

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 27 octobre 2025

Par Madame Juliette BLONDIAU

Titre : Rôle du microbiote intestinal dans la sclérose en plaques : impact sur la physiopathologie et perspectives thérapeutiques.

Membres du jury :

Président et Directeur de thèse : M. le Maître de conférences Philippe GERVOIS,
UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : M. le Professeur Benoît FOLIGNÉ, UFR3S-Pharmacie, Université de
Lille

Membre extérieur : Mme Gwendoline DEREGNAUCOURT, pharmacien d'officine à
Saint Martin de Boulogne

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 1/11

Université de Lille

Président
 Premier Vice-président
 Vice-présidente Formation
 Vice-président Recherche
 Vice-président Ressources Humaines
 Directrice Générale des Services

Régis BORDET
 Bertrand DÉCAUDIN
 Corinne ROBACZEWSKI
 Olivier COLOT
 Jean-Philippe TRICOIT
 Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
 Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
 Vice-Doyenne Recherche
 Vice-Doyen Finances et Patrimoine
 Vice-Doyen International
 Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
 Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
 Vice-Doyen Territoire-Partenariats
 Vice-Doyen Santé numérique et Communication
 Vice-Doyenne Vie de Campus
 Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
 Hervé HUBERT
 Karine FAURE
 Emmanuelle LIPKA
 Vincent DERAMECOURT
 Sébastien D'HARANCY
 Caroline LANIER
 Thomas MORGENDROTH
 Vincent SOBANSKI
 Anne-Laure BARBOTIN
 Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
 Premier Assesseur et
 Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
 Assesseur à la Vie de la Faculté et
 Assesseur aux Ressources et Personnels
 Responsable de l'Administration et du Pilotage
 Représentant étudiant
 Chargé de mission 1er cycle
 Chargée de mission 2eme cycle
 Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
 Chargé de mission Relations Internationales
 Chargée de Mission Qualité
 Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
 Anne GARAT
 Emmanuelle LIPKA
 Cyrille PORTA
 Honoré GUISE
 Philippe GERVOIS
 Héloïse HENRY
 Nicolas WILLAND
 Christophe FURMAN
 Marie-Françoise ODOU
 Réjane LESTRELIN

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/11

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHemain	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/11

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloise	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/11

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/11

Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hôpitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINCON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/11

M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOU'S	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/11

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/11

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/11

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 11/11

Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Versio n	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement Monsieur GERVOIS, directeur de thèse et président du jury, pour sa disponibilité, sa flexibilité et sa bienveillance tout au long de ce travail. Mes remerciements s'adressent également à Monsieur FOLIGNÉ et Madame DEREGNAUCOURT, assesseurs, pour leur disponibilité et leur soutien. Merci à l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Un grand merci à mes amis d'enfance, Maud et Élise, pour leur présence constante, leur fidélité et leur amitié précieuse.

À celles et ceux rencontrés au fil de mes études : Eugénie, Laure, Ludivine, Marie, Johanna, Gwendoline, Kamille, Guillaume et Flo. Merci pour cette belle amitié née dès la deuxième année et qui perdure encore aujourd'hui. J'ai eu la chance de vous voir évoluer, de partager vos joies, vos mariages, et j'espère que la suite de nos vies nous gardera encore longtemps réunis.

Merci aux urgentistes de la « Fandi Family » : Marion & Flo, Mathilde & Thib, Cass & Clém, Camille & Antoine, Ben & Marie, Pierre & Gautier, Iris & Valou. Merci pour votre bienveillance et votre fidélité. Votre soutien, dans toutes les circonstances, m'a profondément touchée et a compté bien plus que vous ne l'imaginez.

À Maria, malgré la distance, nos chemins de vie parallèles nous rapprochent un peu plus chaque année.

Merci à mes colocataires de la villa Boileux, pour votre soutien au quotidien, votre bonne humeur et votre aide. Ce travail aurait été bien plus difficile sans vous. Charles, un grand merci à toi pour tes encouragements, ta motivation m'a souvent poussée à avancer quand j'en avais le plus besoin. Merci également à Hugo, pour ces soirées inattendues et mémorables, qui ont apporté une touche de légèreté dans ces dernières semaines de travail.

Enfin, je tiens à remercier ma famille et mes proches, pour leur amour, leur patience, et leur soutien indéfectible tout au long de ces années.

À ma formidable sœur, Marine, un grand merci pour tout. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi.

À mes parents : merci pour l'éducation que vous m'avez transmise, de m'avoir permis de faire des études, et pour votre soutien face à toute épreuve. Certains de mes choix

ont parfois pu vous inquiéter, mais tout s'est toujours bien déroulé grâce à votre confiance.

À mes grands-parents et ma famille en général : merci d'être toujours là pour moi, dans les moments heureux et périodes plus difficiles. Grâce à votre amour, rien ne semble insurmontable.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES TABLEAUX	16
LISTE DES ABRÉVIATIONS	17
INTRODUCTION	19
1 <i>La sclérose en plaques : une maladie multifactorielle.</i>	21
1.1 Définition et généralités	21
1.1.1 Définition et nature auto-immune de la SEP.....	21
1.1.2 Épidémiologie : incidence, prévalence, facteurs géographiques.	21
1.1.3 Symptomatologie	22
1.1.4 Types de SEP : formes rémittente, progressive, primaire progressive.....	25
1.2 Mécanismes physiopathologiques	27
1.2.1 Reconnaissance aberrante de la myéline par le système immunitaire.....	27
1.2.2 Activation des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques.....	28
1.2.2.1 Lymphocytes T CD4 ⁺	28
1.2.2.2 Lymphocytes T CD8 ⁺	28
1.2.2.3 Lymphocytes B	29
1.2.3 Sortie des cellules activées et franchissement de la barrière hémato-encéphalique	29
1.2.3.1 Sortie des ganglions lymphatiques	29
1.2.3.2 Structure et composition de la barrière hémato-encéphalique	29
1.2.3.3 Franchissement de la barrière hémato-encéphalique.....	31
1.2.4 Infiltration du SNC et processus de démyélinisation.....	32
1.3 Facteurs de risque et déclencheurs possibles	33
1.3.1 Facteurs de risque génétiques	33
1.3.1.1 Prédispositions génétiques	33
1.3.1.2 Sexe.....	34
1.3.2 Facteurs environnementaux	34
1.3.2.1 Agent infectieux : Virus Epstein-Barr (EBV) (18)	34
1.3.2.2 Latitude, rayonnement ultra violet et taux de vitamine D	35
1.3.2.3 Microbiote intestinal.....	36
1.3.2.4 Tabac.....	36
1.3.2.5 Obésité.....	37
1.3.2.6 Autres facteurs liés au mode de vie	37
1.4 Diagnostic.....	37
1.4.1 Examen clinique neurologique	38
1.4.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	39
1.4.3 Analyse du liquide cérebrospinal	40
1.4.4 Potentiels évoqués (PE).....	41
1.4.5 Bilan biologique	41
1.4.6 Critères de McDonald (révisés de 2017)	41
1.4.7 Nouvelles approches diagnostiques et techniques émergentes.....	43
1.5 Thérapies existantes	43
1.5.1 Traitements des poussées	44
1.5.2 Traitements des symptômes	44
1.5.3 Traitements de fond	45
2 <i>Rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la SEP.....</i>	47
2.1 Généralités sur le microbiote intestinal.....	47
2.1.1 Définition du microbiote	47
2.1.2 Composition et diversité du microbiote intestinal.....	47
2.1.3 Fonctions physiologiques du microbiote intestinal.....	49
2.1.3.1 Fermentation des aliments	49
2.1.3.2 Métabolisme des acides biliaires	51
2.1.3.3 Protection contre les agents pathogènes	51
2.1.3.4 Modulation de la barrière intestinale	52

2.1.3.5	Modulation du système immunitaire	54
2.1.4	Axe intestin-cerveau.....	54
2.1.4.1	Stimulation du nerf vague.....	56
2.1.4.2	Modulation du système immunitaire	56
2.1.4.3	Activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA).....	57
2.1.4.4	La régulation du métabolisme du tryptophane	57
2.1.4.5	Production de neurotransmetteurs et de métabolites microbiens	58
2.2	Dysbiose intestinale et sclérose en plaques.....	59
2.2.1	Altérations de la composition microbienne chez les patients SEP	59
2.2.1.1	Ordoñez-Rodriguez et al. (2023) – Revue systématique.....	59
2.2.1.2	Synthèse des études cliniques sur la composition bactérienne chez les patients SEP	60
2.2.2	Conséquences de cette dysbiose	64
2.2.2.1	Déséquilibre entre lymphocytes Th17 et Treg	64
2.2.2.2	Production altérée d'AGCC et effets immunomodulateurs.....	64
2.2.2.3	Altération de la perméabilité intestinale et neuroinflammation.....	65
2.2.3	Influence des traitements de fond sur la composition du microbiote	65
2.3	Corrélation entre la composition du microbiote intestinal et l'activité de la maladie	66
2.3.1	Preuves expérimentales	66
2.3.1.1	L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale : un modèle murin de la SEP	66
2.3.1.2	Types de souris utilisées dans les modèles précliniques	67
2.3.1.3	Influence du microbiote sur le développement de l'EAE	68
2.3.2	Preuves cliniques.....	69
2.3.2.1	Lien entre activité de la SEP et présence de cellules pro-inflammatoires dans l'intestin	69
2.3.2.2	Lien entre composition du microbiote et risque de poussées.....	70
2.3.2.3	Lien entre composition du microbiote intestinal et signes cliniques en fonction des phénotypes de SEP.....	70
2.3.2.4	Conclusions de la revue systématique de Jette et al. (2024)	71
3	Stratégies thérapeutiques ciblant le microbiote et la SEP	73
3.1	Modulation du microbiote intestinal par les biotiques	73
3.1.1	Les prébiotiques	73
3.1.2	Les probiotiques	75
3.1.2.1	Définition	75
3.1.2.2	Mécanisme d'action.....	75
3.1.2.3	Données précliniques : effets des probiotiques dans les modèles de SEP	76
3.1.2.4	Essais cliniques des probiotiques chez les patients SEP.....	77
3.1.3	Les postbiotiques.....	78
3.2	Modulation du microbiote intestinal par l'alimentation.....	79
3.2.1	Régime méditerranéen.....	79
3.2.2	Régime céto-gène	80
3.2.3	Régime Swank	81
3.2.4	Restriction calorique et jeûne intermittent.....	82
3.2.5	Autres régimes : régime anti-inflammatoire	83
3.3	Transplantation de microbiote fécal (TMF)	84
3.3.1	État actuel de la TMF dans la pratique clinique	84
3.3.1.1	Définition	84
3.3.1.2	Procédure.....	84
3.3.1.3	Critères des donneurs	85
3.3.1.4	Préparation des selles	85
3.3.1.5	Modalités d'administration	85
3.3.1.6	Aspects réglementaires	86
3.3.2	Résultats des essais précliniques sur la TMF dans l'EAE.....	86
3.3.3	Résultats des essais cliniques sur la TMF dans la SEP	88
CONCLUSION	90	
ANNEXES	91	
BIBLIOGRAPHIE	95	

LISTE DES FIGURES

Figure 1 - Les différentes formes de SEP (9).....	26
Figure 2 - Composition de la BHE (11)	31
Figure 3 - Franchissement de la BHE par les cellules immunitaires (4).....	33
Figure 4 - Diagnostic de SEP selon les critères de McDonald révisés de 2017 (36,37).....	42
Figure 5 - Exemples de composition taxonomique du microbiote intestinal (52)	48
Figure 6 - Structure de la barrière intestinale (66).....	53
Figure 8 - Les différentes voies de communication entre l'intestin et le cerveau (71).....	55
Figure 9 - Evolution des prébiotiques vers les postbiotiques, et de leur rôle dans la santé intestinale et la modulation immunitaire (93).....	73

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Synthèse des études cliniques sur la composition bactérienne chez les patients SEP (77–81).....	63
---	----

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA	Acide Aminé
ACTH	Hormone Adrenocorticotrope
ADCC	Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
AGCC	Acide Gras à Chaines Courtes
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARR	Taux annualisé de rechute
BCR	B Cell Receptor
BHE	Barrière Hémato-encéphalique
BOC	Bandes oligoclonales
CIS	Syndrome cliniquement isolé
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA	Cellule présentatrice d'antigènes
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone
CRP	Protéine C-réactive
DIS	Dissémination dans l'espace
DIT	Dissémination dans le temps
DMT	Traitements modificateurs de la maladie
EAE	Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale
EBNA1	Epstein–Barr Nuclear Antigen 1
EBV	Virus d'Epstein-Barr
EDA	Evidence of disease activity
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	Agence européenne des médicaments
EURFMT	European academic faecal microbiota transplantation
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
FOS	Fructo-oligosaccharides
GABA	Acide γ -aminobutyrique.
GALT	Tissus lymphoïdes associés à l'intestin
GDNF	Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein
GLP	Glucagon-Like Peptide
GOS	Galacto-oligosaccharides
HETA	High-Efficacy Treatment Approach
HPA	Hypothalamo-Hypophyso-surrénalien
ICAM	InterCellular Adhesion Molecule
IFN	Interféron
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IND	Investigational New Drug application
INRAE	Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISAPP	International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics
IV	Intraveineux

IVIG	Immunoglobuline IV
LCR	Liquide cérébro-rachidien
LCS	Liquide cérébrospinal
LETA	Low-Efficacy Treatment Approach
LFA	Lymphocyte Function-Associated antigen
LPS	Lipopolysaccharide
MAG	Myelin-Associated Glycoprotein
MAGNIMS	Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis
MBP	Myelin Basic Protein
MEC	Matrice extracellulaire
MENACTRIMS	Middle East North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis
MMP	Métalloprotéinases matricielles
MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
NEDA	No evidence of disease activity
NFS	Numération formule sanguine
NMOSD	Trouble du spectre de la neuromyélite optique
PE	Potentiel évoqué
PLP	Proteolipid Protein
PP	Primaire progressive
RCH	Rectocolite hémorragique
RIS	Syndrome radiologiquement isolé
RR	Rémittente-Récurrente
S1P	Sphingosine-1-phosphate
SCI	Syndrome du côlon irritable
SEP	Sclérose en plaques
SNC	Système nerveux central
SNE	Système nerveux entérique
SoHO	Substances of Human Origin
SP	Secondairement progressive
TAC	Capacité antioxydante totale
TGF	Transforming Growth Factor
TGR5	Takeda G protein-coupled Receptor 5
TLR	Toll-like receptors
TMF	Transplantation de microbiote fécal
TNF	Tumor Necrosis Factor
UE	Union Européenne
USA	United States of America
UV	Ultraviolet
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLA	Very Late Antigen
VS	Vitesse de sédimentation

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique affectant le système nerveux central. Elle résulte d'un dysfonctionnement du système immunitaire, qui s'attaque à la myéline, la gaine de protection entourant les neurones. Cette attaque entraîne des lésions responsables de troubles variés : moteurs, sensitifs, cognitifs, visuels ou encore sphinctériens, en particulier urinaires et intestinaux. Avec le temps, ces troubles peuvent s'aggraver et conduire à un handicap permanent.

Les traitements actuels permettent de réduire la fréquence des poussées et d'améliorer la qualité de vie des patients. Cependant, leur efficacité reste souvent insuffisante pour freiner durablement la progression du handicap, ce qui souligne la nécessité de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

Parmi les pistes émergentes les plus prometteuses, l'étude du microbiote intestinal suscite un intérêt croissant. En effet, l'intestin est aujourd'hui considéré comme notre « second cerveau ». Il communique en permanence avec le système nerveux central par le biais de l'axe intestin-cerveau, une voie de signalisation bidirectionnelle. Un déséquilibre de cet axe pourrait contribuer au développement et à l'aggravation de diverses pathologies neurodégénératives, dont la SEP.

Mon travail a pour objectif d'examiner dans quelle mesure le microbiote intestinal influence la réponse immunitaire et la neuroinflammation dans la SEP, et comment cette interaction pourrait ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques.

Dans un premier temps, une présentation générale de la SEP permettra de mieux comprendre ses mécanismes physiopathologiques, ses facteurs de risque et les limites des traitements actuels. La seconde partie sera consacrée au rôle du microbiote dans la régulation du système immunitaire, en particulier dans le contexte de la SEP, avec un focus sur la dysbiose intestinale. Enfin, dans la dernière partie j'aborderai les stratégies thérapeutiques émergentes ciblant le microbiote.

1 La sclérose en plaques : une maladie multifactorielle.

1.1 Définition et généralités

1.1.1 Définition et nature auto-immune de la SEP.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune chronique du système nerveux central (SNC), caractérisée par une inflammation, une démyélinisation et une dégénérescence neuronale. Elle survient lorsque le système immunitaire développe une réponse inappropriée dirigée contre la myéline, la gaine protectrice des fibres nerveuses, perturbant ainsi la transmission de l'influx nerveux entre le cerveau et le reste du corps. Cliniquement, elle se manifeste par des symptômes variés, notamment moteurs, sensitifs, cognitifs et sphinctériens, et peut évoluer vers un handicap progressif et irréversible (1,2).

1.1.2 Épidémiologie : incidence, prévalence, facteurs géographiques.

La SEP touche aujourd'hui plus de 2,8 millions de personnes dans le monde (2) et reste l'une des principales causes de handicap neurologique chez les jeunes adultes, notamment entre 18 et 40 ans (3).

La maladie est généralement diagnostiquée entre 20 et 50 ans (3), avec une nette prédominance féminine, le ratio femmes/hommes est estimé à environ 3:1. Si la majorité des cas apparaissent à l'âge adulte jeune, environ 10 % des patients présentent une première manifestation clinique avant 18 ans. Par ailleurs, des données épidémiologiques récentes mettent en évidence une augmentation de l'incidence après 50 ans. Cette évolution, associée à l'amélioration du pronostic et à la réduction de la mortalité liée à la maladie, contribue à un déplacement progressif de la prévalence vers des âges plus avancés (2).

La distribution géographique de la SEP est inégale et reflète l'influence de facteurs génétiques, environnementaux et socio-sanitaires. Les personnes d'origine nord-européenne et les populations de type caucasien présentent un risque plus élevé de développer la maladie. En Europe, la répartition de la SEP suit un gradient latitudinal : la prévalence augmente au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur, les taux étant plus élevés dans les pays du nord comparativement à ceux situés autour du bassin méditerranéen. Ainsi, la prévalence la plus élevée a été rapportée dans les Highlands écossais, avec 376 cas pour 100 000 habitants, suivie du Danemark (315

cas pour 100 000 habitants, selon les données du registre national danois de la SEP 2023) et de la Norvège (213,8 cas pour 100 000 habitants) (2). À l'inverse, les pays du sud de l'Europe présentent des taux de prévalence plus faibles, comme en Grèce où la SEP touche environ 43,6 personnes pour 100 000 habitants (2). De manière plus générale, la prévalence de la SEP est la plus élevée en Amérique du Nord et en Europe du Nord (avec plus de 90 cas pour 100 000 habitants), tandis qu'elle reste beaucoup plus faible en Amérique du Sud et en Asie orientale, où elle est estimée à moins de 10 cas pour 100 000 habitants (4).

1.1.3 Symptomatologie

La SEP est caractérisée par une grande hétérogénéité clinique, en partie due à la dispersion des lésions inflammatoires et démyélinisantes dans le SNC. Les symptômes varient en fonction de la localisation et de l'étendue de ces lésions (4–6).

Les symptômes les plus fréquents sont les suivants (4,6):

- **Troubles de la vision** : généralement le premier signe de SEP pour de nombreux patients. Les trois principaux troubles de la vision observés dans la SEP sont la névrite optique (douleur au mouvement des yeux, une vision floue, altération de la perception des couleurs), la diplopie (vision double) et le nystagmus (mouvements involontaires, rapides et répétés des yeux)
- **Altération de la mobilité** : caractérisée par une difficulté à la marche dû notamment aux troubles moteurs et sensoriels suivants :
 - o L'ataxie : Trouble de la coordination des mouvements volontaires, entraînant une démarche instable et un manque de précision motrice ;
 - o Troubles de l'équilibre : incapacité à maintenir une posture stable, engendrant souvent une démarche oscillante ;
 - o La spasticité : hypertonus musculaire involontaire, qui peut limiter l'amplitude des mouvements ;
 - o La faiblesse musculaire : diminution de la force musculaire ;
 - o L'ataxie sensorielle : réduction de la perception des pieds et du sol, entraînant une altération de la coordination.

- **Fatigue** : environ 80 % des personnes atteintes de SEP présentent une fatigue. La fatigue peut être le symptôme le plus courant chez les personnes qui ont peu de limitations d'activité.
- **Engourdissements / picotements** : peuvent se manifester au niveau du visage, du corps ou des extrémités (mains et jambes). Les engourdissements peuvent être d'intensité variable et peuvent altérer l'usage de la zone concernée.
- **Vertiges** : peuvent survenir lorsque des lésions touchent les régions cérébrales responsables du contrôle et du maintien de l'équilibre. Ils se manifestent par des troubles de la stabilité, des étourdissements, des sensations proches du mal des transports accompagnées de nausées et de vomissements
- **Troubles cognitifs** : La cognition regroupe l'ensemble des fonctions cérébrales suivantes : l'apprentissage, la mémoire, le traitement et l'organisation des informations, la planification, la résolution de problèmes, la prise de décision, la concentration, le langage, la perception spatiale et la résolution de calcul. Dans la SEP, plus de la moitié des patients présentent des altérations cognitives, parfois dès les premiers stades. Ces troubles sont le plus souvent légers et limités à un ou deux domaines, mais peuvent, chez certains, être plus marqués et perturber la vie professionnelle ou scolaire.
- **Troubles urinaires** : Cela se traduit par une vessie spastique (hyperactive), incapable de retenir un volume normal d'urine, ou une vessie qui ne se vide pas complètement. Les principaux symptômes incluent une augmentation de la fréquence et/ou de l'urgence urinaire, une difficulté à initier la miction, des mictions nocturnes fréquentes, une incontinence et une vidange incomplète.
- **Troubles intestinaux** : comme la constipation et/ou l'incontinence fécale. Dans la SEP, la démyélinisation au niveau du cerveau ou de la moelle épinière peut perturber la transmission des signaux nerveux reliant l'intestin et le cerveau, qu'il s'agisse des signaux indiquant le besoin d'aller à la selle ou de ceux assurant le maintien d'un fonctionnement intestinal normal.
- **Dépression** : ensemble d'états émotionnels allant d'une tristesse passagère à une dépression clinique pouvant durer plusieurs mois. Il s'agit de l'un des

symptômes les plus fréquents de la SEP, la forme clinique sévère est plus courante chez ces patients que dans la population générale ou dans d'autres maladies chroniques. Comme tout autre symptôme de la SEP, la dépression doit faire l'objet d'une évaluation et d'un traitement approprié. Non prise en charge, elle altère la qualité de vie, aggrave d'autres symptômes tels que la fatigue, la douleur et les troubles cognitifs, et peut représenter un danger vital.

- **Douleur** : la douleur peut être classée en deux grands types : la **douleur neuropathique** (directement liée aux lésions nerveuses causées par la démyélinisation, qui se manifeste par des sensations anormales comme des brûlures, picotements, fourmillements, démangeaisons ou décharges électriques) et **douleur musculo-squelettique** (résulte des conséquences physiques de la maladie, notamment la spasticité, la faiblesse musculaire ou les troubles posturaux, et se traduit par des douleurs localisées aux muscles, tendons, ligaments ou articulations, souvent au niveau du dos ou des hanches).
- **Dysfonction sexuelle** : La SEP peut altérer la vie sexuelle des patients en raison de symptômes tels que l'engourdissement, la sécheresse vaginale, la dysfonction érectile ou la baisse de libido, mais aussi par la fatigue, la douleur, la dépression et le stress qu'entraîne la maladie. Les lésions des voies nerveuses reliant le cerveau aux organes sexuels perturbent la transmission des signaux, modifiant ainsi la réponse sexuelle, avec des manifestations pouvant varier entre hommes et femmes.

