efforts de prévention de la maladie. Une étude (184) a montré que le fumarate de ténofovir disopropil (TDF) et le ténofovir alafénamide (TAF) médicaments pro-drogues utilisés pour la prévention du VIH, inhibent la réplication de l'ADN lytique de l'EBV ; ouvrant la voie à des études cliniques plus approfondies.

E – Des facteurs protecteurs ?

Une étude récente réalisée *in vitro* (185) a démontré que les principaux facteurs de protection contre la SEP sont des réponses distinctes des cellules NK cytotoxiques. Il a été rapporté la présence d'un nombre élevé de cellules NK dans le LCR des patients atteints de SEP

contribuant ainsi à la pathologie, mais d'autres études (186) ont souligné le rôle immunorégulateur de certains NK. En effet, des sous-ensembles de NK (NKG2C+ et NKG2D+) sont corrélées avec le contrôle des cellules autoréactives spécifiques de GlialCAM. Il a été identifié la présence de cellules NK régulatrices exprimant NKG2D dans le LCR des patients atteints des SEP qui tuaient efficacement la microglie au repos et activaient les macrophages, c'est-à-dire des sous-ensembles de cellules essentiels à la pathogenèse de la SEP (185).

Les cellules NKG2C+ sont associées à une infection antérieure par le Cytomégalovirus (CMV). Le rôle du CMV n'a pas été précisé à ce jour, mais des études observationnelles ont démontré une prévalence de la SEP légèrement plus faible chez les individus séropositifs au CMV suggérant une possible contribution à la protection contre la SEP (187). Le CMV code des variants du peptides UL40 qui provoquent une réponse immunitaire plus puissante que les NKG2C+, associé à une protection contre la SEP. Néanmoins, la protection a été obtenue seulement chez les personnes qui n'avaient pas de délétion homozygote du récepteur KLRC2 et qui sont donc capables d'avoir une réponse des cellules NKG2C+. L'étude a ainsi montré que les individus séropositifs au CMV avec un taux d'AC spécifique à l'EBNA-1 et porteurs d'une variante peptidique UL40 très puissante, ainsi que du génotype KLRC2 sauvage, présentaient une probabilité 41 fois inférieure de développer une SEP (185). Cette étude réalisée *in vitro* ouvre la voie à de nouvelles pistes de recherche, mais doit être confirmée par des études sur le modèle murin de la SEP.

En résumé, la SEP est favorisée par de nombreux facteurs. Tout d'abord, génétiques et sexuels par la présence des allèles HLA-DRB1*15:01 et l'influence des hormones sexuelles sur l'immunité ainsi que l'altération de l'inactivation du chromosome X chez les femmes. Ensuite environnementaux, avec l'obésité à l'adolescence et le tabac qui favorisent un milieu inflammatoire propice au développement de la maladie, la carence en vitamine D augmentant le risque d'invalidité des patients et enfin l'infection par le virus EBV modifiant le système immunitaire et provoquant des lésions du SNC. La manière dont ces facteurs génétiques, sexuels et environnementaux aggravent le risque de SEP n'est pas entièrement comprise, et il reste de nombreux mécanismes plausibles non étudiés. Déterminer comment ces facteurs interagissent et influencent le développement de la SEP et les possibles approches préventives ou thérapeutiques pour limiter la progression et l'aggravation de la maladie sont un défi de tous les jours. Cependant, les récentes études montrent des résultats encourageants, nous incitant à espérer des améliorations de prise en charge dans les années à venir.

Conclusion

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire dégénérative auto-immune du système nerveux central. Maladie apparaissant entre 20 et 40 ans et touchant plus fréquemment les femmes, elle est la première cause de handicap sévère non-traumatique chez le jeune adulte en France. Le nombre de cas en France est en augmentation ces dernières années, suite à l'amélioration des techniques de diagnostic.

Les mécanismes pathogéniques provoquant une démyélinisation, une perte axonale et cellulaires, reste une énigme qui n'est que partiellement résolue à ce jour. Il impliquerait une dérégulation fonctionnelle des cellules effectrices et régulatrices du système immunitaire. Les lymphocytes T auto-réactifs (Th1 et Th17) situés dans le SNC engendrent une cascade inflammatoire par la libération de cytokines pro-inflammatoires (IFN γ , TNF α et IL-17), contribuant à la détérioration du SNC et à la formation de lésions de la myéline. Les lymphocytes B ayant un rôle de cellules présentatrices d'antigène pour les LT CD4 entretiennent cet environnement inflammatoire pathogène. À l'inverse, d'autres cellules telles que les Tregs sont des cellules immunitaires anti-inflammatoires, qui sont dérégulés dans la SEP présentant une activité régulatrice altérée.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif, mais de nombreuses molécules ciblant différents processus pathogènes sont utilisées pour prévenir et ralentir les poussées et limiter l'invalidité des patients. Les mécanismes sont décrits afin de mieux les comprendre et donc leur impact sur la pathologie.

Les causes de développement de la SEP sont un mystère que les chercheurs tentent de résoudre. La SEP est favorisée par de nombreux facteurs. Tout d'abord génétique et sexuel par la présence des allèles HLA-DRB1*15:01 et l'altération de l'inactivation du chromosome X chez certaines femmes. Ensuite environnementaux, avec l'obésité à l'adolescence et le tabac qui favorisent un milieu inflammatoire propice au développement de la maladie, la carence en vitamine D augmentant le risque d'invalidité des patients et enfin l'infection par le virus EBV modifiant le système immunitaire et provoquant des lésions du SNC.

Étant donc multifactorielle, la sclérose en plaques est une maladie qui n'est pas totalement comprise. Des équipes de recherche travaillent sur le sujet dans de nombreux domaines que ce soit sur la pathogénèse, les facteurs de risques ou encore sur de futurs traitements qui montrent des perspectives intéressantes quant à l'amélioration de sa prise en charge.

Annexes

Annexe 1 : Accord de soin mitoxantrone (75)

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de mitoxantrone, sous l'autorité de l'ANSM

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS DESTINE AUX PATIENT(E)S TRAITE(E)S PAR MITOXANTRONE DANS L'INDICATION DE SCLEROSE EN PLAQUES (Document à remplir, signer et remettre au médecin)

La mitoxantrone a montré une efficacité dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente hautement active associée à un handicap d'évolution rapide en l'absence d'alternative thérapeutique.

Certains risques graves : cardiovasculaire, hématologique, génotoxique et tératogène potentiel peuvent être liés à l'utilisation de la mitoxantrone.

Risque cardiovasculaire :

La mitoxantrone peut provoquer une détérioration de la fonction cardiaque et, dans sa forme la plus grave, une insuffisance cardiaque.

Risque hématologique :

La mitoxantrone peut affecter la numération sanguine en diminuant notamment le nombre de globules blancs (risque d'infections). Très rarement des leucémies peuvent survenir, jusqu'à 5 ans après l'arrêt du traitement.

