

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité/Option: Immunologie appliquée
Département: de Biologie

Thème : Sclérose en plaques : une maladie auto-immune

Présenté par :

HAMZAOUI Sarra
LARIBI Naima

Devant le jury composé de :

Présidente: M^{me} BOUKEMARA Hanene	M.C.B	Université de Guelma
Examineur : M^r HEMICI Ahmed	M.C.B	Université de Guelma
Encadreur : M^{me} BENDJEDDOU Dalila	Professeur	Université de Guelma

Septembre 2020

Remerciements

Nous remercions ALLAH le tout puissant qui nous a donné le courage et la volonté et de nous avoir bénie jusqu'à la réalisation de ce modeste travail.

*Nous tenons à remercier particulièrement **notre encadreur Madame Benjeddou Dalila**, d'avoir proposé et dirigé ce travail, pour toute l'aide qu'elle nous a fourni pendant la préparation de ce mémoire. Merci pour votre patience ainsi que votre générosité.*

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

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury :

***M^{me} BOUKEMARA Hanene**, maître assistant à l'université 08 mai 1945 de Guelma qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury. On l'en remercie profondément.*

***M HEMICI Ahmed**, maître assistant à l'université 08 mai 1945 de Guelma, nous vous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Nous remercions aussi au corps professorale et administratif de la faculté des Science de la nature et de la vie, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.



Dédicace



*Je tienstout D'ABORDA remercier ALLAH le tout puissantet
miséricordieux.*

Je dédie ce modeste travail :

A mon très cher père, AHMED aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime. Le déroulementetlerespectquej'aitoujourseuspourvous.Tuassum'inculquerlesensdela responsabilité de la confiance en soi face aux difficultés de la vie, Tes conseils ont toujours guidemespasverslaréussite.Quedieuletoutpuissanttepréservet'accordesanté,bonheur, qui étude de l'esprit et te protège de tout mal Et je te garderai éternellement dans mon Cœur.

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

A mes frères : Kader et MOHcen et adorables sœurs Rima, Marwa, Farah Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours.

A mes cousins et cousines : plus particulièrement *Nihad, Djihane.*

A mes chères amies : *Naima Amani, Randa, Anfel, Djouhaina* pour les efforts qu'elles sont fournies.

Hamzaoui Sarra.



Dédicace



Je dédie ce modeste travail à :

A mes chers parents Kamel et Saliha

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être Je vous remercie pour tout le soutien que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices.

A mes chers et adorable freres Mohamed ,Ayoubé , Maamoune et la petite Rayhan

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mon très cher mari Salah

Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal m'ont permis de réussir mes études. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A ma chère belle mère Ben bakha Rafika et mon beau père Azaizia Mohamed

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous, Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite

A mes chères belles sœurs et freres Imen , Loubna , Rayen, Ossama et le petit

DADI

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours.

A mon petit bébé Yazan.

J'espère que ma thèse sera pour toi source de fierté et qu'elle sera un exemple à suivre. Ta joie de vivre et ton sourire ont été pour moi le meilleur encouragement que je puisse avoir. Que Dieu te garde et te protège.

A mon binôme Sara et toute la famille Hamzaou

Laribi Naima

SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction

Chapitre I : Généralité sur la SEP

I.1. Sclérose en plaques	1
I.2. Système nerveux central (SNC)	2
I.2.1. Les neurones	2
I.2.2. Les cellules gliales.....	3
I.2.3. La gaine myélinique	4
I.2.4. La barrière hémato-encéphalique(BHE).....	4
I.2.5. Liquide céphalo-rachidien(LCR).....	4
I.3.Épidémiologie	5
I.3.1. Fréquence et répartition dans le monde.....	6
I.3.2. Répartition selon l'âge et le sexe.....	6
I.4. Etiologie	6
I.4.1. Facteurs génétiques	6
I.4.2. Facteurs ethniques	7
I.4.3. Facteurs environnementaux.....	8

Chapitre II : Physiopathologie de la SEP

II. Physiopathologie de la SEP	11
II.1. Anatomopathologie de la SEP (les plaques de démyélinisation):.....	12
II.2. Aspects cliniques de la SEP:.....	13
II.2.1. Définition de la poussée.....	13
II.2.2. Classification de la poussée:	14
II.2.3.Les poussées et le Syndrome Clinique Isolé (SCI):	15
II.2.4. Le syndrome radiologiquement isolé:	15
II.2.5. L'échelle Expanded Disability StatusScale (EDSS).....	16

II.3. Immunopathologie de la sclérose en plaques.....	17
II.3.1. Définition de l'immunité	17
II.3.1.1. Immunité innée.....	17
II.3.1.2. Immunité adaptative:	17
II.3.2. La sclérose en plaque : un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire.....	18
II.3.2.1. Lymphocytes T, acteurs majeurs de la maladie :.....	20
II. 3.2.2. Lymphocytes B et anticorps :	24
II. 3.2.3. Lymphocytes T régulateurs :	26
II. 3.2.4. Les auto-antigènes impliqués :.....	27
II. 3.3. Le développement de l'auto -immunité:.....	28
II. 3.3.1. L'activation des lymphocytes T (LT):	29
II. 3.3.2. Traversée de la Barrière Hémato-Encéphalique.....	30
II. 3.3.3. Mécanismes lésionnels au sein du système nerveux central.....	30

Chapitre III : Clinique, diagnostic, traitement de la SEP

III.1. Clinique.....	33
III.1.1. Troubles oculaires.....	33
III.1.2. Troubles sensitives	33
III.1.3.Troubles moteurs	34
III.1.4. Les autres signes	34
III.2. Diagnostic.....	36
III.2.1. Imagerie par résonancemagnétique	36
III.2.2.Etude biologique.....	36
III.2.3. Critères cliniques	38
III.3. Traitements	39
III.3.1. Traitement des poussées	39
III.3.1.1. Par corticoïdes	39
III.3.1.2. Par échanges plasmatiques	39
III.3.2.Traitement de fond	40
III.3.2.1. Les traitements immunomodulateurs:	40
III.3.2.2. Les traitements immunosuppresseurs.....	43

III.3.3.Traitements symptomatiques:.....	45
III.3.3.1.Traitement de la douleur :.....	45
III.3.3.2.Traitements de la fatigue:	45
III.3.3.3.Traitement des mouvements anormaux :.....	48
III.3.3.4.Traitement de dépression :.....	48
III.3.3.5.Traitement de spasticité:.....	48
III.3.4.Traitements naturels de la sclérose en plaques:.....	48
III.3.4.1.Interventions alimentaires:	49
III.3.4.2.L'apithérapie:	49
III.3.4.3.Curcumine:	50
III.3.4.4.Cannabis Médical:	50
III.3.4.5.Vitamine D3:	51
III.3.4.6.Vitamine B12 :.....	51
III.3.4.7.Sélénium et vitamine E:.....	52
III.3.4.8.Acide gras oméga 3:	52
III.3.4.9.Oméga-6:	53
III.4. La rééducation	53
Conclusion	53

Références bibliographiques

Résumé

Liste des figures

N°	Titre	Page
01	Altération de la myéline dans la sclérose en plaque	01
02	Neurones et cellules neurogliales	03
03	Obésité : principaux mécanismes pouvant engendrer un dysfonctionnement immunitaire	10
04	Lieu de production de la myéline	11
05	Les quatre principaux profils de démyélinisation dans la SEP	12
06	Les différents modes évolutifs de la Sclérose en Plaques	14
07	Evolution différentielle de la SEP	16
08	Echelle EDSS	17
09	Différenciation des LT CD4+ naïfs en fonction des cytokines	20
10	Différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes T helper	21
11	Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la SEP	24
12	Mécanismes d'activation des cellules auto-réactives	27
13	Activation des cellules immunitaires en périphérie	28
14	Les étapes du passage à travers la BHE	30
15	Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques au sein du SNC	31
16	IRM du cerveau d'un patient atteint de SEP	36
17	Mise en évidence de bandes oligoclonales IgG par focalisation isoélectrique sur le	37
18	Les différents modes d'action possibles de l'acétate de glatiramère	42
19	Mode d'action du natalizumab dans la SEP	43

Liste des abréviations

- **AC** : Anticorps
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **BCR** : B cell Receptor
- **BHE** : Barrière Hémato Encéphalique
- **CMH** : Complexe Majeur d'histocompatibilité
- **CPA** : Cellule Présentation d'antigène
- **EBV** : Epstein Barre Virus
- **EDSS** : Expanded Disability Status Scale
- **HLA** : Human Leucocyte Antigen
- **ICAM** : Intercellular adhesion Molecule
- **IgG** : Immunoglobulins G
- **IL** : Interleukine
- **INF** : Interféron
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **LB** : Lymphocytes B

- **LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien
- **LFA** : Leucocyte Funtion Associated
- **LT** : Lymphocytes T
- **MAG** : Glycoprotéine Associée à la Myéline
- **MBP** : Myelin Basic Protein
- **NK** : Natural Killer
- **MOG** : Glycoprotéine Myélinique Oligo dendrocytaire
- **NORB** : Névrite Optique Rétro Bulbaire
- **PAMP** : Pathogène Associated Molecular Patterns
- **PLP** : Protéine Protéolipidique
- **PRR** : Patterns Réognition Receptors
- **SCI** : Syndrome Cliniquement Isolé
- **SEP** : Sclérose En Plaques
- **SEP PP** : Sclérose En Plaques Primaire Progressive
- **SEP RR** : Sclérose En Plaques Récurrente Régressive
- **SEP SP** : Sclérose En Plaques secondaire Progressive
- **SNC** : Système Nerveux Central

- **SR** : Sexe Ration
- **SRI** : Syndrome Radiologiquement Isolé
- **THC** : Tétra hydro carocannabino
- **T rég** : T régulateurs
- **TCR** : T cell Receptor
- **Th** : Lymphocytes T helper
- **TLR** : Toll Like Receptor
- **TNF α** :Tumor Necrosis Factor alpha
- **VCAM** : Vascular cell adhésion Molécule
- **VLA-4** : Very Late Antigen-4

Introduction

INTRODUCTION

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire chronique auto-immune et démyélinisante du système nerveux central (SNC). Cette atteinte inflammatoire a pour conséquence la destruction de la myéline, gaine des fibres nerveuses, formant des plaques de sclérose disséminées dans le cerveau et dans la moelle épinière (**Schmater *et al.*, 1965**). Elle affecte environ 2,5 millions de personnes à travers le monde principalement, les sujets jeunes avec prédominance féminine. Elle représente la première cause de l'handicap neurologique non traumatique chez l'adulte jeune (**Compston et Colos, 2002**).

Les mécanismes responsables de l'apparition de cette maladie acquise sont difficiles à établir car cette maladie est probablement d'origine plurifactorielle. Différents arguments laissent supposer une intrication complexe de susceptibilité génétique individuelle et de facteurs environnementaux.

La physiopathologie de la SEP reste inconnue. Elle fait intervenir un mécanisme immunopathologique au sein du SNC ciblant des antigènes de la myéline (**Magy, 2018**).

En général, la SEP se manifeste au début par un ou plusieurs symptômes très divers survenant seuls ou associés de façon brutale ou insidieuse. Les symptômes varient d'un individu à un autre en fonction de la localisation des plaques dans le SNC mais aussi en fonction de la forme évolutive de la maladie chez un même individu. Les symptômes varient également au cours du temps.

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

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

Chapitre I

Généralités sur la

SEP

I.1. Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) a été définie en 1868 par Marie Jean Charcot, c'est une pathologie inflammatoire chronique qui affecte le système nerveux central. Cette maladie auto-immune est associée à un phénomène neuro-dégénératif qui se manifeste généralement à des intervalles imprévisibles (appelés « crise aiguës » ou « pousses »), sa gravité et son évolution sont très variables. Dans la SEP, la myéline est la cible de processus pathologique. En effet, il existe une réaction inflammatoire qui va dégrader cette graine de myéline, c'est la démyélinisation (**Figure 01**). Elle se caractérise par des poussées inflammatoires à l'origine d'une démyélinisation par plaques au sein de la substance blanche du système nerveux central (SNC). Elle entraîne des perturbations dans la transmission d'influx nerveux. Celles-ci sont transmises aux différentes parties du corps, entraînant les différents symptômes observés dans la maladie. A cette démyélinisation s'associe assez invariablement une atteinte azonale à des degrés variables selon les besoins, c'est la neurodégénérescence (**Lévy-Chavagnat , 2011**).

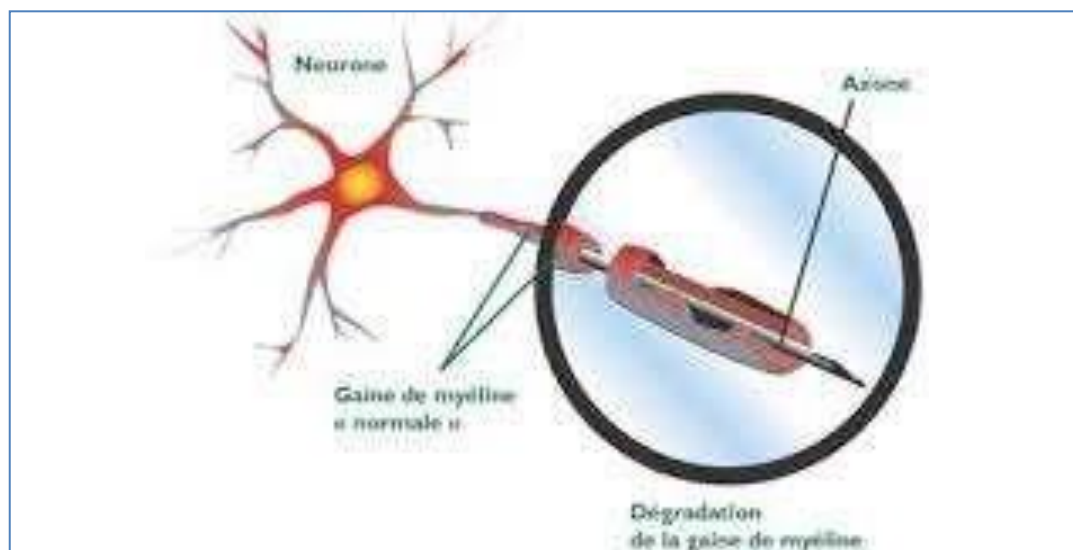


Figure (01) : Altération de la myéline dans la sclérose en plaque [1]

Un durcissement des tissus dans les régions atteintes du cerveau et de la moelle épinière (tissu cicatriciel) justifie l'utilisation du mot « **Sclérose** ». En s'attaquant au cerveau et à la moelle épinière en plusieurs endroits, des **plaques** sont

constituées d'axones démyélinisés, de débris de la couche de myéline et d'un nombre anormalement élevé de cellules immunitaires (**Schumacker *et al.*, 1965**).

I.2. Système nerveux central (SNC)

Le système nerveux central (SNC) se compose de deux structures : l'encéphale formé du cerveau, du cervelet et du tronc cérébral situés dans la boîte crânienne et la moelle épinière située dans le canal rachidien. Ces organes du système nerveux central sont des centres d'intégration qui analysent et interprètent les informations sensorielles afin de donner des commandes motrices basées sur l'expérience de l'individu, sur les réflexes ainsi que sur les conditions qui prévalent dans l'environnement externe.

Le tissu nerveux est constitué de cellules capables de produire et de transmettre une information nerveuse, les neurones (cellules nerveuses nobles), associées à des cellules de soutien, formant la glie nerveuse ou névroglie (**Figure 02**). Ces cellules existent toujours à côté des neurones, elles ont un rôle de protection.

I.2.1. Les neurones

Les neurones constituent les cellules fonctionnelles du système nerveux. Ils ont une fonction spécifique : la conduction de l'influx nerveuse. Possible grâce à l'excitabilité de leur membrane, ils ont perdu leur capacité de reproduction. Le neurone se compose de trois parties principales :

- Le corps cellulaire ou soma contenant le noyau;
- L'axone: prolongement unique à fonction efférente qui se termine en plusieurs collatérales à l'extrémité desquelles se trouvent les boutons synaptiques.
- Les dendrites: prolongements courts du corps cellulaire ayant une fonction afférente de réception des informations provenant d'autres neurones.

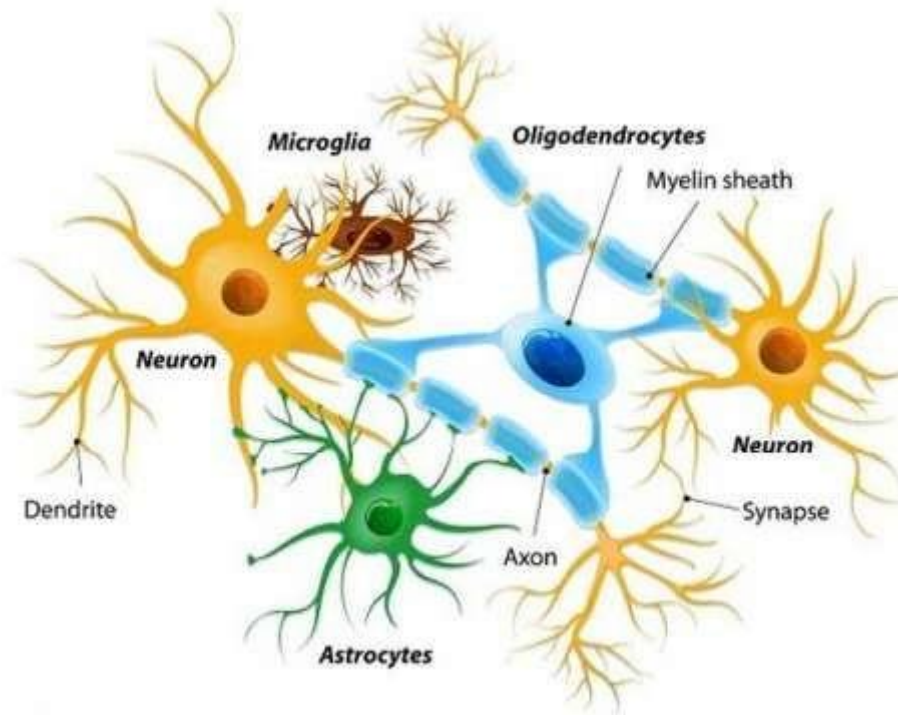


Figure (02) : Neurones et cellules neurogliales [2].

I.2.2. Les cellules gliales

Les cellules gliales constituent le tissu de soutien du système nerveux central. Elles assurent le lien avec les vaisseaux sanguins, apportent les nutriments essentiels au fonctionnement métabolique du système nerveux, éliminent les cellules mortes et combattent les pathogènes. Ces cellules sont capables de se reproduire tout au long de leur vie. On distingue en général 4 principaux types de cellules gliales :

- Les astrocytes: ce sont les cellules les plus nombreuses du parenchyme cérébral. Elles ont une forme étroite, leur prolongement qui entourent les capillaires sanguins forment avec l'endothélium des capillaires la barrière hémato-encéphalique.
- Les cellules épendymocytaires: ce sont des cellules épithéliales tapissant les ventricules cérébraux et le canal de l'épendyme de la moelle épinière. Elles jouent un rôle important dans les échanges entre le liquide céphalo-rachidien et les parenchymes cérébraux.
- Les microglies: ce sont les macrophages du SNC qui ont un rôle de phagocytose vis à vis des éléments étrangers et des cellules mortes.
- Les oligodendrocytes: leur rôle principal est l'élaboration de la gaine de myéline des neurones indispensable à la vitesse de conduction.

I.2.3. La gaine de myéline

La gaine de myéline est une enveloppe faite d'un tissu graisseux blanc qui recouvre les neurones du système nerveux. C'est cette enveloppe protectrice qui assure la conduite normale des messages nerveux d'une partie du corps à une autre. La gaine de myéline isolante ne couvre pas entièrement l'axone et laisse de petite section à découvert : ce sont les nœuds de Ranvier. Elle permet une conduction rapide des potentiels d'action de type saltatoire d'un nœud de Ranvier à un autre.

La myéline contient 70% de lipides (cholestérol, phospholipides et glycolipides) et 30% de protéines. Les principales protéines spécifiques sont la PLP (Protéine protéolipidique), la MBP (protéine basique de la myéline), la MAG (glycoprotéine associée à la myéline) et la MOG (glycoprotéine myélinique oligodendrocytaire) (Fanny, 2009).

I.2.4. La barrière hémato-encéphalique (BHE)

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

Elle régule les transferts du sang vers le cerveau grâce :

- Au passage sélectif de certaines substances: l'eau, l'oxygène, le dioxyde de carbone, le glucose ou quelques acides aminés.
- A l'imperméabilité aux protéines plasmatiques ainsi qu'à de nombreuses molécules de grande taille pouvant être potentiellement toxiques pour les neurones.
- La BHE devient anormale perméable dans certaines circonstances pathologiques dont la SEP.

I.2.5. Liquide céphalo-rachidien(LCR)

Le LCR circule librement à l'intérieur des méninges des ventricules cérébraux et le canal médullaire, il s'agit d'un liquide clair, constitué de 90% d'eau et dépourvu d'élément cellulaire. Il contient des protéines (<0.4 g/L), notamment des immunoglobulines, de la protéinorachie qui peut être augmentée en cas d'une affection inflammatoire aiguë de SNC et la glycorachie de l'ordre de 0.5 g/L (Fanny, 2009).

I.3. Epidémiologie

I.3.1. Fréquence et répartition dans le monde

Le nombre de sujets infectés par la SEP est environ 2 à 2.5 millions de personnes dans le monde (**Compston et Coles, 2002**) et la répartition n'est pas uniforme. La SEP est plus fréquente dans les régions tempérées que tropicales, sa prévalence décroît schématiquement en fonction d'un gradient Nord-Sud (**Compostons et al., 2006 ; Rosati, 2001**).

On distingue ainsi trois zones de prévalence :

➤ Une zone de haute prévalence: (dite aussi zone à haut risque) 30 à 80 /100.000 : Europe du Nord, le Nord des Etats Unis, le Nord du Canada, Palestine, le Sud de la Nouvelle Zélande, le Sud-Est de l'Australie et l'Est de la Russie.

➤ Une zone de moyenne prévalence (entre 10 et 30 pour 100000): le Sud de l'Europe, le Sud des Etats-Unis, la plus grande partie de l'Australie, l'Afrique du Sud, la Sibérie, l'Ukraine et touche une grande partie de l'Amérique latine.

➤ Une zone de faible prévalence, inférieure à 5/100.000: le Sud Asie (Japon) et l'Afrique noire (**Pugliatti, 2007**).

Les paramètres géographiques et climatiques n'agissent pas seuls sur la répartition de la SEP dans le monde. De nombreux facteurs étiopathologiques peuvent expliquer la prévalence élevée dans une région donnée.

La SEP est une maladie très rare chez les natifs d'Afrique expliquant le faible nombre d'études. L'épidémiologie et la présentation de cette maladie ont connu des modifications remarquables au cours des dernières décennies notamment dans les pays du Maghreb (**Gouider et al., 2020**). L'Algérie est considérée comme une zone à faible risque (**Ait benhaddou et al., 2001**) mais la prévalence de cette maladie en Algérie est en augmentation continue. D'après les études portant sur l'épidémiologie de la maladie SEP dans la région Est de l'Algérie, il a été constaté que le nombre des patients consultés dans les CHU de cette région varie entre 164 et 430 cas par service de neurochirurgie sur les dix ans étudiés, ce qui correspond à une moyenne de 33 patients par CHU et par année. Ce résultat concorde très bien avec les conclusions de Dr. Toubal qui a déclaré que les neurologues rapportent environ 30 nouveaux cas par service de neurologie et par année en Algérie (**Toubal, 2013**).