Les symptômes les moins fréquents sont les suivants : troubles respiratoires, perte auditive, perte de goût, problème d'élocution, tremblements, difficultés de déglutition.

Ces symptômes primaires résultent directement des lésions du système nerveux central et peuvent à leur tour, être à l'origine de symptômes secondaires. Par exemple :

- Un dysfonctionnement de la vessie peut entraîner des infections urinaires ;
- L'inactivité physique peut conduire à une perte de tonus musculaire ;
- La fatigue, le manque de vitamine D peuvent conduire à une diminution de la densité osseuse, pouvant être à l'origine de fractures ;
- L'immobilité prolongée peut entraîner l'apparition d'escarres.

La prise en charge rapide et ciblée des symptômes primaires est donc un moyen efficace de prévenir ces complications secondaires (6).

1.1.4 Types de SEP : formes rémittente, progressive, primaire progressive.

La SEP présente une grande hétérogénéité clinique, tant au niveau de la symptomatologie que de l'évolution de la maladie. Cette variabilité s'explique par la diversité des sites du système nerveux central (SNC) pouvant être atteints, entraînant des troubles sensitifs, moteurs, sphinctériens, visuels ou cognitifs, d'intensité et de progression variables selon les individus.

Traditionnellement, la SEP était classée en deux grandes catégories selon l'évolution initiale de la maladie (2,7,8):

- La SEP rémittente-récurrente (SEP-RR)
- La SEP progressive primaire (SEP-PP).

La **SEP rémittente-récurrente** est la forme la plus fréquente, touchant environ 85 à 90 % des patients au moment du diagnostic. Elle est caractérisée par des poussées neurologiques (ou rechutes), suivies de périodes de rémission complète ou partielle. Une poussée correspond à l'apparition soudaine de nouveaux symptômes neurologiques, ou à l'aggravation de symptômes anciens, qui dure plus de 24 heures, en l'absence de fièvre ou d'infection. Elle reflète généralement un épisode aigu d'inflammation et de démyélinisation dans le système nerveux central.

Avec le temps, chez de nombreux patients, la fréquence des poussées diminue, mais une aggravation progressive du handicap apparaît, marquant ainsi l'évolution vers une **SEP secondairement progressive**.

La **SEP progressive primaire**, qui concerne environ 10 à 15 % des patients, se manifeste par une aggravation continue des symptômes dès le début, sans rechutes ni rémissions notables. Cette forme est associée à une accumulation du handicap neurologique (2).

Avec les avancées cliniques, l'amélioration de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'émergence de nouveaux biomarqueurs, la classification traditionnelle de la SEP a été jugée insuffisante pour refléter la diversité des formes cliniques et l'évolution

individuelle de la maladie. Ainsi, en 2013, un comité international d'experts s'est réuni afin de proposer une révision de cette classification, en y intégrant notamment les notions d'activité de la maladie (poussées cliniques et/ou nouvelles lésions à l'IRM) et de la progression de la maladie (accumulation du handicap, indépendante ou non des poussées). Ce travail a conduit à l'élaboration d'un consensus international, publié en 2014 dans la revue Neurology (Lublin *et al.*) (8).

Désormais, la SEP est principalement classée selon deux axes :

- **La forme évolutive** de la maladie (récurrente ou progressive).
- **L'état d'activité** de la maladie (présence ou absence d'activité clinique ou radiologique).

En parallèle, une nouvelle entité a été reconnue, **le syndrome cliniquement isolé** (CIS), défini comme un premier épisode neurologique évocateur d'une démyélinisation inflammatoire du système nerveux central, survenant sans diagnostic encore confirmé de SEP. Le CIS est une étape à risque important d'évolution vers une SEP, en particulier lorsque des anomalies IRM caractéristiques sont présentes.

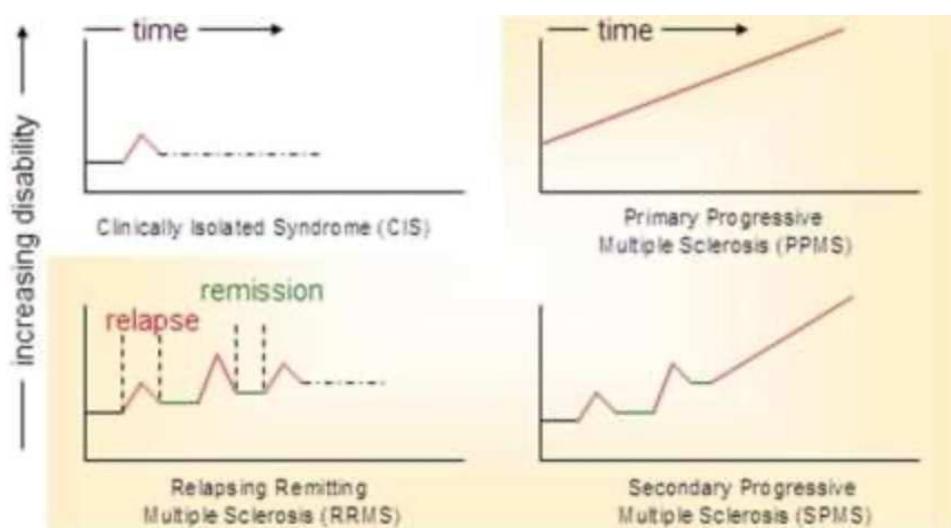


Figure 1 - Les différentes formes de SEP (9)

Également, **le syndrome radiologiquement isolé** (RIS) a été décrit comme la découverte fortuite, à l'imagerie, de lésions évoquant une démyélinisation inflammatoire, sans aucun signe ou symptôme clinique. Ces patients doivent être

suivis de façon prospective, mais pour l'instant, le RIS n'est pas reconnu comme un phénotype distinct de la SEP.

Cette classification a permis une meilleure stratification clinique des patients, notamment pour guider les décisions thérapeutiques, évaluer le pronostic et concevoir des essais cliniques adaptés (8).

1.2 Mécanismes physiopathologiques

La SEP est une maladie complexe dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore totalement compris. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour en expliquer l'origine, notamment l'implication de facteurs génétiques et environnementaux. Même si les événements déclencheurs exacts sont encore inconnus, un consensus scientifique s'est établi autour d'un mécanisme central : une réponse auto-immune dirigée contre les constituants de la myéline. Cette auto-agression conduit à des altérations structurelles et fonctionnelles du système nerveux central, à l'origine des manifestations cliniques de la maladie (10).

1.2.1 Reconnaissance aberrante de la myéline par le système immunitaire

Comme évoqué précédemment, le système immunitaire développe une réponse auto-immune dirigée contre des composants du SNC, notamment la gaine de myéline qui entoure les neurones au niveau du cerveau, de la moelle épinière et du nerf optique ; ainsi que les oligodendrocytes, cellules responsables de la production de myéline.

Dans les tissus périphériques, certaines cellules du système immunitaire appelées cellules présentatrices d'antigène (CPA) professionnelles, telles que les macrophages, les cellules dendritiques ou les lymphocytes B, jouent un rôle important dans l'initiation de la réponse immunitaire (4). Elles détectent, capturent et internalisent des protéines dérivées de la myéline ou des antigènes viraux mimant ces peptides (mimétisme moléculaire). Ces antigènes sont ensuite dégradés en petits fragments, puis sont exposés à la surface des CPA à l'aide des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II). Les CPA migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques, où elles entrent en contact avec des lymphocytes T CD4+ naïfs, appelés

également lymphocytes T auxiliaires. Lorsqu'un lymphocyte T CD4+ reconnaît son antigène spécifique présenté par une CPA, il s'active, prolifère et se différencie en plusieurs sous-populations aux rôles distincts.

1.2.2 Activation des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques

1.2.2.1 Lymphocytes T CD4⁺

Une fois activés, les lymphocytes T CD4⁺ peuvent se différencier en plusieurs sous-types :

- Les lymphocytes T auxiliaires de type 1 (Th1), qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires, comme le TNF-α et l'IFN-γ, permettant ainsi d'activer les macrophages pour endommager les oligodendrocytes (10) ;
- Les lymphocytes T auxiliaires de type 17 (Th17), qui produisent des cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-17 et IL-22. Ces cellules produiraient également du glutamate au contact des oligodendrocytes, ce qui pourraient les endommager. Les Th17 contribue à l'inflammation chronique du SNC ;
- Les lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2), qui produisent des cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-4, IL-5 et IL-10 ;
- Les lymphocytes T régulateurs (Treg), qui ont normalement pour rôle d'inhiber les réponses inflammatoires excessives. Dans la SEP, ils sont souvent dysfonctionnels ou en nombre insuffisant, ce qui aggrave la réponse auto-immune ;
- Les lymphocytes T auxiliaires folliculaires (Tfh), qui participent à l'activation et la survie prolongée des lymphocytes B autoréactifs.

1.2.2.2 Lymphocytes T CD8⁺

En parallèle, les lymphocytes T CD8⁺ (cytotoxiques) peuvent également être activés dans les ganglions lymphatiques par des CPA via la présentation antigénique sur CMH I. Ces cellules cytotoxiques spécifiques de la myéline contribuent à la destruction directe des oligodendrocytes dans le SNC.

1.2.2.3 Lymphocytes B

Les lymphocytes B, quant à eux, reconnaissent les antigènes myéliniques via leur récepteur (BCR), internalisent ces antigènes, puis les présentent à leur tour aux Tfh via le CMH II. L'interaction avec les Tfh (notamment via le couple CD40-CD40L et les cytokines IL-21) induit leur prolifération, leur différenciation en plasmocytes et la production d'auto-anticorps dirigés contre la myéline.

1.2.3 Sortie des cellules activées et franchissement de la barrière hémato-encéphalique

1.2.3.1 Sortie des ganglions lymphatiques

Une fois activés, les lymphocytes T CD4⁺, T CD8⁺ et B quittent les ganglions lymphatiques pour rejoindre la circulation sanguine. Cette sortie est régulée par le gradient de sphingosine-1-phosphate (S1P), une molécule présente en forte concentration dans la lymphe et le sang. Les lymphocytes expriment des récepteurs au S1P, ce qui les attire hors des ganglions via les vaisseaux lymphatiques efférents.

1.2.3.2 Structure et composition de la barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une structure dynamique et sélective qui sépare le compartiment sanguin du SNC. Elle joue un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie cérébrale, en régulant l'entrée des nutriments, des hormones, et en empêchant la pénétration de pathogènes ou de molécules potentiellement toxiques. Elle agit également comme une barrière sélective face aux cellules immunitaires, limitant leur accès au parenchyme cérébral.

La BHE est composée de plusieurs éléments organisés en une interface multicouche (11–13):

a. Cellules endothéliales cérébrales

La composante principale de la BHE est constituée des cellules endothéliales cérébrales, qui forment la paroi des capillaires du SNC. Contrairement à l'endothélium des autres tissus, ces cellules sont dépourvues de fenestrations et sont étroitement liées par des jonctions serrées (tight junctions), impliquant des protéines telles que la claudine-5, l'occludine et les protéines zonula occludens (ZO-1, ZO-2) (12). Ces

structures intercellulaires assurent l'étanchéité de la paroi vasculaire et restreignent le passage de solutés et de cellules immunitaires entre ces cellules. Ces cellules endothéliales expriment également peu de molécules d'adhésion et de molécules de présentation antigénique en conditions normales, ce qui réduit l'interaction avec les cellules immunitaires.

b. Lame basale

Juste en dessous de l'endothélium se trouve une lame basale composée de protéines de la matrice extracellulaire, telles que le collagène IV, la laminine, la fibronectine, et des protéoglycans. Cette couche joue un rôle structurel mais aussi fonctionnel en agissant comme une barrière physique supplémentaire, régulant la migration cellulaire.

c. Péricytes

Insérés dans la lame basale, les péricytes assurent la régulation du tonus vasculaire, le remodelage vasculaire, et contribuent à la stabilité et à la perméabilité de la BHE. Ils participent également à la régulation de la réponse immunitaire locale.

d. Pieds astrocytaires (piedements astrocytaires)

Enfin, les astrocytes, par l'intermédiaire de leurs prolongements appelés pieds astrocytaires, entourent les capillaires cérébraux et forment la glie limitante. Ces cellules assurent la signalisation intercellulaire, la régulation des échanges ioniques, et la production de facteurs trophiques (notamment le GDNF, le TGF- β) indispensables au maintien des propriétés de barrière des cellules endothéliales.

e. Microglie (fonctionnelle)

La microglie ne fait pas partie de la composante structurelle de la BHE, il s'agit d'une cellule immunitaire résidente du SNC, qui assure une surveillance constante du microenvironnement neuronal. Elle est capable de détecter précocement tout signal de danger (infection, lésion, inflammation) et d'y répondre rapidement en modulant la réponse neuro-inflammatoire.

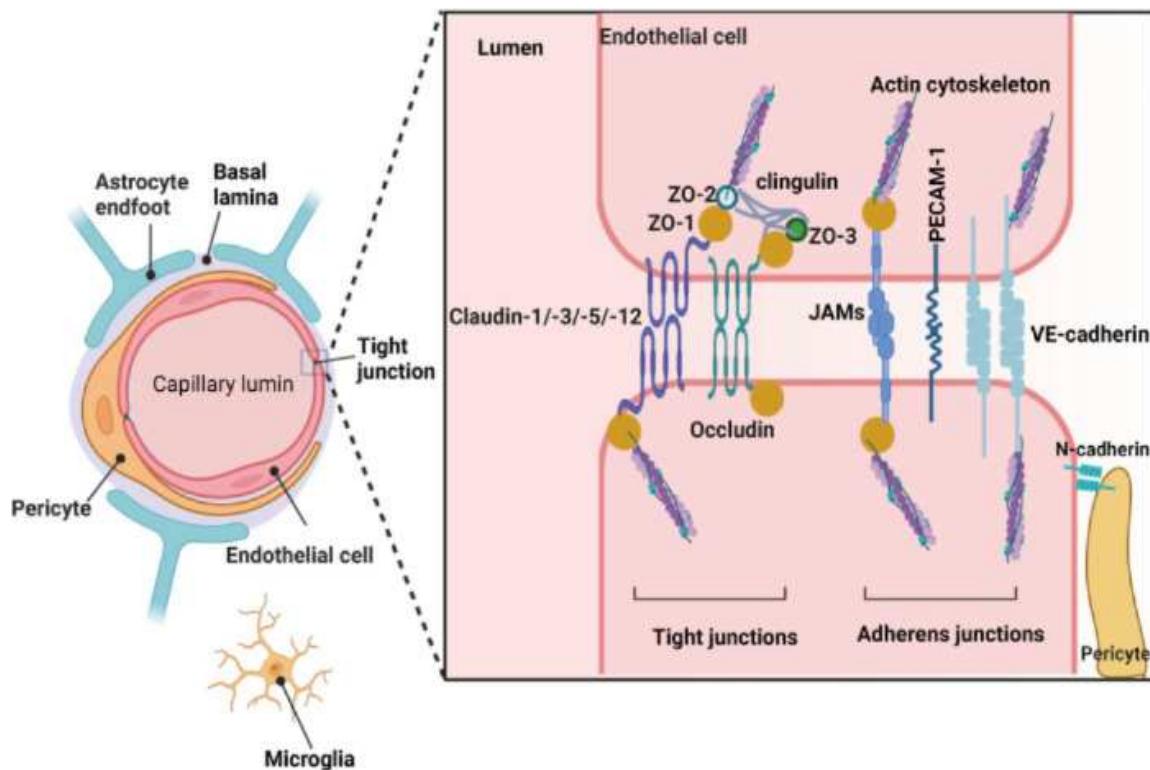


Figure 2 - Composition de la BHE (11)

1.2.3.3 Franchissement de la barrière hémato-encéphalique

Les cellules auto-réactives migrent ensuite vers le système nerveux central, en franchissant la barrière hémato-encéphalique (BHE), une interface normalement restrictive entre le sang et le parenchyme cérébral. Sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires (notamment IFN- γ , TNF- α et IL-17) produites par les lymphocytes Th1 et Th17, les cellules endothéliales de la BHE s'activent et augmentent l'expression de molécules d'adhésion, telles que VCAM-1 et ICAM-1. Les lymphocytes T CD4 $^{+}$ activés, exprimant certaines intégrines comme VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) et LFA-1, s'ancrent sur ces molécules (respectivement VCAM-1 et ICAM-1), ce qui permet leur adhésion à l'endothélium (13).

En parallèle, les Th1 et Th17 sécrètent des métalloprotéinases matricielles (MMP), des enzymes qui dégradent la lame basale de la BHE et perturbent les jonctions serrées entre cellules endothéliales. Ce processus facilite le passage des lymphocytes T CD4 $^{+}$, mais aussi des lymphocytes T CD8 $^{+}$, des lymphocytes B, ainsi que des monocytes vers le SNC.

1.2.4 Infiltration du SNC et processus de démyélinisation

Une fois dans le parenchyme cérébral, ces cellules immunitaires s'attaquent aux composants du SNC (myéline et oligodendrocytes). La gaine de myéline est composée d'environ 70-85 % de lipides (cholestérol, phospholipides, glycolipides) et de 15-30 % de protéines spécifiques (MBP, PLP, MOG, MAG), assurant sa compaction, sa stabilité et ses propriétés isolantes nécessaires à la conduction rapide de l'influx nerveux. (14) Les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques vont reconnaître les peptides myéliniques présentés par le CMH I des oligodendrocytes et vont entraîner leur apoptose, contribuant ainsi à la perte de myéline (15).

Les lymphocytes B, eux, produisent des auto-anticorps dirigés contre des antigènes myéliniques (comme la myéline oligodendrocyte glycoprotein (MOG)). Ces anticorps vont se fixer sur la gaine de myéline, cela va attirer les cellules effectrices (comme les cellules natural killer, les macrophages, la microglie), qui vont reconnaître la partie Fc des IgG et détruire la cible, c'est-à-dire la gaine de myéline, c'est le mécanisme de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC). Ou alors ces anticorps vont activer la cascade du complément, ce qui entraînera la lyse de la myéline. Ces mécanismes participent donc à l'inflammation et à la démyélinisation observées dans la SEP (16).

Les lymphocytes T CD4⁺ (Th1 et Th17) sécrètent des cytokines pro-inflammatoires qui amplifient la réponse immunitaire locale et activent les astrocytes, c'est ce qu'on appelle la gliose. Les astrocytes activés vont proliférer et migrer vers la zone lésée. Initialement leur rôle est bénéfique puisqu'ils vont tenter de restaurer la BHE et limiter les dommages. Cependant, sur le long terme, les astrocytes activés ont un effet plutôt délétère puisqu'ils vont produire des cytokines pro-inflammatoires et des métalloprotéinases qui vont dégrader la MEC. Également, en proliférant ils vont former une cicatrice gliale au niveau de la zone lésée. Cette barrière physique et chimique, censée protéger le tissu sain, empêche l'accès des précurseurs d'oligodendrocytes à la lésion, bloquant ainsi la remyélinisation (17).

La conséquence est une perte de myéline, responsable d'un ralentissement ou d'un blocage de la conduction nerveuse. Les axones démyélinisés deviennent plus vulnérables et subissent une atteinte secondaire conduisant à une neurodégénérescence progressive. La gliose astrocytaire et la perte axonale aboutissent à la formation de plaques scléreuses, visibles en IRM (17). Ces processus combinés expliquent l'apparition des troubles moteurs, sensitifs, visuels et cognitifs

observés chez les patients, ainsi que la progression de la SEP vers des formes chroniques et invalidantes.

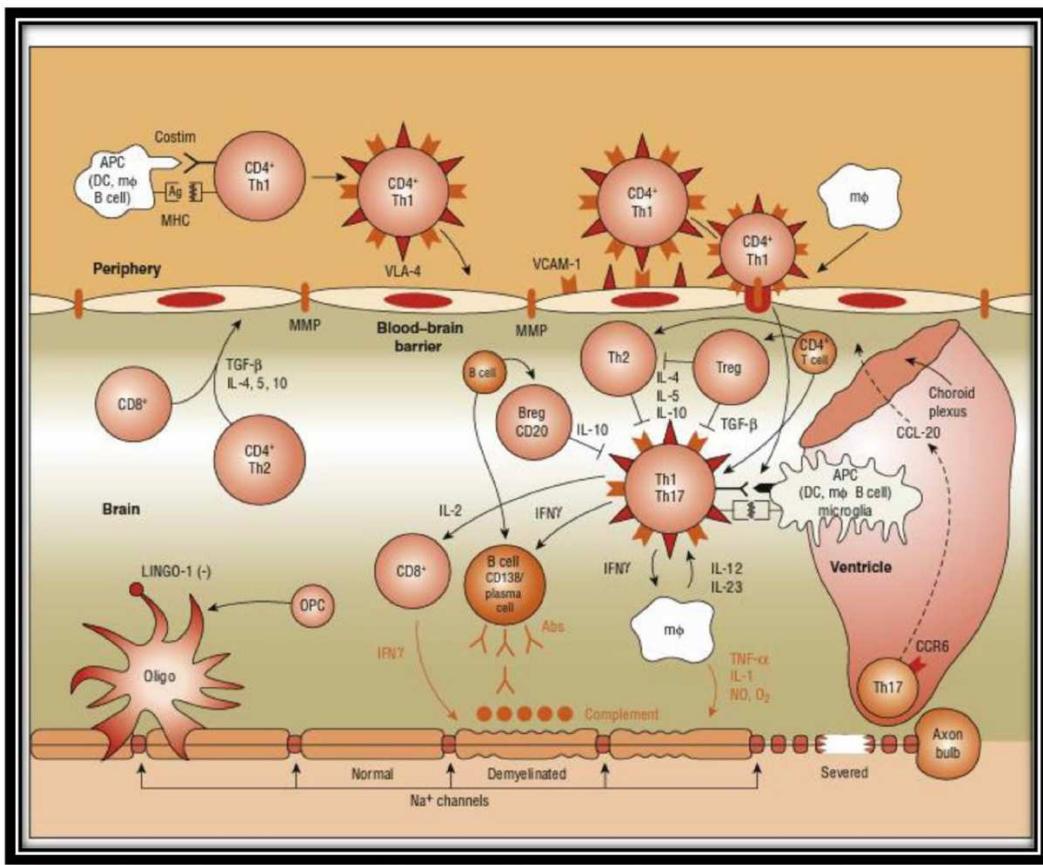


Figure 3 - Franchissement de la BHE par les cellules immunitaires (4)

1.3 Facteurs de risque et déclencheurs possibles

La pathogenèse de la SEP reste à ce jour insuffisamment élucidée, en partie en raison de la compréhension encore incomplète de son étiologie. De nombreux facteurs de risque ont été identifiés, incluant des paramètres environnementaux, biologiques, et génétiques. Néanmoins, aucun de ces facteurs n'a pu être identifié comme étant à lui seul à l'origine de la maladie, ce qui renforce l'hypothèse d'une pathogenèse complexe et multifactorielle.

1.3.1 Facteurs de risque génétiques

1.3.1.1 Prédispositions génétiques

Même si la SEP n'est pas une maladie héréditaire au sens strict, de nombreuses données ont mis en évidence l'existence d'une prédisposition génétique influençant la

probabilité de développer la maladie. La SEP est aujourd’hui considérée comme une affection complexe et multifactorielle, résultant de l’interaction entre facteurs environnementaux et de nombreuses variations génétiques. Ce modèle polygénique correspond à l’addition de nombreux variants génétiques ayant chacun un faible effet, qui ensemble, augmentent la susceptibilité individuelle en créant un terrain immunologique favorable à la maladie (18).

Parmi ces facteurs, le variant HLA-DRB1*15:01 est reconnu comme l’un des principaux allèles de susceptibilité. Sa présence augmente significativement le risque de développer la SEP, avec un effet dose-dépendant : environ 3 à 4 fois plus élevé chez les individus hétérozygotes, et encore plus chez les homozygotes (19,20). Ce gène jouerait un rôle clé dans l’émergence d’une réponse auto-immune inappropriée. À l’inverse, certains allèles comme HLA-A*02 semblent exercer un effet protecteur (18).