Risques génotoxique et tératogène potentiel :

La mitoxantrone est génotoxique et est considérée comme un agent tératogène potentiel pour l'humain. Par conséquent, il doit être conseillé aux hommes sous traitement de ne pas concevoir d'enfant et d'utiliser des mesures contraceptives pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la fin de celui-ci.

Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent présenter un test de grossesse négatif avant chaque dose et utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

La mitoxantrone ne doit pas être utilisée pour le traitement de la sclérose en plaques chez la femme enceinte

Il existe également un risque d'aménorrhées (absence de règles) et de ménorragies (règles abondantes). D'autres effets indésirables peuvent survenir : consultez la notice de votre médicament pour plus d'informations.

Je soussigné M./Mme/Mlle.....	né(e) le.....
Certifie avoir été personnellement informé(e) par le	
Docteur(nom et adresse du médecin)	
.....des risques liés au traitement par la mitoxantrone	
Pour les femmes en âge de procréer : je ne dois pas prendre ce médicament si je suis enceinte ; j'accepte d'effectuer un test sanguin de grossesse et de suivre une méthode efficace de contraception le mois précédant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent la fin du traitement.	
Pour les hommes : j'accepte d'utiliser un moyen de contraception mécanique pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.	

J'accepte d'être traité(e) par la mitoxantrone et de me soumettre à des examens réguliers biologiques et cardiaques.

Fait à.....

Le.....

Signature.....

Pour les patient(e)s mineur(e)s, signature des titulaires de l'autorité parentale. Pour les patient(e)s majeur(e)s, protégé(e)s par la loi, signature du représentant légal.

Formulaire sur papier dupliqué, un exemplaire doit être conservé par le médecin prescripteur.

Annexe 2 : Formulaire patient instauration Tysabri® (83)

TYSABRI® (natalizumab) : Formulaire d'instauration

Veillez lire attentivement ce formulaire avant de commencer votre traitement par TYSABRI®.
 Veillez suivre les indications figurant dans ce formulaire afin de vous assurer que vous êtes pleinement informé(e) et que vous comprenez le risque de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive), de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) et d'autres effets indésirables importants liés à votre traitement par TYSABRI®.

Avant de commencer un traitement par TYSABRI®, vous devez :

- Prendre connaissance de la brochure intitulée "INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT" qui vous aura été remise par votre neurologue. Dans cette brochure, vous trouverez une Carte patient relative à la sécurité d'utilisation du médicament ainsi que la notice : Information de l'utilisateur.
- Discuter avec votre neurologue des bénéfices que vous pouvez attendre de ce traitement ainsi que des risques qui lui sont associés.

[DOCUMENT A REMPLIR, A SIGNER ET A REMETTRE AU NEUROLOGUE]

Je soussigné(e)..... Né(e) le :

certifie avoir été personnellement informé(e) par le Docteur

[nom et adresse du médecin]

Cachet du médecin

des risques liés au traitement par TYSABRI® (natalizumab).

- La LEMP est une infection cérébrale rare qui a été observée chez des patients traités par TYSABRI® et peut entraîner un handicap sévère ou le décès. La LEMP est liée à une prolifération incontrôlée d'un virus (appelé virus JC) dans le cerveau. Le virus JC est un virus banal qui infecte de nombreuses personnes mais ne cause généralement pas de maladie. La raison de cette prolifération chez certains patients traités par TYSABRI® n'a pas pu être expliquée.

- Trois facteurs augmentent le risque de LEMP avec TYSABRI® :

- si vous avez des anticorps anti-virus JC dans le sang,
- la durée du traitement par TYSABRI®, en particulier au-delà de 2 ans de traitement,
- si vous avez reçu précédemment un traitement par immunosuppresseur (un médicament qui affaiblit le système immunitaire de votre corps) à quelque moment que ce soit avant le début de votre traitement par TYSABRI®.

- Votre neurologue pourra discuter avec vous du risque potentiel de développer une LEMP avant de commencer le traitement par TYSABRI®.

- Votre neurologue pourra vous prescrire une analyse de sang pour détecter la présence éventuelle d'anticorps anti-virus JC avant de commencer le traitement par TYSABRI®. Il pourra renouveler l'analyse régulièrement pour vérifier qu'il n'y a pas eu de changement pendant le traitement par TYSABRI®. Le risque de LEMP est plus élevé si vous présentez tous les facteurs de risque mentionnés plus haut ou si vous n'avez pas pris de médicament immunosuppresseur avant de commencer le traitement par TYSABRI®, que vous avez un taux élevé d'anticorps anti-virus JC et que vous êtes traité(e) par TYSABRI® depuis plus de deux ans. Si vous présentez un risque élevé de LEMP, vous bénéficierez d'un suivi plus rapproché par votre neurologue.

- Vous devez discuter avec votre neurologue afin de déterminer si TYSABRI® est le traitement le plus adapté pour vous avant de le commencer, et également après 2 ans de traitement.

- Chez les patients traités par TYSABRI® ayant développé une LEMP, une réaction appelée syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) peut survenir après le traitement de la LEMP lorsque TYSABRI® est éliminé de l'organisme. Si vous développez un IRIS, votre état risque de s'aggraver et votre fonction cérébrale de se détériorer.

Conservez la brochure "INFORMATIONS IMPORTANTES SUR VOTRE TRAITEMENT" car elle pourra vous apporter des informations importantes tout au long de votre traitement.

Conservez la Carte patient avec vous, afin de vous rappeler des informations importantes de sécurité d'emploi du traitement et en particulier des symptômes qui pourraient être évocateurs d'une LEMP.

Montrez la Carte patient à votre conjoint, votre entourage et au personnel soignant.

Si vous n'avez pas la brochure ou la Carte patient, demandez-en une à votre neurologue avant de commencer votre traitement par TYSABRI®.

En signant ce présent formulaire :

Vous déclarez avoir lu et compris les risques associés au traitement par TYSABRI® (natalizumab).

Votre médecin prescripteur a répondu à toutes vos questions à propos de TYSABRI®.