I.3.2. Répartition selon l'âge et le sexe

La SEP est la pathologie neurologique la plus fréquente de l'adulte jeune. L'âge moyen estimé de la survenue de la maladie est de 30 ans. L'incidence reste élevée entre 20 et 40 ans, tandis que sa fréquence est de 3% avant l'âge de 16 ans et de 0.6 après l'âge de 60 ans.

Depuis ces 30 dernières années, le sexe ratio (SR) de la SEP s'est modifié à cause d'une l'incidence de la SEP chez les femmes. Le risque de développer une maladie de SEP est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Toutefois aucun gène significatif n'a été décrit sur le chromosome X, une explication alternative à cette plus grande susceptibilité des femmes pourrait être hormonale, plutôt que génétique (**Orton *et al.*, 2006**).

I.4. Etiologie

Les causes responsables de l'apparition de la sclérose en plaques acquise sont difficiles à établir car cette maladie est probablement d'origine multifactorielle. Elle trouve un terrain favorable chez une catégorie d'individus (gènes de susceptibilités) mais pour déclencher la maladie, il faut aussi inclure des facteurs d'environnement. Cela laisse supposer une intrication complexe de susceptibilité génétique individuelle et des facteurs environnementaux.

I.4.1. Facteurs génétiques

La sclérose en plaques n'est pas une maladie héréditaire au sens qui vient immédiatement à l'esprit. Cela veut dire qu'à l'inverse de la mucoviscidose, dans la sclérose en plaques il n'y a pas de transmission directe à la descendance selon les lois de Mendel, sur un mode récessif ou dominant. Dans la sclérose en plaques, il n'y a pas "*un seul gène dysfonctionnel*" qui entraînerait une perte de fonction, laquelle provoquerait la maladie qui se transmettrait en bloc d'une génération à une autre [3].

La sclérose en plaques est une maladie multigénique. Il existerait cinquante régions génétiques différentes liées à la sclérose en plaques. En effet, on ne parle pas de gène unique de la sclérose en plaques, mais d'une association de gènes dont la combinaison constitue une susceptibilité plus importante de développer la sclérose en plaques. Cependant, il est important de noter que la présence de ces gènes chez une personne n'implique pas nécessairement le développement de la sclérose en plaques. Mais ces gènes interagissent en présence de facteurs environnementaux pour augmenter le risque de la maladie. C'est

pourquoi on parle de susceptibilité génétique combinée à des facteurs environnementaux qui sont eux plus difficiles à mesurer et contribuent à déclencher la maladie chez les individus qui en sont porteurs. Une grande partie de ces gènes joue un rôle important dans le fonctionnement du système immunitaire [4].

Au début des années 1970, plusieurs gènes de susceptibilité ont été décrits et localisés sur le chromosome 6p21 dans la région du CMH, qui sont considérés comme expliquant 10 à 60% du risque génétique de la SEP (**Fromont, 2012**). En juillet 2007, deux variants de gènes ont été identifiés, *IL2RA* et *IL7RA*, tous deux codant des récepteurs aux interleukines intervenant dans l'immunité et dont la présence augmenterait (faiblement) le risque de développer la maladie (**Hafler et al. 2007**).

Aujourd'hui 233 variants génétiques ont été identifiés, qui confère un plus grand risque de développer la maladie. On considère que celle-ci n'est pas suffisante à elle seule pour que la maladie apparaisse, mais qu'elle constitue un terrain favorable à son développement. La découverte de ces gènes de susceptibilité a un rôle très important dans la connaissance de la maladie, mais n'a pas de conséquences pratiques sur le plan individuel. La part de la génétique n'interviendrait que pour moins de 1% (**Taylor, 2011**).

I.4.2. Facteurs ethniques

Des études épidémiologiques ont démontré que les différents groupes ethniques n'ont pas tous la même prédisposition à la sclérose en plaques. Par exemple, les Européens du Nord sont plus souvent touchés que les Africains noirs. Les Afro-Américains des Etats-Unis sont plus souvent atteints que les Noirs d'Afrique, mais moins fréquemment que les Blancs mâles des Etats-Unis [5]. D'autres études réalisées sur les groupes ethniques d'une même région montrent que les évolutions cliniques sont souvent différentes. Par exemple, les Afro-Américains ont un début plus tardif de la maladie, une forme plutôt optico-spinale (névrite optique et atteinte modulaire) et un décours plus agressif que les américains caucasiens d'une même région des USA.

En France, il a été démontré que les patients d'origine nord-africaine ont une maladie plus progressive des poussées plus sévères et très rapide accumulation de handicap que les patients d'origine européenne, et ce indépendamment du fait qu'ils soient immigrés ou nés en Europe. Ceci est un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse d'une influence génétique sur l'expression clinique de la SEP (**Belahsen, 2017**)

I.4.3. Facteurs environnementaux

Il est bien connu que l'incidence de la sclérose en plaques est plus élevée dans certains sites géographiques, tels que l'Europe, le Canada et les États-Unis d'Amérique, par rapport au reste du monde. Le schéma géographique peut s'expliquer en partie par les différences raciales de sensibilité, les personnes d'origine africaine, indienne et asiatique présentant le risque le plus faible. Il a été observé que les personnes qui migrent d'une zone à risque élevé après l'âge de la puberté sont considérées comme porteuses de leur ancien risque élevé. Ceux qui émigrent avant la puberté semblent courir un risque associé à la nouvelle région dans laquelle ils ont émigré. De nombreuses études ont été menées sur les facteurs possibles dans ces domaines de risque [5].

➤ L'une des explications proposées est la lumière du soleil. Il a été suggéré que la lumière solaire pourrait protéger, probablement en raison de la vitamine D. Divers arguments immunologiques sont en faveur d'un rôle de vit D comme protecteur de la survenue de la SEP. Tout d'abord des récepteurs à la vit D sont présents non seulement sur de nombreux organes (peau, os, intestin...) mais aussi dans le système nerveux central et sur les LT, les LB et les cellules présentation d'antigène (CPA). La vit D est capable de conférer un statut de tolérance du système immunitaire en inhibant la production des LT CD4, en favorisant la production d'IL 10 anti-inflammatoire, en inhibant le développement des cellules libérant l'IL 16 pro inflammatoire, en favorisant le CMH de classe II et en diminuant l'expression des molécules de Co-stimulation. Ce rôle de tolérance du système immunitaire induit par la vit D a été déjà démontré dans d'autres pathologies auto-immunes comme le diabète type I, la maladie de Crohn, et certains cancers (**Pierrot et Souberbielle, 2010**).

➤ En outre, il existe des données sur l'association de certains virus et la sclérose en plaques, mais il a été difficile de les relier. Le rôle des virus peut être direct ou indirect par l'intermédiaire de la désorganisation du système immunitaire. Il est par ailleurs, connu que les patients porteurs de SEP ont des taux d'anticorps antiviral plus que les autres (**Rejdak, 2004**). Plusieurs virus sont incriminés dans le développement de la maladie SEP : les paramyxovirus responsables de la rougeole, le virus herpésien à l'origine des oreillons (**Giraudon et Bernard, 2009**) et l'Epstein Bar virus (EBV) qui semble le plus souvent recevable. Plusieurs arguments sont en faveur d'un rôle du virus (EBV) dans la maladie SEP. Des études cristallographiques peuvent montrer que le virus l'EBV présente des similitudes structurales avec la protéine de la myéline ce qui induit une confusion du système

immunitaire qui s'est développé pour détecter et neutraliser le virus EBV, mais qui par similitudes attaquerait la myéline (**Ascherio et Munger, 2007**).

➤ Le tabagisme est un des facteurs environnementaux incriminés dans le déclenchement de plusieurs pathologies auto-immunes : Lupus. Polyarthrite rhumatoïde... il serait également impliqué dans le déclenchement de la SEP puisque la Nicotine est capable d'induire la production de monoxyde d'azote endogène qui induit la dégénérescence axonale (**Smith et al., 1998**). D'autre part, il a été démontré que le risque de SEP est augmenté chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Par ailleurs, il semble que les patients fumeurs développent un tableau clinique plus sévère que les non-fumeurs (**Hernan, 2005**).

➤ L'influence du stress a été évoquée depuis longtemps et les patients rapportent souvent l'existence d'un stress déclenchant la première poussée (**Artemiadis, et al., 2011**). Le stress agirait sur la SEP par le biais du système hypothalamus-hypophyse-surrénalien et le système nerveux autonome (**Kern et Ziemssen, 2008**). Une des hypothèses serait qu'un stress modéré entrainerait la production de cytokines pro-inflammatoires délétères alors qu'un stress majeur entrainerait la libération de glucocorticoïdes dont le rôle est immunosuppresseur. Des études intéressantes ont démontré que les événements stressants de la vie ont un impact sur la SEP tels que les problèmes liés à la famille, le mariage, la grossesse le divorce ou encore les changements de style de vie qui sont les plus impliqués (**Audrey, 2015**).

➤ Aucune vaccination n'est contre indiquée; les vaccins contre le tétanos-polio et la grippe ont été étudiés. Les études récentes sont également rassurantes concernant la vaccination contre l'hépatite B, une vaccination pour laquelle une polémique a été déclenchée il y a quelques années suite à la description d'un cas découvert lors d'une campagne vaccinale en France (**Naib, 2017**). La plupart des experts pensent qu'un Vaccin vivant atténué peut-être administrer à un patient atteint de la SEP ne recevant pas de traitement immunosuppresseur ou n'en recevant plus depuis au moins 3 mois (**Coujon et al., 2017**).

➤ De nombreuses études sur le régime en graisse saturée ont été menées en SEP. Une alimentation riche en gras saturés diminue la fluidité des membranes, mène à la production de cholestérol, contribue à la formation de molécules inflammatoires et des facteurs nuisibles dans la SEP. En 2003, Swank et Goodwin ont rapporté que la restriction en gras saturé à moins de 20 g/jour induisait la rémission de la maladie SEP et produisait des effets bénéfiques chez les patients atteints de la sclérose en plaque (**Andorini et Penna,**

2009).

➤ Il a été récemment reporté dans différents modèles que l'obésité pourrait induire une surexpression des lymphocytes Th17, avec possible augmentation des maladies auto-inflammatoires comme la SEP ou même les colites. L'augmentation du tissu adipeux induit l'augmentation d'adipokines, responsables d'une réponse pro-inflammatoire et d'une rupture de la balance treg /Th 17 en faveur d'une sur production de lymphocytes Th 17. D'autre part, l'obésité induit une défiance en vitamine D et donc une augmentation de lymphocytes Th17, de lymphocytes B, d'anticorps et une diminution de lymphocytes Treg.

En outre, chez un sujet obèse, on trouve un fort taux de leptine, de visfatine et un taux faible d'adiponectine. Un profil qui est également observé chez les patients obèses atteints de SEP. Ce profil hormonal a été corrélé à des niveaux plus élevés des médiateurs inflammatoires (CRP, TNF α , IL β) et une diminution des cellules Treg (**Figure 03**) (Versini *et al.*, 2014).

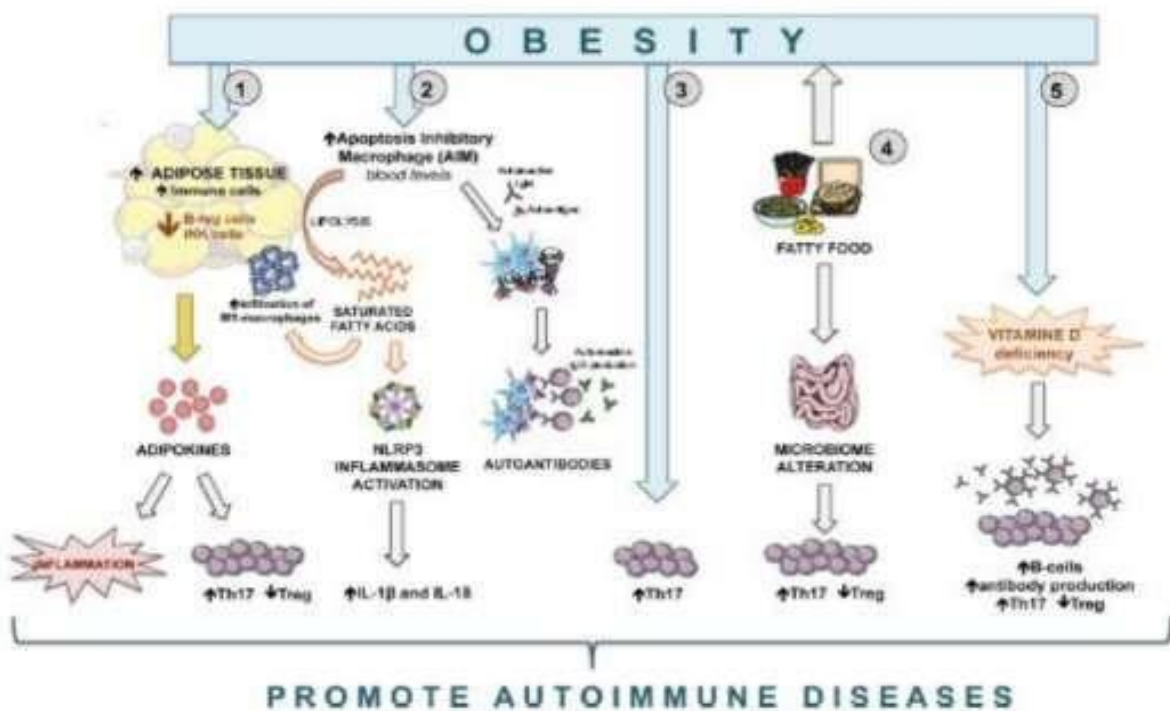


Figure (03) : Obésité : principaux mécanismes pouvant engendrer un dysfonctionnement immunitaire (Versini *et al.*, 2014)

Chapitre II
Physiopathologie de
la sclérose en plaques

II. Physiopathologie de la SEP

La sclérose en plaques (SEP) se caractérise par l'apparition de plaques de démyélinisation au niveau de la substance blanche, responsables d'une altération de la conduction nerveuse. La physiopathologie de la SEP reste encore incomplètement connue. Il s'agit d'une maladie multifactorielle, se développant dans un contexte génétique, sous l'effet de facteurs exogènes faisant intervenir des phénomènes inflammatoires, possiblement auto-immuns sorte de voie finale dont la cause première est inconnue.

La myéline est produite dans le SNC par les oligodendrocytes et chemise les axones (**Figure 4**). Elle joue un rôle déterminant dans la propagation de l'influx nerveux transportant l'information le long des neurones (**Chardain *et al.*, 2011**). La gaine de myéline n'est pas continue le long de l'axone, il y a des interruptions, les nœuds de Ranvier, à l'origine d'une conduction appelée saltatoire : le courant saute ainsi d'un nœud de Ranvier au suivant (**Chardain *et al.*, 2011**).

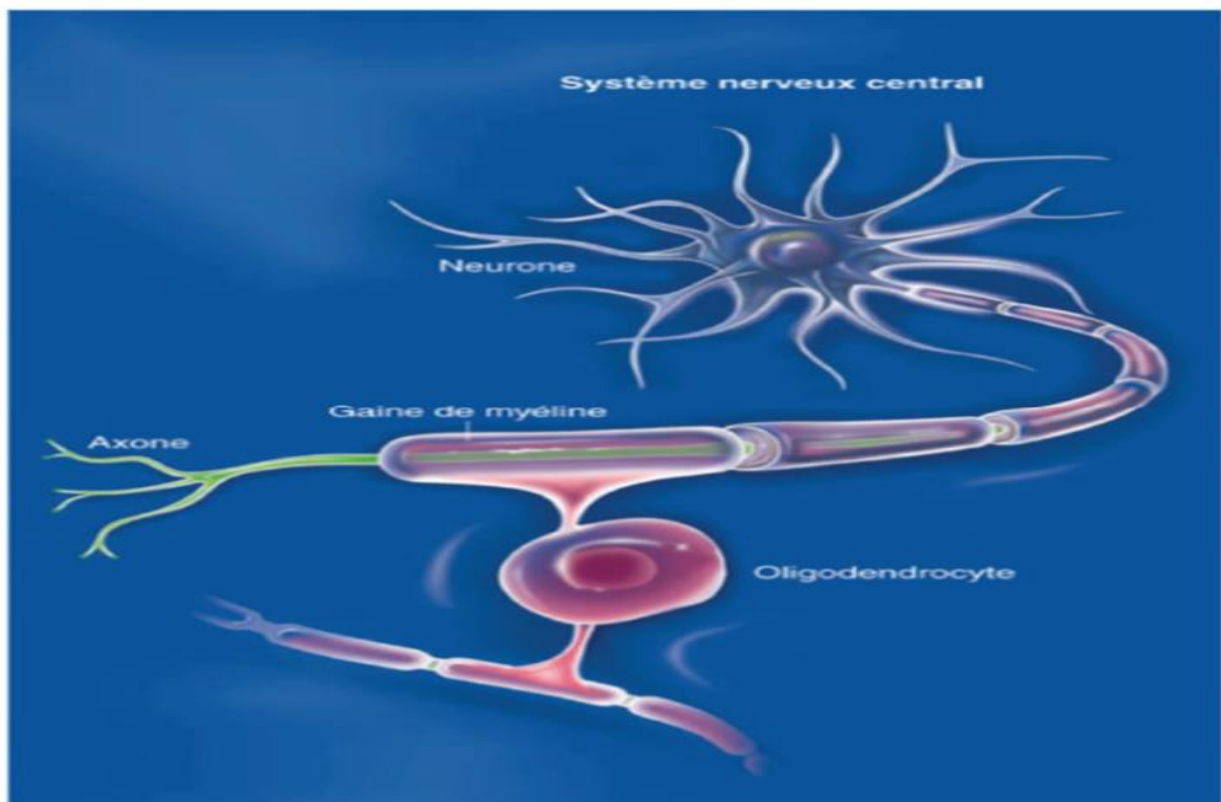


Figure (04) : Lieu de production de la myéline (Chardain *et al.*, 2011)

Les données pathologiques, l'imagerie, les études génétiques, épidémiologiques et immunologiques ont fourni des données extrêmement nombreuses, parfois contradictoires, qui ont cependant permis d'approcher les mécanismes de cette affection (**Ouellet et Brochet, 2004**).

II.1. Anatomopathologie de la SEP (les plaques de démyélinisation)

Les examens histo-immunologiques des lésions activées, prélevées à partir de tissus humains post-mortem ont permis de distinguer quatre types de lésions en fonction du mécanisme supposé de démyélinisation. Dans les lésions de type I et II, la démyélinisation est associée à des Lymphocytes T et macrophages avec en plus des immunoglobulines G (IgG) et des dépôts de complément le long de la myéline dans le profil II. Les lésions de type III sont caractérisées par la présence d'oligodendrocytes apoptotiques avec une perte préférentielle de la MAG suggérant un dysfonctionnement des oligodendrocytes. Le profil IV est plus rare, il est caractérisé par une mort non apoptotique des oligodendrocytes. Les profils II et III sont les plus fréquents suivis du profil I et IV (**Lucchinetti et al., 2001 ; Pradat-Diehl et al., 2014**) (**Figure 05**).

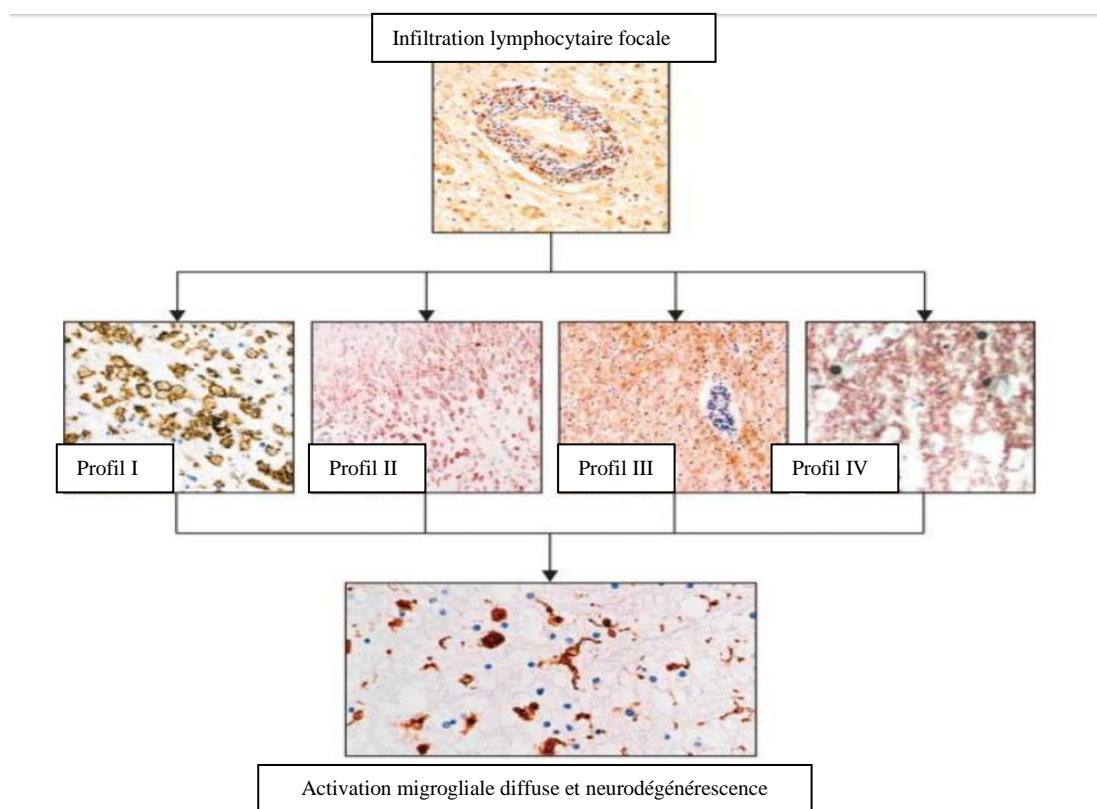


Figure (05) : Les quatre principaux profils de démyélinisation dans la SEP (Compston et al., 2008)

- Profil 1 : retrouvé dans 15% des patients, il correspond à une prépondérance de lymphocytes T et de macrophages activés, avec comme molécules effectrices le TNF α , les radicaux libres et l'IFN- γ .

- Profil 2 : retrouvé dans environ 58% des biopsies, il correspond à la prédominance d'anticorps et de complément. Des anticorps anti-MOG et anti-MBP sont retrouvés au sein des lésions. Le mécanisme de destruction de la myéline semble médié par l'immunité humorale.

- Profil 3 : trouvé dans 26% des patients, on y retrouve une démyélinisation active avec une atteinte oligodendrocytaire. Il y a une absence de remyélinisation, d'immunoglobuline et de dépôt du complément.

- Profil 4 : lésions extrêmement rares, trouvées dans seulement 1%. Elles sont caractérisées par une atteinte dégénérative des oligodendrocytes. Ce profil est surtout présent dans les formes progressives de SEP.

L'hétérogénéité des plaques illustrent bien les différents mécanismes de démyélinisation qui existent en SEP (**Lucchinetti *et al.*, 2001 ; Lucchini *et al.*, 2013**).

II.2. Aspects cliniques de la SEP

II.2.1. Définition de la poussée

Elle se définit comme l'apparition ou l'aggravation d'un nouveau symptôme de focalisation, d'une durée supérieure à 24 heures, en absence de fièvre ou de problèmes infectieux associés. Les signes s'installent en quelques heures à quelques jours et disparaissent en quelques jours à quelques semaines. La disparition des signes cliniques peut être totale ou partielle accompagnée de séquelles sans retour à l'état neurologique normal. (**Labauge, 2017**).