1.3.1.2 Sexe

Le sexe est un facteur influençant le risque de développer la SEP, avec un ratio femmes/hommes d’environ 3:1. Plusieurs éléments suggèrent que des facteurs hormonaux pourraient être impliqués, notamment l’apparition précoce des premières règles chez les filles, qui a été associée à un risque élevé de diagnostic de SEP. Certaines données suggèrent également une implication des hormones féminines dans la modulation de l’évolution de la maladie. En effet, une amélioration des symptômes et une réduction transitoire du niveau d’invalidité ont été observées durant la grossesse chez les patientes atteintes de SEP, même si cet effet semble limité à court terme. Malgré ces observations, les données restent insuffisantes pour établir un lien direct entre hormones sexuelles et déclenchement de la SEP (10).

1.3.2 Facteurs environnementaux

1.3.2.1 Agent infectieux : Virus Epstein-Barr (EBV) (18)

Le virus d’Epstein-Barr est le principal agent infectieux associé à la SEP, même si son rôle exact dans la cause de la maladie reste discuté. De nombreuses études ont montré que les personnes ayant contracté une mononucléose infectieuse (forme symptomatique de l’EBV) présentent un risque deux fois plus élevé de développer la

maladie (21). Par ailleurs, les patients atteints de SEP ont des titres d'anticorps anti-EBNA1 significativement plus élevés (22).

Des études longitudinales ont révélé que la séroconversion à l'EBV précède systématiquement le développement de la SEP, suggérant un rôle déclencheur. Ce risque semble également dépendre de l'âge à l'infection : une primo-infection à l'adolescence ou à l'âge adulte est associée à un risque accru, contrairement à une infection survenue dans l'enfance (23).

Des interactions génétiques et environnementales renforcent cette association. L'effet combiné de la présence de l'allèle HLA-DRB1*15:01, de l'absence de HLA-A*02, et de titres élevés d'anticorps anti-EBNA1 peut multiplier le risque de SEP jusqu'à 16 fois (22).

Sur le plan mécanistique, plusieurs hypothèses sont proposées, notamment le mimétisme moléculaire entre des antigènes viraux et des composants du système nerveux central, notamment les protéines de la myéline (18).

Bien que l'EBV soit largement répandu dans la population et que les mécanismes liant ce virus à la SEP restent encore partiellement élucidés, l'idée d'un vaccin préventif contre l'EBV suscite un intérêt croissant. Cependant, son développement nécessite encore des données robustes avant d'être envisagé à grande échelle (18).

1.3.2.2 Latitude, rayonnement ultra violet et taux de vitamine D

Comme mentionné précédemment, un gradient latitudinal a été observé, avec une prévalence plus élevée de la SEP dans les régions nordiques. Cette distribution géographique pourrait s'expliquer par une exposition solaire réduite dans ces zones, entraînant une diminution des concentrations sériques de vitamine D chez les patients atteints de SEP. Cette insuffisance en vitamine D résulte d'une moindre intensité du rayonnement ultraviolet de type B (UVA) aux latitudes nord. Au-delà de son rôle dans la synthèse de la vitamine D, l'UVA pourrait également exercer un effet bénéfique direct sur la SEP en modulant la réponse immunitaire, notamment par l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (10,24).

1.3.2.3 Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans l'orchestration des réponses immunitaires innées et adaptatives (25). Un déséquilibre dans les interactions entre le microbiote et les cellules immunitaires pourrait contribuer à la physiopathologie des maladies auto-immunes, notamment la SEP. Cette hypothèse est soutenue par de nombreuses études rapportant des altérations qualitatives et quantitatives du microbiote intestinal chez les patients atteints de SEP (26,27). Ces modifications ont été associées à l'activité de la maladie, incluant un risque accru de rechutes et l'apparition de nouvelles lésions cérébrales (28).

Des perturbations spécifiques du microbiote ont été observées selon les formes cliniques de la SEP : une diminution des bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte (AGCC) dans les formes rémittentes-récurrentes (SEP-RR), et une prédominance de bactéries impliquées dans le stress oxydatif dans les formes progressives secondaires (SEP-SP) (27).

Certaines modifications du microbiote semblent favoriser l'activation de lymphocytes Th17 pathogènes et une diminution des lymphocytes T régulateurs (Tregs), notamment via l'altération de l'axe CCR9/CCL25, essentiel au bon équilibre immunitaire. Ces observations suggèrent que la composition du microbiote intestinal pourrait influencer l'évolution de la SEP en modulant l'immunité systémique (29,30).

1.3.2.4 Tabac

Le tabagisme, actif comme passif, est reconnu comme un facteur de risque établi de la SEP. Il pourrait contribuer à la pathogenèse de la maladie en induisant un stress oxydatif, en favorisant la production de cytokines pro-inflammatoires et en modulant les réponses immunitaires, notamment via l'activation de lymphocytes T auto-réactifs. Cette activation pourrait être facilitée par une irritation chronique des voies respiratoires, favorisant une rupture de tolérance immunitaire.

Par ailleurs, le tabagisme peut altérer la réponse aux traitements immunomodulateurs et accélérer la progression de la maladie, ce qui renforce l'importance des mesures de prévention (10,18).

1.3.2.5 Obésité

L'obésité durant l'enfance a été identifiée comme un facteur de risque de développement de la SEP. Un indice de masse corporelle (IMC) élevé au cours de cette période semble être associé à une augmentation de la probabilité de diagnostic de la SEP. En effet, le risque de développer la maladie croît avec l'élévation de l'IMC, atteignant un odds ratio de 3,76 chez les individus présentant une obésité sévère (27). Certaines études ont montré que cette association, entre obésité et SEP, est significative chez les filles, mais non retrouvée chez les garçons (10,18).

Sur le plan physiopathologique, l'obésité est souvent associée à un état d'inflammation chronique, caractérisé par une activation des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- γ et le TNF- α . Cette inflammation pourrait être aggravée par une dysbiose du microbiote intestinal, fréquemment observée chez les personnes obèses. Ce déséquilibre microbien serait susceptible de favoriser une dérégulation de l'immunité adaptative, en modifiant le ratio entre cellules régulatrices T (Treg) et lymphocytes Th17, au profit des Th17 pathogènes, impliqués dans la pathogenèse de la SEP. Par ailleurs, l'obésité est souvent associée à une carence en vitamine D, elle-même identifiée comme un facteur de risque indépendant de la maladie. Ainsi, l'obésité pourrait accroître la susceptibilité à la SEP par un ensemble de mécanismes immuno-inflammatoires et métaboliques interconnectés (10,18).

1.3.2.6 Autres facteurs liés au mode de vie

Le travail posté, en particulier pendant l'adolescence, est associé à un risque accru de développer la SEP, avec un risque plus marqué avant l'âge de 20 ans. Concernant l'alcool et le café, les résultats sont variables : certaines études montrent une absence d'effet, tandis que d'autres suggèrent une association inverse dose-dépendante, avec une consommation modérée d'alcool ou une forte consommation de café étant potentiellement protectrices contre la SEP. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de formuler de recommandations claires à ce sujet (18).

1.4 Diagnostic

Le diagnostic de la SEP peut s'avérer difficile à établir, en particulier dans les phases précoces de la maladie. Les manifestations initiales sont en effet hétérogènes, parfois peu spécifiques, et peuvent régresser spontanément en quelques jours, ce qui limite leur reconnaissance par le patient et retarde fréquemment la consultation médicale.

À ce jour, aucun examen clinique, biologique ou radiologique ne permet, à lui seul, de poser avec certitude le diagnostic de SEP. Celui-ci repose sur un ensemble de signes cliniques et d'examens complémentaires qui permettent de montrer que les lésions sont apparues à différents moments et dans différentes zones du système nerveux central.

L'identification précoce de la maladie est néanmoins essentielle, car elle permet une instauration rapide du traitement de fond, avec pour objectif de freiner l'activité inflammatoire, de limiter l'accumulation des lésions et de retarder la progression du handicap.

1.4.1 Examen clinique neurologique

L'examen clinique neurologique, réalisé par un neurologue, permet d'évaluer les différentes fonctions du système nerveux central à la recherche de signes d'atteinte neurologique, souvent discrets, disséminés et parfois passés inaperçus. Les manifestations cliniques varient en fonction des zones du cerveau ou de la moelle épinière concernées par le processus démyélinisant (31).

L'évaluation clinique comprend :

- L'examen des fonctions motrices : analyse de la force musculaire dans les membres, du tonus musculaire, et des réflexes. Le signe de Babinski, par exemple, est particulièrement évocateur d'une SEP, il se manifeste par une extension de l'hallux en réponse à une stimulation plantaire, au lieu de la flexion normalement attendue (32).
- L'évaluation des fonctions sensitives : examen de la sensibilité superficielle (tactile, douloureuse, thermique), profonde (proprioception) et corticale. Cette dernière, évaluée uniquement si les deux précédentes sont intactes, repose sur des tests de reconnaissance d'objets placés dans la main les yeux fermés
- La coordination des mouvements et l'équilibre sont examinés, à la recherche d'une ataxie ou d'un syndrome cérébelleux
- L'exploration des fonctions visuelles, notamment :
 - o L'acuité visuelle (souvent diminuée unilatéralement)

- Les réflexes pupillaires (dilatation de la pupille à l'éclairage direct en cas d'atteinte du nerf optique)
 - Les mouvements oculaires (suivi oculaire). Une limitation de ces derniers peut traduire une atteinte des nerfs crâniens (III, IV, VI) ou du faisceau longitudinal médian
- L'évaluation des fonctions cognitives : celles-ci sont explorées de manière globale, notamment l'orientation temporo-spatiale, l'attention, la concentration, la mémoire. Bien qu'ils soient souvent discrets et peu invalidants au début de la maladie, les troubles cognitifs sont fréquents dans la SEP et peuvent apparaître précocement.
- L'évaluation des fonctions sphinctériennes : mise en évidence de troubles urinaires, anorectaux ou sexuels, qui peuvent traduire une atteinte médullaire ou corticale.

Également, des outils standardisés sont mis à disposition des cliniciens pour évaluer le handicap des patients, le plus utilisé est l'Expanded Disability Status Scale (EDSS). Il s'agit d'une échelle dont le score varie de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la SEP), et augmente par paliers de 0,5 point, un exemple est fourni en Annexe 1. L'évaluation repose sur l'examen de huit systèmes fonctionnels (moteur, pyramidal, cérébelleux, tronc cérébral, sensitif, sphinctérien, visuel, fonctions cérébrales supérieures) et met l'accent sur la capacité de marche à partir du score 4. Elle est largement utilisée en pratique clinique et dans les essais thérapeutiques pour suivre la progression du handicap. (33)

1.4.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

En cas de suspicion de SEP, une IRM cérébrale ainsi qu'une IRM médullaire sont réalisées afin d'explorer l'ensemble du système nerveux central (32).

L'IRM est le moyen d'imagerie le plus sensible pour diagnostiquer une SEP. Elle permet de visualiser les lésions démyélinisantes du système nerveux central (SNC), de démontrer leur dissémination dans le temps (DIT) et la dissémination dans l'espace (DIS). L'IRM est également essentielle pour exclure d'autres causes de symptômes neurologiques et pour suivre l'évolution de la maladie.

La dissémination dans l'espace repose sur l'identification d'au moins une lésion dans deux des quatre régions caractéristiques du système nerveux central : périventriculaire, juxtacorticale (ou corticale), sous-tentorielle, médullaire. Les séquences pondérées en T2, et en particulier FLAIR, sont les plus sensibles pour détecter ces lésions, qui apparaissent en hypersignal en raison de l'inflammation, de l'œdème ou de la démyélinisation. Ces séquences sont essentielles pour cartographier la distribution des lésions et orienter le diagnostic.

La dissémination dans le temps est démontrée grâce aux séquences T1, notamment par l'utilisation du gadolinium. Lorsqu'il est injecté, le gadolinium permet de mettre en évidence les lésions actives, c'est-à-dire les plus récentes, qui apparaissent en hypersignal sur les séquences T1 avec contraste. Ce rehaussement traduit une rupture de la barrière hémato-encéphalique, signe d'une inflammation en cours. En parallèle, les séquences T1 sans gadolinium permettent d'identifier les « trous noirs », c'est-à-dire des lésions hypo intenses persistantes, montrant une atteinte axonale irréversible. Ces lésions chroniques sont associées à une évolution plus sévère de la maladie et constituent un marqueur de neurodégénérescence.

Ainsi, l'intérêt de l'IRM dans la SEP repose sur la complémentarité des différentes séquences : les séquences T2/FLAIR détectent les lésions inflammatoires, les séquences T1 avec gadolinium identifient les lésions actives, et les T1 sans contraste permettent d'évaluer le degré de dégénérescence neuronale (31,34,35).

1.4.3 Analyse du liquide cérébrospinal

L'analyse du liquide cérébrospinal (LCS), réalisée par ponction lombaire, permet de détecter un excès d'immunoglobulines de type IgG produites localement dans le système nerveux central. Ces immunoglobulines forment des bandes appelées bandes oligoclonales (BOC), visibles à l'électrophorèse. Leur présence n'est pas spécifique de la SEP, elles peuvent être retrouvées dans d'autres maladies neurologiques. Depuis la révision des critères de McDonald en 2017, la présence de BOC peut être utilisée comme preuve de dissémination dans le temps (DIT) en l'absence de confirmation par l'IRM (31,34,35).

1.4.4 Potentiels évoqués (PE)

Les potentiels évoqués (PE) sont des examens électrophysiologiques permettant d'évaluer la conduction des signaux électriques dans le système nerveux central en réponse à une stimulation sensorielle (visuelle, auditive ou sensitive). Ils consistent à enregistrer l'activité cérébrale induite par ces stimuli, et sont particulièrement utiles pour détecter des atteintes démyélinisantes, y compris lorsqu'elles sont cliniquement silencieuses. Dans la SEP, les PE peuvent révéler un ralentissement de la conduction nerveuse secondaire à la démyélinisation. Cette technique est souvent plus sensible que l'examen clinique seul, la majorité des patients atteints de SEP présentent des anomalies à ces tests (31,34,35).

1.4.5 Bilan biologique

Il n'existe à ce jour aucun marqueur biologique spécifique de la SEP pouvant confirmer le diagnostic à lui seul. Néanmoins, l'analyse biologique sanguine est une étape essentielle du bilan différentiel. Elle permet d'éliminer un certain nombre de pathologies pouvant mimer une atteinte démyélinisante du système nerveux central. Parmi les examens de première intention, on retrouve une numération formule sanguine (NFS), un ionogramme, une évaluation de la fonction hépatique et rénale, ainsi que des marqueurs inflammatoires (CRP, VS). Le dosage de la vitamine B12 et du folate est systématique afin d'éliminer une carence pouvant induire une myéopathie ou des troubles cognitifs.

En fonction du contexte clinique, un bilan immunologique est souvent réalisé pour rechercher d'autres maladies auto-immunes. Enfin, un bilan infectieux peut être indiqué (VIH, syphilis, maladie de Lyme, hépatites) selon l'anamnèse et le terrain. Ces analyses permettent donc d'orienter le diagnostic, non pas en identifiant la SEP, mais en écartant d'autres causes possibles (31,34,35).

1.4.6 Critères de McDonald (révisés de 2017)

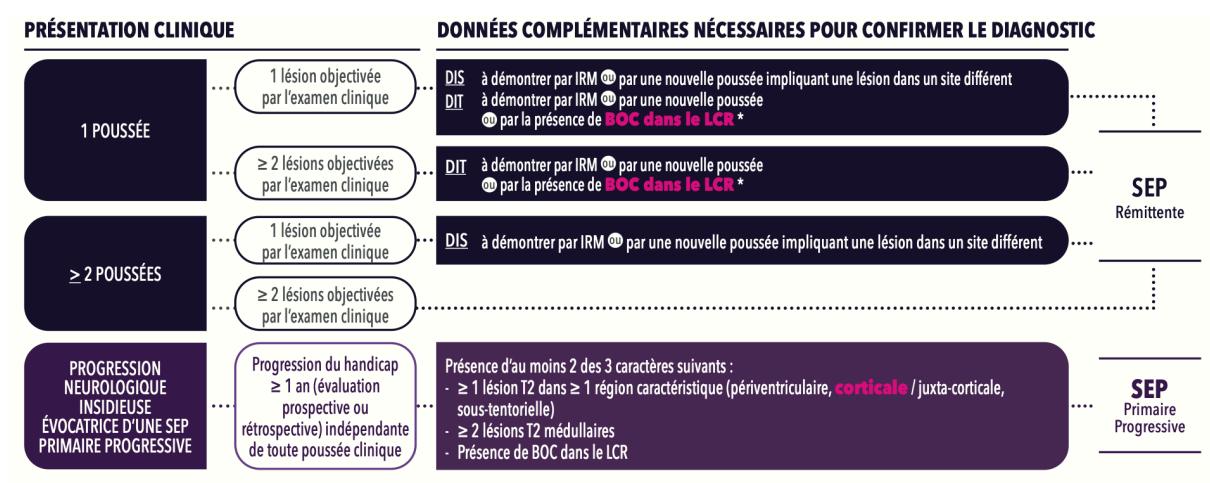
Les critères de McDonald révisés en 2017, permettent d'établir un diagnostic de SEP de façon plus précoce, y compris dès un premier épisode neurologique évocateur. Le diagnostic repose sur trois principes fondamentaux : la DIS, la DIT, et l'exclusion d'autres diagnostics pouvant expliquer les symptômes. Ces critères, en intégrant les

données cliniques, radiologiques et biologiques, permettent une approche diagnostique fiable.

La DIS est établie par la présence d'au moins une lésion T2 dans au moins deux des quatre aires caractéristiques de la SEP : périventriculaire, juxtacorticale ou corticale, sous-tentorielle ou médullaire.

La DIT est établie par :

- La présence d'une 1 nouvelle lésion T2 et/ou 1 lésion rehaussée par le gadolinium sur l'IRM de suivi (quel que soit le délai par rapport à l'IRM de référence)
- OU La présence simultanée de lésion rehaussées et non rehaussées par le gadolinium à n'importe quel moment
- OU la présence de bandes oligoclonales dans le LCS (depuis la révision de 2017) (36)



* La présence de BOC dans le LCR ne démontre pas une DIT mais peut se substituer à l'obligation de démontrer ce critère.
 1. Polman CH *et al.* Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol 2011; 69:292-302
 2. Thompson *et al.* Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2017 Revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol 2018; 17:162-73

Figure 4 - Diagnostic de SEP selon les critères de McDonald révisés de 2017 (36,37)

En 2024, une révision des critères de McDonald a été proposée afin d'améliorer la précocité et la spécificité du diagnostic. Ces évolutions incluraient notamment l'ajout du nerf optique comme localisation caractéristique de la DIS, la prise en compte de nouveaux biomarqueurs (tels que les chaînes légères kappa libres dans le LCR), ainsi que des signes IRM spécifiques comme le “central vein sign” ou les lésions à bordure paramagnétique (38). À l'heure actuelle, ces révisions n'ont pas encore été

officiellement intégrées dans les recommandations, et devraient être publiées courant 2025.

1.4.7 Nouvelles approches diagnostiques et techniques émergentes

De nouvelles approches diagnostiques ainsi que des techniques émergentes sont en cours de développement afin d'améliorer la sensibilité, la spécificité et la précocité du diagnostic. Parmi celles-ci, les biomarqueurs plasmatiques, tels que les chaînes légères de neurofilaments (NfL), suscitent un intérêt croissant. Ces protéines, libérées lors de la dégénérescence axonale, peuvent être dosées dans le sang ou le LCR, et reflètent l'activité neuroinflammatoire, y compris en phase silencieuse de la maladie (39).

Concernant l'imagerie, le développement de l'IRM ultra-haut champ (7 Tesla) permet une meilleure résolution spatiale, facilitant la détection de lésions corticales et de veines centrales, caractéristiques de la SEP (40). L'IRM quantitative, incluant des techniques telles que la cartographie de la myéline ou l'imagerie de diffusion avancée, offre également des outils prometteurs pour distinguer la SEP d'autres pathologies démyélinisantes. La tomographie par cohérence optique (OCT), utilisée pour mesurer l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes, est un marqueur non invasif de neurodégénérescence (8). Enfin, l'intégration de l'intelligence artificielle dans l'analyse des IRM pourrait permettre de détecter automatiquement les lésions, de rendre l'analyse plus fiable et plus homogène, et de faciliter, à terme, le diagnostic grâce à des outils automatisés (41).

1.5 Thérapies existantes

La prise en charge de la SEP repose sur trois axes complémentaires : le traitement des poussées aiguës, la prise en charge symptomatique, et les traitements de fond, représentés par les thérapies modificateurs de la maladie (DMT), qui visent à réduire l'activité inflammatoire et à ralentir la progression du handicap. Cette approche thérapeutique nécessite une coordination multidisciplinaire, afin d'assurer un suivi global, personnalisé et centré sur les besoins du patient (42).

1.5.1 Traitements des poussées

Le traitement des poussées dans la SEP vise principalement à accélérer la récupération fonctionnelle en réduisant l'intensité et la durée des épisodes inflammatoires aigus. Il repose généralement sur l'administration de corticoïdes à forte dose, notamment la méthylprednisolone, par voie intraveineuse ou orale. Ce traitement permet d'atténuer les symptômes, sans toutefois modifier le pronostic à long terme de la maladie ni prévenir la survenue de nouvelles poussées. Le traitement des poussées n'est pas systématique, notamment si les poussées sont légères ou peu invalidantes. En revanche, dans les formes sévères ou cortico-résistantes, des thérapeutiques de seconde ligne telles que la plasmaphérèse, l'immunoglobuline IV (IVIG) ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) peuvent être envisagées. (43) Le choix de traiter une poussée repose donc sur une évaluation clinique individualisée, tenant compte de l'attente fonctionnelle et de la balance bénéfice-risque du traitement (44).

1.5.2 Traitements des symptômes

Les traitements symptomatiques ont pour objectif d'améliorer la qualité de vie des patients en réduisant l'impact des symptômes persistants ou chroniques liés à la SEP et de favoriser l'autonomie. Cette prise en charge est individualisée et repose sur une approche pluridisciplinaire associant traitements médicamenteux, rééducation et soutien psychologique. Les traitements pharmacologiques et non pharmacologiques suivants peuvent être administrés par chacun des symptômes suivants (liste non exhaustive) (43) :

- La spasticité, traitée par des myorelaxants comme le baclofène ou la toxine botulique ;
- Les troubles de la marche, traités par la physiothérapie, stimulation électrique fonctionnelle ou Dalfampridine ;
- Les douleurs neuropathiques, soulagées par des anticonvulsivants (gabapentine, pré gabaline) ou des antidépresseurs tricycliques ;
- Les tremblements et l'ataxie, plus difficiles à traiter, peuvent être atténués par la physiothérapie, ergothérapie, certains benzodiazépines ou, dans les cas

sévères, par des approches neurochirurgicales (thalamotomie, stimulation cérébrale profonde);

- La dépression, prise en charge combinant psychothérapie et antidépresseurs si nécessaire.
- La fatigue, pour laquelle des mesures hygiéno-diététiques peuvent être associées à des traitements comme l'amantadine ou le modafinil ;
- Les troubles urinaires, pris en charge par des anticholinergiques ou des techniques d'autosondage ;
- Les troubles cognitifs et de l'humeur, nécessitant un accompagnement psychologique et parfois un traitement pharmacologique (Lisdexamfetamine).

1.5.3 Traitements de fond

D'après l'Agence européenne des médicaments (EMA), de nombreux traitements modificateurs de la maladie (DMT) sont actuellement approuvés, permettant de maîtriser efficacement l'activité de la SEP. Leur efficacité est généralement évaluée à l'aide de critères cliniques et radiologiques tels que le score EDSS, le taux annualisé de rechute (ARR) et les données d'IRM. Ces traitements sont classés en deux grandes catégories selon leur puissance thérapeutique : les agents à efficacité faible ou modérée (LETA) et ceux à haute efficacité (HETA). Par ailleurs, les DMT se distinguent également par leur mode d'administration, qui peut être oral, sous-cutané ou intraveineux. Le choix du DMT molécule repose sur une évaluation de son efficacité clinique et de son profil de sécurité (44,45).