Fait à Le

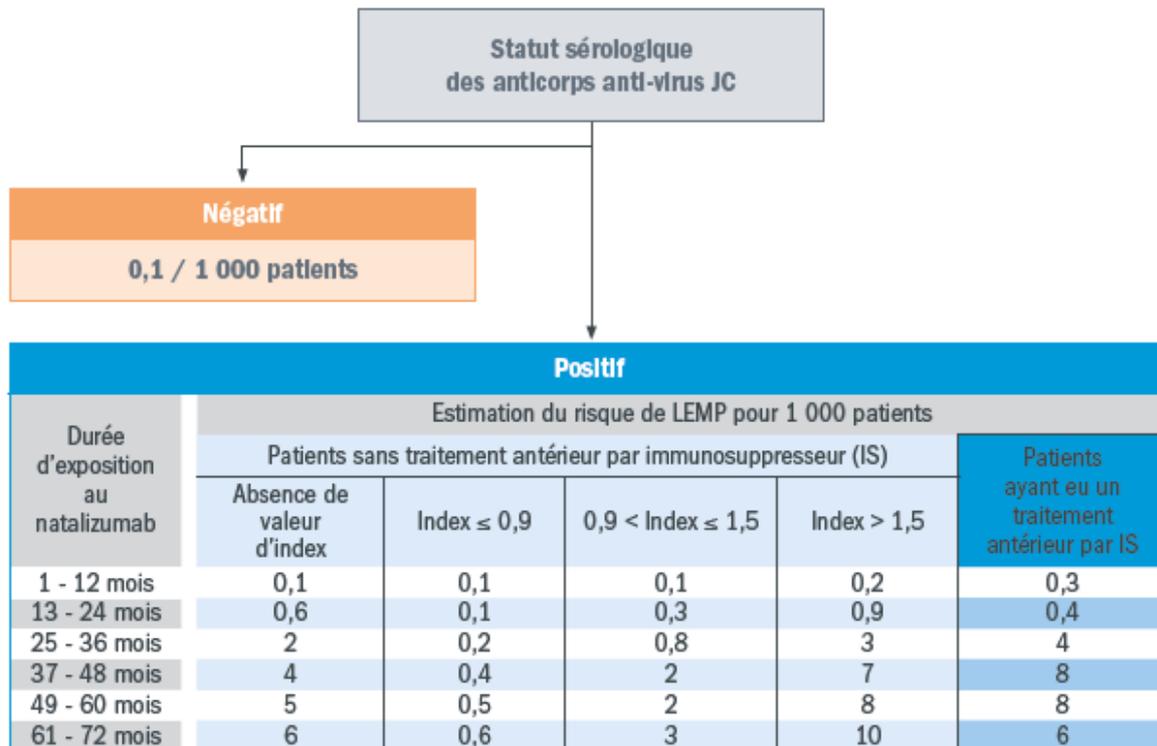
Signature du patient / de la patiente

Signature du neurologue

(Remettez un exemplaire au patient / à la patiente qui le conservera dans son carnet de suivi et conserver obligatoirement l'autre dans le dossier médical)

Avis 2021 - 2021 / 05 - Infos - 110503

ESTIMATION DU RISQUE DE LEMP



- **Patients ayant un statut sérologique des anticorps anti-virus JC négatif**

D'après l'ensemble des données disponibles, si vous n'avez pas d'anticorps anti-virus JC votre risque de développer une LEMP est de 0,1/1000 (ou 1 sur 10,000 patients).

- **Patients ayant un statut sérologique des anticorps anti-virus JC positif**

Si vous avez des anticorps anti-virus JC, votre risque de développer une LEMP varie en fonction de la durée du traitement par TYSABRI®, du taux sanguin d'anticorps anti-virus JC et du fait que vous ayez pris ou non auparavant un traitement par médicament immunosuppresseur. Votre neurologue discutera avec vous des risques potentiels avant de commencer votre traitement.

Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Bibliographie

1. Institut du Cerveau [Internet]. [cité 22 janv 2024]. La sclérose en plaques : qu'est-ce que c'est ? Disponible sur: <https://institutducerveau-icm.org/fr/sclerose-en-plaques/>
2. Sclérose en plaques : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 21 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sclerose-en-plaques/symptomes-diagnostic-formes-maladie>
3. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler.* déc 2020;26(14):1816-21.
4. Pierret C, Mainguy M, Leray E. Prevalence of multiple sclerosis in France in 2021: Data from the French health insurance database. *Revue Neurologique.* 1 mai 2024;180(5):429-37.
5. Structure D'un Neurone Typique [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: <https://fr.dreamstime.com/illustration-stock-structure-d-neurone-typique-image71773901>
6. Ceccaldi M, Nasr N, Ruppert E. Les fondamentaux de la pathologie neurologique : enseignement intégré. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2023. (DFGSM 2-3 Médecine).
7. Ludwig PE, Reddy V, Varacallo M. Neuroanatomy, Neurons. In: *Neuroanatomy.* StatPearls Publishing; 2023.
8. Liu Y, Shen X, Zhang Y, Zheng X, Cepeda C, Wang Y, et al. Interactions of glial cells with neuronal synapses, from astrocytes to microglia and oligodendrocyte lineage cells. *Glia.* 2023;71(6):1383-401.
9. Simons M, Nave KA. Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 22 juin 2015;8(1):a020479.
10. De Jaeger C, Cherin P. Matrice extracellulaire, physiologie et vieillissement vasculaire. *Médecine & Longévité.* 1 mars 2012;4(1):41-53.
11. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med.* juin 2017;13(6):3163-6.
12. Carcelain G, Chevailler A, Fournel S, Gubler B, Lelièvre JD, Seillès E, et al. Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré : tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2e édition. Elsevier-Masson; 2018. (DFGSM 2-3).
13. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron.* 21 févr 2018;97(4):742-68.
14. Cellular Differentiation · Anatomy and Physiology [Internet]. [cité 20 oct 2023]. Disponible sur: <https://philschatz.com/anatomy-book/contents/m46036.html>
15. Tripathi S, Lahesmaa R. Transcriptional and epigenetic regulation of T-helper lineage specification. *Immunological Reviews.* 1 sept 2014;261.
16. Rouers A, Jeger-Madiot R, Moris A, Graff-Dubois S. Lymphocytes T folliculaires helper et VIH - Unis pour le meilleur et pour le pire. *Med Sci (Paris).* 1 oct 2017;33(10):878-86.