II.2.2. Classification de la poussée

Les classifications évolutives de la SEP reposent sur la notion de poussées et de progression. Elle est classée selon trois formes évolutives principales (**Weill *et al.*, 2003**) (**Figure 06**) :

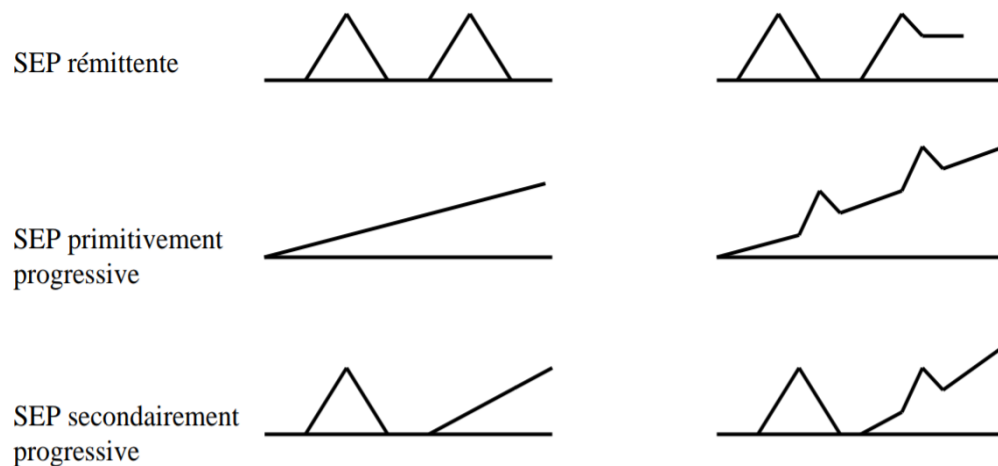


Figure (06): les différents modes évolutifs de la Sclérose en Plaques
(Lublin et Reingold, 1996)

• **La SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) (85%)** : elle débute vers 30 ans, composée exclusivement de poussées pouvant laisser des séquelles qui restent stables entre deux épisodes. Cette forme concerne la plupart des patients SEP, soit environ 85% (Magy, 2009 ; Depaz *et al.*, 2013). Au niveau anatomopathologique, les plaques sont multifocales, disséminées dans le temps, avec des plaques dites actives et des plaques chroniques. Les poussées sont le reflet de lésions focales aiguës. Dès que la perte axonale dépasse les mécanismes de compensation du SNC (remyélinisation spontanée, redistribution des canaux sodiques), la SEP-RR évolue vers une SEP (Dutta *et al.*, 2006).

• **La SEP secondairement progressive (SEP-SP)** : dans laquelle après une phase initialement rémittente de 15 années en moyenne, on observe une progression du handicap avec ou sans poussées surajoutées suivies de rémissions minimales et de plateaux (Magy, 2009 ; Depaz *et al.*, 2013). L'examen anatomopathologique, à ce stade, montre une atrophie cérébrale (diminution du volume du parenchyme cérébral) et une perte axonale. La perte axonale progressive est la cause essentielle du handicap neurologique irréversible (Dutta *et al.*, 2006). La présence de poussée n'est pas systématique, mais elle est habituellement suivie de l'augmentation du nombre de séquelles.

•**La SEP progressive primaire (SEP-PP) (15%)** : cette forme débute en moyenne un peu plus tardivement, vers 40 ans. Caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée ni rémission. Des fluctuations minimales et des phases de plateaux sont possibles. Cette forme est plus grave et plus rare, elle touche **15%** des patients (**Magy, 2009 ; Depaz et al., 2013**). La progression du handicap est permanente et le déclin neurologique est régulier. Sur le plan anatomo-pathologique, cette forme se caractérise par la mort des oligodendrocytes (**Dutta et al., 2006**).

II.2.3. Les poussées et le Syndrome Clinique Isolé (SCI)

La définition d'une poussée est l'apparition d'un nouveau symptôme pour une période minimale de 24 heures en l'absence de fièvre. Pour être distinctes, deux poussées doivent être séparées par un intervalle d'au moins 30 jours.

Le SCI est un premier épisode de démyélinisation d'origine inflammatoire touchant le système nerveux, autrement dit une poussée que l'on observe pour la première fois et qui peut évoluer en SEP. Les sujets avec un diagnostic de SCI peuvent ou non développer ultérieurement une SEP. Des études ont démontré que lorsque le SCI est accompagné de lésions visibles à l'IRM qui sont semblables à celles que l'on observe en SEP, le risque d'avoir un second épisode et d'en arriver à un diagnostic de SEP est plus élevé (environ 80 % en 10 ans). Lorsque le SCI n'est pas accompagné de lésions typiques de la SEP, le risque d'être atteint de la maladie demeure relativement faible (environ 20 % en 10 ans) (**Kurtzke, 1983**).

II.2.4. Le syndrome radiologiquement isolé

Le syndrome radiologiquement isolé (SRI, ou RIS en anglais) concerne des patients présentant des hyper signaux de la substance blanche visibles, lors d'IRM cérébrales réalisées pour des raisons médicales autres que des maladies inflammatoires du SNC. Si on observe au moins deux lésions présentes dans des zones différentes du SNC (critère de dissémination spatiale), on parlera alors de SRI. Si l'analyse du LCR révèle des bandes oligoclonales, et qu'une IRM de contrôle (à 3, 6 ou 12 mois) montre la présence de nouvelles lésions hyper intenses en T2 ou des prises de contraste après injection de gadolinium, le RIS a un risque élevé d'évoluer en SCI et SEP (**Lebrun, 2010**).

L'inflammation est très présente lors de la phase rémittente puis diminue lors de la phase progressive (ou la perte axonale prédomine). Ainsi, comme on peut le voir sur le

schéma (**Figure 07**), même si lors de la phase rémittente, il y a des périodes de poussées et de rémissions (repos), les lésions inflammatoires se développent et évoluent presque continuellement. Inversement, le volume cérébral diminue progressivement tout au long de la maladie (**Dendrou et al., 2015**).

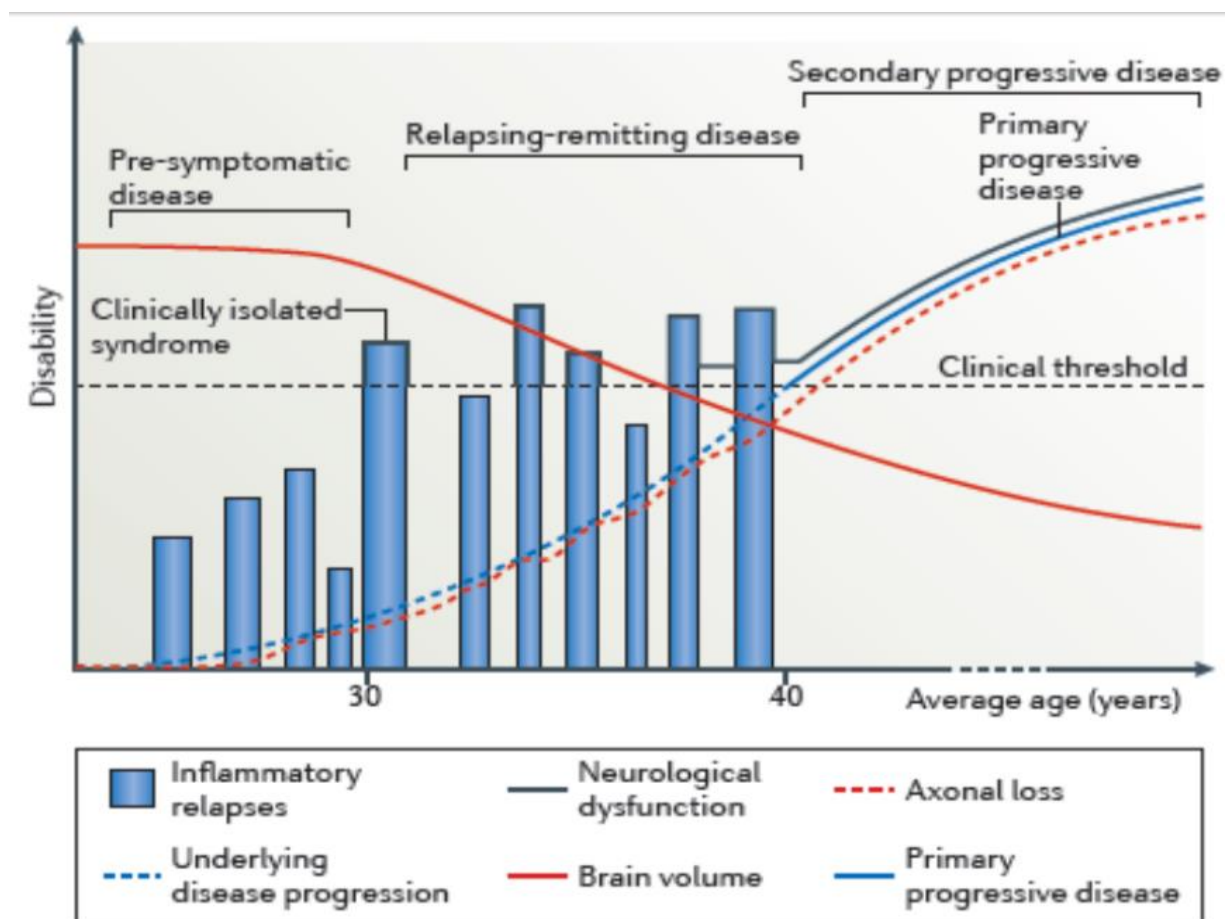


Figure (07) : Evolution différentielle de la SEP (Dendrou et al., 2015)

II.2.5. L'échelle Expanded Disability StatusScale (EDSS) : Echelle de Cotation du Handicap

Après chaque poussée, il est possible que la personne ne se rétablisse pas complètement et garde des séquelles (déficits moteurs, sensitifs...) qui sont évaluées et cotées par le neurologue grâce à une échelle (l'échelle EDSS) qui a été proposée par en 1983 par l'américain et neurologue Kurtzke.

L'examen neurologique standardisé évalue huit systèmes ou paramètres fonctionnels (Fonction pyramidal, Fonction cérébelleuse, Fonction sensitive, Fonction du tronc cérébral, Fonction urinaire et du transit intestinal, Fonction visuelle, Fonction mentale, Autres fonctions). Cette échelle EDSS permet ainsi d'évaluer le handicap généré par la SEP de 0 à 10 (Figure 08).

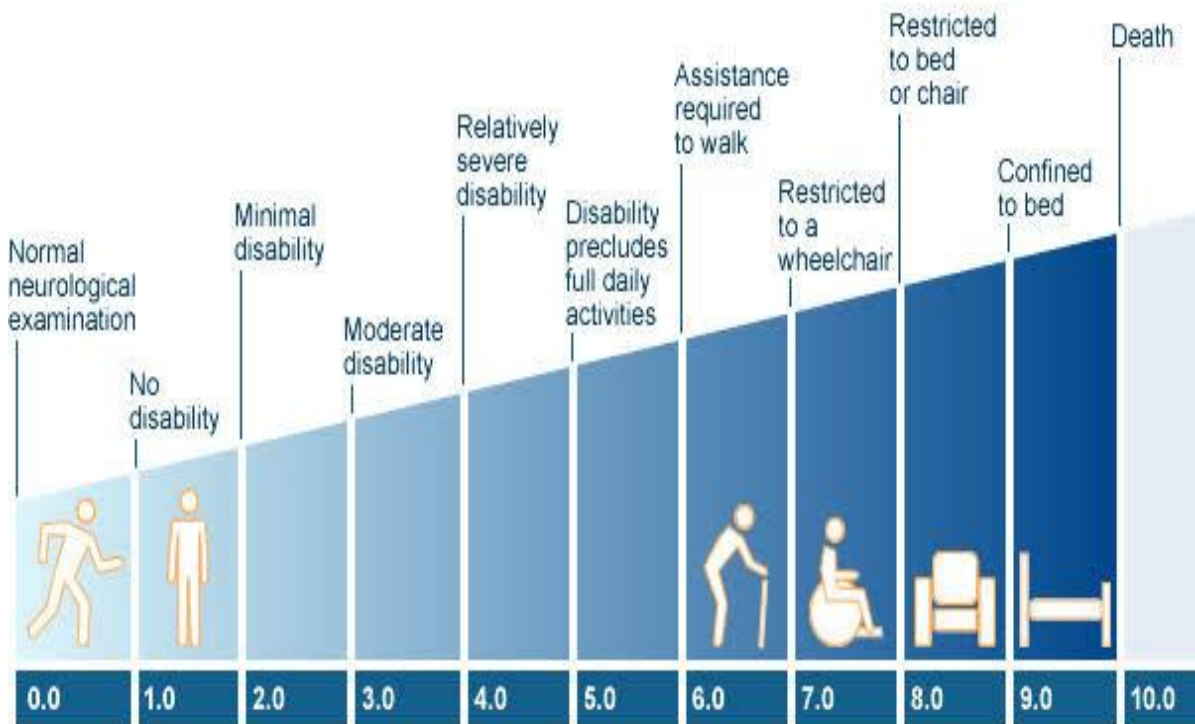


Figure (08) : Echelle EDSS (Kurtzke, 1983).

II.3. Immunopathologie de la sclérose en plaques

II.3.1. Définition de l'immunité

Le système immunitaire est un système complexe qui peut être vu sous différents angles: molécules, cellules et organes. Le système doit protéger le corps des entités dangereuses appelées antigènes. Les éléments de base du NIS sont les globules blancs ou leucocytes. Pour pouvoir identifier les autres molécules, des lymphocytes particuliers (cellules B) produisent des récepteurs, appelés anticorps (paratope), responsables de la reconnaissance des antigènes. Le paratope se lie à une partie spécifique de l'antigène appelée épitope. Le degré de cette liaison ou affinité est très fort si seulement les deux formes sont complémentaires.

La défense de l'organisme contre le milieu extérieur comporte une immunité dite *innée ou naturelle*, c'est-à-dire existante en absence de tout contact avec un antigène, et une immunité dite *adaptative ou acquise*, c'est-à-dire apparaissant après contact de l'organisme avec des molécules étrangères qui sont des antigènes.

II.3.1.1. Immunité innée

L'immunité innée représente la première ligne de défense contre les éléments pathogènes. Il s'agit d'une réponse rapide et spontanée ne nécessitant aucun contact préalable avec l'agent pathogène. Elle fait intervenir des effecteurs cellulaires (monocytes, macrophages, polynucléaires, cellules dendritiques, cellules tueuses naturelles...) qui possèdent des récepteurs de reconnaissance des antigènes tels que les (TLR) (**Takeda et al., 2003**). Ces récepteurs reconnaissent des composants microbiens. Ils activent la réponse immunitaire innée et la réponse inflammatoire. Ils sont également impliqués dans la réponse adaptative.

L'immunité innée fait aussi intervenir des effecteurs humoraux tels que des cytokines [Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α), interféron alpha (IFN α), interleukine 1 (IL1), IL12, IL18], et des chimiokines. Cette réponse innée n'entraîne pas de mémoire immunologique mais peut intervenir dans le déclenchement de l'immunité adaptative

II.3.1.2. Immunité adaptative

L'immunité adaptative est constituée de différents types de cellules dont chacune joue un rôle important. Elle résulte du contact du système immunitaire avec les antigènes grâce à la caractéristique d'apprentissage et mémorisation du système immunitaire.

La première intrusion d'un antigène entraîne une réponse lente et une réaction difficile du système immunitaire cependant, elle permet de mémoriser l'antigène grâce à ses marqueurs. Si le même antigène pénètre une seconde fois le corps, la réponse sera plus rapide et bien spécifique avec production d'anticorps particuliers pour cet antigène. Les lymphocytes T, les lymphocytes B et les immunoglobulines constituent les principaux acteurs de l'immunité adaptative. L'immunité adaptative est dite immunité à mémoire. La réponse de l'immunité adaptative est lancée après la réponse de l'immunité innée, les deux types d'immunités sont liées et se complètent (**Leandro et Fernando, 2003**).

II. 3.2. La Sclérose en plaques : un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire

Les premiers arguments impliquant le système immunitaire dans le développement de la SEP proviennent des modèles animaux d'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE). L'encéphalite auto-immune expérimentale est le modèle animal de maladie immunitaire cérébrale qui se rapproche le plus de la SEP.

L'EAE est un modèle basé sur la stimulation du système immunitaire périphérique avec des protéines exogènes du SNC. Il s'agit de l'inoculation d'une émulsion de l'adjuvant de Freund de « protéine protéolipidique » (PLP), la protéine basique de la myéline (MBP), la myéline centrale purifiée « Glycoprotéine Oligodendrocytaire de la Myéline » (MOG) ou de cellules ganglionnaires activées *in vitro*, à l'animal (souris et rat généralement) qui déclenche une réaction immunologique médiée par les cellules T et dirigée contre la myéline centrale (immunisation active) ou par l'injection à des animaux naïfs, de lymphocytes T dérivés d'animaux EAE (immunisation passive). Les signes cliniques sont semblables à ceux de la SEP (**géraldine, 2010**).

Sur le plan histologique, les premières lésions correspondent à l'augmentation de la perméabilité de la BHE et le passage des protéines plasmatiques dans le SNC, à l'inflammation du parenchyme cérébral, à la destruction de la gaine de myéline et à la dégénérescence des neurones, des oligodendrocytes et des cellules gliales. Un processus cicatriciel et une remyélinisation partielle peuvent survenir (**liblau *et al.*, 1998**).

Les progrès faits sur la compréhension des mécanismes de la physiopathologie de la SEP ont permis d'avoir une vision plus claire des acteurs en jeu. Il faut retenir que la plupart des cellules de la cascade immunitaire peuvent être impliquées dans cette maladie. Il n'en reste pas moins qu'il existe des acteurs majeurs, tels les lymphocytes T CD4, T régulateurs, les lymphocytes T CD8, les lymphocytes B ou les macrophages que nous allons voir par la suite dans cette partie (**Brassat, 2010**).

II. 3.2.1. Lymphocytes T, acteurs majeurs de la maladie

L'implication des LT dans la SEP est depuis longtemps démontrée par les données expérimentales obtenues chez l'homme et dans le modèle animal de la maladie. En effet, ces cellules sont présentes au sein même des lésions du SNC avec une répartition oligoclonale évoquant une sélection antigène-dépendante (Babbe *et al.*, 2000 ; Montes *et al.*, 2009).

La SEP est considérée comme une maladie médiée principalement par les LT CD4+, notamment grâce aux nombreuses études développées sur le modèle de l'EAE (Sospedra *et Martin*, 2005). Comme la figure 9 l'illustre (Figure 09), en fonction des différents médiateurs cytokiniques, le LT CD4⁺ naïf peut se différencier en 3 principaux sous types de populations

- Lymphocyte CD4⁺ Th1 (profil pro-inflammatoire)
- Lymphocyte CD4⁺ Th17 (profil pro-inflammatoire)
- Lymphocyte CD4⁺ Th2 (profil anti-inflammatoire)

Dans la sclérose en plaques, les LT CD4⁺ Th1 et Th17 sont les acteurs les plus représentatifs (Salou *et al.*, 2013).

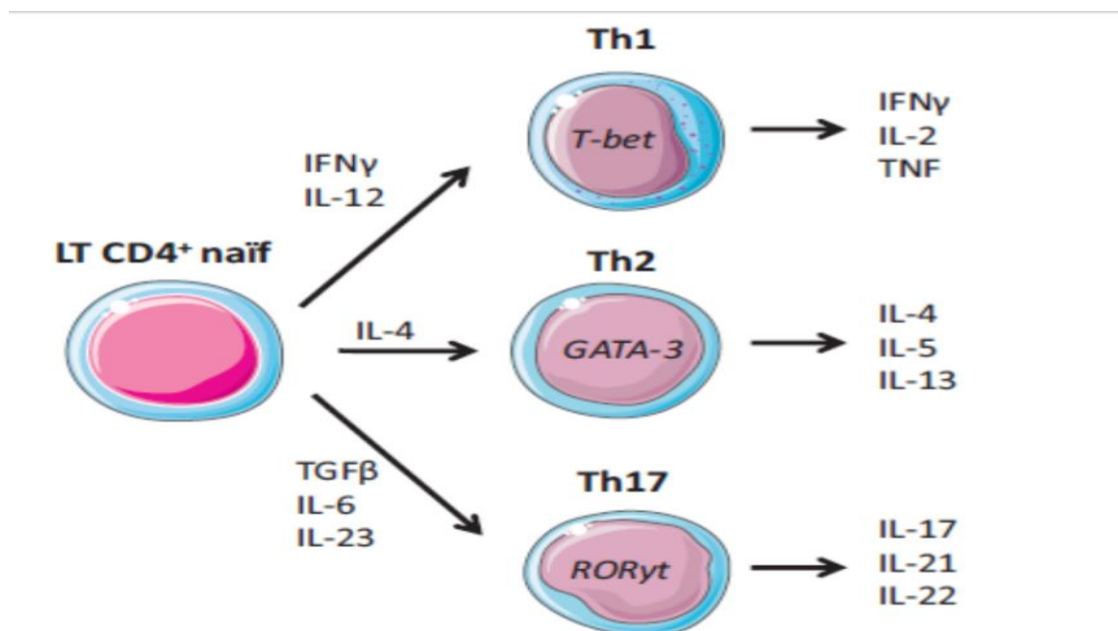


Figure (09) : Différenciation des LT CD4⁺ naïfs en fonction des cytokines (Salou *et al.*, 2013) .

➤ **Les LT CD4⁺** : la responsabilité des LT CD4⁺ est essentielle dans l'EAE puisqu'ils peuvent transférer la maladie. L'implication de ces LT CD4⁺ est renforcée par le lien génétique entre la SEP et les molécules CMH II présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) (**Vermesch, 2008**).

En effet, les chercheurs ont découvert des gènes de susceptibilité : les gènes du CMH classe II, notamment le HLA DRB1-1501, qui serait fortement associée à la maladie. Une sous-population particulière des LT CD4⁺, les LT Th1, a été la première impliquée dans la physiopathologie de la maladie.

En périphérie, la CPA, notamment la cellule dendritique (DC), est activée par des Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs), qui sont des motifs moléculaires associés aux pathogènes, reconnus comme des « signaux danger » par des récepteurs spécifiques du système immunitaire inné « les Patterns Recognition Receptors (PRR) » dont la famille Toll-Like Receptor (TLR) est la plus connue. Elle active ensuite le LT via trois signaux : la reconnaissance TCR/CMH-peptide, les molécules de co-stimulation CD80/CD86 avec CD28 et le signal cytokinique. En fonction du signal reçu, le précurseur LT helper (LTh0) se différencie selon quatre voies : LTh1, LTh2, LTh17 et iTreg (LTreg induit) (**Régent et al., 2009 ; Samson et al., 2011**) (**Figure 10**).

Ces différenciations sont contrôlées par les cytokines produites par les cellules de l'immunité innée, comme l'IL 12 ou l'IFN γ , cytokines importantes pour le profil Th1 produites par les cellules Natural Killer (NK), ou l'IL 4, cytokine primordiale pour la différenciation en cellules de type Th2. Le Transforming Growth Factor β (TGF β) associé à l'IL 6 oriente les cellules vers la voie Th17. Ces différentes populations de LT coordonnent divers types de réponses immunitaires notamment via les cytokines qu'ils vont sécréter. Dans la SEP, on observe un déséquilibre en faveur des profils Th1 et Th17 pro-inflammatoires, à défaut du profil Th2 anti-inflammatoire.

➤ **Les lymphocytes Th1** : la sous-population de LT CD4⁺Th1, a été la première impliquée dans la physiopathologie de la SEP. En effet, la présence de l'interféron γ (IFN γ) et l'interleukine 12 (IL12) dans les lésions du SNC et le LCR en témoigne. Cette dernière, est probablement directement impliquée dans la pathologie en induisant l'apoptose des oligodendrocytes humains.