Chez les patients atteints de SEP-RR, deux grandes stratégies thérapeutiques sont actuellement reconnues. L'approche classique repose sur une escalade thérapeutique, débutant par un traitement de fond à efficacité modérée, tel que les interférons β , l'acétate de glatiramère, le tériflunomide ou les fumarates, et évoluant vers un traitement de haute efficacité en cas d'échec ou de réactivation de la maladie. En parallèle, une seconde approche, dite intensive d'emblée, est de plus en plus privilégiée dans les formes très actives, caractérisées par des poussées sévères, rapprochées ou une IRM cérébrale très inflammatoire. Cette stratégie repose sur l'utilisation précoce de molécules à haute efficacité, telles que le natalizumab, les anticorps anti-CD20 (ocrelizumab, ofatumumab) ou la cladribine, dans le but de limiter

précocelement la progression du handicap en contrôlant plus efficacement l'activité inflammatoire (45–47).

Dans la SEP-SP, la stratégie thérapeutique dépend principalement de la persistance ou non d'une activité inflammatoire, mise en évidence par la clinique (poussées récurrentes) ou l'imagerie (nouvelles lésions, prise de contraste). En présence d'une activité résiduelle, la poursuite ou l'instauration d'un traitement de fond est recommandée, notamment avec des molécules ayant démontré une efficacité dans cette population, telles que les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate. D'autres traitements utilisés dans les formes rémittentes, comme les anti-CD20, sont parfois prescrits hors autorisation de mise sur le marché. En revanche, en l'absence d'activité, aucune thérapie modificatrice n'a montré de bénéfice significatif (45–47).

De la même manière, dans la SEP-PP, le recours à un traitement de fond n'est pas systématique, car l'activité inflammatoire y est souvent moins marquée que dans les formes rémittentes, et la réponse aux immunothérapies reste modérée. La seule molécule ayant obtenue une AMM dans cette indication est l'ocrelizumab. Son efficacité a été démontrée dans l'essai randomisé de phase III ORATORIO, qui a mis en évidence une réduction significative de la progression du handicap comparé au placebo. L'effet bénéfique était particulièrement marqué chez les patients âgés de moins de 55 ans, présentant un score EDSS modéré et des signes d'activité inflammatoire à l'IRM (48). En dehors de ce sous-groupe spécifique, aucun traitement de fond n'a actuellement démontré d'efficacité. La prise en charge repose alors sur une stratégie multidisciplinaire centrée sur le traitement symptomatique, la rééducation fonctionnelle et l'accompagnement global du patient, dans le but de préserver au mieux son autonomie et sa qualité de vie (45–47).

En présence d'un CIS, un traitement de fond peut être envisagé en cas de risque élevé de conversion vers une SEP, notamment en présence de lésions typiques à l'IRM ou de bandes oligoclonales dans le liquide céphalorachidien. Plusieurs études ont montré qu'un traitement précoce permettait de retarder l'apparition d'une SEP cliniquement définie, notamment grâce aux interférons β (49,50). De même, en cas de RIS, le traitement n'est pas systématique. Une surveillance attentive est préconisée, en tenant compte de certains facteurs de risque de conversion, comme les lésions infratentorielles ou la positivité du LCR. La décision thérapeutique repose sur une

évaluation individualisée du rapport bénéfice/risque, dans un contexte encore asymptomatique (46).

Un résumé des DMT actuellement disponibles est fourni dans l'Annexe 2 (45).

2 Rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la SEP

2.1 Généralités sur le microbiote intestinal

2.1.1 Définition du microbiote

Le microbiote se définit selon INRAE comme « l'ensemble des microorganismes vivant en communauté complexe, constituée principalement de bactéries mais aussi d'archées, de champignons et de virus. Ils sont, par exemple, présents sur et dans notre corps où ils constituent le microbiote humain » (51).

2.1.2 Composition et diversité du microbiote intestinal

Le microbiote humain est constitué d'un ensemble de communautés microbiennes réparties sur différents sites anatomiques : intestin, peau, muqueuse orale, voies respiratoires et appareil génital. Parmi eux, le microbiote intestinal est le plus dense et le plus impliqué dans la régulation de notre santé. Le tractus gastro-intestinal humain héberge environ 10^{14} bactéries, soit dix fois plus que le nombre de cellules humaines. Ces micro-organismes vivent en symbiose, participant au maintien de l'homéostasie et à la régulation du système immunitaire.

La majorité des bactéries intestinales sont anaérobies et appartiennent à six phylums dominants : Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria et Verrucomicrobia, les deux premiers étant les plus abondants chez l'adulte sain. En effet, ils représentent 90 % du microbiote intestinal (52). À cette diversité bactérienne s'ajoutent des champignons (notamment Candida, Saccharomyces, Malassezia, Cladosporium), des virus, des phages, ainsi que des archées, comme Methanobrevibacter smithii, particulièrement abondante dans le côlon (53).

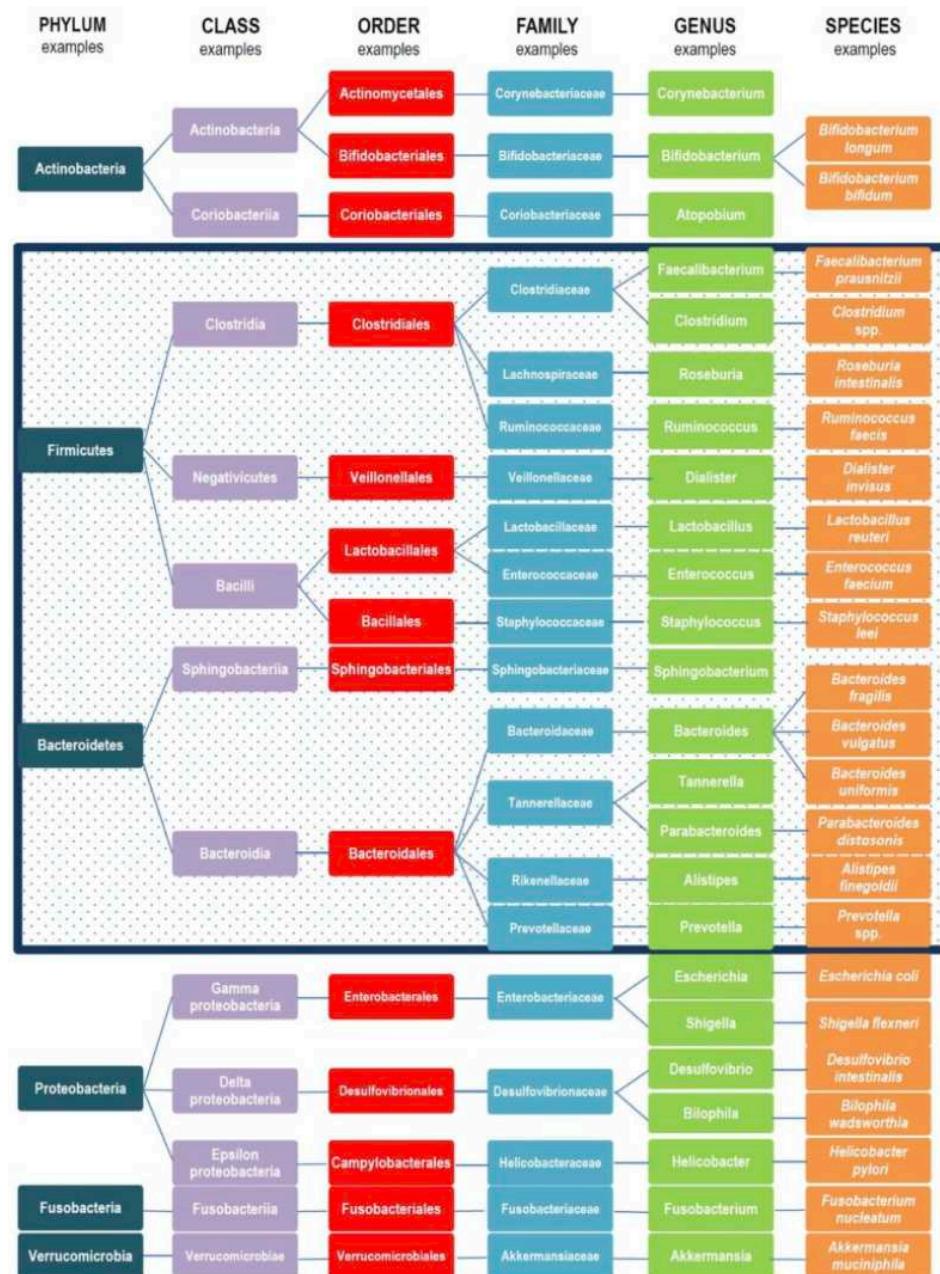


Figure 5 - Exemples de composition taxonomique du microbiote intestinal (52)

La composition microbienne varie tout au long du tube digestif, qui s'étend de la bouche à l'anus, en fonction de certains facteurs comme le pH, la disponibilité en oxygène, la concentration biliaire ou encore le temps de transit intestinal. Ainsi, l'intestin grêle héberge davantage des Proteobacteria, tandis que le côlon, anaérobie strict, est dominé par des Bacteroidetes.

Le microbiote intestinal est dynamique, mais dans des conditions physiologiques normales, il conserve une certaine stabilité et une résistance face aux perturbations.

Sa composition est unique à chaque individu, tout en évoluant au cours de la vie. De nombreux facteurs influencent le microbiote dès les premiers instants de vie, comme

le mode d'accouchement, les infections, l'utilisation d'antibiotiques, l'alimentation, le mode de vie, la génétique ou encore le stress (54). La colonisation microbienne commence in utero, via le transfert du microbiote maternel par le placenta et le liquide amniotique, puis se poursuit après la naissance selon la méthode d'accouchement et le type d'alimentation (allaitement ou préparation infantile) (55). Chez l'enfant, on observe une dominance précoce de bactéries comme *Akkermansia muciniphila*, *Veillonella*, *Bacteroides*, *Clostridium coccoides* et *C. botulinum*. Vers l'âge de trois ans, le microbiote atteint une composition proche de celle de l'adulte (prédominance de Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria). Cette colonisation précoce influence le développement cérébral, la maturation immunitaire et métabolique, ainsi que le risque de développer une maladie chronique plus tard dans la vie (55).

Généralement, la diversité du microbiote augmente entre l'enfance et l'âge adulte, puis diminue à un âge avancé (au-delà de 70 ans). Avec le vieillissement, des changements importants surviennent, dû notamment à l'alimentation, l'immunité et à la prise de médicaments. On observe souvent une baisse des bactéries bénéfiques comme les *Bifidobacterium*, impliquées dans la modulation de l'inflammation, au profit de groupes plus opportunistes comme les *Clostridium* ou les *Proteobacteria*.

Ainsi, toute perturbation durable du microbiote peut compromettre l'équilibre intestinal et favoriser l'apparition de dysbioses, souvent associés à des pathologies chroniques (53).

2.1.3 Fonctions physiologiques du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions physiologiques essentielles pour l'hôte. Il contribue notamment à la fermentation des substrats non digestibles (production d'acides gras à chaîne courte), à la synthèse de vitamines (par exemple, des vitamines K et B12), au métabolisme de composés exogènes (médicaments, toxines) et à la protection contre les agents pathogènes (53,56).

2.1.3.1 Fermentation des aliments

a. Production d'acides gras à chaîne courte (AGCC)

L'un des rôles majeurs du microbiote intestinal est de finaliser la digestion des aliments que l'intestin grêle humain ne peut dégrader (57). En effet, les bactéries coliques possèdent beaucoup d'enzymes digestives que le génome humain n'a pas, leur permettant de fermenter les fibres alimentaires complexes et les amidons résistants

restés indigestes (57). Ainsi, dans le côlon, les bactéries anaérobies (notamment des Bacteroides et des Firmicutes comme *Ruminococcaceae* et *Lachnospiraceae*) hydrolysent les polysaccharides végétaux en libérant des acides gras à chaîne courte (AGCC) tels que l'acétate, le propionate et surtout le butyrate (58). Ces AGCC sont absorbés par l'épithélium colique, en effet, le butyrate est la source d'énergie principale des entérocytes du côlon (jusqu'à 70 % de leurs besoins énergétiques) et possède des effets anti-inflammatoires et neuromodulateurs. L'acétate est utilisé comme substrat énergétique par les muscles et pour la lipogenèse dans le tissu adipeux. Le propionate est capté par le foie où il alimente la néoglucogenèse. En plus de leur valeur nutritive, ces AGCC modulent la motilité intestinale et la prolifération de la muqueuse colique. En effet, l'acétate et le propionate stimulent la motilité colique via la libération de sérotonine, tandis que le butyrate est pro-péristaltique à faible dose mais inhibiteur à forte dose (57,58).

b. Synthèse des acides aminés (AA) et des vitamines

Le microbiote intestinal participe également au métabolisme des protéines. En effet, dans le gros intestin, les peptides résiduels de la digestion sont dégradés par les enzymes protéolytiques bactériennes (protéases, peptidases), libérant ainsi certains acides aminés. Ces acides aminés peuvent être réabsorbés par l'hôte et participer à la synthèse de protéines, d'enzymes, de neurotransmetteurs, et ainsi contribuer au maintien des fonctions physiologiques (59,60).

De la même manière, certaines bactéries utilisent ces métabolites issus de la fermentation pour produire des vitamines essentielles. Par exemple, la vitamine K, importante dans la coagulation sanguine, les folates (B9) et la cobalamine (B12) qui interviennent dans la synthèse de l'ADN et la formation des globules rouges, la thiamine (B1), la riboflavine (B2), la niacine (B3), l'acide pantothenique (B5), la pyridoxine (B6) et la biotine (B7), qui sont impliquées dans le métabolisme énergétique et le bon fonctionnement du système nerveux (59,60).

c. Recyclage de l'urée

Le microbiote intestinal intervient aussi dans le recyclage de l'urée. En effet, les bactéries intestinales vont cliver l'urée issue de l'organisme en ammoniac et CO₂, puis réutilisent cet ammoniac pour produire des acides aminés (61).

d. Métabolisme des composés exogènes

Enfin, le microbiote intervient également dans la transformation des polyphénols alimentaires, même si ces fonctions sont moins étudiées chez l'humain. Il contribue à la détoxicification en produisant des enzymes capables de neutraliser différents composés toxiques ou xénobiotiques issus de l'alimentation. En modifiant le pH du milieu colique, un microbiote équilibré améliore l'absorption de minéraux comme le calcium et le magnésium (62).

2.1.3.2 Métabolisme des acides biliaires

Les acides biliaires participent à la digestion des lipides et à la régulation de nombreuses voies métaboliques. Les acides biliaires primaires sont synthétisés par le foie à partir du cholestérol, puis sécrétés dans l'intestin pour solubiliser les graisses alimentaires. Une fois dans l'iléon et le côlon, certaines bactéries intestinales, notamment du genre *Clostridium* et *Bacteroides*, transforment ces acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires (comme l'acide désoxycholique et lithocholique) par des réactions de déconjugaison et de 7 α -déshydroxylation (63). Les acides biliaires secondaires exercent des fonctions de signalisation en activant des récepteurs spécifiques, tels que FXR et TGR5, impliqués dans la régulation du métabolisme lipidique, la régulation de la glycémie, ainsi que dans la modulation de l'inflammation et de l'immunité. De plus, ces acides biliaires secondaires possèdent des propriétés antimicrobiennes qui contribuent à limiter la prolifération de certains pathogènes comme *Clostridium difficile* (63).

2.1.3.3 Protection contre les agents pathogènes

Le microbiote intestinal forme une barrière naturelle qui protège l'intestin contre la colonisation des micro-organismes pathogènes exogènes. En effet, ce phénomène, appelé « Résistance à la colonisation » repose sur plusieurs mécanismes complémentaires entre les bactéries du microbiote (ou bactéries commensales) et les micro-organismes pathogènes (53,60,64,65).

Tout d'abord, les bactéries commensales vont être en compétition directe avec les micro-organismes pathogènes, notamment concernant les ressources et l'espace. En effet, elles vont consommer les nutriments disponibles et occuper les sites d'adhésion

sur la muqueuse intestinale, ce qui rend ces ressources moins accessibles pour les agents pathogènes.

De plus, certaines bactéries du microbiote produisent des substances antimicrobiennes, comme les bactériocines, qui vont inhiber ou détruire d'autres bactéries étrangères (53). Certains acides biliaires secondaires, comme l'acide désoxycholique ou lithocholique, ont également des propriétés antimicrobiennes. Ces substances peuvent gêner la croissance de certains pathogènes, comme Clostridium difficile (65).

Également, les AGCC issus de la fermentation des fibres alimentaires par le microbiote (acétate, propionate et butyrate) vont abaisser le pH du côlon et freiner le développement de microbes sensibles à l'acidité.

Enfin, des bactériophages, c'est-à-dire des virus qui infectent les bactéries, sont naturellement présents dans l'intestin, ces derniers pourraient aussi jouer un rôle dans la régulation des bactéries pathogènes, même si ce phénomène est encore peu étudié.

2.1.3.4 Modulation de la barrière intestinale

La barrière intestinale est constituée de l'épithélium intestinal, formé de cellules épithéliales reliées entre elles par des jonctions serrées et recouvertes d'une couche protectrice de mucus. Il existe plusieurs types de cellules épithéliales (66):

- **Entérocytes** : assurent l'absorption des nutriments, de l'eau et des électrolytes grâce à leur surface recouverte de microvillosités.
- **Cellules caliciformes** (« Globet cells »): sécrètent les mucines qui forment le mucus protecteur, limitant ainsi le contact direct avec les agents pathogènes.
- **Cellules de Paneth** : produisent des peptides antimicrobiens et soutiennent les cellules souches.
- **Cellules entéroendocrines** : libèrent des hormones (GLP-1, sérotonine, etc..) régulant la digestion, la satiété et la motricité intestinale.
- **Cellules M** (« Microfold cells »): transportent les antigènes de la lumière intestinale vers les tissus immunitaires sous-jacents afin de déclencher une réponse immunitaire.
- **Cellules souches intestinales** : assurent le renouvellement continu de l'ensemble de l'épithélium.

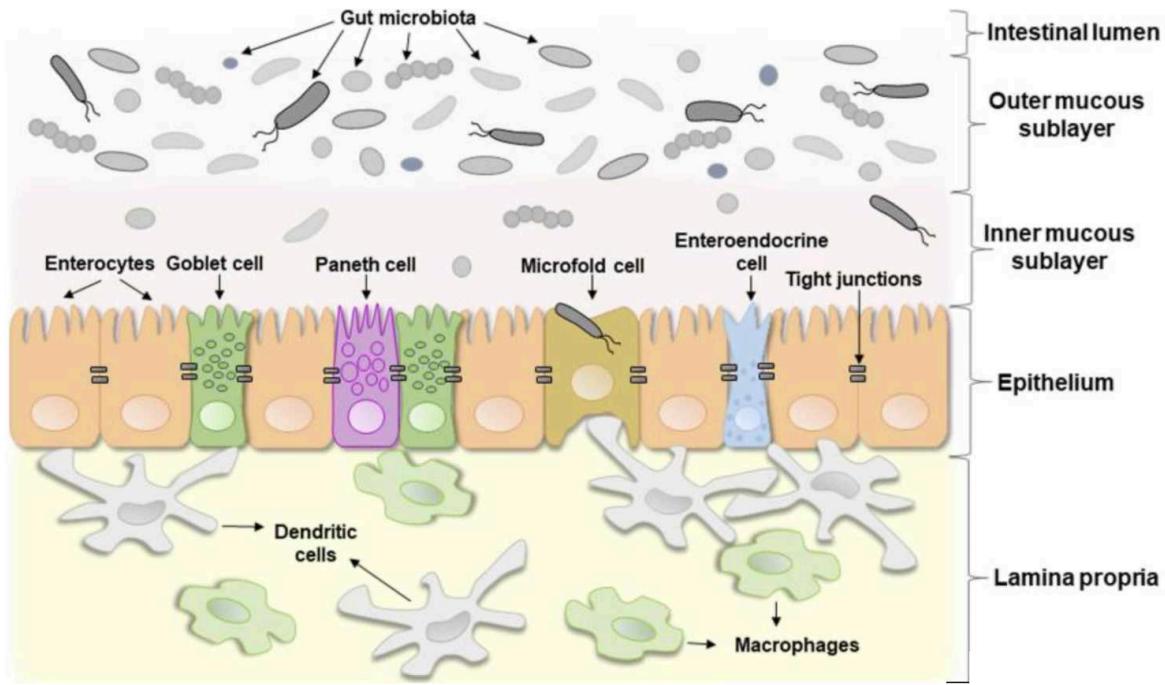


Figure 6 - Structure de la barrière intestinale (66)

Le microbiote intestinal joue un rôle dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, en agissant sur la couche de mucus et sur le renforcement des jonctions serrées.

a. Mucus

Certaines bactéries commensales stimulent directement la production de mucus par les cellules caliciformes, comme les bactéries productrices de butyrate. Paradoxalement, des bactéries mucinolytiques comme *Akkermansia muciniphila*, vont, en dégradant le mucus, stimuler son renouvellement (67). Cela permet de renforcer la protection contre les pathogènes.

b. Renforcement des jonctions serrées de l'épithélium

Certaines bactéries commensales améliorent l'étanchéité de la barrière intestinale. Par exemple, *Lactobacillus plantarum* stimule l'expression des gènes codant pour des protéines de jonction serrée (occludine, claudine) de l'intestin, rendant la barrière plus hermétique aux macromolécules (68).

De même, le butyrate, produit par certaines bactéries (*Clostridia* par exemple), va servir de source d'énergie aux entérocytes du côlon, permettant le renouvellement et la différenciation de la muqueuse (69).

2.1.3.5 Modulation du système immunitaire

Le microbiote intestinal contribue au développement et à la régulation du système immunitaire en assurant un équilibre entre tolérance et défense. Dès la naissance, l'exposition progressive aux bactéries commensales favorise la maturation des tissus lymphoïdes associés à l'intestin (GALT). Cette interaction permet de distinguer les antigènes tolérables (alimentation, microbiote commensal) des agents pathogènes, permettant ainsi de limiter le risque de réactions auto-immunes ou inflammatoires excessives (70).

Les AGCC régulent directement l'immunité. Par exemple, le butyrate favorise la différenciation et l'expansion des lymphocytes Treg. En parallèle, certaines molécules structurales bactériennes comme les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries Gram négatives ou les peptidoglycans sont reconnues par les récepteurs de l'immunité innée, notamment les Toll-like receptors (TLR), présents sur les cellules immunitaires (dendritiques, macrophages, lymphocytes) et sur les cellules épithéliales intestinales (25). Leur activation déclenche une cascade de signaux qui module la réponse immunitaire. Ainsi, les signaux microbiens perçus par les cellules dendritiques, macrophages et lymphocytes modulent la présentation antigénique, la production de cytokines et la différenciation cellulaire, orientant la réponse immunitaire vers la tolérance (Treg) ou l'inflammation (Th1/Th17) (25,53).

Ainsi, un microbiote équilibré contribue à l'homéostasie immunitaire en stimulant les défenses contre les pathogènes tout en maintenant la tolérance vis-à-vis des antigènes alimentaires et du microbiote lui-même. À l'inverse, une dysbiose peut entraîner un déséquilibre de ces réponses immunitaires et favoriser le développement de maladies inflammatoires ou auto-immunes. (25,53).

2.1.4 Axe intestin-cerveau

Le microbiote intestinal interagit également de manière étroite avec le système nerveux central (SNC), à travers ce qu'on appelle l'axe microbiote–intestin–cerveau. Cette interaction est bidirectionnelle, c'est-à-dire que le cerveau peut influencer

l'activité du microbiote, et inversement, les micro-organismes intestinaux peuvent moduler certaines fonctions cérébrales.

Plusieurs voies sont impliquées dans cette communication : la stimulation du nerf vague, la modulation du système immunitaire, l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), mais aussi la régulation du métabolisme du tryptophane.