17. Srivastava R, Dar H, Mishra P. Immunoporosis: Immunology of Osteoporosis—Role of T Cells. *Frontiers in Immunology*. 1 avr 2018;9:657.
18. Butcher MJ, Zhu J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice. *Fac Rev*. 15 mars 2021;10:30.
19. Koch S, Sopel N, Finotto S. Th9 and other IL-9-producing cells in allergic asthma. *Semin Immunopathol*. janv 2017;39(1):55-68.
20. Samson M, Lakomy D, Audia S, Bonnotte B. [T(H)17 lymphocytes: induction, phenotype, functions, and implications in human disease and therapy]. *Rev Med Interne*. mai 2011;32(5):292-301.
21. Jiang Q, Yang G, Xiao F, Xie J, Wang S, Lu L, et al. Role of Th22 Cells in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;12:688066.
22. Olatunde AC, Hale JS, Lamb TJ. Cytokine-skewed Tfh cells: functional consequences for B cell help. *Trends Immunol*. juin 2021;42(6):536-50.
23. Lymphocytes B et anticorps [Internet]. 2022 [cité 9 févr 2024]. Disponible sur: [https://query.libretexts.org/Francais/Microbiologie_\(OpenStax\)/18%3A_D%3%A9fenses_adaptatives_sp%3%A9cifiques_%3%A0_l'h%3%B4te/18.04%3A_Lymphocytes_B_et_anticorps](https://query.libretexts.org/Francais/Microbiologie_(OpenStax)/18%3A_D%3%A9fenses_adaptatives_sp%3%A9cifiques_%3%A0_l'h%3%B4te/18.04%3A_Lymphocytes_B_et_anticorps)
24. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. sept 2015;5(9):e00362.
25. Lazibat I, Rubinić-Majdak M, Županić S. MULTIPLE SCLEROSIS: NEW ASPECTS OF IMMUNOPATHOGENESIS. *Acta Clin Croat*. juin 2018;57(2):352-61.
26. Vazifedoust S, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H, Khafaei M, Azemati F, Jalali Kondori B. Comprehensive Assessment of Multiple Sclerosis: From Immunotherapy and Immunopathogenesis to Predictive Biomarkers. *Iran J Pathol*. 2022;17(3):241-50.
27. Abdalla D. Immunological Aspects Related to the Pathophysiology of Multiple Sclerosis and the Possible Checkpoints for Target Therapy: An Integrative Literature Review. *Archives in Neurology & Neuroscience*. 22 avr 2021;10.
28. Kamińska J, Koper OM, Piechal K, Kemonia H. Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Postepy Hig Med Dosw*. 30 juin 2017;71:551-63.
29. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 11 janv 2024]. Sclérose en plaques. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques>
30. VUKUSIC S. Critères diagnostiques de McDonald 2017 – sfsep.org [Internet]. 2017 [cité 22 sept 2023]; Paris. Disponible sur: <https://sfsep.org/criteres-diagnostiques-de-mcdonald-2017/>
31. Fustes OJH, Kay CSK, Lorenzoni PJ, Ducci RDP, Werneck LC, Scola RH. Somatosensory evoked potentials in clinical practice: a review. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 18 oct 2021;79:824-31.
32. Symptômes | Société canadienne de la SP [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://spscanada.ca/info-sur-la-sp/sclerose-en-plaques-sp-symptomes>

33. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 9 févr 2024]. Sclérose en plaque de l'enfant. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2656983/fr/sclerose-en-plaque-de-l-enfant
34. EDMUS : Échelle EDSS [Internet]. [cité 9 févr 2024]. Disponible sur: https://www.edmus.org/fr/proj/ms_edss.html
35. Inojosa H, Schriefer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmunity Reviews*. 1 mai 2020;19(5):102512.
36. has_ald_25_sep_actualisation2015.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/lap_ald_25_sep_actualisation.pdf
37. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 12 févr 2024]. La sclérose en plaques : Recommandation de bonne pratique 2001. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272001/fr/la-sclerose-en-plaques
38. Dubessy AL, Stankoff B. Place des échanges plasmatiques dans la sclérose en plaques et la neuromyélie optique. *Pratique Neurologique - FMC*. 1 nov 2019;10(4):250-9.
39. VIDAL [Internet]. [cité 12 févr 2024]. Recommandations Sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/sclerose-en-plaques-2712.html>
40. Meddispar - Critères [Internet]. [cité 13 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/index.php/Medicaments-d-exception/Criteres#nav-buttons>
41. Haji Abdolvahab M, Mofrad MRK, Schellekens H. Chapter Eight - Interferon Beta: From Molecular Level to Therapeutic Effects. In 2016. p. 343-72. (*International Review of Cell and Molecular Biology*; vol. 326).
42. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. nov 2018;8(11):a032003.
43. Hurtado-Guerrero I, Pinto-Medel MJ, Urbaneja P, Rodriguez-Bada JL, León A, Guerrero M, et al. Activation of the JAK-STAT Signaling Pathway after In Vitro Stimulation with IFN β in Multiple Sclerosis Patients According to the Therapeutic Response to IFN β . *PLoS One*. 2017;12(1):e0170031.
44. Ransohoff Richard M. Cellular Responses to Interferons and Other Cytokines: The JAK–STAT Paradigm. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(9):616-8.
45. Rizzo F, Giacomini E, Mechelli R, Buscarinu MC, Salvetti M, Severa M, et al. Interferon- β therapy specifically reduces pathogenic memory B cells in multiple sclerosis patients by inducing a FAS-mediated apoptosis. *Immunol Cell Biol*. oct 2016;94(9):886-94.
46. RCP Rebif.
47. RCP Plegridy.
48. RCP Extavia.
49. RCP Betaféron.
50. RCP Avonex.
51. RCP Copaxone.

52. Weber MS, Hohlfeld R, Zamvil SS. Mechanism of Action of Glatiramer Acetate in Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 1 oct 2007;4(4):647-53.
53. Navarro S, Lazzari A, Kanda A, Fleury S, Dombrowicz D, Glaichenhaus N, et al. Bystander immunotherapy as a strategy to control allergen-driven airway inflammation. *Mucosal Immunol*. juill 2015;8(4):841-51.
54. Prod'homme T, Zamvil SS. The Evolving Mechanisms of Action of Glatiramer Acetate. *Cold Spring Harb Perspect Med*. févr 2019;9(2):a029249.
55. ANSM [Internet]. [cité 22 août 2024]. Information de sécurité - Acétate de glatiramère : des réaction. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/acetate-de-glatiramere-des-reactions-anaphylactiques-peuvent-survenir-des-mois-voire-des-annees-apres-linstauration-du-traitement>
56. RCP Tecfidera.
57. RCP Vumerity.
58. Blair HA. Dimethyl Fumarate: A Review in Relapsing-Remitting MS. *Drugs*. 1 déc 2019;79(18):1965-76.
59. Hauer L, Sellner J. Diroximel Fumarate as a Novel Oral Immunomodulating Therapy for Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: A Review on the Emerging Data. *Drug Des Devel Ther*. 10 nov 2022;16:3915-27.
60. Rommer PS, Milo R, Han MH, Satyanarayan S, Sellner J, Hauer L, et al. Immunological Aspects of Approved MS Therapeutics. *Front Immunol*. 11 juill 2019;10:1564.
61. Diroximel fumarate for multiple sclerosis. *Australian Prescriber*. oct 2022;45(5):180.
62. RCP Aubagio.
63. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and Its Mechanism of Action in Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2014;74(6):659-74.
64. ANSM [Internet]. [cité 29 févr 2024]. Actualité - AUBAGIO (térfiflunomide) : rappel de la contre-indication pendant la grossesse. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/aubagio-teriflunomide-rappel-de-la-contre-indication-pendant-la-grossesse>
65. RCP Gilenya.
66. Brinkmann V, Cyster J, Hla T. FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. juill 2004;4(7).
67. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(2):91-101.
68. Pinschewer DD, Ochsenbein AF, Odermatt B, Brinkmann V, Hengartner H, Zinkernagel RM. FTY720 immunosuppression impairs effector T cell peripheral homing without affecting induction, expansion, and memory. *J Immunol*. 1 juin 2000;164(11):5761-70.