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

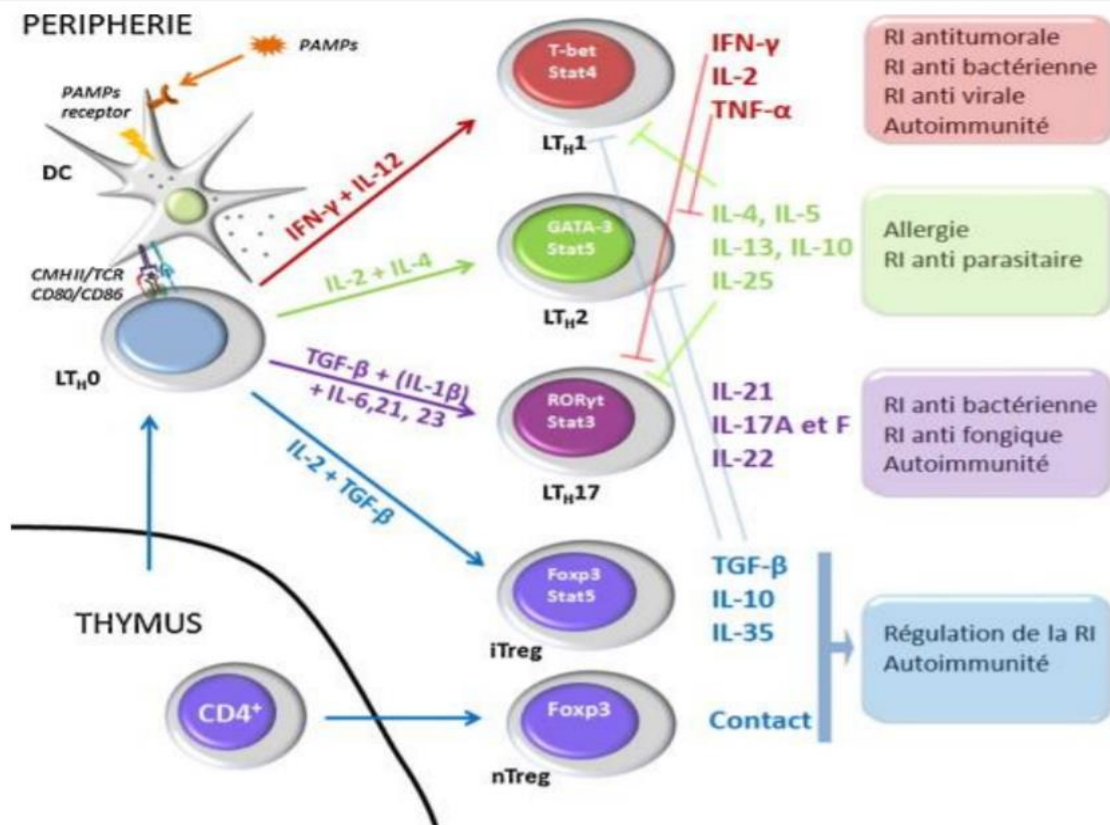


Figure (10) : Différenciation des lymphocytes T CD4⁺ naïfs en lymphocytes T helper (Samson *et al.*, 2011).

D'autre part, une augmentation de l'activité de la maladie est corrélée à une augmentation d'IFN γ et d'IL-12 dans le LCR de patients SEP fut démontrée. Il a également été montré que l'administration d'IFN γ exacerbe la maladie (Fletcher *et al.*, 2010 ; Petermann *et al.*, 2011). Mais des études menées sur les cytokines IFN γ et IL 12 ont montré que les LTh1 n'étaient pas la seule population de LT CD4⁺ impliquée dans la SEP puisqu'on a constaté que des souris déficientes en IFN γ ou en sous-unité de l'IL 12 n'étaient pas protégées contre l'induction de l'EAE. Les souris déficientes en sous unité, qui appartient à la fois à l'IL12 et l'IL 23, étaient par contre résistantes au développement de l'EAE. Les souris déficientes seulement en IL 23, étaient également résistantes. Ceci prouve donc l'implication d'une autre sous-population de LT CD4, les LTh 17 (Salou *et al.*, 2013).

➤ **Les lymphocytes Th17** : une autre sous-population, Th 17, est également impliquée et induit l'EAE chez l'animal. La quantité des LT producteurs d'IL17 est plus importante chez les patients par rapport aux témoins, ainsi que la quantité présente dans le LCR est plus importante en poussée qu'en rémission. L'IL 23 secrétée par les Th17 semble également avoir un rôle central.

La présence d'IL6 produite par les cellules de l'immunité innée, associée au TGFβ, permet l'orientation vers la voie Th 17. Les LTh 17 produisent ainsi l'IL 17, 21 et 22. Lors d'une étude sur l'EAE, il a été constaté que les souris déficientes en IL17 étaient résistantes à l'induction de l'EAE (**Komiyama et al., 2006**). De plus, une augmentation du nombre de LT produisant l'IL-17 a été observée au niveau des lésions actives par rapport aux lésions inactives, lors de l'étude de tissus de cerveaux de patients SEP décédés, montrant ainsi le rôle de l'IL-17 dans le processus inflammatoire de la maladie (**Tzartos et al., 2008**). L'équipe de Kebir a également démontré une expression des récepteurs à l'IL-17 et l'IL-22 sur les cellules endothéliales de la BHE et ont montré que l'IL-17 et 22 étaient capables de déstabiliser les jonctions serrées entre les cellules endothéliales de la BHE, *in vitro* et *in vivo* (**Kebir et al., 2007**)

➤ **Les lymphocytes T CD8⁺** : les L CD8⁺, composant majeur des lésions chroniques dans la SEP, interviennent aussi dans sa pathogénie par leur effet cytotoxique avec comme intermédiaire, des enzymes comme des perforines ou des granzymes et le ligand de Fas (LFas). Dotés de pouvoir cytotoxique, les LT CD8⁺ sont responsables de lésions au sein du système nerveux central. Ils sont présents en grande proportion dans les lésions chroniques. Les LT CD8⁺, par leurs effets cytotoxiques, semblent de meilleurs acteurs que les LT CD4⁺ pour induire directement des lésions au sein du SNC (**Sospedra et Martin, 2005**).

Pour exercer leur effet cytolytique, les LT CD8⁺ doivent reconnaître les peptides antigéniques associés au CMH de classe I présentés à la surface des CPA. Or, en condition inflammatoire et pathologique, les neurones, astrocytes et oligodendrocytes, expriment le CMH I, ce qui en fait des cibles potentielles pour la lyse par les LT CD8⁺. Les LT CD8⁺ s'activent donc par leur TCR avec le complexe CMH de classe I / peptide porté par la CPA. Les LT CD8⁺ produisent également de l'IL-17 retrouvée dans les lésions actives mais pas dans les lésions inactives.

Ils jouent donc un rôle important dans la phase aiguë de la maladie. Chez l'homme, les LT CD8⁺ sont retrouvés au sein des lésions de SEP en plus grande proportion que les CD4⁺ (Salou *et al.*, 2013).

II. 3.2.2. Lymphocytes B et anticorps

L'intervention des LB dans la pathogénie de la SEP est maintenant bien établie (Disanto *et al.*, 2012). Un des marqueurs de la SEP est la présence de bandes oligoclonales existantes dans le LCS de 98% des patients atteints de SEP. Ces bandes oligoclonales sont des immunoglobulines monoclonales produites par des clones de cellules B localisées dans le parenchyme cérébral. Elles sont le marqueur de l'activité des cellules B intra-thécales et des plasmocytes. La cible de ces anticorps n'est pas parfaitement déterminée, elle pourrait être les protéines de la myéline [MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), MBP] ou les virus neurotropes (oreillons, rubéole, varicelle, zona, Epstein Barr virus). Ces derniers sont retrouvés dans les SEP précoces chez les patients ayant initialement un SCI converti en SEP dans les 2 ans. Cependant, la pathogénicité de ces anticorps est controversée. Des cellules B détectées dans le LCS sont surtout des cellules B mémoires CD19⁺/CD27⁺.

Le rôle des cellules B ne se limite pas à la sécrétion d'anticorps mais elles jouent aussi un rôle dans la réponse des cellules T. Elles sont présentatrices d'antigène, elles secrètent des cytokines et forment des centres de germination. Les cellules B sont présentes dans les infiltrats inflammatoires caractéristiques de la SEP. La découverte de follicules méningés de cellules B dans le cerveau des patients ayant une SEP secondairement progressive, a redonné de l'intérêt à l'action de ces cellules. Certains clones de cellules B du LCS des patients proviennent de ces structures dont la présence est corrélée avec une pathologie plus sévère et une évolution péjorative (Magliozzi *et al.*, 2007).

Des marqueurs de la présence et de l'activation des cellules B sont corrélés avec l'activité et la progression de la maladie. Le rôle de facteurs d'activation des cellules B (BAFF et APRIL) (membres des gènes de la superfamille des TNF α) est de réguler la survie des cellules B (Figure 11), mais il n'est pas prouvé que leur taux varie chez les patients SEP. Par contre, une chimiokine des cellules B « CXCL13 » qui régule la circulation de ces cellules, est produite localement dans les lésions de démyélinisation. Les taux de CXCL13 du LCS des patients SEP sont augmentés et corrélés avec le nombre de cellules B, le taux

d'immunoglobulines du LCS, l'activité IRM et les poussées de SEP. Il semble que la mauvaise circulation des cellules B soit due en partie à une production aberrante de CXCL13.

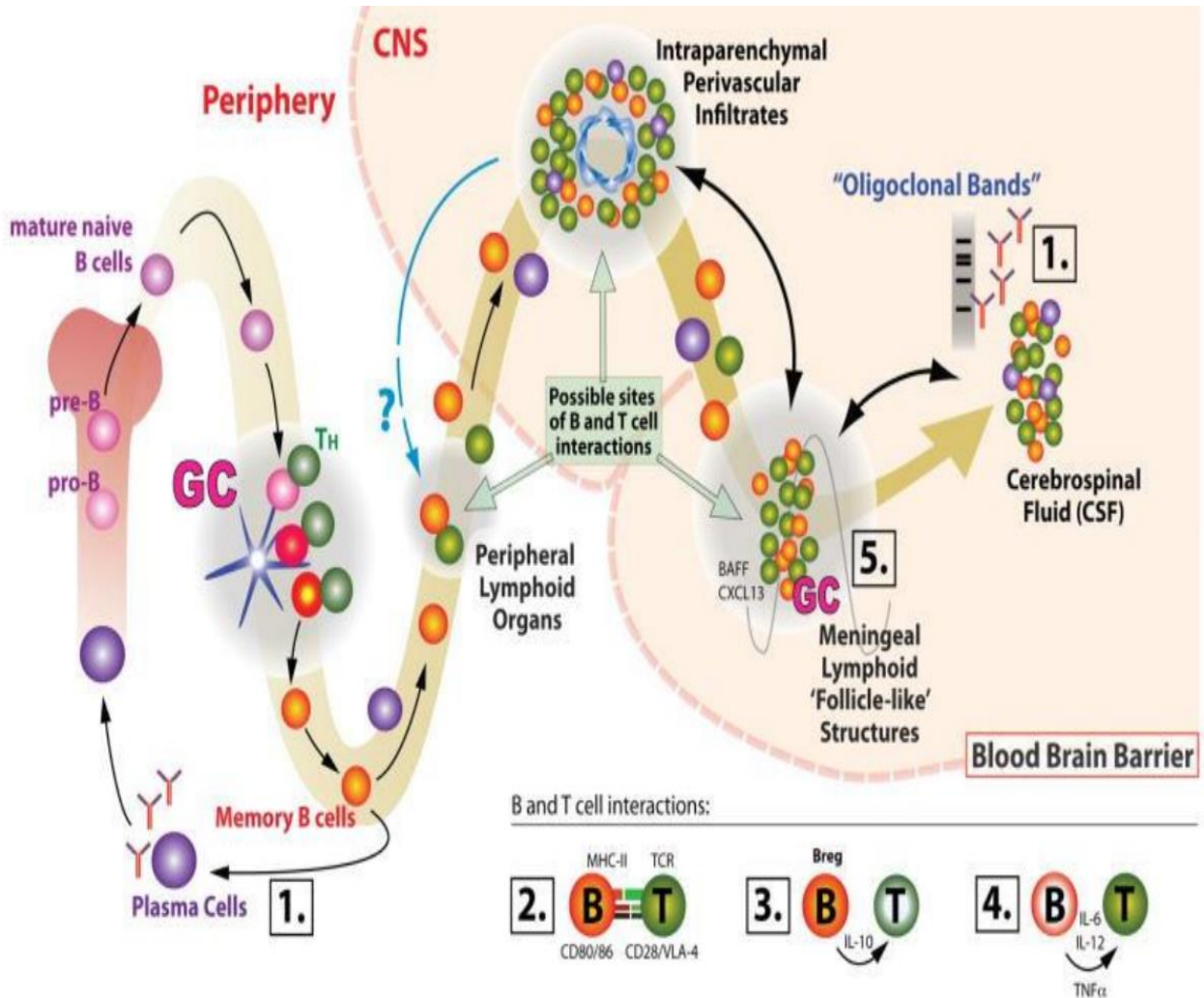


Figure (11) : Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la SEP (Von Büdingen *et al.*, 2011).

Chez certains sous-groupes de patients SEP ayant une maladie active et de nombreuses lésions IRM, des taux élevés de lymphotoxines beta (TNF β) sériques ont été trouvés. Cette lymphotoxine est localisée dans les plaques de SEP produites par les LT et B. C'est une cytokine pro-inflammatoire qui contribue à la réponse des cellules B dans la SEP. Elle supporte le rôle des cellules B et leur interaction avec les cellules T dans la SEP (Kraus *et al.*, 2002).

Les cellules B mémoires permettent l'infection latente par l'EBV. Quatre-vingt-dix-huit pour cent des patients SEP sont infectés et les titres d'anticorps trouvés chez eux sont plus élevés que dans la population générale. Un autre lien entre EBV et le rôle pathogène des cellules B dans la SEP pourrait être l'alpha beta cristalline (**Bhat et Steinman, 2009**). L'alpha beta cristalline est un antigène de la myéline du système nerveux central que l'on trouve dans les lésions de SEP. L'infection par l'EBV augmente l'expression de l'alpha bêta cristalline. L'association entre SEP, EBV et cellules B ne peut pas être ignorée.

Enfin, l'efficacité du Rituximab dans le traitement de la SEP est aussi une preuve indirecte de l'implication des cellules B dans la maladie. C'est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 exprimée sur les cellules B. Au contraire, l'absence d'activité sur les SEP rémittentes de l'Ustekinumab, anticorps dirigé contre une sous unité de l'interleukine 12 et 23 permettant la différenciation de Th1 et Th17, prouve bien que les cellules T n'interviennent pas seules dans la SEP.

II. 3.2.3. Lymphocytes T régulateurs

Les cellules Treg naturels (nTregs) sont des LT CD4⁺ issus du thymus, et caractérisés par l'expression du marqueur extracellulaire CD25 et du facteur de transcription FoxP3 (**Fletcher *et al.*, 2010**). Ces cellules sont retrouvées dans le LCR des patients atteints de SEP mais pas dans les lésions. La raison de cette absence reste mal connue.

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

II. 3.2.4. Les auto-antigènes impliqués

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

Il a également été montré que les LB sécrétant des anticorps anti-MBP étaient plus nombreux dans le LCR des patients que des témoins (**Ouallet *et al.*, 2004**). Mais il semblerait qu'il y aurait plusieurs antigènes impliqués dans la maladie, qui peuvent varier d'un individu à l'autre et au cours du temps. Une étude réalisée en 2007, a montré la présence d'anticorps anti-neurofascin-186, molécule d'adhésion dont le principal rôle est de maintenir l'intégrité structurale et fonctionnelle des fibres nerveuses myélinisées, chez des patients atteints de SEP. Ces molécules sont présentes sous deux isoformes, une exprimée dans les nœuds de Ranvier et l'autre au niveau des oligodendrocytes. Ces anticorps anti neurofascin 186 seraient responsables des lésions axonales dans la SEP (**Mathey *et al.*, 2007**).

Une étude récente effectuée en 2012 a également montré qu'un canal potassique KIR4.1, exprimé sur les cellules gliales (oligodendrocytes et astrocytes), était la cible d'auto-anticorps trouvés chez 47% des patients atteints de SEP inclus dans l'étude. En effet, les chercheurs ont trouvé la présence d'anticorps anti-KIR4.1 chez 186 sujets parmi 397 patients atteints de SEP. Il semblerait que ces anticorps activent le complément et induisent une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Ils ont en plus prélevé des anticorps antiKIR4.1 à partir du sérum des patients, qu'ils ont ensuite injecté dans le cerveau des souris, ce qui a entraîné des perturbations structurales des cellules gliales (**Srivastava *et al.*, 2012**).

D'autres auto-antigènes pourraient avoir un rôle dans la SEP. L'alpha bêta cristalline, protéine de stress, est absente de la myéline normale mais est présente dans la myéline des lésions de la SEP et dans les cellules B infectées par l'EBV. L'alpha bêta cristalline est un régulateur de différents processus inflammatoires du système nerveux central et possède des fonctions d'apoptose et de neuro-protection. Sa cible principale est la gaine de myéline dans la SEP. Des anticorps anti alpha bêta cristalline ont été détectés dans le LCS des patients porteurs d'une SEP (**Verbeek *et al.*, 2007**).

II. 3.3. Le développement de l'auto-immunité

II. 3.3.1. L'activation des lymphocytes T (LT)

Comment les cellules T auto-réactives des patients atteints de SEP deviennent activées dans la périphérie est encore une question de débat. Deux hypothèses concernant l'activation des cellules auto-réactives :

La première hypothèse est celle du mimétisme moléculaire ou « cross réactivité » entre l'agent infectieux tels que l'EBV et l'HHV6 et des cellules du soi. Les cellules immunitaires activées face à l'infection seront alors capables de reconnaître les antigènes du soi et de s'y attaquer (**Figure 12**).

L'autre hypothèse est celle des doubles TCR (T Cell Receptor). Selon cette dernière, un virus activerait des cellules immunitaires possédant 2 TCR (**Figure 12**): un dirigé contre le virus et l'autre contre un antigène du soi (**Vermersch, 2008 ; Salou et al., 2013**).

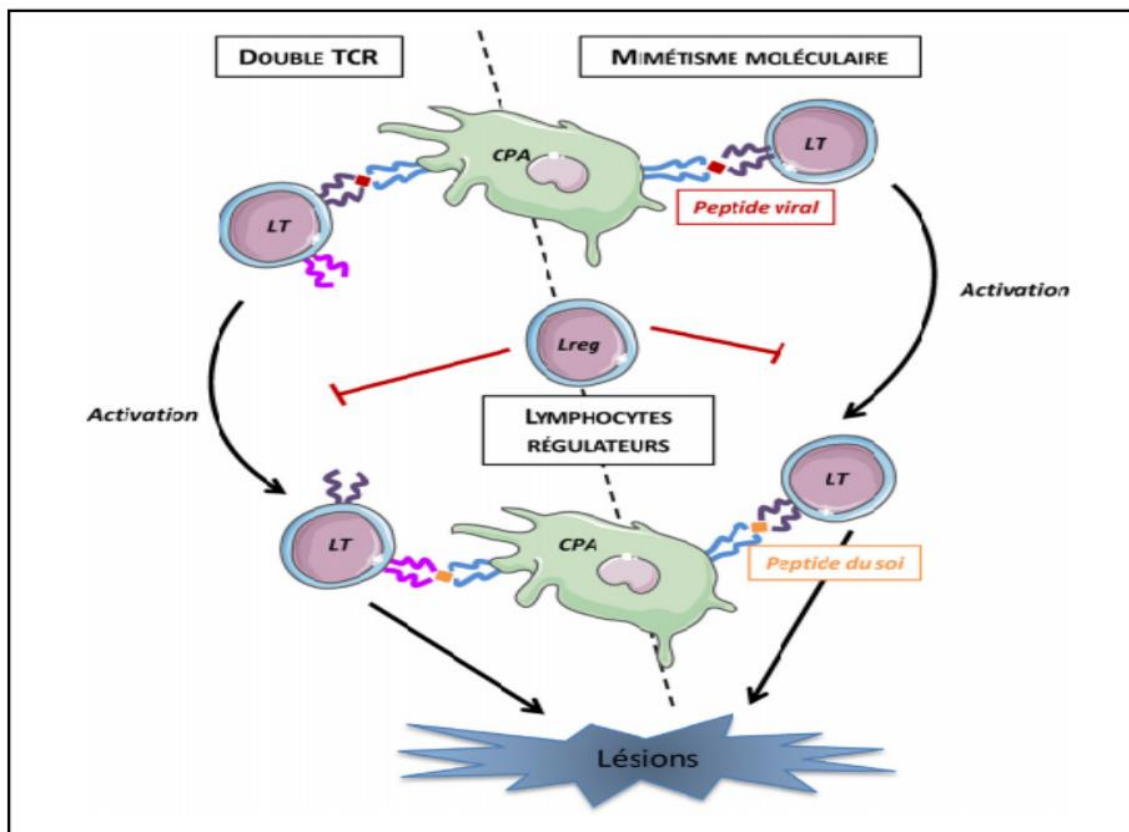


Figure (12) : Mécanismes d'activation des cellules auto-réactives

(Salou et al., 2013)

Les auto-antigènes responsables du développement de la SEP sont très divers: BPM, PLP,... composants de la myéline, et MOG... Il semblerait que les antigènes varient d'un sujet à l'autre, et chez un même sujet au cours du temps (liblau *et al.*, 1998).

Le SNC est un endroit immuno-privilegié. Lors des poussées de SEP, la BHE est fragilisée et partiellement détruite. Cette fragilisation facilite alors le passage des cellules immunitaires activées (Figure 13). Dans les organes lymphoïdes secondaires, les molécules de CMH des cellules présentatrices d'antigènes interagissent avec les récepteurs TCR des LT afin de leur présenter l'antigène, formant une synapse immunologique. Après cette reconnaissance, plusieurs signaux apparaissent, permettant ainsi l'activation des LT. Suite à cette activation, les LT vont se différencier en (Th1, Th2 et Th17), et produiront eux-mêmes différents types de cytokines.

L'activation des LB repose sur la reconnaissance de l'Ag par le BCR. Une fois activées, ces cellules pourront traverser la BHE et atteindre le SNC.