De plus, certaines bactéries du microbiote sont capables de produire des neurotransmetteurs ou des métabolites à effet neuroactif, tels que les AGCC, qui peuvent influencer directement ou indirectement l'activité neuronale (54,57).

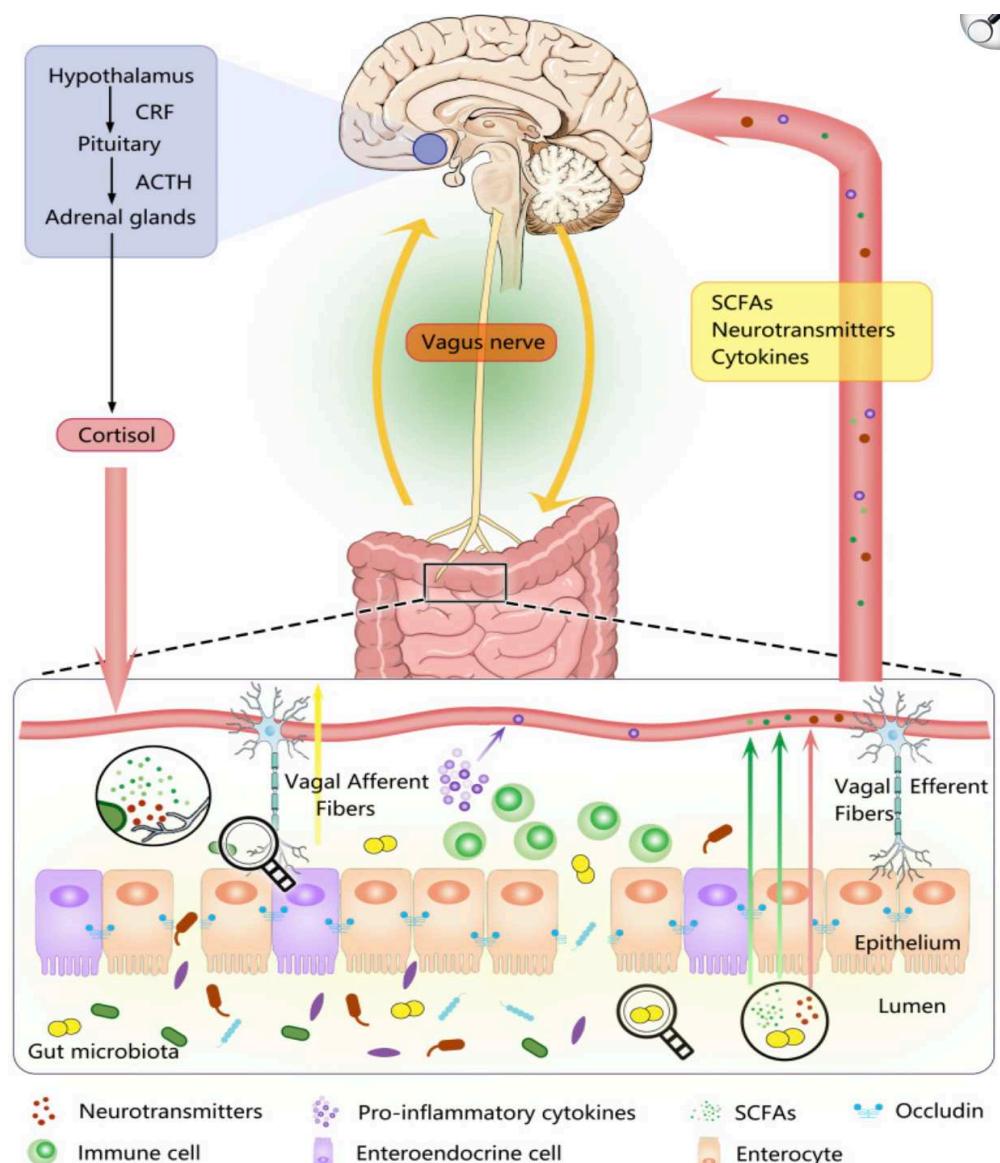


Figure 7 - Les différentes voies de communication entre l'intestin et le cerveau (71)

2.1.4.1 Stimulation du nerf vague

Le nerf vague représente la principale voie de communication entre l'intestin et le cerveau, il relie le système nerveux entérique (SNE) au système nerveux central. Pour rappel, le SNE forme un réseau dense de neurones réparti dans les parois du tractus gastrointestinal, de l'œsophage jusqu'au rectum. Le SNE régule de manière autonome les fonctions digestives suivantes : la motricité digestive, les sécrétions, la vascularisation, ainsi que les réponses immunitaires de la muqueuse. Le nerf vague est un nerf crânien mixte, constitué à la fois de fibres efférentes (transmettant des signaux du cerveau vers les organes périphériques) et de fibres afférentes (envoi des informations des organes vers le système nerveux central), ces dernières représentant environ 80 % de l'ensemble des fibres vagales. Le nerf vague, souvent décrit comme une « autoroute » neuronale de l'axe intestin-cerveau, véhicule en continu des informations sensitives du tube digestif vers le cerveau. Le nerf vague représente l'une des voies les plus rapides et directes entre le microbiote intestinal et le système nerveux central.

De nombreux signaux provenant de l'intestin transitent par cette voie. Par exemple, certains métabolites bactériens (comme les AGCC) sont capables d'activer des récepteurs situés sur les cellules entéroendocrines de la paroi intestinale, induisant la libération de sérotonine (5-HT). Celle-ci stimule ensuite les terminaisons afférentes du nerf vague, permettant la transmission du signal jusqu'au tronc cérébral, et ainsi la régulation du stress ou des émotions.

Des études précliniques ont mis en évidence le rôle essentiel du nerf vague dans cette communication microbiote-cerveau. En effet, l'administration chronique d'une souche bactérienne *Lactobacillus rhamnosus* à des souris, a entraîné une diminution significative de leur stress et de leur anxiété. Cependant, ces effets bénéfiques ont complètement disparu lorsque le nerf vague a été sectionné. Cela met en évidence le rôle central du nerf vague comme voie principale de transmission des effets comportementaux induits par le microbiote (71).

2.1.4.2 Modulation du système immunitaire

La voie immunitaire est un autre axe important de la communication entre l'intestin et le cerveau. Le microbiote intestinal peut moduler la production de molécules immunitaires (cytokines, chimiokines, etc.).

En cas de dysbiose, la muqueuse intestinale libère des cytokines pro-inflammatoires (telles que l'IL-1 β , l'IL-6 ou le TNF- α) qui peuvent pénétrer dans la circulation

systémique, franchir la barrière hémato-encéphalique et altérer le fonctionnement cérébral. En effet, ces signaux vont activer les cellules immunitaires cérébrales, modifiant ainsi l'activité neuronale, et pouvant entraîner des troubles neuropsychiatriques en cas d'inflammation chronique.

À l'inverse, un microbiote équilibré produit des composés ayant des effets anti-inflammatoires (certaines interleukines, AGCC, etc.) qui participent au maintien d'un environnement favorable à la santé cérébrale (71,72).

2.1.4.3 Activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA)

L'axe HPA est la principale voie neuroendocrinienne de l'axe intestin-cerveau. Celui-ci régule, sous le contrôle du cerveau, la sécrétion d'hormones corticotropes (CRH, ACTH) puis de glucocorticoïdes tels que le cortisol. Des concentrations appropriées de cortisol sont essentielles au développement cérébral normal et au maintien des fonctions cognitives telles que l'apprentissage et la mémoire.

En cas de dysbiose, les cytokines pro-inflammatoire produites par le système immunitaire vont stimuler l'hypothalamus, qui va sécréter davantage de CRH. La CRH va stimuler l'hypophyse, entraînant ainsi la libération d'ACTH et donc la production de cortisol via les glandes surrénales. Cela induit une réponse exagérée au stress. À long terme, des taux élevés de cortisol peuvent perturber la plasticité neuronale, altérer la régulation des émotions et augmenter le risque de troubles anxieux et dépressifs. De même, l'excès de cortisol agit également sur l'intestin en modifiant la composition du microbiote, avec une diminution de la diversité bactérienne et une prolifération de souches pro-inflammatoires, ainsi qu'en modifiant le transit intestinal. Il s'agit d'un cercle vicieux entre dysbiose et hyperactivation de l'axe HPA (73).

2.1.4.4 La régulation du métabolisme du tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé essentiel qui joue également un rôle dans la communication entre l'intestin et le cerveau. En effet, le tryptophane est le précurseur de la sérotonine (5-HT), un neurotransmetteur impliqué dans la régulation de l'humeur, du sommeil et des fonctions cognitives, qui contribue également au contrôle de la motricité intestinale via l'activation du système nerveux entérique. Le métabolisme du tryptophane dans l'organisme est en partie régulé par le microbiote intestinal, celui-ci va orienter son devenir vers différentes voies métaboliques (voie de la sérotonine, des kynurénines, des indoles et de la tryptamine).

En cas de dysbiose ou d'inflammation, le système immunitaire active l'enzyme indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), favorisant la dégradation du tryptophane via la voie des kynurénines, au détriment de la synthèse de sérotonine. Cela peut avoir des effets délétères : la diminution de la production de sérotonine va altérer la neurotransmission sérotoninergique, avec des répercussions potentielles sur les états anxieux et dépressifs. De plus, l'accumulation de certains métabolites de la voie des kynurénines (tels que l'acide kynurénique ou l'acide quinolinique) peut exercer des effets neurotoxiques ou contribuer à la neuroinflammation (74). À l'inverse, en cas d'eubiose, le microbiote favorise les voies métaboliques conduisant à la production de sérotonine, d'indoles et de tryptamine, aux effets neuroprotecteurs et anti-inflammatoires.

Ainsi, en agissant sur le métabolisme du tryptophane, le microbiote intestinal peut modifier les niveaux de sérotonine et d'autres molécules qui influencent le fonctionnement du cerveau.

2.1.4.5 Production de neurotransmetteurs et de métabolites microbiens

Enfin, le microbiote intestinal peut produire lui-même des molécules neuroactives capable d'agir sur le cerveau. En effet, de nombreuses bactéries intestinales synthétisent des neurotransmetteurs ou neuromédiateurs. Par exemple, certaines souches de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* produisent du GABA (acide γ -aminobutyrique), d'autres micro-organismes intestinaux peuvent produire de la dopamine ou de la sérotonine. Ces neurotransmetteurs d'origine microbienne n'atteignent pas toujours directement le cerveau via la BHE, mais ils peuvent agir localement sur le système nerveux entérique ou stimuler le nerf vague, influençant ainsi indirectement le système nerveux central.

En parallèle, le microbiote produit des métabolites ayant des effets systémiques, notamment des AGCC (issus de la fermentation des fibres alimentaires) comme l'acéate, le propionate et le butyrate. Ces AGCC exercent des effets multiples sur l'organisme : au niveau intestinal ils nourrissent les cellules épithéliales et modulent l'inflammation, et au niveau systémique ils peuvent agir sur le cerveau. Par exemple, le butyrate présente des propriétés neuroprotectrices et anti-inflammatoires. De manière générale, les AGCC sont capables de moduler la plasticité neuronale et même l'expression de certains gènes dans le tissu nerveux (71). Des recherches ont montré que l'absence de microbiote (animaux axéniques) entraîne une diminution des

AGCC circulants associée à des anomalies du développement neuronal et de la maturation des microglies, défauts qui peuvent être corrigés en supplémentant ces animaux en butyrate, ce qui montre l'impact direct de ces métabolites microbiens sur l'activité neuronale (75).

2.2 Dysbiose intestinale et sclérose en plaques

2.2.1 Altérations de la composition microbienne chez les patients SEP

2.2.1.1 *Ordoñez-Rodriguez et al. (2023) – Revue systématique*

La revue systématique d'*Ordoñez-Rodriguez et al.* a analysé 12 études cas-témoins réalisées jusqu'au premier trimestre 2022 afin d'explorer le lien entre le microbiote intestinal et la SEP, en particulier les modifications de la composition bactérienne et de la quantité d'AGCC. Toutes ces études ont impliqué un total de 570 cas de SEP et 478 témoins. Parmi les 570 patients atteints de SEP, 53% présentaient une forme RR, 9,3% une forme PP, 3,5% une forme d'évolution lente et 34,4% avaient reçu un diagnostic de SEP sans précision sur le type (76).

Concernant la diversité du microbiote intestinal, cette revue systématique montre que, dans trois études, la diversité alpha, c'est-à-dire la richesse microbienne dans un même échantillon, est diminuée dans les formes de SEP-RR et augmentée dans les formes de SEP-PP. Ces variations pourraient s'expliquer par le degré d'activité de la maladie. En revanche, plusieurs études mettent en évidence une différence de diversité bêta, c'est à dire la différence de composition microbienne entre plusieurs échantillons, entre patients SEP et les témoins, même lorsque la diversité alpha ne montrait pas de différence significative (76).

Sur le plan taxonomique, les données des différentes études sont contradictoires, mais confirment une altération du microbiote marquée par une diminution des bactéries productrices d'AGCC (*Bifidobacterium, Roseburia, Coprococcus, Butyrivibrio, Lachnospira, Dorea, Faecalibacterium* et *Prevotella*) et une augmentation des bactéries susceptibles de contribuer à l'inflammation, notamment par dégradation de la muqueuse intestinale (*Akkermansia, Blautia* et *Ruminococcaceae*) (76).

Sur le plan métabolique, les auteurs ont observé une diminution du butyrate, cohérente avec la diminution des bactéries produisant du butyrate, et parfois une augmentation de l'acétate. Comme vu précédemment, les AGCC possèdent des effets immunomodulateurs, peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et influencer la neuroinflammation, leur déficit pourrait ainsi favoriser un état inflammatoire chronique caractéristique de la SEP (76).

Les auteurs soulignent que la composition du microbiote intestinal peut être influencée par de nombreux facteurs de confusion (type de SEP, âge, durée de la maladie, site de prélèvement, origine ethnique, traitements), ce qui rend les comparaisons difficiles. La variabilité entre les études peut également s'expliquer par des différences méthodologiques, notamment dans les protocoles de collecte des selles (à domicile ou à l'hôpital) et dans les techniques de séquençage utilisées (76).

2.2.1.2 Synthèse des études cliniques sur la composition bactérienne chez les patients SEP

Les études sur le lien entre le microbiote intestinal et la SEP sont relativement récentes, avec une première publication datant de 2015. Il s'agit d'une étude menée au Japon par le Dr Yamamura, qui a été le premier à mettre en évidence une différence significative de composition du microbiote entre des patients atteints de SEP et des sujets sains (77). Depuis, plusieurs études cliniques ont examiné la composition du microbiote intestinal chez des patients atteints de SEP, principalement sous forme de cas-témoins. Le tableau suivant synthétise les principales études disponibles, leurs méthodologies, populations, et observations majeures.

Étude clinique	Type d'étude	Population	Description	Observations
Miyake et al. (2015) (77)	Étude cas-témoin au Japon	Adultes	Analyse de selles de 20 patients atteints de SEP-RR et de 40 témoins sains	<ul style="list-style-type: none"> - Dysbiose modérée chez les patients SEP : 21 espèces bactériennes dont l'abondance différait significativement par rapport aux témoins, notamment : <ul style="list-style-type: none"> - Une diminution importante de bactéries du phylum Firmicutes, dont 14 espèces des clusters <i>Clostridium XIVa</i> et IV (par exemple <i>Faecalibacterium</i>), producteurs de butyrate. - Une diminution de bactéries du phylum Bacteroidetes, notamment les espèces des genres <i>Bacteroides</i> et <i>Prevotella</i>. - Une augmentation de bactéries du phylum Actinobacteria du genre <i>Eggerthella</i> et du phylum Firmicutes du genre <i>Streptococcus</i>. - Diversité des espèces comparable entre les deux groupes. - Composition du microbiote significativement différent chez les patients SEP, avec une variabilité interindividuelle importante
Tremlett et al. (2016) (78)	Étude pédiatrique cas-témoin au	Enfants	Comparaison du microbiote intestinal de 18 enfants atteints de SEP pédiatrique récente	<ul style="list-style-type: none"> - Une surabondance de bactéries pro-inflammatoires (<i>Desulfovibrionaceae</i>, <i>Christensenellaceae</i>)

	Canada et USA		(âge moyen 13 ans) à celui de 17 témoins sains appariés.	- Une diminution de bactéries productrices de butyrate (<i>Lachnospiraceae, Ruminococcaceae</i>) chez les patients SEP
Jangi <i>et al.</i> (2016) (79)	Étude cas-témoin avec analyses immunologiques (USA)	Adultes	Analyse, par séquençage 16S rRNA, le microbiote fécal de 60 patients atteints de SEP-RR et de 43 témoins sains.	<p>Les patients SEP possédaient un microbiote différent des patients sains, avec notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une surabondance de certaines bactéries, peu communes chez le sujet sain : <i>Methanobrevibacter</i> (une archée méthanogène productrice de méthane) et <i>Akkermansia</i> (bactérie mucinolytique impliquée dans la dégradation du mucus intestinal). - À l'inverse, des bactéries productrices de butyrate du phylum Bacteroidetes comme le genre <i>Butyrimonas</i> était significativement diminué dans les patients SEP
Cekanaviciute <i>et al.</i> (2017) (80)	Étude cas-témoins (USA)	Adultes	Une des plus vastes études sur le microbiote intestinal dans la SEP. Analyse du microbiote par séquençage 16S rRNA de 71 patients SEP et 71 témoins sains.	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de modification majeure de la diversité globale - Dysbiose subtile impliquant 25 genres bactériens dont l'abondance différait significativement entre les groupes : <ul style="list-style-type: none"> - Une surabondance d'<i>Akkermansia muciniphila</i> et d'<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> chez les patients SEP

				<ul style="list-style-type: none"> - Une diminution importante de Parabacteroides (notamment <i>P. distasonis</i>), une bactérie considérée comme bénéfique.
Zeng <i>et al.</i> (2019) (81)	Étude cas-témoin (Chine)	Adultes	Analyse d'une cohorte chinoise de 34 patients SEP-RR, 34 témoins sains et 34 patients atteints de neuromyélite optique (NMOSD). L'étude a combiné le séquençage de nouvelle génération du microbiote intestinal avec la quantification des acides gras à chaîne courte (AGCC) fécaux.	<p>Dysbiose caractéristique chez les patients SEP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Surabondance de <i>Streptococcus</i> - Diminution significative de <i>Prevotella</i> - Accompagnées d'un appauvrissement net en acétate, propionate et butyrate, les principaux AGCC produits par le microbiote

Tableau 1 - Synthèse des études cliniques sur la composition bactérienne chez les patients SEP (77–81)

Malgré des différences méthodologiques et géographiques, plusieurs tendances se dégagent. La diversité alpha est parfois réduite chez les patients SEP, mais les résultats restent hétérogènes. Une dysbiose spécifique est souvent observée, marquée par une augmentation de bactéries pro-inflammatoires (*Akkermansia*, *Methanobrevibacter*) et une diminution de bactéries productrices de butyrate (*Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Butyrimonas*). Enfin, la variabilité interindividuelle importante souligne la nécessité de réaliser des études longitudinales stratifiées selon le phénotype clinique et les facteurs confondants (traitements de fond, âge, régime alimentaire). (77–81) Ces observations sont cohérentes avec celles de la revue systématique d'Ordoñez-Rodriguez *et al.*

2.2.2 Conséquences de cette dysbiose

2.2.2.1 Déséquilibre entre lymphocytes Th17 et Treg

Plusieurs études ont montré que la dysbiose observée chez les patients atteints de SEP est associée à un déséquilibre du système immunitaire intestinal, en particulier entre les lymphocytes T auxiliaires pro-inflammatoires de type Th17 et les lymphocytes T régulateurs (Treg), essentiels au maintien de la tolérance immunitaire. Certaines bactéries identifiées en surabondance chez les patients, telles qu'*Akkermansia muciniphila* ou *Methanobrevibacter smithii*, sont suspectées de favoriser la différenciation des Th17 et d'induire la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-17 ou l'IFN- γ (78–80). À l'inverse, des bactéries souvent retrouvées en sous-nombre, comme *Faecalibacterium prausnitzii* ou *Prevotella spp.*, sont connues pour promouvoir l'expansion des Treg et la sécrétion d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire. La perte de cet équilibre en faveur d'un profil pro-inflammatoire pourrait contribuer à l'activation aberrante du système immunitaire, caractéristique de la SEP (78–80).

2.2.2.2 Production altérée d'AGCC et effets immunomodulateurs

Comme vu précédemment, chez les patients SEP, la diminution des espèces bactériennes productrices d'AGCC, comme *Roseburia*, *Coprococcus*, *Butyrimonas* ou *Faecalibacterium*, entraîne une baisse significative des concentrations fécales et plasmatiques de ces métabolites, notamment du butyrate. Or, le butyrate joue un rôle central dans la régulation immunitaire, il favorise l'induction des Treg dans le côlon,

inhibe la différenciation des Th17, et limite la production de cytokines pro-inflammatoires (76,77). Le propionate présente également des propriétés immunomodulatrices similaires. De plus, les AGCC peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et agir sur les cellules microgliales, contribuant ainsi à limiter l'inflammation dans le système nerveux central. Leur déficit, due à la dysbiose, pourrait donc exacerber la réponse inflammatoire systémique et locale observée dans la SEP (76,77).

2.2.2.3 Altération de la perméabilité intestinale et neuroinflammation

Le microbiote intestinal participe au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, en stimulant la production de mucus, de peptides antimicrobiens et de jonctions serrées entre les entérocytes. En cas de dysbiose, notamment avec l'augmentation de bactéries mucinolytiques telles qu'*Akkermansia muciniphila* ou *Bacteroides fragilis*, cette barrière peut devenir perméable (« leaky gut »), facilitant le passage de produits bactériens (lipopolysaccharides, peptidoglycans) dans la circulation sanguine. Ce phénomène peut induire une activation systémique du système immunitaire, notamment des monocytes, macrophages et cellules dendritiques. Ces cellules activées peuvent ensuite migrer vers le système nerveux central, franchir la BHE et initier ou entretenir une réponse inflammatoire délétère. Ainsi, une altération de la perméabilité intestinale liée à la dysbiose pourrait représenter un lien fonctionnel direct entre microbiote intestinal et neuroinflammation dans la SEP (80).

2.2.3 Influence des traitements de fond sur la composition du microbiote

Les traitements de fond de la SEP semblent moduler la composition du microbiote intestinal, le rendant comparable à celui de patient sain.

En effet, Tremlett *et al.* ont montré que des enfants SEP traités par immunomodulateurs présentaient une composition microbienne similaire à celle de témoins sains, contrairement aux enfants SEP non traités (82). Chez l'adulte, Jangi *et al.* ont rapporté que les patients SEP recevant une immunothérapie présentaient une augmentation de bactéries bénéfiques (*Prevotella* et *Sutterella*) et une diminution de bactéries potentiellement délétères (*Sarcina*) par rapport aux patients SEP non traités, ainsi qu'une production accrue de méthane expiré corrélée à l'expansion de *Methanobrevibacter* (82). La composition microbienne des patients traités se rapproche de celle des témoins sains. Les traitements de fond semblent ainsi corriger partiellement cette dysbiose intestinale.

Cette hypothèse est soutenue par d'autres études : le diméthyle fumarate, par exemple, renforce l'intégrité de la barrière intestinale et enrichit le microbiote en bactéries productrices d'AGCC (83). De même les anticorps anti-CD20, tels que ocrelizumab, semblent également modifier la composition du microbiote intestinal : après six mois de traitement, une étude longitudinale chez 24 patients SEP a mis en évidence une diminution de certaines bactéries pro-inflammatoires (notamment des Proteobacteria comme *Escherichia coli/Shigella*) associées à une normalisation de la flore bactérienne (83).

La modulation du microbiote apparaît comme un mécanisme d'action additionnel possible des DMT. Des essais précliniques et cliniques pilotes où l'on altère la flore (par antibiotiques à large spectre, probiotiques ou transplantation fécale) ont d'ailleurs montré des effets prometteurs sur l'inflammation du SNC chez les patients SEP (voir partie 3).