69. Schubart A, Howard LM, Seabrook T. FTY720 suppresses ongoing EAE degeneration within the CNS. *Neurology*. 1 janv 2008;70:A339.
70. Mehling M, Kappos L, Derfuss T. Fingolimod for multiple sclerosis: mechanism of action, clinical outcomes, and future directions. *Curr Neurol Neurosci Rep*. oct 2011;11(5):492-7.
71. Ruggieri S, Quartuccio ME, Prosperini L. Ponesimod in the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: An Update on the Emerging Clinical Data. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 22 mars 2022;12:61-73.
72. Kihara Y, Jonnalagadda D, Zhu Y, Ray M, Ngo T, Palmer C, et al. Ponesimod inhibits astrocyte-mediated neuroinflammation and protects against cingulum demyelination via S1P1-selective modulation. *FASEB J*. févr 2022;36(2):e22132.
73. RCP Ponvory.
74. RCP Novantrone.
75. ANSM [Internet]. [cité 5 mars 2024]. MARR - Mitoxantrone. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/mitoxantrone>
76. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 31 mai 2013;
77. Lublin FD, Lavasa M, Viti C, Knobler RL. Suppression of acute and relapsing experimental allergic encephalomyelitis with mitoxantrone. *Clinical Immunology and Immunopathology*. 1 oct 1987;45(1):122-8.
78. Mustafa M, Diener P, Sun JB, Link H, Olsson T. Immunopharmacologic Modulation of Experimental Allergic Encephalomyelitis: Low-Dose Cyclosporin-A Treatment Causes Disease Relapse and Increased Systemic T and B Cell-Mediated Myelin-Directed Autoimmunity. *Scandinavian Journal of Immunology*. 1993;38(6):499-507.
79. Suppression of demyelination by mitoxantrone - ScienceDirect [Internet]. [cité 13 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.gorgone.univ-toulouse.fr/science/article/pii/0192056191900459>
80. Fidler JM, DeJoy SQ, Smith FR 3rd, Gibbons JJ Jr. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. II. Nonspecific adherent suppressor cells derived from mitoxantrone-treated mice. *The Journal of Immunology*. 15 avr 1986;136(8):2747-54.
81. Selewski DT, Shah GV, Segal BM, Rajdev PA, Mukherji SK. Natalizumab (Tysabri). *AJNR Am J Neuroradiol*. oct 2010;31(9):1588-90.
82. RCP Tysabri.
83. ANSM [Internet]. [cité 8 mars 2024]. MARR - Natalizumab. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/natalizumab>
84. Rice GPA, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology*. 26 avr 2005;64(8):1336-42.
85. Lobb RR, Hemler ME. The pathophysiologic role of alpha 4 integrins in vivo. *J Clin Invest*. nov 1994;94(5):1722-8.

86. RCP Ocrevus.
87. RCP Kesimpta.
88. Hsiao CC, Fransen NL, van den Bosch AMR, Brandwijk KIM, Huitinga I, Hamann J, et al. White matter lesions in multiple sclerosis are enriched for CD20dim CD8+ tissue-resident memory T cells. *European Journal of Immunology*. 2021;51(2):483-6.
89. De Sèze J, Maillart E, Gueguen A, Laplaud DA, Michel L, Thouvenot E, et al. Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic. *Front Immunol*. 23 mars 2023;14:1004795.
90. Nissimov N, Hajiyeva Z, Torke S, Grondey K, Brück W, Häusser-Kinzel S, et al. B cells reappear less mature and more activated after their anti-CD20-mediated depletion in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 13 oct 2020;117(41):25690-9.
91. von Essen MR, Hansen RH, Højgaard C, Ammitzbøll C, Wiendl H, Sellebjerg F. Ofatumumab Modulates Inflammatory T Cell Responses and Migratory Potential in Patients With Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 7 juin 2022;9(4):e200004.
92. Azhar A, Taimuri MA, Shamat SF, Ikram A, Ali S, Ali T, et al. Briumvi: a breakthrough in the treatment of relapsing multiple sclerosis: a review. *Ann Med Surg (Lond)*. 16 août 2023;85(10):4909-12.
93. Briumvi | Agence européenne des médicaments [Internet]. [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/briumvi>
94. RCP Briumvi.
95. Neuraxpharm announces the first launch of BRIUMVI® (ublituximab) in Europe for the treatment of relapsing multiple sclerosis [Internet]. Neuraxpharm. [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.neuraxpharm.com/media/neuraxpharm-announces-the-first-launch-of-briumvi>
96. RCP Mavenclad.
97. ANSM [Internet]. [cité 21 mars 2024]. MARR - Cladribine. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/cladribine>
98. Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *The Lancet*. 17 oct 1992;340(8825):952-6.
99. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. déc 2018;89(12):1266-71.
100. Jensen K, Johnson LA, Jacobson PA, Kachler S, Kirstein MN, Lamba J, et al. Cytotoxic purine nucleoside analogues bind to A1, A2A, and A3 adenosine receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. mai 2012;385(5):519-25.
101. Fissolo N, Calvo-Barreiro L, Eixarch H, Boschert U, Espejo C, Montalban X, et al. Immunomodulatory Effects Associated with Cladribine Treatment. *Cells*. 10 déc 2021;10(12):3488.

102. ANSM [Internet]. [cité 21 mars 2024]. Information de sécurité - Mavenclad 10 mg comprimés (cladribine). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/mavenclad-10-mg-comprimés-cladribine-risque-datteintes-hepatiques-graves-et-nouvelles-recommandations-sur-le-controle-de-la-fonction-hepatique>
103. RCP Lemtrada.
104. ANSM [Internet]. [cité 26 mars 2024]. Information de sécurité - LEMTRADA (alemtuzumab): Restrictions. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/lemtrada-alemtuzumab-restrictions-dindication-contre-indications-supplementaires-et-mesures-de-reduction-du-risque>
105. ANSM [Internet]. [cité 26 mars 2024]. MARR - Alemtuzumab. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/alemtuzumab>
106. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord*. janv 2015;8(1):31-45.
107. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth SG. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *Int J Mol Sci*. 20 juill 2015;16(7):16414-39.
108. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N, D'Amico R, Weinstock-Guttman B. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 janv 2007;2007(1):CD002819.
109. Gómez-Figueroa E, Gutierrez-Lanz E, Alvarado-Bolaños A, Casallas-Vanegas A, Garcia-Estrada C, Zabala-Angeles I, et al. Cyclophosphamide treatment in active multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 1 sept 2021;42(9):3775-80.
110. Stankiewicz JM, Kolb H, Karni A, Weiner HL. Role of Immunosuppressive Therapy for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. janv 2013;10(1):77-88.
111. Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol*. janv 2022;269(1):159-83.
112. Roos I, Hughes S, McDonnell G, Malpas CB, Sharmin S, Boz C, et al. Rituximab vs Ocrelizumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 1 août 2023;80(8):789-97.
113. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 1 avr 2017;47(2):139-71.
114. Di Stefano G, De Stefano G, Di Lionardo A, Cruccu G, Truini A. Pharmacotherapeutic Options for Managing Pain in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 1 juill 2020;34(7):749-61.
115. Amatya B, Young J, Khan F. Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 déc 2018;2018(12):CD012622.
116. Gerdes LA, Janoschka C, Eveslage M, Mannig B, Wirth T, Schulte-Mecklenbeck A, et al. Immune signatures of prodromal multiple sclerosis in monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 sept 2020;117(35):21546-56.

117. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Système de l'Human Leukocyte Antigen (HLA) - Immunologie; troubles allergiques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/syst%C3%A8me-de-human-leukocyte-antigen>
118. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol.* janv 2019;26(1):27-40.
119. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique.* 1 janv 2016;172(1):3-13.
120. Wang J, Jelcic I, Mühlenbruch L, Haunerding V, Toussaint NC, Zhao Y, et al. HLA-DR15 Molecules Jointly Shape an Autoreactive T Cell Repertoire in Multiple Sclerosis. *Cell.* 25 nov 2020;183(5):1264-1281.e20.
121. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* janv 2017;13(1):25-36.
122. Chen BP, Madrigal A, Parham P. Cytotoxic T cell recognition of an endogenous class I HLA peptide presented by a class II HLA molecule. *J Exp Med.* 1 sept 1990;172(3):779-88.
123. Mohme M, Hotz C, Stevanovic S, Binder T, Lee JH, Okoniewski M, et al. HLA-DR15-derived self-peptides are involved in increased autologous T cell proliferation in multiple sclerosis. *Brain.* juin 2013;136(Pt 6):1783-98.
124. Jelcic I, Al Nimer F, Wang J, Lentsch V, Planas R, Jelcic I, et al. Memory B Cells Activate Brain-Homing, Autoreactive CD4+ T Cells in Multiple Sclerosis. *Cell.* 20 sept 2018;175(1):85-100.e23.
125. Lang HLE, Jacobsen H, Ikemizu S, Andersson C, Harlos K, Madsen L, et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol.* oct 2002;3(10):940-3.
126. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 3 oct 2017;114(40):10713-8.
127. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* oct 2016;16(10):626-38.
128. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* mai 2010;9(5):520-32.
129. Ribbons KA, McElduff P, Boz C, Trojano M, Izquierdo G, Duquette P, et al. Male Sex Is Independently Associated with Faster Disability Accumulation in Relapse-Onset MS but Not in Primary Progressive MS. *PLoS One.* 2015;10(6):e0122686.
130. Ryan L, Mills KHG. Sex differences regulate immune responses in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Eur J Immunol.* janv 2022;52(1):24-33.
131. Voskuhl RR. The effect of sex on multiple sclerosis risk and disease progression. *Mult Scler.* avr 2020;26(5):554-60.

132. Loda A, Collombet S, Heard E. Gene regulation in time and space during X-chromosome inactivation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* avr 2022;23(4):231-49.
133. Huret C, Ferrayé L, David A, Mohamed M, Valentin N, Charlotte F, et al. Altered X-chromosome inactivation predisposes to autoimmunity. *Sci Adv.* mai 2024;10(18):eadn6537.
134. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* août 2007;28(5):521-74.
135. Mohammad I, Starskaia I, Nagy T, Guo J, Yatkin E, Väänänen K, et al. Estrogen receptor α contributes to T cell-mediated autoimmune inflammation by promoting T cell activation and proliferation. *Sci Signal.* 17 avr 2018;11(526):eaap9415.
136. Forsyth KS, Jiwrajka N, Lovell CD, Toothacre NE, Anguera MC. The X-quisite X-ception: Sex Differences with Immune Responses. *Nat Rev Immunol.* juill 2024;24(7):487-502.
137. Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, Moussai D, Diamond B. Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J Clin Invest.* juin 2002;109(12):1625-33.
138. Palaszynski KM, Liu H, Loo KK, Voskuhl RR. Estriol treatment ameliorates disease in males with experimental autoimmune encephalomyelitis: implications for multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* avr 2004;149(1-2):84-9.
139. Golden LC, Voskuhl R. The importance of studying sex differences in disease: The example of multiple sclerosis. *J Neurosci Res.* 2 janv 2017;95(1-2):633-43.
140. Garnier L, Laffont S, Lélou K, Yogev N, Waisman A, Guéry JC. Estrogen Signaling in Bystander Foxp3neg CD4+ T Cells Suppresses Cognate Th17 Differentiation in Trans and Protects from Central Nervous System Autoimmunity. *J Immunol.* 1 déc 2018;201(11):3218-28.
141. Traish A, Bolanos J, Nair S, Saad F, Morgentaler A. Do Androgens Modulate the Pathophysiological Pathways of Inflammation? Appraising the Contemporary Evidence. *J Clin Med.* 14 déc 2018;7(12):549.
142. Trigunaité A, Dimo J, Jørgensen TN. Suppressing effects of androgens on the immune system. *Cell Immunol.* avr 2015;294(2):87-94.
143. Liva SM, Voskuhl RR. Testosterone acts directly on CD4+ T lymphocytes to increase IL-10 production. *J Immunol.* 15 août 2001;167(4):2060-7.
144. Walecki M, Eisel F, Klug J, Baal N, Paradowska-Dogan A, Wahle E, et al. Androgen receptor modulates Foxp3 expression in CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T-cells. *Mol Biol Cell.* 1 août 2015;26(15):2845-57.
145. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev.* janv 2011;35(3):565-72.
146. Berg-Hansen P, Celius EG. Socio-economic factors and immigrant population studies of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica.* 2015;132(S199):37-41.
147. Inserm [Internet]. [cité 2 mai 2024]. Sclérose en plaques (SEP) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/>