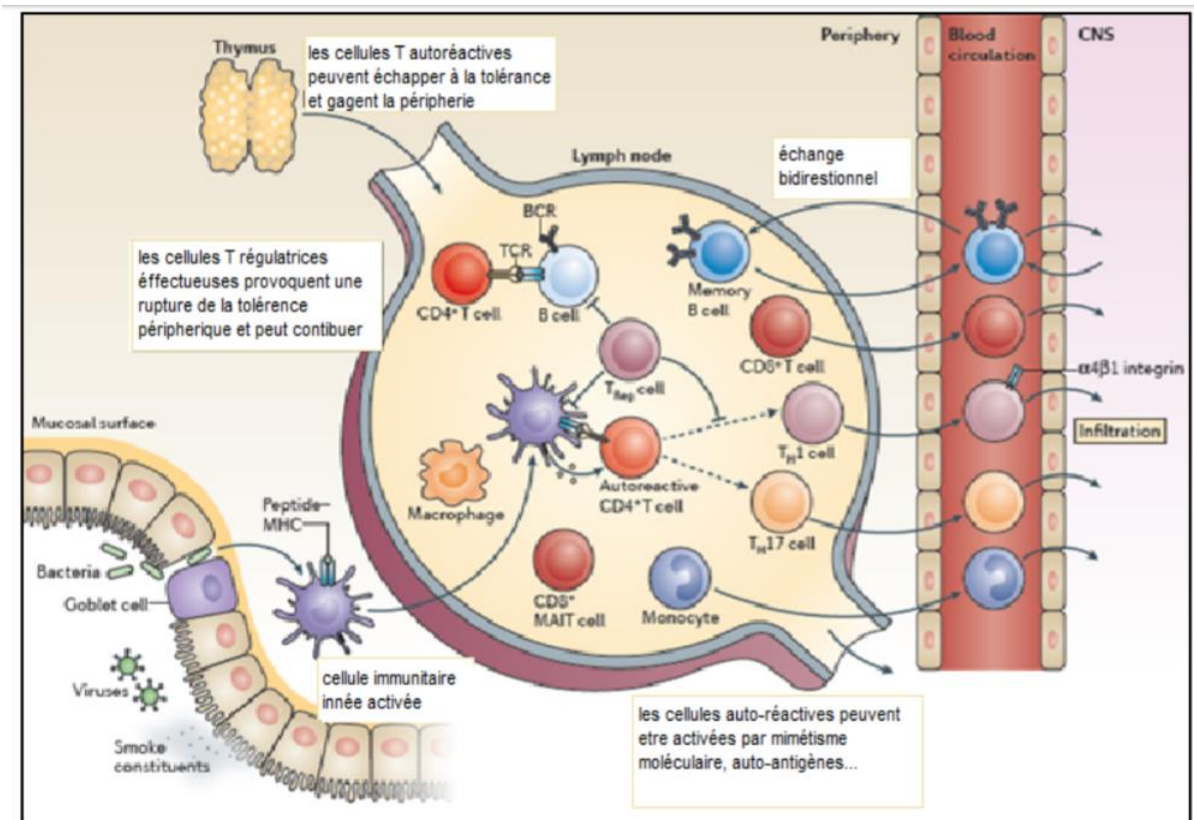


Figure (13) : Activation des cellules immunitaires en périphérie (Calfmaf, 2015)

II. 3.3.2. Traversée de la Barrière Hémato-Encéphalique

Le SNC est considéré comme un site immuno-privilégié car la BHE limite le passage des molécules et des cellules de la périphérie vers le SNC. La BHE est un ensemble de structures séparant le compartiment liquidien sanguin de l'encéphale des deux autres compartiments liquidien du système nerveux central : le liquide extracellulaire du tissu cérébral et le LCR. Les cellules endothéliales sont entourées par une membrane basale autour de laquelle on retrouve de nombreux prolongements d'origine astrocytaires (appelés pieds astrocytaires) permettant de stabiliser la structure de la BHE.

La BHE a ainsi un rôle de filtre, elle protège normalement le système nerveux des invasions d'agents pathogènes et limite le passage des cellules immunitaires entre le sang périphérique et le SNC. En effet, en situation physiologique, on retrouve très peu de cellules immunitaires au niveau extra vasculaire dans le SNC, mais cette barrière perd son intégrité dans la SEP, et devient perméable (par ouverture des jonctions serrées), laissant passer les cellules immunitaires auto-réactives au sein du parenchyme cérébral (**Hautecoeur, 2001**). Le passage des lymphocytes activés à travers la BHE s'effectue en trois étapes : roulement, adhésion et migration qui mettent en jeu différentes molécules adhésives.

Les clones activés de cellules Th1 et Th17 traversent la BHE. Les sélectines et leurs ligands permettent le contact entre les cellules T et les cellules endothéliales. Les intégrines (Very Late Antigen 4 (VLA-4) et Leukocyte Function Associated Molecule (LFA-1)) rendent cette adhésion irréversible. La migration trans-endothéliale est assurée par l'interaction de VLA-4 à son ligand VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) et à un moindre degré par LFA-1- ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule) (**Figure 14**) (**Ransohoff *et al.*, 2003**).

Pour pénétrer dans le parenchyme du système nerveux central, la membrane basale doit être dégradée par des recrutements de nouveaux lymphocytes, l'activation de cellules résidentes du système nerveux central, ainsi que l'attraction de macrophages et leur activation protéases essentiellement des matrices métalloprotéases 3 (MMP3) produites par les cellules Th17 via IL17 (**Huppert *et al.*, 2009**).

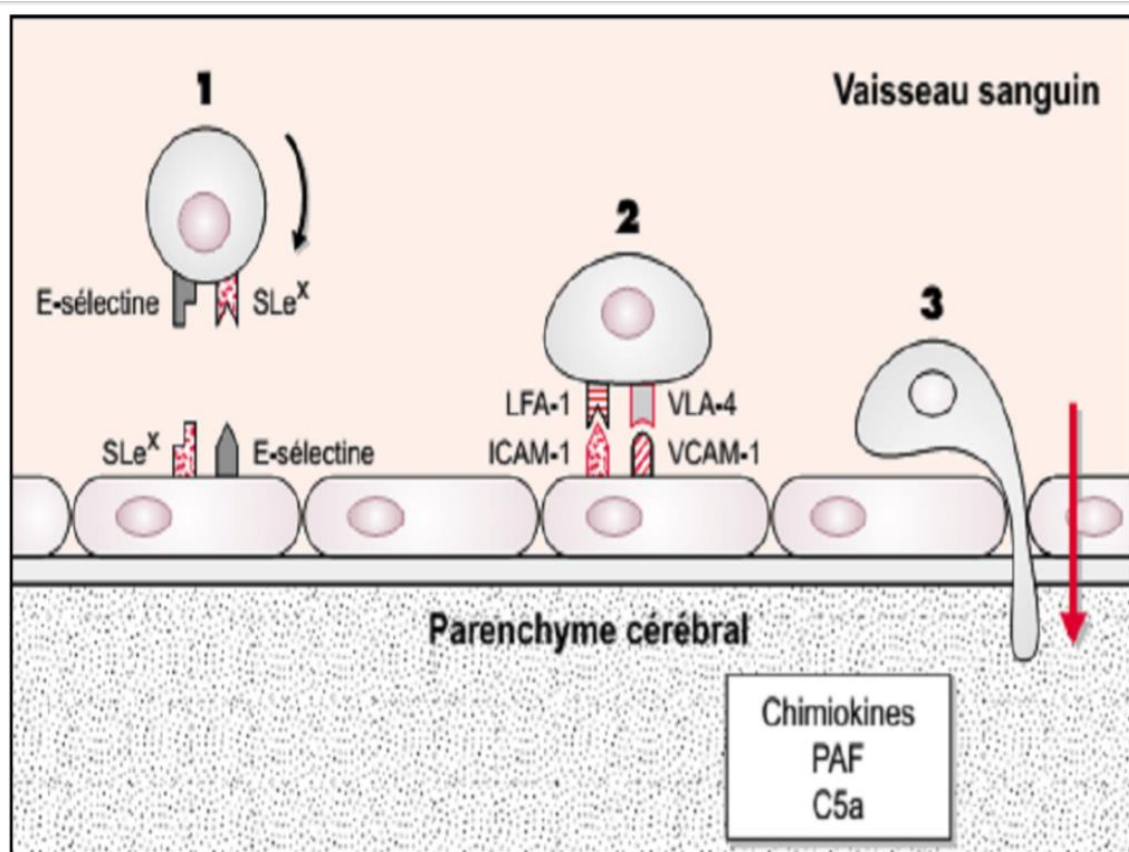


Figure (14) : Les étapes du passage à travers la BHE (Cossette *et al.*, 1998).

II. 3.3.3. Mécanismes lésionnels au sein du système nerveux central

Une fois la BHE traversée, les cellules se trouvent dans la substance blanche. L'activation des cellules T par reconnaissance de l'antigène provoque la libération de cytokines, en particulier pro-inflammatoires, comme l'IFN- γ , le TNF- α ou la lymphotoxine α . Ces molécules agissent sur la microglie et les macrophages péri-vasculaires, provoquant leur activation et la libération de monoxyde d'azote (NO). Il s'agit d'un radical libre qui semble impliqué dans la mort des oligodendrocytes induite par la microglie (Figure 15) (Merrill *et al.*, 1993).

L'enzyme NO synthétase inductible (iNOS) est surexprimée et a été mise en évidence au sein des lésions de SEP et est induite par le TNF- α et l'IFN- γ dans les cellules microgliales, les astrocytes et les macrophages infiltrants. Ainsi, l'effet combiné du NO, du complément, du TNF- α et d'autres molécules inflammatoires provoque des lésions de la gaine

de myéline et de l'oligodendrocyte. Les macrophages vont secondairement phagocyter ces larges parties de la gaine de myéline dénaturée.

Les activations microgliale et macrophagique provoquent la libération de chimiokines, en particulier RANTES, IP-10 et IL-8, avec le recrutement d'autres cellules comme les lymphocytes TCD8⁺, les monocytes, les lymphocytes B et les cellules mastocytaires à partir de la circulation générale, orchestrant ainsi la formation de la lésion inflammatoire (Simpson *et al.*, 2000 ; Lubetzki et Stankoff, 2014).

Des mécanismes compensateurs sont instaurés, telles que la redistribution des canaux sodiques et la remyélinisation spontanée, pour rétablir la conduction nerveuse altérée par la démyélinisation (Lubetzki et Stankoff, 2014).

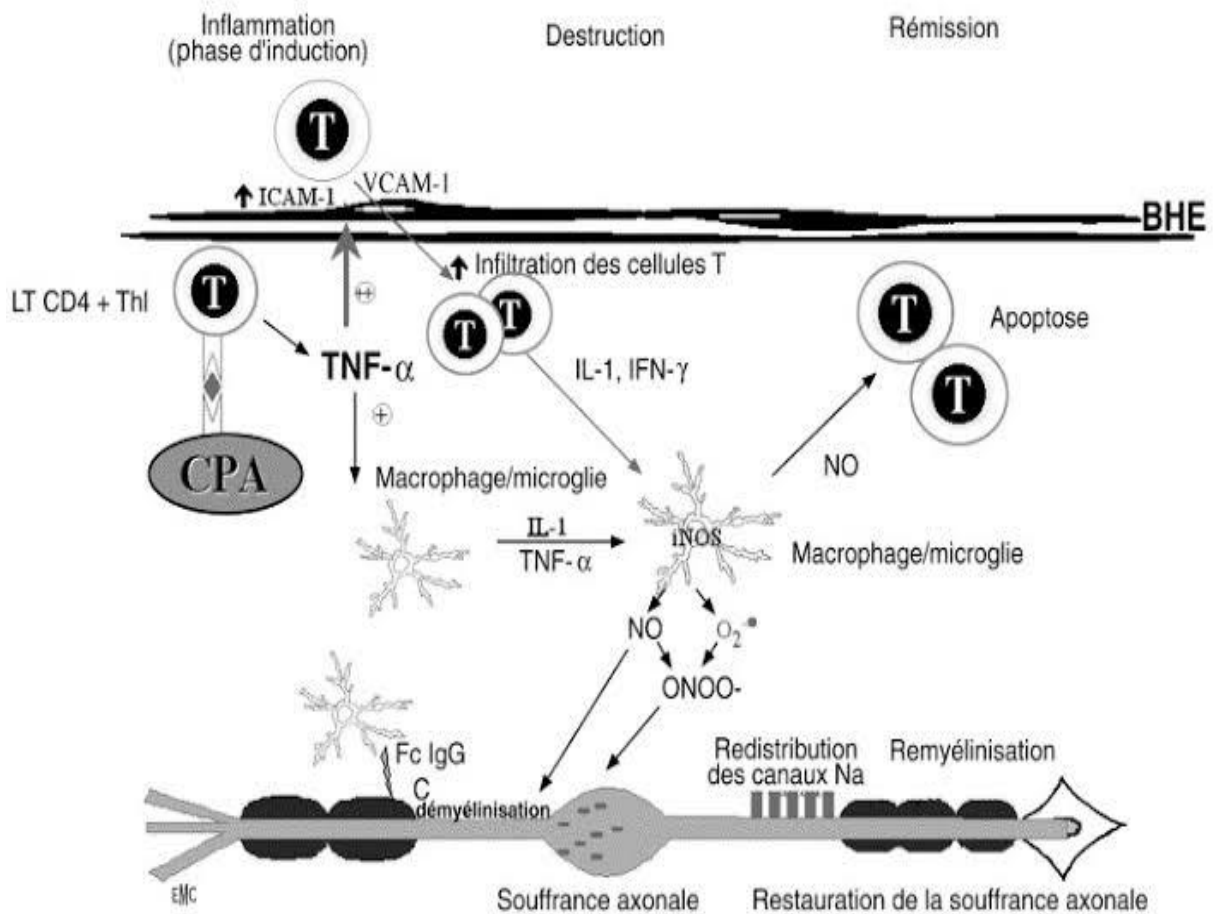


Figure (15) : Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques au sein du SNC (Ouallet *et al.*, 2004)

Chapitre III
Clinique, diagnostic,
traitement de la SEP

III.1. Clinique

La sémiologie de la SEP est très variée, du fait de la multifocalité des lésions au sein de la substance blanche. Les symptômes dépendent de la localisation des plaques, c'est-à-dire de la partie du système nerveux qui est touchée par l'inflammation, elle peut être mono- ou pluri-symptomatique. Ils sont très variables d'une personne à l'autre, ainsi que d'une poussée à l'autre.

III.1.1. Troubles oculaires

➤ **La névrite optique rétrobulbaire (NORB) :** la sclérose en plaque est la première cause de névrite rétrobulbaire unilatérale de l'adulte jeune (**Ameri et Timsit, 1997**). Elle représente 20% des manifestations inaugurales de la SEP. Cliniquement, elle se traduit par une baisse unilatérale de l'acuité visuelle, d'installation rapide et d'intensité variable, elle est fréquemment associée à des douleurs rétro-oculaires majorées lors de la mobilisation des globes oculaires qui précèdent la baisse visuelle dans 40 % des cas.

La récupération peut être complète ou avec des séquelles. Elle est, le plus souvent, bonne et semble maximale en 2 mois en moyenne, le déficit visuel est souvent définitif chez 5 % des patients traités ou non par corticoïde.

Une atteinte du champ visuel peut être causée par la présence de lésions démyélinisantes dans le chiasma optique (hémianopsie bitemporale), dans une bandelette optique (hémianopsie homonyme) ou dans une radiation optique (hémianopsie ou quadransie). Le fond d'œil peut objectiver un flou du bord nasal (**Ouallet et Brochet, 2004**).

➤ **Nystagmus :** est plus fréquent au cours de la SEP (30% des cas). En général, il est caractérisé par des troubles de fixation visuelle et d'atteinte du système vestibulaire. Le nystagmus pendulaire est particulièrement évocateur de la SEP, et peut être très invalidant, il est probablement secondaire à des lésions du tronc cérébral et du cervelet (**walsh et al., 2012**).

III.1.2. Troubles sensitives

Les troubles sensitives sont le plus souvent subjectifs. Les symptômes regroupés sous le nom de « paresthésies » sont traduits par des impressions de fourmillements, de picotements ou d'engourdissements au niveau de la peau, sensation du ruissellement plus rarement, une douleur cuisante ou prurit.

Le signe de l'hermite est très évocateur mais non pathognomonique : c'est l'impression de décharge électrique dans la colonne vertébrale et les jambes lors de la flexion de la nuque. Le patient peut également avoir une perte de sensibilité discriminantes (perte de sensibilité de toucher) voir une hypopallesthésie (perte de sensibilité profonde) (**Quallet et Brochet, 2004**).

III.1 3. Troubles moteurs

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

III.1.4. Les autres signes

➤ **Troubles cérébelleux** : l'atteinte cérébelleuse est observée à un stade évolué de la maladie. Elle peut être responsable d'une ataxie à la marche et ataxie cinétique qui prédomine aux membres supérieurs souvent dominée par un tremblement associé une voie secondée explosive (dysarthrie cérébelleuse) (**Riviere, 2010**).

➤ **Troubles génito-sphinctériens**: ils sont actuellement reconnus comme l'une des causes les plus importantes d'handicap dans la SEP. Ils apparaissent souvent précocement et peuvent même faire partie des signes inauguraux. Ils peuvent engendrer des complications infectieuses préjudiciables à cette maladie et peuvent altérer considérablement le confort de vie des patients avec un important retentissement sur la vie socio-conjugale et professionnelle, créant à eux seuls, un véritable « handicap social ». Les troubles urinaires de la SEP peuvent être classés en trois catégories:

□ Les troubles de la continence qui se manifestent par une augmentation de la fréquence des mictions jour et nuit.

□ Les troubles de la vidange qui se manifestent par une dysurie (difficultés à déclencher la miction, jet urinaire discontinu, mauvaise vidange vésicale avec quelques fois rétention urinaire).

□ Les troubles associés de la vidange et de la continence ou vessie mixte : la vessie hyperactive se contracte sur un obstacle ; ceci se manifeste par des mictions fréquentes et impérieuses plus ou moins accompagnées de fuites associées à une vidange incomplète de la vessie.

➤ **Troubles vestibulaires:** l'atteinte vestibulaire se manifeste fréquemment par une instabilité d'origine vestibulaire exceptionnellement, par une sensation vertigineuse et un nystagmus peut être de plusieurs types multiple vertical, horizontal, multidirectionnel (**Ouallet et Brochet, 2004**).

➤ **Troubles génito-sexuels:** les troubles sexuels sont également très fréquents, jusqu'à 82 % chez l'homme et 52 % chez la femme atteinte de la SEP. Les troubles de la libido, de la lubrification vaginale, de l'érection et de l'éjaculation sont loin d'être rares et sont directement liés à la maladie ou à ses conséquences. Ils sont en général sous-estimés car non ou peu abordés par les personnes qui en souffrent et par les médecins. L'existence d'un trouble dépressif associé, la coexistence de troubles moteurs, sensitifs, urinaires, la spasticité, la ménopause, certains médicaments, peuvent être à l'origine ou aggraver les troubles de la sexualité (**Ouallet et brochet, 2004**).

➤ **Troubles psychiatriques et neuropsychologiques:** on observe souvent chez les patients atteints de SEP des changements d'humeur passagers, de l'instabilité et de l'angoisse. Deux tiers des malades éprouvent l'un ou l'autre symptôme dans le courant d'une année et dans un tiers des cas, ces troubles sont suffisamment graves pour être considérés comme une dépression sévère. La dépression est le trouble psychiatrique le plus courant chez les patients atteints de SEP et exerce un effet délétère sur la cognition et la vie en général (**Mrabet et al., 2014**). Elle affecte environ 30 à 45% des patients atteints de SEP selon la méthodologie de dépistage utilisée (**Patten et al., 2003**).

➤ **Atteinte des nerfs crâniens:** névralgie faciale par l'atteinte du nerf trijumeau (V) avec prévalence de 3% et paralysie faciale par l'atteinte de VII avec une prévalence 2.7 à 4 % plus rarement on retrouve une atteinte des nerfs oculomoteurs communs (III) vestibulaire (VIII) et abducteurs 5VI) (**Patrya et al., 2011**).

➤ **Fatigue :** la fatigue est un symptôme très fréquent dans la SEP puisqu'elle concerne 50 à 90% des patients. Selon les études, ses causes sont multiples incluant la perte axiale, le déficit moteur, la dépression et les troubles du sommeil. Les troubles du sommeil ont

été incriminés dans la fatigue mais ne sont pas encore suffisamment évalués (El Helou *et al.*, 2017). La fatigue liée à la SEP contrairement à la fatigue des sujets normaux, retentit notablement sur les activités quotidiennes (Quellet *et Brochet*, 2004).

III.2. Diagnostic

Le diagnostic de sclérose en plaques est classiquement établi par le neurologue. Depuis 2010, il peut être posé dès la première poussée, à partir d'une seule IRM. Il repose sur un interrogatoire minutieux, un bon examen clinique et des examens complémentaires (IRM, ponction lombaire, prises de sang).

III.2.1. Imagerie par résonance magnétique

L'IRM n'est pas un examen spécifique de la SEP cependant, est nécessaire à son diagnostic. Il s'agit d'une technique d'imagerie avec une résolution élevée permettant une étude précise des organes. Cet examen va mettre en évidence la dissémination spatiale et temporelle dans des zones caractéristique de la pathologie (Ouallet *et Brochet*, 2004).

La plupart des lésions cérébrales sont responsables d'une augmentation du contenu tissulaire en eau, paramètre auquel est sensible l'IRM. C'est aussi le cas des « plaques » de la SEP qui sont détectées avec une grande sensibilité. Il existe plusieurs types de séquences et d'image IRM on distingue classiquement des séquences dites pondérées (**Figure 16**) :

- En T1 : le LCR est noir, la substance grise étant plus foncée, les lésions sont un peu plus foncées que la substance blanche, communément appelées besoins hypo intenses où « Trous noirs »
- En T2/F (fluid attenuated inversion recovery) : le contraste normal est grossièrement inversé par rapport à la séquence pondérée en T1. Le LCR est blanc et la substance grise plus claire que la substance blanche, cette séquence est en revanche très sensible aux plaques qui apparaissent plus claires, les plaques sont dites en hyper signal (Audoin, 2015).

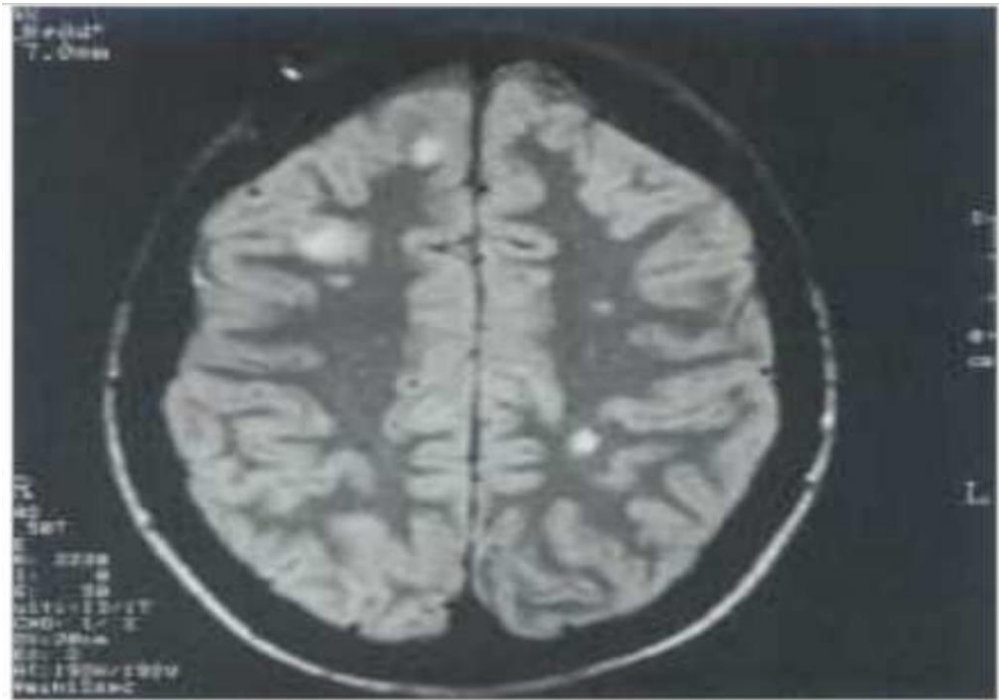
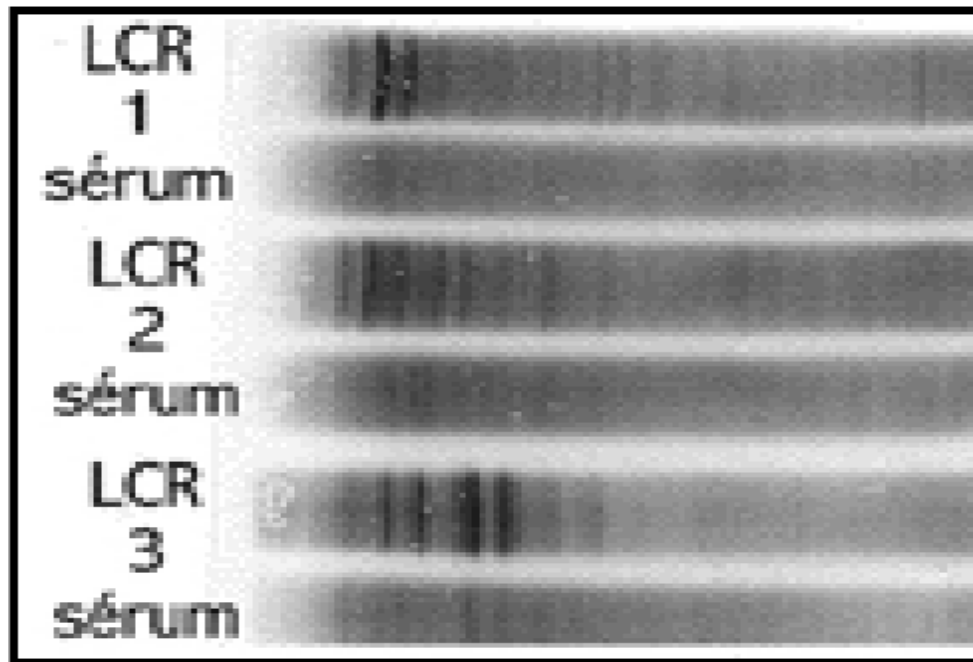


Figure (16) : IRM du cerveau d'un patient atteint de SEP (Tourbah, 2003).