2.3 Corrélation entre la composition du microbiote intestinal et l'activité de la maladie

2.3.1 Preuves expérimentales

2.3.1.1 L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale : un modèle murin de la SEP

L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) est le modèle animal le plus utilisé pour étudier les maladies inflammatoires démyélinisantes du SNC, en particulier la SEP. L'EAE est une maladie induite expérimentalement chez des animaux, souvent chez les souris, rats, singes, afin de mimer certains mécanismes immunopathologiques observés dans la SEP humaine. Cette modélisation de laboratoire permet ainsi de reproduire la démyélinisation, l'inflammation et la perte axonale, observées dans la SEP (84,85).

Il existe deux méthodes pour induire cette EAE :

- **L'immunisation active** : injection d'antigènes dérivés de la myéline tels que la glycoprotéine oligodendrocyte de la myéline (MOG35-55 ou MOG1-125), la protéine basique de la myéline (MBP) ou la protéine protéolipidique (PLP) à l'animal, associés à un adjuvant puissant pour stimuler la réponse immunitaire. Parfois la toxine pertussique est également ajoutée pour augmenter la

perméabilité de la BHE (84). La maladie apparaît généralement entre 9 et 12 jours après l'injection.

- **Le transfert adoptif** : les lymphocytes T auro-réactifs d'un animal déjà immunisé contre la myéline vont être prélevés et injectés à un animal sain, qui développera l'EAE. Cela permet d'étudier plus spécifiquement le rôle des lymphocytes T.

Les lymphocytes T CD4+ spécifiques des protéines de la myéline vont traverser la BHE et déclencher une réaction inflammatoire en recrutant des macrophages et des lymphocytes B, ce qui va entraîner une démyélinisation, une atteinte axonale et une dysfonction neurologique. Cette cascade immunitaire est très similaire à celle observée dans la SEP, même si l'EAE reste un modèle simplifié. L'intérêt est de comprendre les mécanismes immunologiques de la SEP (rôle des lymphocytes T, B, cytokines, microglie), de tester de nouvelles approches thérapeutiques avant les essais chez l'Homme et d'étudier la perméabilité de la BHE ainsi que l'inflammation cérébrale.

Cependant, ce modèle présente certaines limites, liées notamment à son induction artificielle, à la cinétique souvent monophasique de la maladie et aux différences immunologiques inter-espèces, qui peuvent restreindre la transposabilité directe des résultats à la pathologie humaine (84,85).

2.3.1.2 Types de souris utilisées dans les modèles précliniques

Plusieurs lignées de souris peuvent être utilisées pour induire l'EAE, en fonction du type de réponse immunitaire et du phénotype de la maladie que l'on souhaite reproduire, par exemple (86) :

- **Les souris C57BL/6**, immunisées le plus souvent avec le peptide MOG 35-55, développent une forme chronique progressive de la maladie, caractérisée par une installation lente mais persistante des déficits neurologiques, ce qui en fait un modèle stable et reproductible.
- **Les souris SJL/J**, immunisées avec le peptide PLP139-151, développent une maladie rémittente-récurrente, plus proche du phénotype clinique de la SEP-RR humaine, et sont particulièrement utiles pour étudier les rechutes et la réactivation des lymphocytes auto-réactifs.

D'autres lignées de souris existent mais sont moins utilisées.

2.3.1.3 Influence du microbiote sur le développement de l'EAE

a. Colonisation avec espèces spécifiques

Afin d'évaluer l'influence du microbiote sur le développement de l'EAE, des souris ont été élevées dans un environnement aseptique, sans aucun germe. Ces souris, connus sous le nom de « germ-free » ou « axéniques », sont totalement dépourvues de flore microbienne.

L'absence de microbiote chez ces souris germ-free les rend résistantes à l'induction de l'EAE et réduit sa sévérité, suggérant que la flore intestinale est essentielle à l'activation de la réponse auto-immune dirigée contre la myéline (87).

De plus, la réintroduction contrôlée de certaines bactéries spécifiques met en évidence l'influence du microbiote sur le développement de l'EAE :

- L'administration orale de ***Prevotella histicola*** (bactérie commensale humaine) exerce un effet protecteur significatif dans des modèles murins d'EAE, elle réduit l'inflammation et la démyélinisation au niveau du SNC tout en augmentant les lymphocytes Treg et en diminuant les réponses Th1/Th17 (88).
- La colonisation par ***Akkermansia muciniphila***, surreprésentée chez les patients SEP, induit une EAE sévère liée à une activation excessive des Th17 (88).
- De même, certaines archées méthanogènes du genre ***Methanobrevibacter***, également en excès chez les sujets atteints de SEP, sont associées à un profil microbien pro-inflammatoire aggravant la maladie (87).

Ainsi, certaines espèces microbiennes modulent directement la susceptibilité à l'EAE selon leurs effets sur l'équilibre entre réponses régulatrices et pro-inflammatoires.

b. Modulation de l'EAE par les antibiotiques

Des études ont montré que l'utilisation d'antibiotiques réduisait la sévérité de l'EAE chez la souris comparé aux témoins non traités (87). Cette atténuation s'accompagne d'une modification de la composition microbienne, favorisant une expansion des cellules Treg et une réduction des lymphocytes pro-inflammatoires (87).

De même, des souris traitées par antibiotiques systémiques se révèlent très résistantes à l'induction de l'EAE, alors que la recolonisation par un microbiote normal restaure leur susceptibilité.

La colonisation avec le microbiote de patients atteints de SEP peut même induire une EAE spontanée, contrairement à celui de sujets sains (87).

Ces données confirment que le microbiote intestinal influence directement l'intensité de l'EAE.

2.3.2 Preuves cliniques

Dans cette section, seules les études les plus pertinentes concernant le lien entre microbiote intestinal et activité de la SEP seront présentées.

2.3.2.1 Lien entre activité de la SEP et présence de cellules pro-inflammatoires dans l'intestin

Cosorich *et al.* ont examiné le lien entre le microbiote intestinal et l'immunité locale chez des patients atteints de SEP, plus particulièrement l'expansion des Th17. Ils ont analysé la composition et la diversité du microbiote intestinal, grâce au séquençage du 16S rRNA à partir de biopsies de muqueuse intestinale, et ont évalué en parallèle la fréquence des lymphocytes Th17 intestinales, chez des patients atteints de SEP (n=19) et des témoins sains (n=17). Les patients ont été suivis sur 2 ans puis ont été classés en deux groupes selon l'activité de la maladie (par évaluation clinique et IRM) :

- SEP-RR/NEDA (no evidence of disease activity, n=9) = SEP stable
- SEP-RR/EDA (evidence of disease activity, n=10) = SEP active

Les auteurs ont observé que les patients ayant une **SEP active**, c'est-à-dire ayant une forte activité inflammatoire, avaient :

- Une **augmentation significative de la fréquence des lymphocytes Th17** dans l'intestin (comparaison SEP active vs témoins sains : p < 0,01, et comparaison SEP active vs SEP stable : p < 0,05)
- Une composition microbienne différente comparée aux patients ayant une SEP stable :
 - o une **augmentation des bactéries pro-inflammatoires** du genre *Streptococcus* (p < 0,05) ;
 - o une **diminution des bactéries productrices de métabolites anti-inflammatoires** du genre *Prevotella* (p < 0,01) ;
 - o et un **ratio Firmicutes/Bacteroidetes plus élevé** (p < 0,05)

Ces résultats suggèrent que certaines espèces bactériennes pourraient moduler l'activité clinique de la maladie. Les auteurs pensent que cette dysbiose pourrait créer un environnement intestinal propice à la différenciation de Th17. Ces cellules pourraient migrer vers le SNC et participer aux lésions démyélinisantes (89).

2.3.2.2 Lien entre composition du microbiote et risque de poussées

Tremlett *et al.* ont étudié le lien entre la composition du microbiote intestinal chez 17 enfants atteints de SEP-RR et le risque de rechute au cours d'un suivi moyen de 19,8 mois. Pour cela, ils ont utilisé le séquençage du gène 16S rRNA à partir d'échantillons de selles. L'étude a été réalisée chez des enfants car la maladie est très inflammatoire chez l'enfant, ces derniers font généralement plus de poussées que les adultes (90).

Les auteurs ont mis en évidence trois phylums bactériens associés au risque de rechute :

- **Fusobacteria** : son absence était significativement liée à une rechute plus rapide ($p = 0,001$).
- **Firmicutes** : une abondance élevée était corrélée avec un risque plus élevé ($p = 0,003$).
- **Euryarchaeota** (une composante du domaine des Archaea) : sa présence était aussi associée au risque de rechutes ($p = 0,037$).

Après ajustement sur l'âge et l'exposition aux immunomodulateurs, **seule l'absence de Fusobacteria restait significativement associée à un risque de rechute accru**. Cette étude pilote suggère qu'une abondance réduite de Fusobacteria dans le microbiote intestinal des enfants atteints de SEP pourrait prédire un risque plus élevé de rechute (90).

2.3.2.3 Lien entre composition du microbiote intestinal et signes cliniques en fonction des phénotypes de SEP

L'étude de Cox *et al.* avait pour but d'explorer le microbiote intestinal chez des patients atteints de SEP (RR et progressive) et d'examiner les liens entre la composition microbienne, les caractéristiques cliniques (évaluées grâce à l'EDSS, et questionnaire de qualité de vie) et les résultats d'imagerie cérébrale (lésions et atrophie cérébrale).

199 patients atteins de SEP-RR, 44 patients atteins de SEP progressive et 40 individus sains ont été inclus dans cette étude.

Les résultats montrent que :

- La diversité microbienne (diversité bêta) diffère entre les patients SEP (toutes formes confondues) et les témoins sains. En revanche, aucune différence significative n'a été observée entre la forme RR et la forme progressive
- Certaines bactéries caractéristiques sont communes aux formes rémittentes et progressives, tandis que d'autres sont distinctives de la forme progressive (par exemple augmentation d'*Akkermansia muciniphila*, *Clostridium bolteae*, *Ruthenibacterium lactatiformans* et diminution de *Blautia*, *Agathobaculum*)
- L'étude identifie des modifications spécifiques du microbiome intestinal liées à la progression de la maladie dans la SEP :
 - o Plusieurs espèces du genre ***Clostridium*** sont associées à un **meilleur score EDSS ainsi qu'à une fatigue importante** ;
 - o ***Akkermansia*** serait associée à un **handicap moins sévère**, celle-ci pourrait jouer un rôle bénéfique, contrairement à ce qui a été décrit dans certaines études.
 - o Concernant les données à l'IRM :
 - Dans les **SEP-RR** : *Akkermansia*, *Sporobacter*, *Erysipelotrichaceae CCMM* sont associés à **moins de lésions T2** et à un **volume cérébral mieux préservé**.
 - Dans les **SEP progressive** : *Erysipelotrichaceae CCMM* associée à une **atrophie cérébrale accrue (91)**.

De manière générale, les résultats de ces études nécessitent des investigations supplémentaires plus larges, pour confirmer ces corrélations.

2.3.2.4 Conclusions de la revue systématique de Jette et al. (2024)

Une revue systématique a été réalisée dans le but d'évaluer l'association entre microbiote intestinal et l'activité/la progression de la SEP. Cette revue regroupe 23 études réalisées entre 2011 et 2024, ce qui représente un total de 1760 patients SEP, dont 78 % atteint de SEP-RR.

Les résultats montrent que :

- 62 % des études sur la diversité alpha ou beta n'ont trouvé aucune association significative avec l'activité ou la progression de la maladie.
- La présence de certaines espèces/taxons spécifiques montrent toutefois une corrélation récurrente (dans au moins 2 études) avec de meilleurs ou moins bons résultats cliniques, par exemple :
 - o Les bactéries productrices d'AGCC (*Bacteroidota, R. inulinivorans*) sont souvent associées à un meilleur score EDSS, à moins de lésions IRM, et au statut NEDA ;
 - o Actinobacteria souvent associées à un meilleur score EDSS et à moins de lésions T1 ;
 - o *C. aerofaciens, Streptococcus, C. nexile, C. scindens, C. bolteae* souvent associées à un score EDSS moins bon, à une atrophie cérébrale, à une augmentation de la fréquence des rechutes ou à une augmentation de l'activité à l'IRM.

Les limites majeures de ces études sont les suivantes :

- o Peu d'études longitudinales (4 études sur 23), il était donc difficile d'établir une corrélation entre le microbiote intestinal et l'activité de la maladie ;
- o Échantillons de petite taille
- o Hétérogénéité dans la définition de l'activité de la SEP

Globalement, le microbiote intestinal de la SEP n'est pas significativement altéré, mais certains taxons spécifiques pourraient influencer l'évolution de la maladie. Un ciblage thérapeutique du microbiome reste prometteur mais nécessite davantage d'études prospectives (92).

3 Stratégies thérapeutiques ciblant le microbiote et la SEP

3.1 Modulation du microbiote intestinal par les biotiques

Comme vu précédemment, de nombreuses recherches montrent que les patients atteints de SEP présentent généralement une dysbiose intestinale caractérisée par une diminution de bactéries productrices d'AGCC (telles que *Faecalibacterium*, *Lachnospiraceae*, *Bifidobacterium*) et une augmentation d'autres genres (*Akkermansia*, *Blautia*). Cette altération, confirmée par la revue systématique de Ordoñez-Rodriguez *et al.* (76), pourrait contribuer à l'inflammation chronique via la réduction de métabolites anti-inflammatoires (tels que le butyrate). Même si son rôle causal est actuellement incertain, un microbiote déséquilibré semble favoriser la neuroinflammation et des réponses immunitaires délétères. Ainsi, la modulation du microbiote, notamment par les biotiques, suscite un intérêt croissant en tant que compléments aux traitements conventionnels de la SEP.

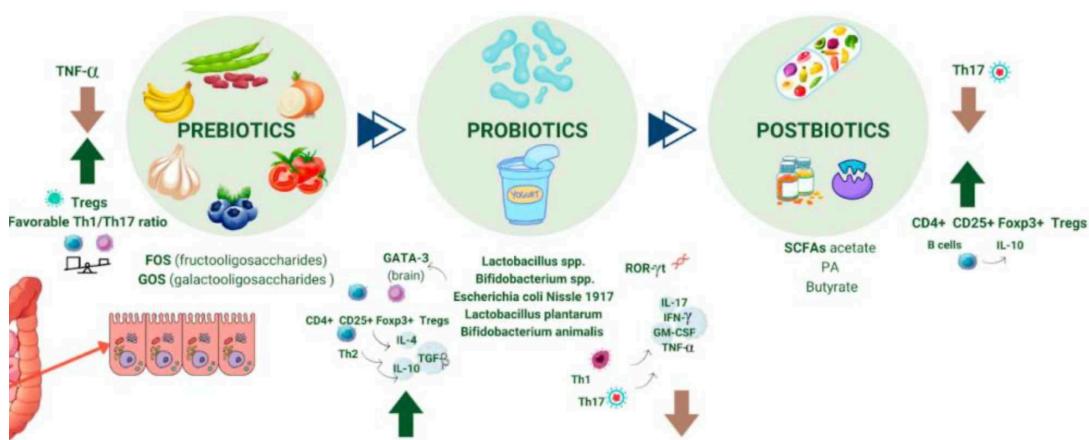


Figure 8 - Evolution des prébiotiques vers les postbiotiques, et de leur rôle dans la santé intestinale et la modulation immunitaire (93)

3.1.1 Les prébiotiques

Les prébiotiques sont des composés alimentaires non digestibles par l'hôte, principalement des fibres ou des oligosaccharides (comme l'inuline, les fructooligosaccharides (FOS) et galacto-oligosaccharides (GOS)). (93) Ils se trouvent principalement dans certains aliments d'origine végétale, comme les fruits (banane,

pomme, poire), les légumes (asperges, artichauts, oignon, ail, poireau), les légumineuses (lentilles, pois chiches, haricots), les céréales complètes (avoine, orge, blé complet, seigle) et les racines et tubercules (topinambour, racine de chicorée). Ils existent aussi sous forme de compléments alimentaires (poudres ou gélules), disponibles en pharmacie ou parapharmacie.

Les prébiotiques vont servir de substrats aux autres bactéries productrices d'AGCC tels que les *Bifidobacterium*. Leur fermentation conduit non seulement à la formation d'AGCC mais aussi de lactate et succinate. Ces métabolites favorisent la croissance de certaines bactéries intestinales bénéfiques, participent au remodelage de la composition du microbiote intestinal et de ses fonctions métaboliques (93).

L'utilisation de prébiotiques dans la SEP a pour objectif de corriger la dysbiose observée et d'augmenter ainsi la production d'AGCC qui ont des effets immunomodulateurs.

Les prébiotiques exercent une action immunomodulatrice via différents mécanismes. Certains effets sont indirects, liés à l'action des AGCC et autres métabolites sur les voies immunitaires (activation de cytokines, interaction avec des récepteurs immunitaires) (93). D'autres effets sont directs et indépendants du microbiote, comme par exemple les inulines fructanes β 2-1, qui sont capables de moduler directement la réponse des lymphocytes B chez des souris axéniques (94).

Enfin, des études cliniques et précliniques renforcent leur intérêt thérapeutique potentiel : chez des patients atteints de SEP, la consommation de fibres alimentaires a été associée à une réduction de l'inflammation systémique et à un ralentissement de la progression de la maladie. Tandis que, chez la souris, certains extraits de grenade à effet prébiotique, atténuent les symptômes d'EAE en limitant l'activation des cellules dendritiques, la différenciation Th17 et en favorisant la production de cytokines régulatrices (93).

Ainsi, les prébiotiques apparaissent non seulement comme des modulateurs de la composition du microbiote intestinal, mais aussi comme des candidats thérapeutiques potentiels dans les maladies inflammatoires chroniques, dont la SEP.

3.1.2 Les probiotiques

3.1.2.1 Définition

Les probiotiques sont des « micro-organismes vivant qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte. » (95) Il s'agit le plus souvent de bactéries (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) ou de levures (*Saccharomyces boulardii*), naturellement présentes dans certains aliments fermentés comme les yaourts et laits fermentés, le kéfir, la choucroute crue, le kimchi, le miso, le natto, ou encore certaines boissons fermentées comme le kombucha. Ils sont également disponibles sous forme de compléments alimentaires (gélules, poudres, sachets), et permettent d'apporter des doses standardisées plus importantes que celles apportées par l'alimentation. Ces compléments sont disponibles en pharmacie, parapharmacie ou magasin spécialisé. Ces probiotiques peuvent interagir avec le microbiote intestinal et avoir un impact sur le système immunologique et la fonction du SNC (95).

3.1.2.2 Mécanisme d'action

L'intérêt des probiotiques dans la SEP est de restaurer l'équilibre microbien intestinal et ainsi moduler favorablement le système immunitaire. Comme nous l'avons vu précédemment, la correction de la dysbiose intestinale va permettre de :

- **Renforcer la barrière intestinale et l'intégrité de la muqueuse**, en stimulant l'expression des jonctions serrées épithéliales et la sécrétion de mucus, ce qui réduit le passage de molécules pro-inflammatoires dans la circulation.
- **Concurrencer les bactéries pathogènes** pour l'adhésion aux muqueuses et la disponibilité des nutriments, tout en sécrétant des métabolites bénéfiques (acides organiques, bactériocines) qui freinent le développement des microbes délétères.
- **D'exercer un effet anti-inflammatoire**, en augmentant la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-4, TGF-β) et en réduisant la différenciation des cellules Th1 et Th17 productrices de cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IFN-γ, TNF-α). Également, certaines souches probiotiques stimulent directement la production d'IL-10 par les cellules immunitaires de l'intestin, renforçant ainsi la tolérance immunitaire et freinant les réponses auto-immunes dirigées contre la myéline.

Ces effets cumulés suggèrent que les probiotiques pourraient atténuer la neuroinflammation dans la SEP en rééquilibrant le système immunitaire vers un profil plus régulateur et moins pro-inflammatoire (93,96).

3.1.2.3 Données précliniques : effets des probiotiques dans les modèles de SEP

Les études précliniques menées principalement sur le modèle d'EAE, ont montré que plusieurs souches probiotiques et bactéries commensales exercent des effets neuroprotecteurs et immunomodulateurs significatifs. (97,98) Parmi les souches les plus prometteuses, on retrouve (98) :

- ***Prevotella histicola*** (bactérie commensale),
- ***Lactobacillus paracasei*** (probiotique)
- ***Bifidobacterium animali*** (probiotique)
- ***Escherichia coli Nissle 1917*** (probiotique)
- **VSL#3**, un mélange multi-souches à forte concentration comprenant huit souches : Quatre souches de *Lactobacillus* (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* et *Lactobacillus delbrueckii* sous-espèce *bulgaricus*), trois souches de *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* et *Bifidobacterium infantis*) et une souche de *Streptococcus* (*Streptococcus salivarius* sous-espèce *thermophilus*). (99)

Une revue systématique récente portant sur 31 études animales a confirmé que ces probiotiques réduisaient l'inflammation neuro-immunitaire, limitaient l'infiltration des cellules immunitaires pathogènes dans le SNC et amélioraient significativement les scores cliniques dans l'EAE (98). Des résultats similaires ont été observés dans un modèle murin mimant une forme progressive de SEP, où l'administration combinée de probiotiques a retardé l'apparition des déficits moteurs, a réduit la gliose et diminué l'expression des cytokines inflammatoires IL-1 β et IL-6 dans le tissu nerveux (93,100).

Cependant, cette revue précise que certains critères comme la reproductibilité inter-études, la relation temporelle et la spécificité des effets restent insuffisamment démontrés, ce qui limite la solidité des conclusions (98). Par ailleurs, certaines données précliniques suggèrent que l'efficacité pourrait dépendre d'une administration continue, en effet, les bénéfices semblent diminuer après l'arrêt du traitement (93,101). Les auteurs recommandent donc de futures recherches basées sur des protocoles

standardisés, afin de consolider ces résultats et faciliter la transition vers des essais cliniques rigoureux pour la SEP (98).

3.1.2.4 *Essais cliniques des probiotiques chez les patients SEP*

Grâce aux résultats prometteurs des études chez l'animal, plusieurs essais cliniques de petite taille ont été réalisés ces dernières années afin d'évaluer l'impact des probiotiques chez les patients atteints de SEP. Même si les résultats sont hétérogènes, certains suggèrent un intérêt potentiel des probiotiques.

Un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, mené par Rahimlou *et al.* (102) chez 65 patients atteints de SEP-RR a montré qu'une supplémentation de 12 semaines en probiotiques multi-souches (14 souches, principalement des *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*) entraînait :

- Une réduction significative des niveaux sériques des marqueurs suivants :
 - o CRP ($p = 0,03$)
 - o TNF- α ($p = 0,015$)
 - o IFN- γ ($p < 0,001$)
- Une augmentation significative des niveaux de FOXP3 et TGF- β ($p < 0,05$)

En revanche, aucune amélioration significative de l'EDSS ou d'autres mesures cliniques n'a été observée. Les auteurs soulignent que l'échantillon était limité (65 patients) et que la durée d'intervention (3 mois) était probablement trop courte pour espérer un effet sur le handicap neurologique, qui évolue lentement dans la SEP-RR.

D'autres travaux ont confirmé des effets biologiques intéressants, comme l'étude de Hashemian *et al.* (103) portant sur une souche probiotique non bactérienne (*Saccharomyces boulardii*), qui a montré une diminution de la CRP, une augmentation de la capacité antioxydante totale (TAC) ainsi qu'une amélioration du bien-être physique et social.

Toutes les études ne montrent pas de bénéfices majeurs, par exemple Straus Farber *et al.* (104) n'ont observé, chez des patients traités par anti-CD20, qu'une amélioration du transit intestinal, sans impact sur la fatigue, la douleur ou l'humeur après 6 semaines de suivi.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la supplémentation probiotique pourrait exercer un effet immunomodulateur chez les patients atteints de SEP, avec une diminution de certains marqueurs pro-inflammatoires. Cependant, l'absence d'impact clinique significatif à court terme, la taille des échantillons et l'hétérogénéité des protocoles réduisent la solidité de ces observations. Des essais de plus grande ampleur, sur des durées plus longues et avec une standardisation des souches utilisées, sont nécessaires pour confirmer l'utilité thérapeutique des probiotiques dans la SEP.