148. Scazzone C, Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, Ciaccio M. Vitamin D and Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis. *Biochem Genet.* 1 févr 2021;59(1):1-30.
149. Thouvenot E, Orsini M, Daures JP, Camu W. Vitamin D is associated with degree of disability in patients with fully ambulatory relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* mars 2015;22(3):564-9.
150. Pfothenauer KM, Shubrook JH. Vitamin D Deficiency, Its Role in Health and Disease, and Current Supplementation Recommendations. *Journal of Osteopathic Medicine.* 1 mai 2017;117(5):301-5.
151. Haghmorad D, Yazdanpanah E, Jadid Tavaf M, Zargarani S, Soltanmohammadi A, Mahmoudi MB, et al. Prevention and treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis induced mice with 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Neurol Res.* oct 2019;41(10):943-57.
152. Galoppin M, Kari S, Soldati S, Pal A, Rival M, Engelhardt B, et al. Full spectrum of vitamin D immunomodulation in multiple sclerosis: mechanisms and therapeutic implications. *Brain Communications.* 1 août 2022;4(4):fcac171.
153. Trefilio LM, Bottino L, de Carvalho Cardoso R, Montes GC, Fontes-Dantas FL. The impact of genetic variants related to vitamin D and autoimmunity: A systematic review. *Heliyon.* 21 mars 2024;10(7):e27700.
154. Cancela Díez B, Pérez-Ramírez C, Maldonado-Montoro MDM, Carrasco-Campos MI, Sánchez Martín A, Pineda Lancheros LE, et al. Association between polymorphisms in the vitamin D receptor and susceptibility to multiple sclerosis. *Pharmacogenet Genomics.* 1 févr 2021;31(2):40-7.
155. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Cohen Tervaert JW, Menheere P, Hupperts R, et al. Safety and T Cell Modulating Effects of High Dose Vitamin D₃ Supplementation in Multiple Sclerosis. *PLoS One.* 13 déc 2010;5(12):e15235.
156. Sotirchos ES, Bhargava P, Eckstein C, Van Haren K, Baynes M, Ntranos A, et al. Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology.* 26 janv 2016;86(4):382-90.
157. Butzkueven H, Ponsonby AL, Stein MS, Lucas RM, Mason D, Broadley S, et al. Vitamin D did not reduce multiple sclerosis disease activity after a clinically isolated syndrome. *Brain.* 12 déc 2023;147(4):1206-15.
158. Cassard SD, Fitzgerald KC, Qian P, Emrich SA, Azevedo CJ, Goodman AD, et al. High-dose vitamin D₃ supplementation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised clinical trial. *eClinicalMedicine.* 13 avr 2023;59:101957.
159. ECTRIMS 2024. *Multiple Sclerosis Journal.* 1 sept 2024;30(3_suppl):4-124.
160. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 avr 2019;9(4):a028944.
161. Hedström AK, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, Fogdell-Hahn A, Hillert J, Olsson T. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Mult Scler.* juill 2014;20(8):1081-5.

162. Hedström AK, Ryner M, Fink K, Fogdell-Hahn A, Alfredsson L, Olsson T, et al. Smoking and risk of treatment-induced neutralizing antibodies to interferon β -1a. *Mult Scler.* avr 2014;20(4):445-50.
163. Odoardi F, Sie C, Streyll K, Ulaganathan VK, Schläger C, Lodygin D, et al. T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system. *Nature.* 30 août 2012;488(7413):675-9.
164. Hedström AK, Sundqvist E, Bäärnhielm M, Nordin N, Hillert J, Kockum I, et al. Smoking and two human leukocyte antigen genes interact to increase the risk for multiple sclerosis. *Brain.* mars 2011;134(Pt 3):653-64.
165. Chinoy H, Adimulam S, Marriage F, New P, Vincze M, Zilahi E, et al. Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study. *Ann Rheum Dis.* juin 2012;71(6):961-5.
166. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 21 févr 2009;373(9664):659-72.
167. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk. *Mult Scler.* juin 2016;22(7):878-83.
168. Jiang X, Xia L, Tang T, Fan X, Wang R, Wang M, et al. Decreased vitamin D bio-availability with altered DNA methylation of its metabolism genes in association with the metabolic disorders among the school-aged children with degree I, II, and III obesity. *J Nutr Biochem.* juill 2024;129:109627.
169. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* janv 2007;117(1):175-84.
170. Correale J, Marrodan M. Multiple sclerosis and obesity: The role of adipokines. *Front Immunol.* 15 nov 2022;13:1038393.
171. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 21 janv 2022;375(6578):296-301.
172. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol.* janv 2023;21(1):51-64.
173. Cortese M, Leng Y, Bjornevik K, Mitchell M, Healy BC, Mina MJ, et al. Serologic Response to the Epstein-Barr Virus Peptidome and the Risk for Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 1 mai 2024;81(5):515-24.
174. Angelini DF, Serafini B, Piras E, Severa M, Coccia EM, Rosicarelli B, et al. Increased CD8+ T cell response to Epstein-Barr virus lytic antigens in the active phase of multiple sclerosis. *PLoS Pathog.* 2013;9(4):e1003220.
175. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr Virus (EBV): Biology and Clinical Disease. *Cell.* 29 sept 2022;185(20):3652-70.
176. Lanz TV, Brewer RC, Ho PP, Moon JS, Jude KM, Fernandez D, et al. Clonally Expanded B Cells in Multiple Sclerosis Bind EBV EBNA1 and GlialCAM. *Nature.* mars 2022;603(7900):321-7.

177. Xie C, Sun C, Zeng MS. Navigating Epstein–Barr virus autoimmunity: role of NK cells and T cells in multiple sclerosis. *Signal Transduct Target Ther.* 29 févr 2024;9:48.
178. Baglio SR, van Eijndhoven MAJ, Koppers-Lalic D, Berenguer J, Lougheed SM, Gibbs S, et al. Sensing of latent EBV infection through exosomal transfer of 5'pppRNA. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2 févr 2016;113(5):E587-596.
179. Maple PA, Ascherio A, Cohen JI, Cutter G, Giovannoni G, Shannon-Lowe C, et al. The Potential for EBV Vaccines to Prevent Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 24 juin 2022;13:887794.
180. Cui X, Snapper CM. Epstein Barr Virus: Development of Vaccines and Immune Cell Therapy for EBV-Associated Diseases. *Front Immunol.* 8 oct 2021;12:734471.
181. Wei CJ, Bu W, Nguyen LA, Batchelor JD, Kim J, Pittaluga S, et al. A bivalent Epstein-Barr virus vaccine induces neutralizing antibodies that block infection and confer immunity in humanized mice. *Sci Transl Med.* 4 mai 2022;14(643):eabf3685.
182. Escalante GM, Foley J, Mutsvunguma LZ, Rodriguez E, Mulama DH, Muniraju M, et al. A Pentavalent Epstein-Barr Virus-Like Particle Vaccine Elicits High Titers of Neutralizing Antibodies against Epstein-Barr Virus Infection in Immunized Rabbits. *Vaccines (Basel).* 6 avr 2020;8(2):169.
183. Pender MP, Csurhes PA, Smith C, Douglas NL, Neller MA, Matthews KK, et al. Epstein-Barr virus-specific T cell therapy for progressive multiple sclerosis. *JCI Insight.* 15 oct 2020;5(20):e144624.
184. Drosu NC, Edelman ER, Housman DE. Tenofovir prodrugs potently inhibit Epstein–Barr virus lytic DNA replication by targeting the viral DNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2 juin 2020;117(22):12368-74.
185. Vietzen H, Berger SM, Kühner LM, Furlano PL, Bsteh G, Berger T, et al. Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis. *Cell.* 21 déc 2023;186(26):5705-5718.e13.
186. Beliën J, Goris A, Matthys P. Natural Killer Cells in Multiple Sclerosis: Entering the Stage. *Front Immunol.* 2022;13:869447.
187. Grut V, Biström M, Salzer J, Stridh P, Jons D, Gustafsson R, et al. Cytomegalovirus seropositivity is associated with reduced risk of multiple sclerosis-a presymptomatic case-control study. *Eur J Neurol.* sept 2021;28(9):3072-9.