III.2.2. Etude biologique

L'analyse biologique repose essentiellement sur l'analyse comparée du Liquide céphalo-rachidien (LCR) avec le sérum.

Cet examen est pratique pour montrer la présence d'une l'inflammation locale du SNC. Elle met en évidence une Synthèse IntraThécale (SIT) d'immunoglobulines. L'essentiel, de l'étude immunologique est la recherche d'un profil de migration électrophorétique oligoclonal spécifique des Ig du LCR. Le principe d'analyse est basé sur la comparaison des profils de migration électrophorétique des Ig du LCR et du sérum. La prolifération préférentielle d'un nombre limité de clones lympho-plasmocytaires se traduit par l'apparition de plusieurs bandes distinctes d'IgG dans le LCR (aspect dit « d'oligoclonalité »), non retrouvées au niveau du profil sérique correspondant (**Figure 17**) (**Tourbah, 2003**).



(Figure 17) : Mise en évidence de bandes oligoclonales IgG par focalisation isoélectrique sur le LCR de patients atteints de SEP (Caudie *et al.*, 2000)

III.2.3. Critères cliniques

Le diagnostic clinique d'une SEP repose sur 2 critères principaux qui permettent la mise en évidence de foyers d'inflammation étendus dans l'espace et dans le temps :

- La dissémination spatiale des lésions, correspond à l'atteinte de plusieurs zones du SNC, ou à des lésions neurologiques localisées dans au moins deux régions différentes du SNC. Elle peut être mise en évidence par les données cliniques (ex : une névrite optique et un syndrome pyramidal ne peuvent pas être expliqués par une seule lésion) ou par les examens para-cliniques, en particulier l'IRM.

- La dissémination temporelle des lésions se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps (ex : une névrite optique à un temps t puis un syndrome cérébelleux l'année suivante). Elle doit être recherchée systématiquement à l'interrogatoire. Elle peut être mise en évidence cliniquement mais aussi à l'IRM, soit par l'apparition de nouvelles lésions sur des IRM successives, soit sur l'association de lésions prenant (récentes) et ne prenant pas (anciennes) le contraste (Thompson *et al.*, 2018).

III.3.Traitements

Comme précédemment vu, la SEP se manifeste par une grande variété de formes et de symptômes allant de l'incontinence à la dépression en passant par la névrite optique. Il n'existe pas de traitement curatif à l'heure actuelle. Cependant, les soins visant à ralentir l'évolution de la maladie en diminuant la fréquence et l'intensité des poussées permettent à un patient atteint d'avoir sensiblement la même espérance de vie que la population générale.

La prise en charge des patients atteints de SEP repose d'une part sur le traitement des poussées, d'autre part sur les traitements de fond, et enfin sur des mesures symptomatiques.

III.3.1.Traitement des poussées

Il repose sur les bolus de corticoïdes à forte dose sur une période courte (1g/j de méthyl prednisolone pendant 3 jours, plus ou moins décroissance rapide) dont la seule efficacité démontrée est la réduction de la durée de la poussée, sans bénéfice sur les séquelles éventuelles. Dans les poussées peu sévères, une abstention thérapeutique peut donc être proposée.

III.3.1.1. Par corticoïdes

Il repose sur les corticoïdes à fortes doses par voie intraveineuse et le repos. Le traitement de poussées nécessite des injections intraveineuses de méthyl prednisolone à raison de 1 g/j (en 3heures) durant 3 à 5 jours. Elles permettent de réduire la durée et l'intensité des symptômes. Néanmoins, ce traitement n'apporte aucune amélioration à moyen et long terme, et ne permet pas de prévenir la réapparition d'une poussée (**Pérennes *et al.*, 2008**).

L'effet des glucocorticoïdes sur les fonctions immunes s'exerce par inhibition ou un accroissement de la transcription des gènes sélectionnés en agissant par l'intermédiaire du récepteur des glucocorticoïdes qui est intracellulaire (**Brochet, 2001**).

III.3.1.2. Par échanges plasmatiques

L'objectif de ce procédé est de « laver » le plasma de toutes les substances nocives pour la myéline. Le plasma contient les produits des cellules inflammatoires activées qui seront par ce procédé retirées du sang du patient.

Le traitement par échanges plasmatiques (plasmaphérèse) est utilisé en cas d'échec de la corticothérapie ou de la persistance de séquelles après la poussée. Cela consiste à remplacer

une quantité importante de plasma par de l'albumine à 4 %, produit de substitution, grâce à un séparateur de cellules et un double abord veineux mise en place sur le patient. Les échanges plasmatiques durent environ trois heures, et sont réalisés habituellement tous les deux jours jusqu'à cinq ou six échanges. Ils sont généralement bien tolérés, la principale difficulté est la nécessité d'un abord veineux de bonne qualité. Les plasmaphèreses sont réalisées un jour sur deux car le traitement est très fatigant pour le patient (**Brochet, 2001**).

III.3.2. Traitement de fond

A ce jour, aucun traitement curatif n'existe. Le but des traitements de fond est de supprimer l'inflammation et ainsi de prévenir la survenue des lésions myéliniques et axonales

Aujourd'hui, les traitements de fond disponibles sont des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs qui luttent contre la réaction auto-immune et les phénomènes inflammatoires. Ils agissent en limitant la réaction inflammatoire lymphocytaire et sont indiqués essentiellement dans la phase initiale de la maladie dite inflammatoire (avec poussées) : SEP Rémittente Récurrente (SEP-RR) et SEP secondairement progressive avec poussées surajoutées (**Compston et Coles, 2008**). Les traitements de fond ont une influence favorable sur l'histoire naturelle de la maladie en réduisant la fréquence des poussées et/ou en ralentissant la progression du handicap (**Cohen *et al.*, 2012**).

III.3.2.1. Les traitements immunomodulateurs

Les traitements immunomodulateurs sont les plus anciens et de loin les plus utilisés, ils sont disponibles en France depuis 1995 en traitement de première intention. Ils agissent sur le système immunitaire. Il y a les interférons- β et l'acétate de glatiramère.

Toutefois, ces médicaments n'ont prouvé leur efficacité que dans les cas de SEP-RR. Pendant la phase rémittente, ces traitements réduisent la fréquence des poussées d'environ 30 % ainsi que le risque de progression du handicap neurologique et diminuent de 50 à 70 % l'évolution des lésions observés à l'IRM (**Gout *et al.*, 2010 ; Lévy-Chavagnat, 2011**). Seul l'IFN bêta a prouvé son efficacité dans le ralentissement de la progression du handicap (**Lebrun, 2012**).

L'IFN bêta et l'acétate de glatiramère sont des traitements de fond utilisés en première intention après un premier épisode démyélinisant et dans la SEP-RR. Etant donné que l'acétate de glatiramère n'a pas montré d'efficacité dans la progression du handicap, il est principalement utilisé en cas d'intolérance aux IFN. Dans la SEP-SP avec poussées, seuls les IFN sont indiqués. En ce qui concerne la SEP-PP aucun des deux n'a d'autorisation de mise

sur le marché (AMM).

Les INF-bêta et l'acétate de glatiramère atténuent l'activation des LT, inhibent la production de cytokines Th1 pro-inflammatoires, activent la sécrétion de cytokines Th2 anti-inflammatoires et inhibent le passage de lymphocytes auto-réactifs du sang vers le SNC en modulant la perméabilité de la BHE. Cependant, ces deux traitements se différencient par leur mode d'action. L'INF-bêta se lie à des récepteurs présents à la surface des lymphocytes et des macrophages alors que l'acétate de glatiramère induirait par sa conformation proche de la MBP une tolérance immunitaire (**Papeix *et al.*, 2010**).

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

L'interféron-β1b se distingue biochimiquement de l'interféron-β1a par la présence d'un acide aminé substitué et par l'absence de glycosylation. Les interférons ont un mécanisme d'action commun mais leur dose et la fréquence d'administration varient d'un médicament à l'autre (**Papeix *et al.*, 2010**).

Le mécanisme d'action n'est pas parfaitement connu à l'heure actuelle, cependant il est admis que les interférons β-1a et 1b présentent les mêmes mécanismes d'action et agissent à plusieurs niveaux dans le SNC.

-l'interféron bêta stimule les cellules T suppressives non spécifiques et inhibe l'expression du complexe majeure d'histocompatibilité de classe II induite par l'interféron gamma dans certains types de cellules diminuant ainsi l'activation des lymphocytes T (**Vermersch *et al.*, 2002**) par :

- Modulation de la différenciation Th1/Th2 vers la voie Th2 anti-inflammatoire : inhibition de la production de cytokines TH1 pro-inflammatoires, et stimulation de la sécrétion de cytokines Th2 anti-inflammatoires
 - Diminution du passage des lymphocytes auto-réactifs à travers la BHE
 - Stimulation des cellules T suppressives
 - Inhibition de la production d'IFN γ et de la synthèse de TNF α
- Inhibition de l'expression du CMH II induite par l'IFN γ diminuant ainsi l'activation des LT
 - Diminution de la synthèse des métalloprotéinases
 - Augmentation de l'effet cytopathique des lymphocytes NK (**Vermersch *et al.***,

2002 ; Gout *et al.*, 2010).

Acétate de glatiramère : est indiqué dans le traitement de la SEP récurrente chez les patients autonomes qui marchent encore seuls. Il effectue une liaison de forte affinité pour les complexes majeurs d'histocompatibilité de classe II sur les cellules présentatrices de l'antigène (APC). Cette liaison entraîne l'induction des lymphocytes T suppressifs antigène spécifiques qui présentent une réaction croisée avec la Protéine Basique de la Myéline (PBM). Dès la barrière hémato-encéphalique (BHE) franchie, les lymphocytes T sont réactivés par la PBM afin de sécréter des cytokines anti-inflammatoires ayant des effets thérapeutiques au niveau du système nerveux central. L'acétate de glatiramère (Copaxone® , autrefois connu comme copolymère-1) est l'acétate d'une association de polypeptides de synthèse composée de quatre acides aminés (L-alanine, acide L-glutamique, L-lysine, L-tyrosine) (**Hautecoeur, 2001**).

Le mécanisme d'action de l'acétate de glatiramère n'est à ce jour pas encore complètement élucidé. L'acétate de glatiramère a une grande affinité de liaison envers les molécules du CMH de classe II sur la surface des CPA. Les essais *in vitro* ont permis de constater que l'affinité de l'acétate de glatiramère est suffisante pour déplacer compétitivement la MBP, la MOG et le PLP du CMH de classe II (**Bensa et Gout, 2010 ; Lalive *et al.*, 2011**). Il se fixerait sur les antigènes d'histocompatibilité exprimés par les CPA dans le compartiment périphérique et favoriserait ainsi la différenciation de LT selon la voie Th2 antiinflammatoires au détriment de la voie Th1 pro-inflammatoire (**Gout *et al.*, 2010**) (**Figure 18**).

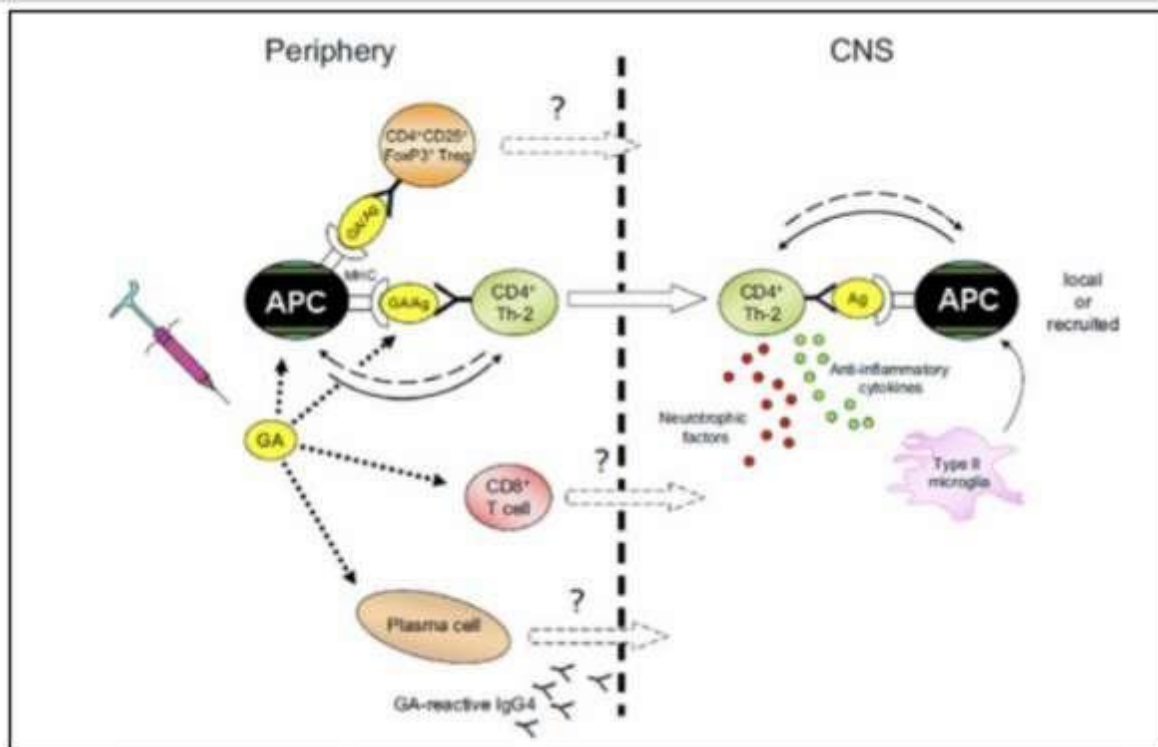


Figure (18) : Les différents modes d'action possibles de l'acétate de glatiramère (Liblau, 2009).

III.3.2.2. Les traitements immunosuppresseurs

Chez les patients atteints de SEP, il est clair qu'un processus inflammatoire se développe au niveau du SNC où sont présents tous les acteurs du système immunitaire : lymphocytes B, lymphocytes T, macrophages, anticorps, complément, cytokines... L'EAE a permis d'apporter des arguments solides en faveur d'un dysfonctionnement immunitaire dirigé contre la myéline. Par conséquent, traiter cette maladie par des immunosuppresseurs fut logiquement proposer (Edan, 2001).

Mitoxantrone (Elsep®): est un antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse et est utilisé depuis plus de 20 ans sous le nom Novantrone® en cancérologie. Il est utilisé dans les formes très agressives de SEP active (Papeix *et al.*, 2010). Son mode d'action principal est l'activité intercalante sur l'ADN. Il aurait une forte action immunosuppressive sur les lymphocytes T, B et les macrophages, mais également une diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, IL-2 et IFN- (Fox, 2004).

Natalizumab (Tysabri®): est le premier anticorps monoclonal indiqué dans le traitement des formes rémittentes actives de la sclérose en plaques. Il est utilisé en France depuis mai 2007. Il s'agit d'un anticorps humanisé se fixant à la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines, protéine transmembranaire fortement exprimée à la surface des lymphocytes (Vermersch *et Zéphir*, 2007). Le natalizumab inhibe ainsi la migration des LT via la BHE, du compartiment sanguin vers le SNC, diminuant ainsi l'inflammation du SNC et l'extension des lésions (Pérennes *et al.*, 2008 ; Tourbah, 2008) (Figure 19).

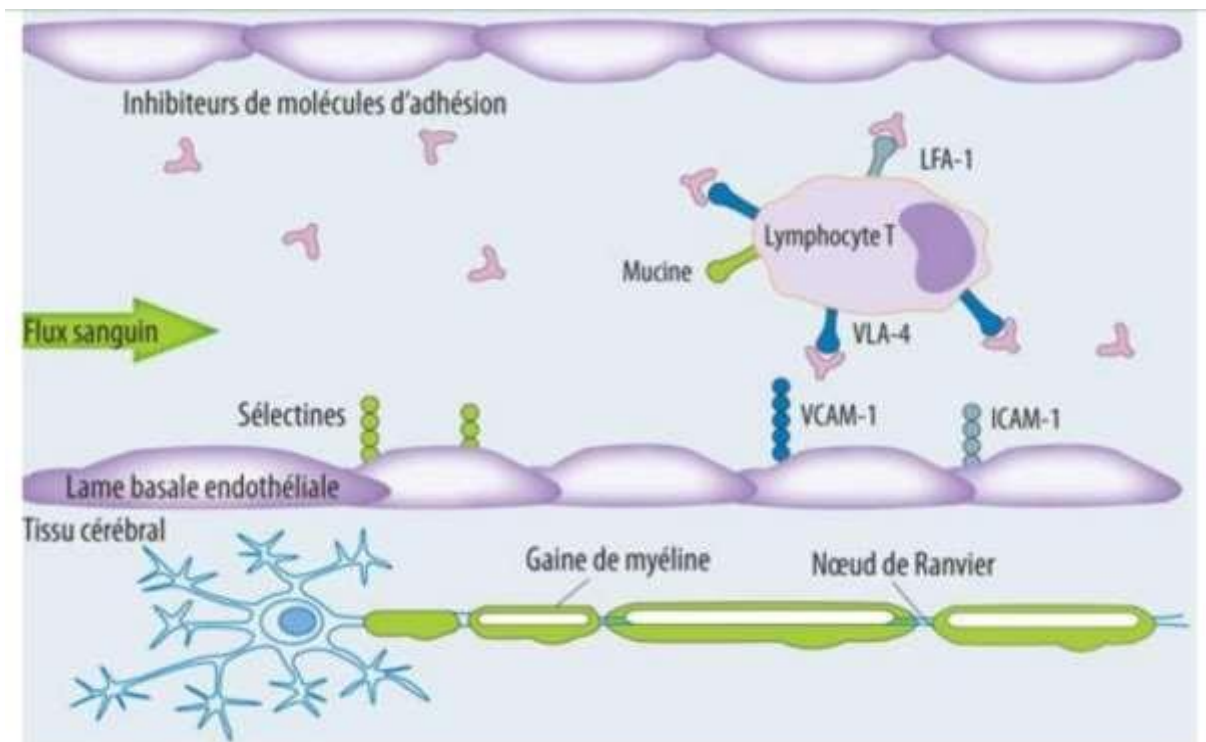


Figure (19): Mode d'action du natalizumab dans la SEP (Vermersch *et al.*, 2011).

Azathioprine (Imurel®): métabolisé en 6-mercaptopurine lui-même métabolisé en acide-6-thioinosinique, il bloque la synthèse d'ADN par incorporation d'analogues puriniques. Les cellules à croissance rapide comme les lymphocytes T et B sont particulièrement touchées. C'est un anti-métabolite interférant avec la synthèse et le métabolisme des purines, il inhibe ainsi la prolifération des lymphocytes.

L'azathioprine est historiquement le premier traitement de fond à avoir été proposé dans la SEP à la dose de 2,5 mg/kg/j. Mais n'ayant aucun effet sur l'évolution du handicap, il fut progressivement remplacé par le mycophénolatemofétil (Cellcept®), immunosuppresseur

plus récent et mieux toléré (Magy, 2009 ; Lévy-Chavagnat, 2011).

Cyclophosphamide (Endoxan®): est un agent alkylant appartenant aux moutardes azotés, utilisé généralement en cancérologie pour ses capacités antimitotiques et dans le traitement des maladies auto- immunes en tant qu'immunosuppresseur. Il agit sur les fonctions des LB et LT et permet une diminution de la réponse Th1 pro-inflammatoire au profit d'une réponse Th2 anti-inflammatoire (augmentation de la synthèse de l'IL-10 et IL-4) (Zéphir *et al.*, 2002 ; Gout *et al.*, 2010).

III.3.3. Traitements symptomatiques

La prise en charge des symptômes de la SEP (spasticité, troubles la douleur, fatigue, troubles urinaires, digestifs et sexuels etc.) fait intervenir différentes spécialités (rééducateurs fonctionnels, urologues, psychiatres, etc.). Des consultations multidisciplinaires se sont développées. Ils ont pour but de traiter les complications de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des malades.

III.3.3.1. Traitement de la douleur

Des douleurs aiguës (par ex. derrière l'œil) ou des douleurs chroniques (par exemple dans les extrémités ou le dos) sont, à un moment ou à un autre, évoquées par de nombreuses personnes atteintes de SEP. Ils peuvent être soulagées par des antalgiques classiques, des tricycliques ou certains antiépileptiques.

Les douleurs neurogènes (sensations de fourmillement, de brûlures, d'étouffement) sont traitées par des antiépileptiques: gabapentine (Neurontin®), oxcarbazépine (Trileptal®), clonazépine (Rivotril®) ou des antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline (Laroxyl®). La carbamazépine (Tégretol®) dispose quant à elle d'une AMM dans la névralgie du trijumeau. Les douleurs liées aux spasmes toniques sont prises en charge par les antispasmodiques et les antiépileptiques (Lotterie, 2001).

III.3.3.2. Traitement de la fatigue

75% des patients sont atteints et déclarent que la fatigue est le problème principal de la sclérose en plaques. La cause reste aujourd'hui inconnue mais pourrait être liée à d'autres symptômes comme la dépression. Avant d'instaurer un traitement pharmacologique, il est d'abord conseillé au patient de faire de la rééducation et d'adopter une hygiène de vie adéquate afin de diminuer cette sensation de fatigue (adaptation du poste de travail, demande

d'un mi-temps thérapeutique, exercices physiques modérés et réguliers, évitement de la chaleur, aide à domicile). La fatigue liée aux poussées est le plus souvent efficacement traitée par la méthyl prednisolone IV. La fatigue chronique est en revanche plus difficile à traiter. Les médicaments utilisés sont l'amantadine (Mantadix®) (200 mg/j) qui améliorerait la fatigue dans 30 % des cas, la 3-4 diaminopyridine (100 mg/j) actuellement en cours d'évaluation. En cas de somnolence associée, le modafinil (Modiodal®) peut être proposé (Papeix *et al.*, 2010).