3.1.3 Les postbiotiques

D'après l'Association scientifique internationale des probiotiques et prébiotiques (ISAPP), un postbiotique est défini comme une « préparation de micro-organismes inanimés et/ou de leurs composants, qui confèrent un avantage pour la santé à l'hôte» (105). Contrairement aux probiotiques (micro-organismes vivants) et aux prébiotiques (substrats fermentescibles), ils se composent de micro-organismes inactivés intacts (bactéries ou levures) et/ou des fragments cellulaires, avec ou sans métabolites microbiens actifs issus de souches initialement vivantes (105). On les retrouve dans les aliments fermentés (yaourt, kéfir) et sous forme de compléments (lysats, milieux fermentés lyophilisés).

Dans la SEP, des données précliniques montrent des effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs. Dans le modèle murin d'EAE, les métabolites microbiens (AGCC) ou bactéries inactivées stimulent les réponses immunorégulatrices (Treg, IL-10) et réduisent les Th1/Th17 et leurs cytokines (IL-17, IFN-γ), limitant ainsi les lésions inflammatoires et les symptômes cliniques. Le butyrate réduit la démyélinisation et favorise la remyélinisation, probablement via la maturation des oligodendrocytes (106). Les postbiotiques restaurent aussi la barrière intestinale en renforçant les jonctions serrées, la production de mucus et en réduisant l'inflammation locale (107).

Chez l'humain, les données sont limitées. Une étude pilote, ouverte, non contrôlée, avec supplémentation en propionate de sodium (1000 mg/j) pendant 2 semaines a montré (107) :

- A court terme : une augmentation des Treg et une baisse des Th1/Th17 ;

- A long terme (3 ans) : une réduction des rechutes, un ralentissement du handicap et une diminution de l'atrophie cérébrale à l'IRM.

Ces résultats sont prometteurs, les postbiotiques semblent agir à la fois sur l'immunité, le microbiote et la neuroinflammation. Cependant leur efficacité nécessite d'être confirmée par des essais contrôlés.

3.2 Modulation du microbiote intestinal par l'alimentation

Plusieurs régimes alimentaires ont été étudiés pour leurs effets potentiellement bénéfiques dans la SEP. Les recherches actuelles fournissent des preuves que le régime alimentaire peut influencer l'apparition de la SEP, son évolution et la qualité de vie des patients (108).

3.2.1 Régime méditerranéen

- *Caractéristiques*

Le régime méditerranéen est caractérisé par une alimentation riche en aliments d'origine végétale (fruits, légumes, légumineuses, noix), en oméga-3 (poissons, fruits de mer), et en graisses insaturées (huile d'olive). Accompagné d'une faible consommation de viandes rouges et de produits laitiers (108,109).

- *Impact sur la SEP*

Sur le plan clinique, une meilleure adhésion au régime méditerranéen est associée à une réduction de la sévérité de la maladie. Dans une étude transversale incluant 106 patients (109), les auteurs ont montré que les patients avec un score d'adhésion élevé présentaient des symptômes moins sévères et un handicap réduit par rapport à ceux adhérant peu à ce régime ($p < 0,05$). Aucun aliment pris isolément ne semble avoir un impact sur la sévérité, ce qui suggère un effet synergique du régime méditerranéen dans son ensemble (109).

Dans une étude cas-témoins (110), les habitudes alimentaires de 44 jeunes atteints de SEP ont été comparées à celles de 51 témoins sains. Les patients SEP présentaient une adhésion significativement plus faible au régime méditerranéen que

les témoins. Chaque point supplémentaire au score méditerranéen était associé à une réduction d'environ 37 % de la probabilité d'appartenir au groupe SEP, ce qui suggère un rôle protecteur potentiel de ce régime alimentaire. Un apport élevé en fibres était également correlé à un effet protecteur.

Un essai pilote a montré que le régime méditerranéen pouvait partiellement normaliser le microbiote de patients SEP, malgré une persistance d'*Enterobacteriaceae* en excès (111). Sur le plan clinique, plusieurs travaux suggèrent un effet bénéfique du régime méditerranéen sur la fatigue et la qualité de vie des patients SEP (112).

- *Propriétés*

Le régime méditerranéen induit des effets anti-inflammatoires via plusieurs mécanismes :

- Les fibres fermentescibles stimulent la production d'AGCC par le microbiote, favorisant l'augmentation des Treg, l'induction de cytokines anti-inflammatoire (IL-10) et renforcement de la BHE ;
- Les polyphénols, caroténoïdes et acides gras insaturés réduisent les marqueurs inflammatoires (CRP, IL-6) et apportent une protection antioxydante.

Ces effets combinés pourraient expliquer l' impact bénéfique de ce régime sur l'activité de la maladie (93).

3.2.2 Régime céto-gène

- *Caractéristiques*

Le régime céto-gène, riche en graisses et très pauvre en glucides, induit une cétose nutritionnelle caractérisée par une production importante de corps cétoniques (β -hydroxybutyrate, acétoacétate, acétone) utilisés comme principale source d'énergie à la place du glucose. Il se compose en moyenne de 70–75 % de graisses, 20 % de protéines (1,0–1,7 g/kg/j) et moins de 50 g de glucides par jour (5–10 % de l'apport énergétique). Les aliments privilégiés incluent les viandes, poissons gras, œufs, fromages, huiles et noix, tandis que les fruits sucrés, céréales, légumineuses et surtout le sucre et les féculents sont fortement limités ou exclus. Ce régime imite les effets métaboliques du jeûne sans ses conséquences délétères, en favorisant l'oxydation des acides gras et l'utilisation des cétones comme substrat énergétique (113).

- *Impact sur la SEP*

De nombreuses données précliniques indiquent un effet neuroprotecteur et anti-inflammatoire du régime céto-gène. Chez la souris EAE, ce régime améliore significativement les scores cliniques, réduit l'infiltration de cellules immunitaires dans le SNC et peut favoriser la remyélinisation axonale (114).

Les premiers essais pilotes (115,116) montrent qu'après 6 mois de régime céto-gène, celui-ci est sûr, bien toléré et associé à une amélioration de la fatigue, de l'humeur, de la qualité de vie et de certaines performances physiques chez des patients SEP, avec en parallèle une réduction des marqueurs inflammatoires (par exemple la leptine, cytokine pro-inflammatoire dérivée du tissu adipeux). Aucune nouvelle lésion cérébrale inflammatoire n'a été détectée en IRM chez la plupart d'entre eux. Un essai randomisé de plus grande ampleur est en cours pour confirmer ces résultats.

- *Propriétés*

Le régime céto-gène exerce des effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs via la production de corps cétoniques (notamment le β -hydroxybutyrate). Le β -hydroxybutyrate va inhiber l'inflammasome NLRP3. Dans la SEP, l'inflammasome NLRP3 favorise le recrutement de cellules immunes pathogènes vers le SNC, sa suppression par les cétones pourrait donc réduire la neuroinflammation. Les cétones modifient aussi le microbiote en augmentant les *Lactobacillus*, responsable d'une production élevée d'indole lactate, métabolite qui stimule les lymphocytes Treg et supprime l'activation des Th17 auto-réactifs. Les cétones peuvent également réduire l'activation microgliale et l'infiltration de cellules inflammatoires, ce qui limite la neuroinflammation dans la SEP (93).

3.2.3 Régime Swank

- *Caractéristiques*

Le régime Swank, élaboré dans les années 1950, consiste en une restriction stricte des graisses saturées (<15 g/j), avec un apport total en graisses limité à 20–50 g par jour. L'alimentation est pauvre en lipides (20–25 % des calories), contient majoritairement des fruits, légumes, céréales complètes et légumineuses. Les viandes maigres, le poisson blanc et les produits laitiers sont autorisés en petites quantités, tandis que les viandes grasses, charcuteries, produits laitiers entiers, beurre, crème,

frites et produits industriels sont exclus. Ce régime recommande également des suppléments d'huile de foie de morue et de vitamines (C et E) pour compenser les apports (117).

- *Impact sur la SEP*

Le Dr Swank avait rapporté que limiter les graisses saturées (<20 g/j) réduisait les poussées et le déclin neurologique sur le long terme, cependant son étude a été critiquée en raison de l'absence de groupe contrôle. Des essais récents confirment que les régimes pauvres en graisses améliorent surtout la fatigue, l'IMC et le profil métabolique, avec un effet comparable à d'autres régimes sains (par exemple le régime Wahls). Cependant, aucun impact significatif n'a été montré sur les rechutes, l'IRM ou la progression du handicap à court terme (118).

- *Propriétés*

Un excès de graisses saturées favorise l'inflammation systémique (augmentation perméabilité intestinale, réponses Th17), tandis que dans la SEP et l'EAE, il aggrave l'auto-immunité. Les régimes pauvres en graisses saturées réduisent ces signaux pro-inflammatoires et s'accompagnent d'effets bénéfiques métaboliques (perte de poids, baisse de la leptine, amélioration du profil lipidique) et immunologiques (diminution des Th17, augmentation des Treg via les AGCC). Avec ses apports en fibres et oméga-3, ce régime adopte les caractéristiques d'un modèle anti-inflammatoire comparable aux diètes méditerranéenne et végétarienne (117).

3.2.4 Restriction calorique et jeûne intermittent

- *Caractéristiques*

Les méthodes de restriction calorique incluent soit une réduction continue de l'apport énergétique (environ de 20–30 %), soit un jeûne intermittent, qui alterne entre des périodes de jeûne et d'alimentation normale (schémas 16/8). Le jeûne intermittent entraîne souvent une cétose transitoire, sans nécessiter de modifier la composition des repas, même si une alimentation saine est recommandée. Ces méthodes ont pour but d'induire la cétogénèse et ainsi de moduler l'inflammation (108).

- *Impact sur la SEP*

La restriction calorique et le jeûne intermittent montrent des effets neuroprotecteurs et anti-inflammatoires dans l'EAE (ralentissement des symptômes, réduction de la

neuroinflammation). Chez la souris, le jeûne périodique diminue la sévérité de l'EAE en favorisant l'IL-10 et en réduisant les cytokines pro-inflammatoires (119). Chez l'homme, de petits essais pilotes (115) suggèrent que le jeûne intermittent est sûr, améliore la fatigue, l'anxiété et certains paramètres immunologiques, mais l'effet sur les poussées reste incertain.

- *Propriétés*

La restriction calorique et le jeûne intermittent réduisent l'inflammation en diminuant la leptine et les cytokines pro-inflammatoires, tout en augmentant les cétones, l'adiponectine, l'IL-10 et les Treg. Ils favorisent aussi l'autophagie, la régénération cellulaire et un microbiote plus anti-inflammatoire, ce qui pourrait contribuer à la réparation neuronale et renforcer la neuroprotection dans la SEP (119).

3.2.5 Autres régimes : régime anti-inflammatoire

Le régime anti-inflammatoire vise à privilégier les aliments protecteurs, ayant des effets anti-inflammatoire (fruits, légumes, oméga-3, céréales complètes, légumineuses, épices, aliments peu transformés) et à limiter les aliments pro-inflammatoires (graisses saturées et trans, viandes rouges, sucres, produits ultra-transformés). Des variantes existent, comme le régime Wahls (riche en légumes, protéines de qualité et bonnes graisses, et élimine gluten, produits laitiers, légumineuses, aliments transformés, sucres ajoutés.). Globalement, ces régimes reposent sur une alimentation végétale, riche en oméga-3 et à faible charge glycémique, avec exclusion des aliments pro-inflammatoires (120).

En plus de tous ces régimes, d'autres approches alimentaires ont également été étudiées dans la SEP. Par exemple, les régimes riches en fibres (visant à augmenter la production d'acides gras à chaîne courte par le microbiote), les régimes végétariens/végétaliens. Tous partagent un point commun : favoriser une alimentation riche en végétaux, en micronutriments et en fibres, tout en limitant les graisses saturées et les aliments ultra-transformés.

En conclusion, aucun de ces régimes n'a encore démontré, à large échelle et sur le long terme, un effet significatif sur la progression de la SEP. Le régime méditerranéen apparaît comme étant le régime le plus équilibré et applicable en pratique, alors que

les régimes céto-gènes, Swank ou Wahls sont plus restrictifs. Ainsi, il semble pertinent de recommander en première intention une alimentation de type méditerranéenne, enrichie en fibres et en aliments anti-inflammatoires, comme approche nutritionnelle complémentaire aux traitements de fond dans la SEP.

3.3 Transplantation de microbiote fécal (TMF)

3.3.1 État actuel de la TMF dans la pratique clinique

3.3.1.1 Définition

La TMF consiste à administrer une préparation de matière fécale provenant d'un donneur sain à un patient dont le microbiote intestinal est altéré, dans le but de restaurer l'équilibre microbien intestinal. Cette thérapie est officiellement reconnue pour l'infection à *Clostridioïdes difficile* récidivante (rCDI), avec un taux de guérison avoisinant 90 % après un ou deux traitements (121).

En revanche, pour d'autres pathologies comme la rectocolite hémorragique (RCH), le syndrome du côlon irritable (SCI), le syndrome métabolique, la colite associée à une immunothérapie, ou encore des troubles hépatiques, les résultats sont prometteurs mais restent préliminaires. Ils sont souvent issus d'études pilotes ou de petites cohortes, non encore validées par des recommandations cliniques officielles (122).

3.3.1.2 Procédure

La procédure de TMF implique plusieurs étapes (122,123):

- La validation de l'indication ;
- La sélection du donneur ;
- La préparation des selles ;
- Le choix du mode d'administration ;
- La préparation colique (si applicable, dépend du mode d'administration choisi) ;
- L'administration

En amont, un traitement antibiotique (la vancomycine par exemple) est souvent utilisé pour maximiser l'implémentation bactérienne, notamment chez les patients atteints de rCDI.

3.3.1.3 Critères des donneurs

Les critères de sélection des donneurs répondent à des exigences visant à minimiser les risques infectieux et assurer la qualité du matériel fécal utilisé. Le donneur peut être un proche du receveur ou un donneur volontaire anonyme. Le processus de sélection repose sur un questionnaire médical (état clinique, traitements, antécédents médicaux, voyages), des examens biologiques (analyses sanguines et fécales) visant à exclure toute infection virale, bactérienne ou parasitaire. Seuls les donneurs présentant un bilan complet strictement négatif sont éligibles pour le don de microbiote (124).

3.3.1.4 Préparation des selles

La préparation des selles destinées à la TMF repose sur un protocole standardisé, elle consiste à diluer les selles du donneur dans une solution saline ou de sérum physiologique stérile, à homogénéiser le mélange, puis à le filtrer afin d'éliminer les résidus solides (résidus alimentaires, fibres). Le produit obtenu peut être utilisé immédiatement ou congelé à -80 °C en présence de cryoprotecteur pour les TMF différenciées ou les banques de selles, ou encore être lyophilisé pour la fabrication de gélules orales. Dans tous les cas, elle est répartie dans des contenants stériles adaptés à la voie d'administration prévue (seringue, poire, flacon, gélules).

Concernant la quantité de matière fécale à utiliser, des volumes inférieurs à 50g semblent être associés à une efficacité réduite, mais à ce jour, aucun consensus n'a été établi quant à la dose optimale (122).

3.3.1.5 Modalités d'administration

Plusieurs voies d'administration sont envisageables selon le contexte clinique : voie basse (lavement ou coloscopie), voie haute (sonde nasogastrique ou nasoduodénale), ou voie orale (gélules lyophilisées). Toutes ces approches ont démontré une efficacité comparable, notamment dans l'infection à *Clostridioides difficile* récidivante (122). L'administration est généralement précédée d'une préparation colique par polyéthylène glycol dans le cas des voies basses. Cette étape n'est pas toujours nécessaire, notamment pour les formes orales ou en cas de prise de traitement antibiotique au préalable (122).

3.3.1.6 Aspects réglementaires

Le statut réglementaire de la TMF est complexe et variable selon les zones géographiques. Aux États-Unis, la matière fécale est considérée comme un produit biologique et réglementé comme médicament expérimental, normalement soumis à un protocole IND, sauf exception pour les cas de récidive de *C. difficile*. En Europe, depuis l'adoption récente du règlement (UE) 2024/1938, le microbiote intestinal entre dans le champ des substances d'origine humaine (SoHO). (125) Ce cadre impose des normes communes de sécurité, qualité, traçabilité, notification des effets indésirables et organisation institutionnelle, dont la mise en application est prévue d'ici août 2027. Pour soutenir sa mise en œuvre, le réseau académique EurFMT a été constitué, accompagnant la structuration d'un registre européen de la TMF afin d'améliorer la sécurité et la qualité des pratiques (126).

3.3.2 Résultats des essais précliniques sur la TMF dans l'EAE

De nombreuses études précliniques ont été menées pour évaluer le potentiel thérapeutique du TMF dans la SEP, notamment concernant sa capacité à restaurer le microbiote intestinal, à atténuer les manifestations cliniques et la neuroinflammation.

C'est notamment le cas de l'étude de Kanglan *et al.* (127) qui a comparé trois groupes de souris : un groupe sain, un groupe EAE non traité et un groupe EAE traité par TMF issus de souris saines. Cette étude a mis en évidence :

- Au niveau de la **modulation du microbiote intestinal** :
 - o Une augmentation de la diversité alpha chez les souris traitées par TMF par rapport aux souris EAE non traitées, et tend à se rapprocher de celle des souris saines (pas toujours significatif) ;
 - o Une diversité beta nettement différente entre les groupes de souris saines et EAE. La composition microbienne du groupe EAE traité par TMF différait significativement de celle du groupe EAE non traité, qui se rapproche de celui des souris saines, sans être totalement identique.

- Au niveau de l'**impact clinique** :
 - Une diminution significative des scores cliniques de l'EAE a été observée dans le groupe traité par TMF comparé aux souris EAE non traitées ($p < 0,01$) ;
 - Un retard d'apparition des symptômes de l'EAE a été observé dans le groupe traité par TMF (retard de 2-3 jours) ($p < 0,0001$) ;
 - Une réduction significative de la sévérité cumulative des symptômes dans le groupe traité par TMF ($p < 0,05$).

- Au niveau de la **protection de la BHE** :
 - Une augmentation de l'expression des Claudine-5 (protéines des jonctions serrées de la BHE) chez les souris traitées par TMF comparé aux souris EAE ($p < 0,01$), entraînant ainsi une diminution de la perméabilité de la BHE.

- Au niveau de la **préservation de la myéline et des axones** :
 - Une augmentation de l'expression des MBP (protéine structurelle de la gaine de myéline) chez les souris traitées par TMF comparé aux souris EAE ($p < 0,05$) ;
 - Une diminution de la NF-L (marqueur de la dégénérescence axonale) dans le groupe TMF par rapport au groupe EAE ($p < 0,01$) ;

Ce qui se traduit par une diminution de la démyélinisation et la dégénérescence axonale dans le groupe traité par TMF.

- Au niveau des **cellules gliales** (microglies et astrocytes) :
 - Une diminution de l'Iba1 (marqueur associé à l'activation des microglies) dans le groupe TMF comparé au groupe EAE ;
 - Une diminution des GFAP (marqueur de l'activation des astrocytes) dans le groupe TMF comparé au groupe EAE ;

Ce qui se traduit par une réduction de l'inflammation gliale dans le SNC, dans le groupe traité par TMF.

Ces résultats montrent que la TMF semble efficace pour ralentir le développement de la maladie, réduire l'intensité et la sévérité des symptômes dans le modèle murin d'EAE. Même si la TMF ne restaure pas entièrement le microbiote intestinal, il corrige partiellement la dysbiose induite par la maladie.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la TMF exerce un effet neuroprotecteur global, notamment en :

- Atténuant la neuroinflammation (réduction de l'activation gliale) ;
- En renforçant l'intégrité de la BHE ;
- Et en limitant la démyélinisation et la dégénérescence axonale. (127)

Ces données sont cohérentes avec les résultats d'autres études précliniques ayant mis en évidence l'effet neuroprotecteur de la TMF dans le modèle EAE. Par exemple, l'étude de Xu *et al.* montre que la TMF permet de restaurer l'homéostasie intestinale, d'augmenter la proportion de bactéries bénéfiques, et de réduire les niveaux d'IL-17 et de cortisol, contribuant ainsi à une atténuation de la neuroinflammation et des symptômes cliniques chez la souris (128).

3.3.3 Résultats des essais cliniques sur la TMF dans la SEP

Les données cliniques sur la TMF dans la SEP sont limitées mais prometteuses. Plusieurs études de cas ont rapporté des améliorations cliniquement pertinentes chez des patients SEP ayant reçu une greffe fécale, souvent de manière opportuniste (pour traiter un problème intestinal concomitant).

L'une des premières observations marquantes est celle de Borody *et al.* (129), qui ont traité trois patients atteints de SEP avancée avec un handicap sévère, par plusieurs administrations de microbiote fécal, initialement pour traiter leur constipation chronique. Tous étaient déjà sous traitement de fond sans amélioration significative avant l'intervention.

Après 5 à 10 greffes fécales réalisées sur quelques jours, une amélioration neurologique progressive inattendue a été constatée : les trois patients jusque-là en fauteuil roulant ont retrouvé une marche autonome, avec récupération de la force musculaire, et, dans un cas, une normalisation des fonctions urinaires permettant le retrait de la sonde vésicale, sans rechute durant les 15 années de suivi. De même, une patiente de 80 ans, très handicapée à la marche avant l'intervention, a pu parcourir de longues distances sans aide 8 mois après la TMF, et restait asymptomatique deux ans plus tard. Ces résultats, malgré le faible nombre de cas et l'absence de groupe contrôle, mettent en évidence le potentiel de la TMF pour améliorer les symptômes moteurs de la SEP (129).

Un autre cas rapporté est celui d'une patiente atteinte de SEP secondairement progressive, suivie au Canada, qui souffrait d'infections à *Clostridioides difficile* récidivantes. En 2012, elle a bénéficié d'une TMF en vue d'éradiquer le C. difficile. Non seulement l'infection intestinale a été guérie, mais aucune progression de la SEP n'a été observée dans les années suivantes : son état neurologique est resté stable pendant plus de 10 ans, sans nouvelle poussée ni aggravation du handicap. Ce cas suggère qu'une seule greffe fécale pourrait potentiellement influencer favorablement l'évolution d'une SEP progressive réfractaire (130).

En parallèle de ces découvertes fortuites, des essais cliniques ont été menés pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la TMF dans la SEP. Un essai pilote canadien, randomisé, a inclus 9 patients atteints de SEP-RR. Les participants ont reçu des TMF mensuelles pendant 6 mois et ont été suivis cliniquement, biologiquement et par imagerie. L'étude a dû être interrompue prématièrement (dû au recrutement difficile) et s'est donc limitée à une cohorte de petite taille, sans pouvoir démontrer de différence significative sur les cytokines inflammatoires circulantes. Cependant, les résultats suivants ont été rapportés :

- Aucun événement indésirable grave lié à la TMF n'a été rapporté sur toute la durée du suivi, la procédure a été bien tolérée ;
- Aucun signe de réactivation de la maladie (pas de nouvelles lésions à l'IRM ni d'aggravation de l'EDSS) ;
- Chez 2 des 5 patients qui présentaient une hyperperméabilité intestinale (parfois observé dans la SEP active), la perméabilité de la barrière digestive s'est normalisée après quelques mois de TMF ;
- L'analyse du microbiote fécal a montré des modifications favorables après TMF, avec une augmentation de certaines bactéries bénéfiques, habituellement réduites chez les patients SEP (131).

De façon générale, une revue récente regroupant les données de 15 patients SEP traités par TMF (issus de 5 études différentes) montre une amélioration neurologique chez tous, parfois marquée (réécupération motrice partielle ou complète, réduction de la spasticité ou des troubles de la marche), avec un maintien des bénéfices sur plusieurs années sans poussée ni progression significative. Sur le plan immunologique, une augmentation des lymphocytes Treg et un profil cytokinique anti-inflammatoire ont été observés. La TMF s'est révélée sûre et bien tolérée, sans effet indésirable grave signalé (129).