Liste des abréviations

AC	Anticorps
ADCC	Cytolyse cellulaire dépendante des anticorps
AG	Antigène
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection à longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AR	Récepteurs aux androgènes
ASAT	Aspartate aminotransférase
AVC	Accident vasculaire cérébral
BAV	Blocs auriculo-ventriculaires
BCR	Récepteur du lymphocyte B
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BOC	Bandes oligoclonales
Breg	Lymphocyte B régulateur
CDC	Cytotoxicité dépendante du complément
Chr.X	Chromosome X
CIS	Syndrome clinique isolé
CK	Cytokines
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	Cytomégalovirus
CPA	Cellules présentatrices d'antigène
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DCK	Désoxycytidine kinase
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DHO-DH	Dihydroorotate déshydrogénase
DHT	Dihydrotestostérone
DIS	Dissémination dans l'espace
DIT	Dissémination dans le temps
DMF	Diméthylfumarate
DN	Double négatif
DRF	Diroximelfumarate
EAE	Encéphalomyélite auto-immune expérimentale
EAF	Esters d'acide fumarique
EBNA	Antigène nucléaire de l'EBV
EBV	Virus Epstein-Barr
ECG	Electrocardiogramme
EI	Effets indésirables
ER	Récepteurs aux œstrogènes
FC	Fréquence cardiaque
Fingolimod-P	Fingilomod-phosphate
GA	Acétate de glatiramère
HAS	Haute autorité de santé
HBV	Virus de l'hépatite B

HLA	Humain leukocyte antigen
HSV	Virus de l'herpès
HTA	Hypertension artérielle
IDM	Infarctus du myocarde
IFN	Interférons
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukines
IM	Intra-musculaire
IMC	Indice de masse corporelle
IRIS	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISRE	Élément de réponse stimulé par IFN
IV	Intraveineuse
JAK	Janus kinase
JCV	Virus de John Cunningham
KAR	Récepteurs activateurs
KIR	Récepteurs inhibiteurs
LB	Lymphocyte B
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LEMP	Leucoencéphalopathies multifocales progressives
LT	Lymphocyte T
MBP	Protéine basique
MEC	Matrice extra-cellulaire
MMF	Monométhylfumarate
MO	Moelle osseuse
NFS	Numération de formule sanguine
NIBS	Stimulation cérébrale non-invasive
NK	Natural killer
OCP	Cellules progénitrices d'oligodendrocytes
OMS	Organisation mondiale de la santé
PA	Pression artérielle
PLP	Protéolipides
PR	Récepteurs à la progestérone
PRPs	Pathogen Recognition Receptor
PTI	Thrombocytopénie immunitaire
RAP	Réactions associées à la perfusion
RCP	Résumer des caractéristiques du produit
RIS	Syndrome radiologiquement isolé
ROS	Espèces réactives d'oxygène
RXR	Récepteur X-rétinoïde
S1P	Sphingosine 1 phosphate
S1PR	Récepteur de la sphingosine 1 phosphate
SC	Sous-cutanée
SEP	Sclérose en plaques
SEP-PP	Sclérose en plaques primaire progressive
SEP-PS	Sclérose en plaques secondaire progressive
SEP-RR	Sclérose en plaques récurrente-rémittente

SF	Systèmes fonctionnels
SN	Système nerveux
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
TCR	Récepteur du lymphocyte T
tDCS	Stimulation transcrânienne directe
TENS	Stimulation nerveuse électrique transcutanée
Th	Lymphocyte T helper
Treg	Lymphocyte T régulateur
tRNS	Stimulation transcrânienne par le bruit aléatoire
VCAM	Protéine d'adhésion des cellules vasculaires endothéliales
VDBP	Protéine de liaison à la vitamine D
VDR	Récepteur de la vitamine D
VDRE	Élément sensible à la vitamine D
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VO	Voie orale
VZV	Virus varicelle-zona
XCI	Inactivation du chromosome X

AUTEUR : BROUCA Estelle

TITRE : SCLEROSE EN PLAQUES : RECENSEMENT DES CONNAISSANCES ACTUELLES ET PERSPECTIVES

RESUME

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune caractérisée par une démyélinisation dans le système nerveux central. Elle est classée en trois formes : récurrente-rémittente, secondaire-progressive et primaire-progressive. La SEP est la première cause de handicap sévère non-traumatique du jeune adulte en France. Actuellement, les mécanismes pathogéniques de la SEP ne sont que partiellement connus et il n'existe pas de traitements curatifs, mais des traitements de fond sont utilisés pour ralentir l'évolution de la maladie et retarder le handicap. La SEP est une maladie multifactorielle complexe et de nombreux facteurs environnementaux sont associés au risque de SEP. De récentes études ont notamment montré un lien entre la présence du virus d'Epstein-Barr (EBV) et le développement de la SEP encourageant les recherches déjà en cours sur le rôle des facteurs de risques dans la pathogenèse de la SEP. Il était intéressant de recenser les résultats des nombreuses études récentes sur le sujet des facteurs de risques comme éléments favorisant ou déclenchant de la pathologie, mais aussi les perspectives que leurs résultats pourraient avoir sur de potentiels traitements.

TITLE : MULTIPLE SCLEROSIS : REVIEW OF CURRENT KNOWLEDGE AND OUTLOOK

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease characterised by demyelination in the central nervous system. It is classified into three clinical subsets : relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive MS. MS is the leading cause of severe non-traumatic disability in young adults in France. At present, the pathogenic mechanisms involved in MS are only partially understood and there is no curative treatment, but disease-modifying therapies are used to slow the progression of the disease and delay disability. MS is a complex multifactorial disease and several environmental factors have been associated to MS risk. Recent studies have notably shown a link between the presence of Epstein-Barr virus (EBV) and the development of MS, further promoting the research already underway into the role of risk factors in MS pathogenesis. It was interesting to review the results of the many recent studies on risk factors that promote or trigger the disease, as well as the prospects that their findings could have for potential treatments.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : PHARMACIE

MOTS-CLES : Sclérose en plaques ; Traitements ; Facteur de risques ; EBV

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

35 CHEMIN DES MARAICHERS

31062 TOULOUSE CEDEX 9

DIRECTEUR DE THESE : ASTIER Anne

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté des Sciences Pharmaceutiques de TOULOUSE, le 03/12/2024