III.3.3.3. Traitement des mouvements anormaux

La première prise en charge doit être la rééducation et l'ergothérapie. Ces mouvements anormaux peuvent être atténués par les benzodiazépines, les bêta-bloquants, l'isoniazide ou la primidone (Mysoline®). La thalamotomie et la stimulation thalamique ont été peu évalués dans la SEP et exposent à des complications neurologiques (Grimaud *et al.*, 1999 ; Viallet *et al.*, 2001).

III.3.3.4. Traitement de dépression

Très fréquente et pas uniquement liée au handicap ou à l'annonce du diagnostic. Certains patients ont un soutien psychologique, d'autres un traitement par anti-dépresseurs, voire les deux. Il n'existe pas d'anti-dépresseurs spécifiques à la sclérose en plaques ainsi le fluoxétine, la venlafaxine ou encore le bupropion sont souvent utilisés (Wiertlewski et Thibolt, 2013).

III.3.3.5. Traitement de spasticité

La spasticité est un symptôme courant limitant la mobilité, causant spasmes, douleurs et baisse de la qualité du sommeil. La pharmacologie est le traitement de première ligne pour la majorité des patients mais la physiothérapie a un rôle complémentaire important.

La rééducation et la kinésithérapie est indispensable dans la prise en charge de la spasticité, auxquels sont associés la prise de médicaments antispastiques. Le baclofène (Lioréal®) analogue structurel de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), et le dantrolène (Dantrium®), myorelaxant, sont les médicaments les plus utilisés. Ils doivent être prescrits de façon progressive afin de ne pas aggraver le handicap par une baisse trop importante du tonus (Lebrun, 2001).

Enfin, diverses situations de handicap sont liées aux déficiences et incapacités dues à

la maladie. Elles concernent les conditions de la vie quotidienne et familiale, le travail et les ressources, la vie sociale et l'accessibilité. Les solutions à apporter doivent être adaptées à chaque situation.

III.3.4. Traitements naturels de la sclérose en plaques

Sauf dans les cas les plus avancés, les périodes de crises tendent le plus souvent à une rémission spontanée. Un bon nombre de traitements sont, toutefois, préconisés pour apaiser les symptômes et favoriser la remyélinisation au niveau des neurones.

La SEP étant une maladie incurable, il est naturel que les patients atteints se tournent vers les médecines dites naturelles. Il y a un large choix de traitements possibles allant du plus farfelue à celui démontré par des études. Certains de ces traitements alternatifs pourraient certainement être utiles, mais hélas leurs effets positifs n'ont jamais été prouvés. Par soucis de concision, nous illustrerons ces traitements de quelques exemples.

III.3.4.1. Interventions alimentaires

Il existe toute une série d'essais contrôlés portant sur les effets des interventions diététiques dans la sclérose en plaques, avec des variations substantielles dans le traitement actif. L'administration d'acides gras polyinsaturés pourrait ne pas différer des autres solutions en ce qui concerne le taux de rechute, l'aggravation du handicap ou l'état clinique général des personnes atteintes de sclérose en plaques, mais les données probantes sont incertaines. De même, à l'heure actuelle, il n'existe pas suffisamment de données probantes pour déterminer si la supplémentation en antioxydants ou d'autres interventions diététiques ont un impact sur les résultats de sclérose en plaques (**Parks *et al.*, 2020**).

III.2.1.1. L'apithérapie

L'apithérapie soulagerait les symptômes de la sclérose en plaques, voire les ferait régresser. Cela serait le cas avec une consommation de pollen ou de gelée royale. Mais ces effets seront avant tout constatés avec l'injection de venin d'abeille sous forme de piqûres sur quelques points spécifiques d'acupuncture ou par la technique du zoning (détermination des points douloureux et piqûres à ces endroits-là).

Le pollen et la gelée royale ont une action anti-inflammatoire. En outre, des études coréennes menées chez l'animal ont montré que les propriétés anti-inflammatoires du venin d'abeille pouvaient agir sur les raideurs articulaires. Le mode d'action n'est pas encore connu.

On manque cependant, de preuves scientifiques pour affirmer l'efficacité de cette thérapie alternative (**Renaud *et al.*, 1986**).

III.3.3.1 Traitement des mouvements anormaux

La première prise en charge doit être la rééducation et l'ergothérapie. Ces mouvements anormaux peuvent être atténués par les benzodiazépines, les bêta-bloquants, l'isoniazide ou la primidone (Mysoline®). La thalamotomie et la stimulation thalamique ont été peu évalués dans la SEP et exposent à des complications neurologiques (**Grimaud *et al.*,1999 ; Viallet *et al.*,2001**).

III.3.3.2 Traitement de dépression

Très fréquente et pas uniquement liée au handicap ou à l'annonce du diagnostic. Certains patients ont un soutien psychologique, d'autres un traitement par anti-dépresseurs, voire les deux. Il n'existe pas d'anti-dépresseurs spécifiques à la sclérose en plaques ainsi le fluoxétine, la venlafaxine ou encore le bupropion sont souvent utilisés (**Wiertlewski et Thibolt, 2013**).

III.3.3.3 . Traitement de spasticité

La spasticité est un symptôme courant limitant la mobilité, causant spasmes, douleurs et baisse de la qualité du sommeil. La pharmacologie est le traitement de première ligne pour la majorité des patients mais la physiothérapie a un rôle complémentaire important.

La rééducation et la kinésithérapie est indispensable dans la prise en charge de la spasticité, auxquels sont associés la prise de médicaments antispastiques. Le baclofène (Lioréal®) analogue structurel de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), et le dantrolène (Dantrium ®), myorelaxant, sont les médicaments les plus utilisés. Ils doivent être prescrits de façon progressive afin de ne pas aggraver le handicap par une baisse trop importante du tonus (**Lebrun, 2001**).

Enfin, diverses situations de handicap sont liées aux déficiences et incapacités dues à la maladie. Elles concernent les conditions de la vie quotidienne et familiale, le travail et les ressources, la vie sociale et l'accessibilité. Les solutions à apporter doivent être adaptées à chaque situation.

III.3.4. Traitements naturels de la sclérose en plaques

Sauf dans les cas les plus avancés, les périodes de crises tendent le plus souvent à une rémission spontanée. Un bon nombre de traitements sont, toutefois, préconisés pour apaiser les symptômes et favoriser la remyélinisation au niveau des neurones.

La SEP étant une maladie incurable, il est naturel que les patients atteints se tournent vers les médecines dites naturelles. Il y a un large choix de traitements possibles allant du plus farfelue à celui démontré par des études. Certains de ces traitements alternatifs pourraient certainement être utiles, mais hélas leurs effets positifs n'ont jamais été prouvés. Par soucis de concision, nous illustrerons ces traitements de quelques exemples.

III.3.4.1. Interventions alimentaires

Il existe toute une série d'essais contrôlés portant sur les effets des interventions diététiques dans la sclérose en plaques, avec des variations substantielles dans le traitement actif. L'administration d'acides gras polyinsaturés pourrait ne pas différer des autres solutions en ce qui concerne le taux de rechute, l'aggravation du handicap ou l'état clinique général des personnes atteintes de sclérose en plaques, mais les données probantes sont incertaines. De même, à l'heure actuelle, il n'existe pas suffisamment de données probantes pour déterminer si la supplémentation en antioxydants ou d'autres interventions diététiques ont un impact sur les résultats de sclérose en plaques (**Parks *et al.*,2020**).

III.3.4.2. L'apithérapie

L'apithérapie soulagerait les symptômes de la sclérose en plaques, voire les ferait régresser. Cela serait le cas avec une consommation de pollen ou de gelée royale. Mais ces effets seront avant tout constatés avec l'injection de venin d'abeille sous forme de piqûres sur quelques points spécifiques d'acupuncture ou par la technique du zoning (détermination des points douloureux et piqûres à ces endroits-là).

Le pollen et la gelée royale ont une action anti-inflammatoire. En outre, des études coréennes menées chez l'animal ont montré que les propriétés anti-inflammatoires du

venin d'abeille pouvaient agir sur les raideurs articulaires. Le mode d'action n'est pas encore connu. On manque cependant, de preuves scientifiques pour affirmer l'efficacité de cette thérapie alternative (**Renaud *et al.*, 1986**).

III.3.4.3. Curcumine

L'efficacité de la curcumine a pris en charge des pathologies auto-immunes. Ceci s'explique en partie par l'action anti-inflammatoire que présente cette molécule extraite du curcuma. Le dosage quotidien conseillé pour le recours à ce traitement est environ de 11 g (**Bharat et Harikumar, 2009**).

III.3.4.4. Cannabis Médical

Le cannabis est le seul qui a démontré son efficacité scientifiquement. Il se consomme sous différentes formes. Le ‘joint’ est la forme la plus accessible mais reste la plus nocive due aux composants toxiques de l'herbe et du tabac. Le cannabis est commercialisé en tisane mais aussi sous forme de spray buccal. Il existe aussi des médicaments à base de THC de synthèse (tétrahydrocannabinol, principe actif du cannabis). Les propriétés du cannabis utiles à la sclérose en plaques sont ses vertus anti-spasmes, antidouleurs et une amélioration du sommeil.

Il convient de mettre en garde contre l'utilisation du **cannabis non thérapeutique**, aussi bien absorbé par cigarette que par voie orale. La quantité de THC a un effet fortement augmenté. Dans les années 60, la concentration s'élevait en moyenne à 10 mg de THC par cigarette tandis qu'aujourd'hui, elle s'élève à 150 mg ou plus. Dans le cas de la cigarette, il faut compter une absorption rapide d'au moins 50 %, sans parler de ses effets cancérigènes décrits. En outre, le cannabis a un effet de longue durée compte tenu des produits de dégradation actifs et de leur récupération par les intestins. L'élimination totale d'une dose peut prendre jusqu'à 30 jours (**Ashton, 2001**).

La toxicité aiguë du cannabis est, certes, basse mais les vertiges, étourdissements, troubles psychiques et cognitifs sont plus fréquents. Ceux-ci apparaissent surtout chez les personnes atteintes de sclérose en plaques étant donné que des troubles cognitifs peuvent déjà se manifester chez 43 à 65 % des malades. Ces troubles cognitifs peuvent augmenter en cas de consommation de cannabis. La consommation de cannabis entraîne un ralentissement du traitement de l'information et de la vitesse psychomotrice, une diminution de la vigilance et

des troubles de la mémoire vive, surtout en cas d'usage prolongé (**Rao et al., 1991 ; Honarmand et al., 2011**).

Sur la base de ces données, il faut mettre en garde contre l'usage de cannabis non thérapeutique et la prudence est certainement de rigueur en cas d'usage éventuel de formes médicinales si des troubles cognitifs sont déjà présents.

III.3.4.5. Vitamine D3

Le niveau de preuve actuel, concernant l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D dans la prise en charge des patients atteints de SEP, repose sur un seul ECR présentant un risque de biais potentiellement élevé, ce qui ne permet pas, à l'heure actuelle, de prendre de décisions sûres concernant l'utilisation de vitamine D dans la SEP. En l'attente de preuves de haute qualité, les cliniciens devraient donc suivre les protocoles applicables à la supplémentation en vitamine D dans la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques. Des ECR multicentriques présentant une puissance statistique adéquate et examinant les résultats cliniques et immunologiques et l'observation IRM pertinents dans la SEP demeurent nécessaires afin d'établir les effets bénéfiques de la vitamine D chez ces patients (**Jagannath et al., 2010**)

III.3.4.6. Vitamine B12

Quelques données suggèrent que les patients avec la SP ont un taux anormalement bas de vitamine B12 dans leur liquide cérébro-spinal, leur sang ou les deux (**Reynolds, 1992**). En fait, les symptômes cliniques d'une déficience en vitamine B12 et de la SP partagent remarquablement plusieurs caractéristiques, rendant occasionnellement le diagnostic adéquat difficile (**Miller, 2005**). Particulièrement, la vitamine B12 joue un rôle clé dans la génération de la myéline. Ainsi, durant des décennies, les médecins fonctionnels (qui utilisent la médecine traditionnelle et alternative) ont prescrit des injections de B12 pour leurs patients qui avait la SP.

De plus, les données démontrent que les patients qui ont reçu des suppléments de vitamine B12 ont éprouvé des améliorations cliniques dans leurs symptômes (**Kidd, 2001**). Par exemple, en Angleterre, les chercheurs ont investigué les effets de 6 mois de vitamine B12(1mg/semaine en injection) sur 138 patients avec la SP. Les chercheurs ont conclu que

l'évolution clinique des patients avec la SP s'est améliorée après le début des traitements avec la vitamine B12 (**Wade, 2002**).

III.3.4.7 Sélénium et vitamine E

Les patients qui ont la SEP tendent à avoir un niveau anormalement bas de la glutathion peroxydase, un antioxydant endogène puissant (**Mai *et al.*, 1990 ; Meeteren, 2005**).

Les chercheurs au Danemark ont conduit une petite étude sur des patients atteints de la SP où ils leur donnaient un mélange d'antioxydants contenant approximativement 2000 mg de sélénium, 2g de vitamine C et 480mg de vitamine E, une fois par jour sur 5 semaines. Malgré que les niveaux de glutathion peroxydase étaient initialement plus bas chez les patients atteints de la SP que chez le groupe contrôle, après 5 semaines de la thérapie antioxydante, les niveaux de cette enzyme antioxydante a quintuplé et l'effet secondaire fût minimaux (**Mai *et al.*, 1990**). Le stress oxydatif joue donc un rôle important dans la pathogénèse de la sclérose en plaques. Ces résultats suggèrent l'importance d'antioxydants dans la diète et la thérapie des patients atteints de la SP (**Hadzovic-Dzuvo, 2011**).

III.3.4.8. Acide gras oméga 3

Les oméga-3 sont des acides gras polyinsaturés qui ne peuvent être synthétisés chez l'humain et doivent alors être fournis via des sources alimentaires. Les aliments d'origine animale et végétale sont des sources potentielles d'oméga-3. Par exemple, l'acide linoléique est retrouvé dans les graines de lin, l'huile de graine de lin et préférentiellement le poisson et l'huile de poisson.

Une petite étude qui a ciblé les effets des oméga-3 sur la SP a trouvé que les cellules immunitaires chez les patients traités produisaient significativement moins de cytokines pro-inflammatoires après trois mois de traitements avec 6g d'huile de poisson par jour (**Gallai, 1995**). Une étude à double aveugle avec groupe placebo a analysé l'impact des oméga-3 sur l'évolution de la SP. Dans cette étude, 312 patients ont reçu soit de l'huile de poisson ou de l'huile d'olive (placebo) sur 2 ans. Le résultat de cet essai démontre une tendance à une diminution de la sévérité de la maladie dans le groupe avec oméga-3 comparativement au groupe contrôle (**Bates, 1989**). De plus, récentes études ont démontré que les patients atteints de SP qui recevaient 10g d'huile de poisson par jour sur 3 mois démontraient des niveaux significativement plus faibles de la matrice métalloprotéinase-9 (MMP-9), un facteur corrélé avec l'évolution de la maladie, et également des concentrations

supérieures en oméga-3 dans les membranes de leurs globules rouges (**Shinto, 2009**).

D'autres travaux ont démontré chez des patients atteints de la SP que malgré une diète faible en gras mais supplémentée en oméga-3, les patients ont significativement éprouvé moins de fatigue et moins de crises (**Weinstock-Guttman et al., 2005**). Basé sur les données cliniques et les comptes-rendus des patients, les acides gras oméga-3 apparaît être bien toléré et sécuritaire avec aucun effet secondaire déclaré.

III.3.4.9. Oméga-6

L'acide linoléique est convertit en acide gamma-linolénique (AGL), un oméga-6 bénéfique, après être pris oralement. Toutefois, cette conversion est occasionnellement brimée, spécialement durant une maladie avec un état inflammatoire (**Kidd, 2001 ; Horrobin, 1997**). L'AGL a démontré son action permettant d'étouffer l'inflammation. En outre, les recherches impliquant des modèles animaux de la SP ont démontré que l'administration d'AGL améliorerait significativement les résultats cliniques lorsque comparée au traitement contrôle (**Harbige et Sharief, 2007**).

D'autre part, quelques études ont démontré une réduction significative des taux de crises et des notes sur l'évolution de la maladie, tandis que d'autres n'ont trouvé aucune différence entre le groupe avec le traitement et le groupe contrôle (**Harbige et Sharief, 2007 ; Bates, 1977**). Toutefois, un regard plus près sur les données de ces recherches révèlent que les patients avec un faible niveau d'incapacité au début de l'étude, ont démontré seulement de légères améliorations au cours de l'étude que le groupe contrôle. De plus, l'acide linoléique a démontré le pouvoir de réduire la sévérité et la durée des épisodes de crises chez les patients à tous les niveaux de sévérité de la maladie (**Dworkin et al., 1984**).

III.4. La rééducation

La sclérose en plaques est une affection neurologique dont les troubles nécessitent dans la plupart des cas le recours à la rééducation. Cette dernière est un élément complémentaire du traitement médical prescrit par les neurologues selon les différents stades de la maladie. L'objectif de la rééducation est de préserver une fonction, d'optimiser les capacités résiduelles ou de prévenir les complications (neuro-orthopédiques, urinaires de décubitus)

Selon les types de déficit ou le degré d'évolution de la maladie, la prise en charge en rééducation implique la kinésithérapie, un séjour en milieu spécialisé, une prise en charge de la spasticité des troubles urinaires ou des conseils pour le maintien à domicile.

Il est nécessaire d'envisager une prise en charge en rééducation dès l'apparition d'un symptôme gênant la vie quotidienne car l'intervention précoce permet d'éviter la survenue de compensations nocives qui, une fois installées, sont difficiles à corriger : mauvais schéma de marche, comme portée du mauvais côté, réduction des besoins pour éviter des fuites urinaires avec conséquences sur le transit intestinal et les infections urinaires ou les lithiases...

Lorsque les déficits moteurs, sensitifs ou le syndrome cérébelleux se majorent ; le but de la réduction est de maintenir la plus grande autonomie possible avec ou sans fauteuil roulant. Quand le handicap devient sévère, il faut envisager la phase de réadaptation avec l'apport des aides techniques (fauteuil roulant électrique, synthèse vocales, adaptation du domicile...) (Cochet *et al.*, 2000).

Conclusion

Conclusion

Conclusion

La SEP est une maladie auto-immune chronique inflammatoire du SNC, elle touche préférentiellement le sujet jeune avec une prédominance féminine. Les études épidémiologiques indiquent que la SEP résulte probablement de l'interaction d'une susceptibilité génétique et d'un ou plusieurs facteurs environnementaux parmi lesquels des agents infectieux de type viral dont le rôle et depuis longtemps suspecter mais non prouvé.

La SEP se caractérise par la présence de plaques disséminées dans le SNC. L'hypothèse étiopathologique la plus vraisemblable relève d'un processus auto-immun dans lequel des lymphocytes activés dirigés contre des auto-antigènes de la myéline pénètrent dans le cerveau et détruisent la gaine myélinique des neurones, entraînant des perturbations de la conduction nerveuse.

C'est une maladie hétérogène à la fois dans ces symptômes, dans son évolution générale et dans son pronostic fonctionnel tous imprévisibles. Elle existe sous différentes formes cliniques mais elle évolue généralement par épisode de poussée-rémission conduisant à handicap, devenant progressivement permanent avec perte de l'autonomie.

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

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

Références Bibliographiques

Références bibliographiques

- **Adorini L. et Penna G. (2009):** Induction of Tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Han db. Exp pharmacol.*; 188: 251-73.
- **Ait Benhadou E., Alhyan M., Belhcene F., Bouraz A. et Chataou N. (2011):** Demographie and clinal manifestation and course of multiple sclérosis a retrospective study WCN : 963.
- **Améri A. et Timsit S. (1997) :** Livre de neurologie clinique, ed heures de France, 473p.
- **Artemiadis AK., Anagnostouli MC. et Alexopoulos EC. (2011):** stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse, a systematic review. *Neuro epidemiology* 36 :109-120.
- **Ascherio A., Munger K. (2007):** Environmental risk factor for multiple sclerosis. Part : The role of infection. *A Neuro* 61.288.
- **Ashton C. (2001):** Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *B.J. Psychiatry*; 178: 101-106.
- **Audoin B. (2015) :** utilisation de IRM pour le diagnostic la prise en charge et le suivi de la sclérose en plaque. *Le courrier de la SEP*, n144.
- **Audrey H. (2015) :** Stress et Sclérose en plaque, Neuropsychologue, Maître de conférences Laboratoire Cognition, Santé et Socialisation. *La Lettre de la Fondation ARSEP pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques.*; 88:4p
- **Babbe H., Roers A., Waisman A. et Lassmann H. (2000):** Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymeras chain reaction. *J Exp Med*, 192 :393–404.
- **Bates D. (1977):** Trail of Polyunsaturated Fatty Acids in Non-Relapsing Multiple Sclerosis. *Br. Med.J.*; 2.6092: 932-933.
- **Bates D. (1989):** A Double-Blind Controlled Trial of Long Chain N-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Multiple Sclerosis. *J. Neurol. Neurosur. Psychiatry*; 52(1):18-22.

Référence bibliographiques

- **Belahsen MF. (2017)** : Sclérose En plaque à propose de 21 cas. Mémoire d'obtention du diplôme de Spécialité Neurologie. Université Sidi Mohammed Ben Abdell 94 : 12-13.
- **Bensa C. et Gout O. (2010)**: Les immunomodulateurs dans la sclérose en plaques. Neurologie.com; 2: 57-59.
- **Bharat B. et Harikumar B. (2009)**: Potential therapeutic effects of curcumin, the anti- inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. Int. J. Biochem. Cell. Biol.; 41(1):40-59.
- **Bhat R. et Steinman L. (2009)**: Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system. Neuron ; 64 : 123-132.
- **Brassat D. (2010)** : Physiopathologie de la sclérose en plaques. Presse Med ; 39 :341–348.
- **Brochet B. (2001)**: indications thérapeutiques lors des poussées de sclérose en plaques. Rev Neurol. Paris ; 157(8-9): 988-95
- **Calfmef D. (2015)**: Immunopathology of Multiple Sclerosis. Immunology ; 15: 545-58
- **Caudie C., Allauzen O., Bancel J. et Later R. (2000)** : Apport de la focalisation isoélectrique des immunoglobulines G du liquide céphalorachidien dans le bilan biologique précoce de la sclérose en plaques. Ann Biol Clin (Paris) ; 58(2):187-93.
- **Chardain A., Freeman L. et Galanaud D. (2011)** : Etude de la démyélinisation et de la remyélinisation au cours de la sclérose en plaques en tomographie à émissions de positons (TEP) au [11C] –PIB combinée à l'IRM multimodale, JNFL Paris, France : Edition Elsevier.
- **Cochet H., Allamargot T., Bertin A., Lapierre S., et Lassale T. (2000)** : Encyclopédie Médico - Chirurgicale Rééducation ;26-060-B-10,14p.
- **Cohen A., Coles J. et Arnold D. (2012)**: CARE-MS I investigators. Alentuzumab versus ; 380 (9856) : 1819–28
- **Compston A. et Coles A. (2002)** : Multiple Sclerosis. The Lancet ; 359 : 1221-1231.
- **Compston A. et Coles A. (2008)**: Multiple sclerosis. Lancet ; 372 (9648) : 1502–1517
- **Compston A., Confarveux C., lassmann H., McDonald L., Miller D. et Noseworthu J. (2006)** : Mc Alpine's multiple sclerosis. Lancet (England); 359 :

1221-31.

- **Confavreux C., Vukusic S., Arbizu T., Brochet B., Clanet M. et Edan G. (2010):** Sclérose en plaques et vaccination contre l'hépatite B chez l'adulte. *Revue Neurologique*; 161 : 644-6.
- **Cossette P., Duquette P. et Antel JP. (1998) :** le rôle des cytokines et des molécules d'adhérence cellulaire dans la formation des lésions de la sclérose en plaques. 14: 37-44.
- **Dendrou C. (2015):** Immunopathology of Multiple Sclerosis. *Immunology* ; 15 : 545-58.
- **Depaz R., Aboab J. et Gout O. (2013) :** Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. *Rev med interne* ; 34: 628-635.
- **Dimitri D. (2001):** Critères diagnostiques de la sclérose en plaques selon les différentes formes cliniques. *Rev Neurol Paris* ; 157 : 8-9 ,914-928.
- **Disanto G., Morahan M., Barnett H., Giovannoni G. et Ramagopalan V. (2012):** The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology* 78, 823- 832.
- **Dutta R. et Trapp D. (2006) :** Anatomopathologie et définition de la sclérose en plaques. *Rev Prat* ; 56: 1293-1298.
- **Dworkin H., Bates D., Millar H. et Paty W. (1984):** Linoleic acid and multiple sclerosis: a reanalysis of three double-blind trials. *Neurology*; 34(11): 1441-1445.
- **Edan G. (2001):** Conférence de consensus : Traitements des formes évolutives de SEP. *Rev .Neurol*; 157: 1008-1013.
- **El Helou J., Makoul J., Ghaoui N. et Koussa S. (2017):** Fatigue et sclérose en plaque rôle des troubles du sommeil, *revue neurologique* ; 173 (supplément2), 5197.
- **Fanny A. (2009) :** La sclérose en plaques et son traitement. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de LIMOGUES de Paris.180; 14-17
- **Fletcher M., Lalor J., Sweeney M. et Tubridy N. (2010):** Mills KHG. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol*, 162(1):1–11.
- **Fox J. (2004):** Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology*. 63 (12 suppl 6): S15-8 .
- **Fromont A. (2012) :** Epidémiologie de la Sclérose en plaque en France. Thèse de doctorat, Université de Bourgogne, France.247p.

Référence bibliographiques

- **Gallai V. (1995):** Cytokine Secretion and Eicosanoid Production in the Peripheral Blood Mononuclear Cells of Ms Patients Undergoing Dietary Supplementation with N- 3 Polyunsaturated Fatty Acids. *J. Neuroimmunol.*; 56(2):143-153.
- **géraldine. (2010) :** androdias. physiopathogenie de la sclérose en plaques ; 68: 494-502
- **Giraudon P., Bernard A. (2009):** chronic viral infections of the central nervous System , Aspect spécifique to multipl. Sclerosis. *Rev Neurol*; 165: 789.795.
- **Gouider R., Mrabet S., Sidhom Y., Kacem I., Lubetzki C. et Papeix C. (2020) :** Spécificités de la sclérose en plaques chez les Maghrébins : rôle des facteurs environnementaux et génétiques specific characteristics of multiple sclerosis in North Africa: Role of genetic and environmental factors. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, in press.
- **Goujon C., Consigny P., Mrejen S., Bouchand O. et Rosenheim M. (2017) :** vaccination et sclérose en plaques : les résultats d'une enquête Delphi, 18 es Journ Natl D'infectiologie. ; 47:131–132.
- **Gout O., Bensa C. et Assouad R. (2010):** Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques. *Rev Med Interne.* ; 31:575–580.
- **Grimaud J., Achiti I. et Moreau T. (1999):** Les traitements symptomatiques de la sclérose en plaques. *La Lettre du Neurologue*; 3(3) : 111-114.
- **Hadzovic-Dzuvo A. (2011):** Serum total antioxidant capacity in patients with multiple sclerosis. *Bosn. J. Basic Med. Sci.*; 11(1): 33-36.
- **Hafler A., Compston A., Sawcer S., Lander S., Daly MJ., De Jager PL., de Bakker PI., Gabriel SB., Mirel DB., Ivinson AJ., Pericak-Vance MA., Gregory SG., Rioux JD., McCauley JL., Haines JL, Barcellos LF., Cree B., Oksenberg JR., Hauser SL.(2007):** Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med.* 30,357(9) :851-862. .
- **Harbige S. et Sharief K. (2007):** Polyunsaturated Fatty Acids in the Pathogenesis and Treatment of Multiple Sclerosis. *Br. J.Nutr.*; 98 Suppl 1:S46-53.
- **Hautecoeur P. (2001) :** Immunomodulateurs dans la sclérose en plaques. *La Lettre du Pharmacologue* ; 15 (10) :179-185.
- **Hernan MA. (2005):** Cigareete smoking and the progressing of multiple sclerosis *Brain*; 128:1461-1465.

- **Honarmand K., Mary C., Paul O. et Anthony F. (2011):** Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology*; 76:1153-1160.
- **Horrobin F. (1997):** Essential Fatty Acids in the Management of Impaired Nerve Function in Diabetes. *Diabetes*; 46 Suppl 2: S90-3.
- **Huppert J., Closhen D., Croxford A., White R., Kulig P., Pietrowski E., Bechmann I., Becher B., Luhmann J. et Waisman A. (2009):** Cellular mechanisms IL-17- induced blood-brain barrier disruption. *FASEB J* 24,1023-1034.
- **Jagannath A., Fedorowicz Z., Asokan V., Robak W. et Whamond L. (2010):** Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; CD008422. doi: 10.1002/14651858. CD008422.pub2 .PMID:21154396
- **Kebir H., Kreymborg K. et Ifergan I. (2007):** Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med* 2007; 13:1173-1175.
- **Kern S. et Ziemssen T. (2008) :** Brain-Immune communication psycho neuro immunology of multiple sclerosis. *Mult Scler.* ; 14 :6-21.
- **Kidd P. (2001):** Multiple Sclerosis, an Autoimmune Inflammatory Disease: Prospects for Its Integrative Management. *Altern. Med. Rev.*; 66: 540-566.
- **Komiyama Y., Nakae S. et Matsuki T. (2006):** IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*; 177:566-573.
- **Kraus J., Kuehne B.S., Tofighi J., Frielinghaus P., Stolz E., Blaes F., Laske C., Engelhardt B., Traupe H. et Kaps Ml. (2002):** Serum cytokine levels do not correlate with disease activity and severity assessed by brain MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 105, 300-308.
- **Kurtzke F. (1983):** Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* ; 33: 1444-1452.
- **Labauge P.(2017):**Critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *JNLF.*;8(2):118-21.
- **Lalive H., Neuhaus O. et Benkhoucha M. (2011):** Glatiramer Acetate in the Treatment of Multiple Sclerosis: Emerging Concepts Regarding its Mechanism of Action. *CNS Drugs*; 25: 401– 414.
- **Leandro N et Fernando J. (2003):** Artificial immune systems as a novel soft computing paradigm soft computing 7(8):526-544.

- **Lebrun C. (2001):** Indications thérapeutiques à visée symptomatique de la spasticité dans la sclérose en plaques (Conférence de consensus). *Rev Neurol.*; 157:1045-1050
- **Lebrun C. (2010):** Les syndromes radiologiquement isolés.; In: *Neurologie.com* ; 2 (6) : 139-41.
- **Lévy – Chavagnat D. (2011) :** La SEP, une inflammation neuronale auto immune. *Actualités Pharmaceutiques*; 50 : 12- 6.
- **Lévy-Chavagnat D. (2011):** Traitement de fond de la SEP, des acquis solides. *Actualités pharmaceutiques*; 50 (510):17-20.
- **Liblau R. (2009):** Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis: evidence for a dual antiinflammatory and neuroprotective role. *Suppl Title Recent Adv Mult Scler Challenging Paradig*; 287: S17-23.
- **liblau R., Kappos L. et Steck A. (1998) :** Aspects neuro-immunologiques des affections touchant le système nerveux central et le système nerveux périphérique: encéphalomyélite allergique expérimentale. *Neurologie*. 04:17-13.
- **Lotterie J. (2001):** Indications thérapeutiques à visée symptomatique : fatigue, douleur, mouvements anormaux et rééducation. *Rev Neurol.* ; 157:1091-1119.
- **Lubetzki C. et Stankoff B. (2014) :** Demyelination in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 122:89-99.
- **Lublin D. et Reingold C. (1996):** Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46, 907-911.
- **Lucchinetti C., Bruck W. et Parisi J. (2000):** Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination. *Annals of Neurolog*; 47 : 707-717.
- **Lucchini C., Popescu B. et Istvan P. (2013):** Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand? *Continuum (Minneapolis)*, 19(4):901–921.
- **Magliozzi R., Howell O., Vora A., Serafini B., Nicholas R., Puopolo M., Reynolds R. et Alois F. (2007):** Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*; 130:1089-1104

Référence bibliographiques

- **Magy L. (2009)** : Traitements actuels de la SEP. Actualités pharmaceutiques hospitalières ; 5 (9): 20-25.
- **Magy L. (2009)**: La sclérose en plaques. Actualités pharmaceutiques hospitalières.; 5(19) : 14-19.
- **Magy L. (2018)** : La sclérose en plaques, première maladie invalidante de l'adulte jeune. Actualités Pharmaceutiques ; 57: 20-3.
- **Mai J., Sorensen P. et Hansen J. (1990)**: High Dose Antioxidant Supplementation to MS Patients. Effects on Glutathione Peroxidase, Clinical Safety, and Absorption of Selenium. Biol. Trace. Elem. Res.; 24(2): 109-117
- **Mathey K., Derfuss T. et Storch K. (2007)**: Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. The J Exp Med ; 204: 2363-2372.
- **Meeteren M. (2005)**: Antioxidants and Polyunsaturated Fatty Acids in Multiple Sclerosis. Eur. J. Clin. Nutr.; 59 (12): 1347-1361.
- **Merrill J. (1993)**: Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. J Immunol; 151(4): 2132-41.
- **Miller A. (2005)**: Vitamin B12, Demyelination, Remyelination and Repair in Multiple Sclerosis. J. Neurol.Sci.; 233(12): 93-97.
- **Montes M., Zhang X., Berthelot L. et Brouard S. (2009)**: Oligoclonal myelin-reactive T-cell infiltrates derived from multiple sclerosis lesions are enriched in Th17 cells. Clin Immunol ; 130: 133-44.
- **Mrabet S., Ben Ali N., Kchaou M. et Belal S. (2014)** : Depression in multiple sclerosis. Rev.Neurol (Paris) ; 170 :700-2
- **Naib Y. (2017)** : Sclérose en Plaques : physiopathologie et rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la pathologie en stade avancé, thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Lille 2, faculté des sciences pharmaceutiques 128 p.
- **Orton SM., Herrera BM. et Yee IM. (2006)**: Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. Lancet Neurol; 5 :932-66
- **Ouallet C. et Brochet B. (2004)** : Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. EMC - Neurol.; 1(4): 415-57.
- **Ouallet J. et Brochet B. (2014)** : Aspect cliniques, physiopathologie et thérapeutique de la sclérose en plaque, encyclopédie médicaux chirurgicale de neurologie ; 17-066-a- 60-1-27.

Référence bibliographiques

- **Ouallet JC. et Brochet B. (2004)** : Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. EMC - Neurol. ; 1(4):415-57
- **Ouallet JV. et Brochet B. (2004)** : Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. EMC-Neurologie ; 1: 415–457.
- **Papeix C., Lubetzki C. et Lyon-Caen O. (2010)**: Traitements actuels de la sclérose en plaques. Presse Med; 39: 381-388.
- **Parks E., Jackson-Tarlton S., Vacchi L., Merdad R. et Johnston C. (2020)**: Dietary interventions for multiple sclerosis-related outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews; Issue 5. Art. No.: CD004192. DOI:10.1002/ 14651858. CD004192.pub4.
- **Patrya IBF., Kermerd S., Collongues N. et de Seze J. (2011)**: un cas de première manifestation de la sclérose en plaques : sclérose en plaques à localisation crânienne. Revue de Neurologie, 167 : 183-7.
- **Patten SB., Beck CA., Williams JV., Barbui C. et Metz LM. (2003)**: Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. Neurology; 61: 1524-7
- **Pérennes M., Ollivier C. et Lorillon P. (2008)**: Place d'un nouvel anticorps monoclonal (natalizumab) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la sclérose en plaques. Actualités pharmaceutiques hospitalières; 4(13): 17-22
- **Pérennes M., Ollivier C. et Lorillon P. (2008)**: La sclérose en plaques, première cause non traumatique de handicap sévère acquis. Actualités pharmaceutiques hospitalières ; 4(13) : 14-16.
- **Pierrot- Deseilligny C., Souberbielle J. (2010)**: Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? Brain; 133: 1869-1888.
- **Pradat-Diehl P., Salvator-Witvoet V. et Griffon A. (2014)** : Actualités sur la prise en charge des pathologies neurologiques à potentiel évolutif : à propos de la SEP et de la maladie de Parkinson. (Ville) : Sauramps medical; 31-33.
- **Pugliatti M. (2007)**: The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. Eur J Neurol, 13 (7) :700-22.
- **Ransohoff R.M., Kivisakk P. et Kidd G. (2003)**: Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. Nat Rev Immunol ; 3 : 569-581.
- **Rao S., Leo J., Bernardin L., et Unverzagt F. (1991)**: Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. Neurology; 41: 685-691.

Référence bibliographiques

- **Régent A., Bussone G. et Kaveri V. (2009)** : Auto-immunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie. *Rev med interne*; 30: 1-8.
- **Rejda K., Eikelenboom Mj., Petzold A., Thompson EJ., Stelmasiak Z., Lazeron RH. Barkhof F., Polman CH., Uitdehaag BM. Et Giovannoni G. (2004)**: CSF nitric oxide metabolites are associated with activity and progression of multiple sclerosis. *Neurology*; 63(8): 1439-45.
- **Renaud F., Desnuelle C., Schmid-Antomarchi H., Hugues M., Serratrice G. et Lazdunski M. (1986)**: Expression of apamin receptor in muscles of patients with myotonic muscular dystrophy. *Nature*; 319 (6055): 678-680
- **Reynolds E. (1992)**: Multiple Sclerosis and Vitamin B12 Metabolism. *J. Neuroimmunol.*; 40: 225-30.
- **Rivière V. (2010)** : Mouvement anormaux et la sclérose en plaque. *La lettre du neurologue* ; XIV(3)
- **Rosati G. (2001)**: The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci.*; 22: 117-39.
- **Salou M., Elong Ngonon A., Garcia A., Michel L. et Laplaud DA. (2013)** : Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne.* ; 34(8): 479-86.
- **Schumacker GA., Beehe G., Liber RF., Kurtzke JF., McDowell F., Nagler B., Sibley WA., Tourtellote WW. Et Willmon TL. (1965)**: problems of experimental special of therapy in multiple sclerosis: Report By the panel on the evaluation of experimental trials in multiple sclerosis *Ann NY Acad Scil.*; 22: 552-568.
- **Shinto L. (2009)**: Omega-3 Fatty Acid Supplementation Decreases Matrix Metalloproteinase-9 Production in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*; 80: 131-6.
- **Simpson J., Rezaie P. et Newcombe J. (1993)**: Expression of the beta-chemokine receptors CCR2, CCR3 and CCR5 in multiple sclerosis central nervous system tissue. *J Neuroimmunol*, 108(1-2) :192-200.
- **Simpson S., Blizzard L., Otahal P., Van der I. et Taylor B. (2011)**: Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol.Neurosurg Psychiatry*; 82: 1132-1141.
- **Smith D., Hoffman A., David D., Adams C. et Gerhardt G. (1998)**: Nicotine evoked nitric oxide release in the rat hippocampal Slice *Neurosci Lett.*; 255: 125-130.

Référence bibliographiques

- **Sospedra M. et Martin R. (2005)** : Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol.* ; 23:683–747.
- **Srivastava R., Aslam M. et Kalluri R. (2012)** : Potassium Channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med.*; 367: 115-123.
- **Takeda K.,Kaisho T.et AkiravS.(2003)**:Toll-like receptors.*Annu.Rev.Immunol.* ;21 : 335- 376
- **Thompson AJ., Banwell BL., Barkhof F., Carroll WM., Coetzee T. et Comi G. (2018)**: Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*; 17:162-73.
- **Toubal N. (2013)** : Entretien réalisé par Tanina Ait, la sclérose en plaque affecte des personnes dans le monde, *Santé Mag recherches médicales* ; 21 : 44-46
- **Tourbah A. (2003)** : la sclérose en plaque aujourd’hui et demain, *john tibbey euro text* ; 123 : 21-24.
- **Tourbah A. (2008)**: Utilisation du natalizumab dans la sclérose en plaques : la deuxième révolution thérapeutique. *Presse Med*; 37:81–84.
- **Toylor B.V. (2010)**: The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetics has a minor role. *Yes Mult Scler.*; 17 : 1171-1173.
- **Tzartos S., Friese A., Craner J., Palace J., Newcombe J., Esiri M. et Fugger L. (2008)** : Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 172: 146-155.
- **Venken K., Hellings N., Thewissen M., Somers V., Hensen K., Rummens L., Medaer R., Hupperts R. et Stinissen P. (2008)**. Compromised CD4+ CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the singlecell level. *Immunology* ; 123 : 79-89.
- **Verbeek R., van Dongen H., Wawrousek E.F., Amor S. et van Noort J.M. (2007)**: Induction of EAE by T cells specific for alpha B-crystallin depends on prior viral infection in the CNS. *Int Immunol.*; 19: 277-285.
- **Vermersch P. et Zéphir H. (2007)**: Immunosuppression par anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques. *RevNeurol.* ; 163: 682-687.
- **Vermersch P. (2008)** : immunologie de la sclérose en plaques : évolution des

concepts. Rev Neurol (Paris) ; 164(N° HS2):138-46.

- **Vermersch P., de Seze J., Ferriby D. et Stojkovic T. (2002):** Interférons et maladies neurologiques. Rev Médecine Interne.; 23:475S-480S.
- **Versini M., Jeanel P., Rosenthal E. et shoefeld Y. (2014):** Obesity in autoimmune diseases Not a passive bystander. Autoimmunity Reviews; 13 (9): 981-1000
- **Viallet F., Witjas T. et Gayraud D. (2001):** Les tremblements et les mouvements anormaux au cours de la sclérose en plaques : indications thérapeutiques à visée symptomatique (Conférence de consensus). RevNeurol.; 157: 1079-1084
- **Von Büdingen C., Bar-Or A. et Zamvil S. (2011):** B Cells in Multiple Sclerosis: Connecting the Dots. Curr Opin Immunol ; 23: 713–720
- **Wade D. (2002):** A Randomised Placebo Controlled Exploratory Study of Vitamin B-12, Lofepamine, and L-Phenylalanine (The CariLoder Regime) in the Treatment of Multiple Sclerosis. J. Neurol.Neurol.surg. Psychiatry; 73(3): 246-249.
- **Walsh Rd., Mc Clehand CM. et Galetta Sl. (2012) :** The neuro ophthalmologie of multiple sclérose future neurologique ; 7-700.
- **Weill B. et Batteux F. (2003) :** Immunopathologie et réactions inflammatoires. Editions De Boeck Université ; 238p.
- **Weinstock-Guttman B., Baier M., Park Y., Feichter J., Lee-Kwen P., Gallagher E., Venkatraman J., Meksawan K., Deinehert S., Pendergast D., AwadB., Ramanathan M., Munschauer F. et Rudick R. (2005):** Low Fat Dietary Intervention with Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Multiple Sclerosis Patients. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids; 73(5): 397-404.
- **Wiertlewski S. et Thibolt M. (2013):** Vivre avec la sclérose en plaques. Fondation ARSEP, 28p
- **Zéphir H., de Seze J. et Sénéchal O. (2002):** Traitement des formes progressives de sclérose en plaques par cyclophosphamide. Rev Neurol. ; 158: 65-69.

Web graphie

- [1] : le Moniteur Hospital mensuel du pharmacien des hôpitaux, (consulté le 09/10/2010)
- [2]: **Catherine Shaffer P.D. (2018)**: Neuroanatomie Disponible sur: [https://www.naws-medical.net/health/Neuroanatomie –\(French\)](https://www.naws-medical.net/health/Neuroanatomie-(French)) , (consulté le 23 août 2018).
- [3]. **Anonyme** La sclérose en plaques <https://icm-institute.org/fr/sclerose-en-plaques/causes> (consulté le 29/03/2020)
- [4]. **Schuster A. (2019)** : Sclérose en plaques et hérédité. <https://www.carenity.com/infos-maladie/sclerose-en-plaques/sep-et-heredite-> (consulté le 29/03/2020)
- [5]. **Anonyme** : Sclérose en plaques | SEP - Causes de la SEP <https://www.rund-um-ms.ch/fr/comprendre-la-sep/causes-de-la-sep> (consulté le 30/03/2020)
- [6]. **Rosales P. (2017)** : Sclérose en plaques : causes et facteurs de risque. [https://www.elblogdelasalud.info/fr/Causes-de-la-sclérose-en-plaques.](https://www.elblogdelasalud.info/fr/Causes-de-la-sclérose-en-plaques) (Consulter le 30/03/2020)

Résumé

Résumé

Résumé

La Sclérose en Plaques est une affection inflammatoire chronique, évolutive et démyélinisante du système nerveux central, touchant préférentiellement le sujet jeune avec prédominance féminine. Les formes évolutives sont très variables tout comme la symptomatologie. L'étiologie est probablement multifactorielle mais demeure encore inconnue à ce jour. En l'absence d'un test spécifique, le diagnostic est basé principalement sur la clinique et l'IRM. L'étiopathogénie est probablement due à un processus auto-immun aboutissant à la destruction de la gaine de myéline des neurones et à une perte axonale.

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pour la SEP. Les différents traitements médicamenteux et non médicamenteux utilisés ont pour objectif de limiter la fréquence et l'intensité des poussées pouvant laisser des séquelles neurologiques, ainsi que d'améliorer les symptômes invalidants.

Les mots clés : Sclérose en plaques, système nerveux central, auto immune, Myéline, neurones.

Abstract

Multiple Sclerosis is a chronic, progressive and demyelinating inflammatory disease of the central nervous system, affecting preferentially young adults, with predominantly female. The evolutionary forms are very variable just like the symptomatology. The etiology is probably multifactorial but remains unknown to this day. In the absence of a specific test, the diagnosis is based mainly on the clinic and MRI. The etiopathogenesis is probably due to an autoimmune process leading to destruction of the myelin sheath of neurons and axonal loss.

To date, there is no curative treatment for MS. The various drug and non-drug treatments used aim to limit the frequency and intensity of relapses that can leave neurological sequelae as well as to improve disabling symptoms.

Keywords : Multiple sclerosis, central nervous system, auto immune, Myelin, neurons.

التصلب اللويحي العصبي المتعدد هو مرض التهابي مزمن ، متطور، يزيل الميلين من الجهاز العصبي المركزي ، يصيب فئة الشباب و بشكل خاص النساء. الأشكال المتطورة متغيرة جدا مثل أعراضه، من المحتمل ان تكون المسببات متعددة العوامل ، ولكنها لا تزال غير معروفة إلى حد اليوم، مع انعدام وجود اختبار محدد، يعتمد التشخيص بشكل أساسي على الفحص السريري و التصوير بالرنين المغناطيسي. من المحتمل أن يكون سبب المرض ناجم عن عملية مناعة ذاتية تؤدي إلى تدمير بذور الميلين في الخلايا العصبية وفقدان المحور العصبي و تصلب العصب المتعدد.

إلى يومنا هذا لا يوجد علاج شفاثي لمرض التصلب العصبي. فمختلف العلاجات الدوائية وغير الدوائية تستعمل فقط للحد من توتر وشدة الانتكاسات التي يمكن أن تترك آثار عصبية، وللتحسين من أعراض الإعاقة.

الكلمات المفتاحية : التصلب اللويحي العصبي، الجهاز المركزي العصبي ، المناعة الذاتية ، الميلين ، العصب