CONCLUSION

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune complexe, dont la physiopathologie repose sur une interaction entre des facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires. Parmi eux, le microbiote intestinal semble être aujourd’hui un acteur important dans la physiopathologie de la maladie. En effet, il est capable d’influencer la réponse immunitaire, la perméabilité intestinale et la communication avec le système nerveux central via l’axe intestin-cerveau. Les données accumulées ces dernières années suggèrent qu’une dysbiose pourrait contribuer à l’activation des lymphocytes pro-inflammatoires, à l’amplification de l’inflammation, à la démyélinisation et à la progression du handicap dans la SEP.

Ces observations participent à l’émergence d’approches thérapeutiques complémentaires qui vont moduler le microbiote. Parmi celles-ci, les probiotiques, prébiotiques, postbiotiques, les stratégies nutritionnelles et la transplantation de microbiote fécal, se révèlent prometteurs, aussi bien dans les modèles précliniques que dans les premiers essais cliniques. Cependant, ces observations sont encore au stade exploratoire. Leur efficacité et leur innocuité doivent être confirmées par des études de plus grande ampleur, menées sur des cohortes diversifiées et suivies sur le long terme.

Ces stratégies ne doivent pas se substituer aux traitements de fond actuels, qui reposent principalement sur les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs. Elles doivent être envisagées comme des approches complémentaires, susceptibles d’améliorer la tolérance, de renforcer la réponse thérapeutique et, à terme, de participer à une prise en charge plus globale et personnalisée des patients.

Une approche intégrative combinant modulation immunitaire, remyélinisation et interventions sur le microbiote, appuyée par le développement de biomarqueurs prédictifs, pourrait permettre d’adapter les traitements au profil de chaque patient. L’étude du microbiote apparaît ainsi non seulement comme une piste thérapeutique innovante, mais aussi comme un atout majeur pour mieux comprendre les mécanismes de la SEP et accélérer la transition vers une médecine de précision.

ANNEXES

Annexe 1 : Échelle EDSS (33)

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; **33**: 1444-1452

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

7.0	Incordable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incordable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Annexe 2 : Liste des traitements de fond actuels de la SEP (45)

Therapeutic agent	Approved indication	Administration route	Main mechanism of action
Low- or moderate-effectiveness agents			
<i>Interferon β</i>	CIS, RRMS	Subcutaneous injection	Through JAK-STAT pathways
<i>Glatiramer acetate</i>	CIS, RRMS	Subcutaneous injection	Resemblance to MBP
<i>Fumarates (i.e., dimethyl fumarate)</i>	RRMS	Oral	Multiway action caused by different metabolic pathways – Nrf2-related and Nrf2-idnepentent – increasing concentration of FoxP3 ⁺ T cells
<i>Teriflunomide</i>	RRMS	Oral	Inhibiting the pyrimidine synthesis, by affecting mitochondrial dihydroorotate dehydrogenase
High-efficacy treatment agents			
<i>S1P receptors modulators (i.e., fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod)</i>	RRMS, SPMS	Oral	Metabolite resembling S1P; decreasing lymphocytes infiltration through BBB
<i>Cladribine</i>	RRMS	Oral	Nucleoside analog of deoxyadenosine
<i>Mitoxantrone</i>	RRMS, SPMS	Intravenous injection	Inhibition of B and T lymphocytes proliferation by intercalation with DNA molecules
<i>Natalizumab</i>	RRMS, SPMS	Intravenous injection	Monoclonal humanized antibody anti-α ₄ β ₁ -integrin, inhibiting lymphocytes infiltration through BBB
<i>Alemtuzumab</i>	RRMS	Intravenous injection	Monoclonal humanized antibody anti-CD52, leading to antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
<i>Ocrelizumab</i>	PPMS, RRMS	Intravenous injection	Monoclonal humanized antibody anti-CD20, leading to antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
<i>Rituximab</i>	RRMS (<i>off-label use</i>)	Intravenous injection	Monoclonal chimeric antibody anti-CD20, leading to complement-dependent cytotoxicity
<i>Ublituximab</i>	RRMS	Intravenous injection	Monoclonal chimeric antibody anti-CD20, leading to antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
<i>Ofatumumab</i>	RRMS	Subcutaneous injection	Monoclonal human antibody anti-CD20 leading to complement-dependent cytotoxicity

BIBLIOGRAPHIE

1. Ramaglia V, Rojas O, Naouar I, Gommerman JL. The Ins and Outs of Central Nervous System Inflammation-Lessons Learned from Multiple Sclerosis. *Annu Rev Immunol.* 26 avr 2021;39:199-226.
2. Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, Ruet A, Brochet B, Scalfari A, et al. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health Eur.* sept 2024;44:100977.
3. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, et al. Multiple sclerosis. *The Lancet.* 13 janv 2024;403(10422):183-202.
4. Haki M, AL-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore).* 23 févr 2024;103(8):e37297.
5. Sá MJ. Physiopathology of symptoms and signs in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* sept 2012;70(9):733-40.
6. National Multiple Sclerosis Society [Internet]. [cité 11 août 2025]. Empowering people affected by MS to live their best lives. Disponible sur: <https://www.nationalmssociety.org>
7. Marcus R. What Is Multiple Sclerosis? *JAMA.* 22 nov 2022;328(20):2078.
8. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology.* 15 juill 2014;83(3):278-86.
9. FZE BBC. Clinically Isolated Syndrome and MS [Internet]. [cité 9 août 2025]. Disponible sur: <https://nursinganswers.net/essays/clinically-isolated-syndrome-ms-2322.php>
10. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol.* 23 sept 2022;13:996469.
11. Wang Y, Zhu Y, Wang J, Dong L, Liu S, Li S, et al. Purinergic signaling: A gatekeeper of blood-brain barrier permeation. *Front Pharmacol.* 2023;14:1112758.
12. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev.* 1 janv 2019;99(1):21-78.
13. Mapunda JA, Tibar H, Regragui W, Engelhardt B. How Does the Immune System Enter the Brain? *Front Immunol.* 22 févr 2022;13:805657.
14. Kister A, Kister I. Overview of myelin, major myelin lipids, and myelin-associated proteins. *Front Chem [Internet].* 21 févr 2023 [cité 27 sept 2025];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/chemistry/articles/10.3389/fchem.2022.1041961/full>
15. Huseby ES, Liggitt D, Brabb T, Schnabel B, Ohlén C, Goverman J. A pathogenic role for myelin-specific CD8(+) T cells in a model for multiple sclerosis. *J Exp Med.* 3 sept 2001;194(5):669-76.

16. Andersen J, Brilot F. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD): Insights into pathogenesis and biomarkers of prognosis. *Semin Immunol.* 1 juin 2025;78:101944.
17. Aharoni R, Eilam R, Arnon R. Astrocytes in Multiple Sclerosis—Essential Constituents with Diverse Multifaceted Functions. *Int J Mol Sci.* janv 2021;22(11):5904.
18. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* avr 2019;9(4):a028944.
19. the International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet.* oct 2015;47(10):1107-13.
20. Ramagopalan SV, Giovannoni G. Can we predict multiple sclerosis? *Lancet Neurol.* 1 déc 2009;8(12):1077-9.
21. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. *PLoS ONE.* 1 sept 2010;5(9):e12496.
22. Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, Hedström AK, Aloisi F, Hillert J, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes Immun.* janv 2012;13(1):14-20.
23. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary Infection with the Epstein-Barr Virus and Risk of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* juin 2010;67(6):824-30.
24. Wang Y, Marling SJ, Beaver EF, Severson KS, Deluca HF. UV light selectively inhibits spinal cord inflammation and demyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Biochem Biophys.* 1 févr 2015;567:75-82.
25. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* juin 2020;30(6):492-506.
26. Cantoni C, Lin Q, Dorsett Y, Ghezzi L, Liu Z, Pan Y, et al. Alterations of host-gut microbiome interactions in multiple sclerosis. *EBioMedicine.* 27 janv 2022;76:103798.
27. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun.* 28 juin 2016;7:12015.
28. Horton MK, McCauley K, Fadrosh D, Fujimura K, Graves J, Ness J, et al. Gut microbiome is associated with multiple sclerosis activity in children. *Ann Clin Transl Neurol.* 19 août 2021;8(9):1867-83.
29. Kadokawa A, Saga R, Lin Y, Sato W, Yamamura T. Gut microbiota-dependent CCR9+CD4+ T cells are altered in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* avr 2019;142(4):916-31.
30. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, Messina MJ, Dolpady J, et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv.* 12 juill 2017;3(7):e1700492.
31. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med.* juill 2020;20(4):380-3.

32. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 19 juin 2025]. Sclérose en plaques (SEP) - Troubles neurologiques. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/maladies-demyelinisantes/sclerose-en-plaques-sep>
33. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. nov 1983;33(11):1444-52.
34. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS: MAGNIMS CONSENSUS GUIDELINES. *Lancet Neurol*. mars 2016;15(3):292-303.
35. Correale J, Solomon AJ, Cohen JA, Banwell BL, Gracia F, Gyang TV, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: global health considerations. *Lancet Neurol*. 1 oct 2024;23(10):1035-49.
36. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 1 févr 2018;17(2):162-73.
37. 7000037372-04-2022-Neurologie-Fiche-Pratique-1-Criteres-Mc-Donald.pdf [Internet]. [cité 19 juin 2025]. Disponible sur: <https://pro.campus.sanofi/dam/jcr:5acb6b5c-75e3-4627-bd09-780ce7b78d26/7000037372-04-2022-Neurologie-Fiche-Pratique-1-Criteres-Mc-Donald.pdf>
38. Dugue A. The 2024 Revised McDonald Criteria: AAN 2025 Highlights. *Am Med J Neurol*. 20 mai 2025;26-9.
39. Freedman MS, Abdelhak A, Bhutani MK, Freeman J, Gnanapavan S, Hussain S, et al. The role of serum neurofilament light (sNfL) as a biomarker in multiple sclerosis: insights from a systematic review. *J Neurol*. 2025;272(6):400.
40. Harrison DM, Sati P, Klawiter EC, Narayanan S, Bagnato F, Beck ES, et al. The use of 7T MRI in multiple sclerosis: review and consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Brain Commun*. 9 oct 2024;6(5):fcae359.
41. La Rosa F, Wynen M, Al-Louzi O, Beck ES, Huelnhagen T, Maggi P, et al. arXiv.org. 2022 [cité 19 juin 2025]. Cortical lesions, central vein sign, and paramagnetic rim lesions in multiple sclerosis: emerging machine learning techniques and future avenues. Disponible sur: <https://arxiv.org/abs/2201.07463v1>
42. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. déc 2020;133(12):1380-1390.e2.
43. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review.
44. Australian Journal of General Practice [Internet]. [cité 22 juin 2025]. Multiple sclerosis diagnosis therapy and prognosis. Disponible sur: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2022/april/multiple-sclerosis-diagnosis-therapy-and-prognosis>
45. Olejnik P, Roszkowska Z, Adamus S, Kasarełło K. Multiple sclerosis: a narrative overview of current pharmacotherapies and emerging treatment prospects. *Pharmacol Rep PR*. oct 2024;76(5):926-43.

46. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, Almalik Y, Khaburi JA, Shalaby N, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 1 mars 2024;83:105435.
47. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hedin B, Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2022;36(12):1285-99.
48. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 19 janv 2017;376(3):209-20.
49. Webb UH. Early interferon beta treatment in multiple sclerosis: nursing care implications of the BENEFIT study. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses.* déc 2008;40(6):356-61.
50. Kappos L, Edan G, Freedman MS, Montalbán X, Hartung HP, Hemmer B, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology.* 6 sept 2016;87(10):978-87.
51. Microbiote, un monde de microorganismes | INRAE [Internet]. [cité 5 oct 2025]. Disponible sur: https://www.inrae.fr/alimentation-sante-globale/microbiote_intestinal
52. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 10 janv 2019;7(1):14.
53. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 23 avr 2022;7(1):135.
54. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 1 oct 2019;99(4):1877-2013.
55. Mincic AM, Antal M, Filip L, Miere D. Modulation of gut microbiome in the treatment of neurodegenerative diseases: A systematic review. *Clin Nutr.* 1 juill 2024;43(7):1832-49.
56. Sharma A, Sharma G, Im SH. Gut microbiota in regulatory T cell generation and function: mechanisms and health implications. *Gut Microbes.* 17(1):2516702.
57. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol.* 31 janv 2020;11:25.
58. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* sept 2013;54(9):2325-40.
59. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24.
60. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2024;19(2):275-93.

61. Jakhar D, Sarin SK, Kaur S. Gut microbiota and dynamics of ammonia metabolism in liver disease. *Npj Gut Liver*. 4 déc 2024;1(1):11.
62. Corrêa TAF, Rogero MM, Hassimotto NMA, Lajolo FM. The Two-Way Polyphenols-Microbiota Interactions and Their Effects on Obesity and Related Metabolic Diseases. *Front Nutr* [Internet]. 20 déc 2019 [cité 5 oct 2025];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2019.00188/full>
63. Guzior DV, Quinn RA. Review: microbial transformations of human bile acids. *Microbiome*. 14 juin 2021;9(1):140.
64. Coyte KZ, Rakoff-Nahoum S. Understanding Competition and Cooperation within the Mammalian Gut Microbiome. *Curr Biol CB*. 3 juin 2019;29(11):R538.
65. Qr D, Rd Z, Bvh H, W van S, Vb Y, Ej K. Gut Microbiota and Colonization Resistance against Bacterial Enteric Infection. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR* [Internet]. 6 mai 2019 [cité 26 juill 2025];83(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31167904/>
66. Dmytryiv TR, Storey KB, Lushchak VI. Intestinal barrier permeability: the influence of gut microbiota, nutrition, and exercise. *Front Physiol*. 8 juill 2024;15:1380713.
67. Kim S, Shin YC, Kim TY, Kim Y, Lee YS, Lee SH, et al. Mucin degrader Akkermansia muciniphila accelerates intestinal stem cell-mediated epithelial development. *Gut Microbes*. 13(1):1892441.
68. Gou HZ, Zhang YL, Ren LF, Li ZJ, Zhang L. How do intestinal probiotics restore the intestinal barrier? *Front Microbiol* [Internet]. 14 juill 2022 [cité 5 oct 2025];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.929346/full>
69. Tabat MW, Marques TM, Markgren M, Löfvendahl L, Brummer RJ, Wall R. Acute Effects of Butyrate on Induced Hyperpermeability and Tight Junction Protein Expression in Human Colonic Tissues. *Biomolecules*. mai 2020;10(5):766.
70. Bemark M, Pitcher MJ, Dionisi C, Spencer J. Gut-associated lymphoid tissue: a microbiota-driven hub of B cell immunity. *Trends Immunol*. mars 2024;45(3):211-23.
71. Han Y, Wang B, Gao H, He C, Hua R, Liang C, et al. Vagus Nerve and Underlying Impact on the Gut Microbiota-Brain Axis in Behavior and Neurodegenerative Diseases. *J Inflamm Res*. 9 nov 2022;15:6213.
72. The Microbiota-Gut-Brain Axis [Internet]. [cité 27 juill 2025]. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physrev.00018.2018>
73. Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol* [Internet]. 19 juin 2023 [cité 28 juill 2025];14. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1130689/full>
74. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 15 janv 2015;277:32-48.

75. Erny D, de Angelis ALH, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* juill 2015;18(7):965-77.
76. Ordoñez-Rodriguez A, Roman P, Rueda-Ruzafa L, Campos-Rios A, Cardona D. Changes in Gut Microbiota and Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 6 mars 2023;20(5):4624.
77. Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLOS ONE.* 14 sept 2015;10(9):e0137429.
78. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, Zhu F, Hart J, Roalstad S, et al. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol.* août 2016;23(8):1308-21.
79. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun.* 28 juin 2016;7(1):12015.
80. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 3 oct 2017;114(40):10713-8.
81. Zeng Q, Junli Gong null, Liu X, Chen C, Sun X, Li H, et al. Gut dysbiosis and lack of short chain fatty acids in a Chinese cohort of patients with multiple sclerosis. *Neurochem Int.* oct 2019;129:104468.
82. Tremlett H, Waubant E. The multiple sclerosis microbiome? *Ann Transl Med.* févr 2017;5(3):53-53.
83. Del Negro I, Pez S, Versace S, Marziali A, Gigli GL, Tereshko Y, et al. Impact of Disease-Modifying Therapies on Gut–Brain Axis in Multiple Sclerosis. *Medicina (Mex).* janv 2024;60(1):6.
84. Biospective [Internet]. [cité 12 août 2025]. Modèles d’EAE de sclérose en plaques (SP). Disponible sur: <https://biospective.com/fr/modeles-rongeurs/modeles-sp/modeles-eae>
85. Constantinescu CS, Farooqi N, O’Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol.* oct 2011;164(4):1079-106.
86. Voskuhl RR, MacKenzie-Graham A. Chronic experimental autoimmune encephalomyelitis is an excellent model to study neuroaxonal degeneration in multiple sclerosis. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 19 oct 2022 [cité 10 sept 2025];15. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/molecular-neuroscience/articles/10.3389/fnmol.2022.1024058/full>
87. Kohl HM, Castillo AR, Ochoa-Repáraz J. The Microbiome as a Therapeutic Target for Multiple Sclerosis: Can Genetically Engineered Probiotics Treat the Disease? *Diseases.* sept 2020;8(3):33.
88. Mangalam A, Murray J. Microbial monotherapy with Prevotella histicola for patients with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* janv 2019;19(1):45-53.

89. Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, Messina MJ, Dolpady J, et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv.* 12 juill 2017;3(7):e1700492.
90. Tremlett H, Fadrosh DW, Faruqi AA, Hart J, Roalstad S, Graves J, et al. Gut microbiota composition and relapse risk in pediatric MS: A pilot study. *J Neurol Sci.* 15 avr 2016;363:153-7.
91. Cox LM, Maghzi AH, Liu S, Tankou SK, Dhang FH, Willocq V, et al. Gut Microbiome in Progressive Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* juin 2021;89(6):1195-211.
92. Jette S, Schaetzen C de, Tsai CC, Tremlett H. The multiple sclerosis gut microbiome and disease activity: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 1 déc 2024 [cité 12 août 2025];92. Disponible sur: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(24\)00727-2/fulltext](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(24)00727-2/fulltext)
93. Džidić Krivić A, Begagić E, Hadžić S, Bećirović A, Bećirović E, Hibić H, et al. Unveiling the Important Role of Gut Microbiota and Diet in Multiple Sclerosis. *Brain Sci.* 27 févr 2025;15(3):253.
94. Fransen F, Sahasrabudhe NM, Elderman M, Bosveld M, El Aidy S, Hugenholtz F, et al. β 2 \rightarrow 1-Fructans Modulate the Immune System In Vivo in a Microbiota-Dependent and -Independent Fashion. *Front Immunol* [Internet]. 16 févr 2017 [cité 7 oct 2025];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2017.00154/full>
95. Ghezzi L, Cantoni C, Pinget GV, Zhou Y, Piccio L. Targeting the gut to treat multiple sclerosis. *J Clin Invest.* 131(13):e143774.
96. Morshedi M, Hashemi R, Moazzen S, Sahebkar A, Hosseinifard ES. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of probiotics in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neuroinflammation.* 21 nov 2019;16(1):231.
97. Zangeneh Z, Rostamian M, Motamedi H, Alvandi A, Abiri R. The potential effectiveness of probiotics in reducing multiple sclerosis progression in preclinical and clinical studies: A worldwide systematic review and meta-analysis. *PLOS One.* 24 avr 2025;20(4):e0319755.
98. Blais LL, Montgomery TL, Amiel E, Deming PB, Krementsov DN. Probiotic and commensal gut microbial therapies in multiple sclerosis and its animal models: a comprehensive review. *Gut Microbes.* 13(1):1943289.
99. Cheng FS, Pan D, Chang B, Jiang M, Sang LX. Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World J Clin Cases.* 26 avr 2020;8(8):1361-84.
100. Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Feliú A, Mecha M, Alonso G, Espejo C, et al. How oral probiotics affect the severity of an experimental model of progressive multiple sclerosis? Bringing commensal bacteria into the neurodegenerative process. *Gut Microbes.* 12(1):1813532.
101. Tankou SK, Regev K, Healy BC, Tjon E, Laghi L, Cox LM, et al. A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* juin 2018;83(6):1147-61.

102. Rahimlou M, Nematollahi S, Husain D, Banaei-Jahromi N, Majdinasab N, Hosseini SA. Probiotic supplementation and systemic inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Front Neurosci.* 20 sept 2022;16:901846.
103. Asghari KM, Dolatkhah N, Ayromlou H, Mirnasiri F, Dadfar T, Hashemian M. The effect of probiotic supplementation on the clinical and para-clinical findings of multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *Sci Rep.* 30 oct 2023;13:18577.
104. Straus Farber R, Walker EL, Diallo F, Onomichi K, Riley C, Zhang L, et al. A randomized cross-over trial of prebiotics and probiotics in multiple sclerosis: Trial feasibility, supplement tolerability and symptom abatement. *Mult Scler Relat Disord.* sept 2024;89:105762.
105. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* sept 2021;18(9):649-67.
106. Chen T, Noto D, Hoshino Y, Mizuno M, Miyake S. Butyrate suppresses demyelination and enhances remyelination. *J Neuroinflammation.* 9 août 2019;16:165.
107. Yu H, Bai S, Hao Y, Guan Y. Fatty acids role in multiple sclerosis as “metabokines”. *J Neuroinflammation.* 17 juin 2022;19(1):157.
108. Stoiloudis P, Kesidou E, Bakirtzis C, Sintila SA, Konstantinidou N, Boziki M, et al. The Role of Diet and Interventions on Multiple Sclerosis: A Review. *Nutrients.* 9 mars 2022;14(6):1150.
109. Guglielmetti M, Al-Qahtani WH, Ferraris C, Grossi G, Fiorini S, Tavazzi E, et al. Adherence to Mediterranean Diet Is Associated with Multiple Sclerosis Severity. *Nutrients.* 16 sept 2023;15(18):4009.
110. Mirza AI, Zhu F, Knox N, Black LJ, Daly A, Bonner C, et al. Mediterranean diet and associations with the gut microbiota and pediatric-onset multiple sclerosis using trivariate analysis. *Commun Med.* 19 juill 2024;4:148.
111. Moles L, Delgado S, Gorostidi-Aicua M, Sepúlveda L, Alberro A, Iparraguirre L, et al. Microbial dysbiosis and lack of SCFA production in a Spanish cohort of patients with multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2022;13:960761.
112. Sharifi MH, Poursadeghfard M, Afshari M, Alizadeh Z, Vatanpour M, Soltani M, et al. The Effectiveness of Modified Mediterranean and Traditional Persian Diets in Fatigue and Depressive Severity in People with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Iran J Med Sci.* 1 mars 2025;50(3):146-58.
113. Dyńka D, Kowalcze K, Paziewska A. The Role of Ketogenic Diet in the Treatment of Neurological Diseases. *Nutrients.* 24 nov 2022;14(23):5003.
114. Alexander M, Upadhyay V, Rock R, Ramirez L, Trepka K, Puchalska P, et al. A diet-dependent host metabolite shapes the gut microbiota to protect from autoimmunity. *Cell Rep.* 26 nov 2024;43(11):114891.

115. Bahr LS, Bock M, Liebscher D, Bellmann-Strobl J, Franz L, Prüß A, et al. Ketogenic diet and fasting diet as Nutritional Approaches in Multiple Sclerosis (NAMS): protocol of a randomized controlled study. *Trials.* 2 janv 2020;21(1):3.
116. PhD SI. RRMS Small Study: Ketogenic Diet Can Ease Symptoms, Aid Life Quality [Internet]. 2022 [cité 23 août 2025]. Disponible sur: <https://multiplesclerosisnewstoday.com/news-posts/2022/03/09/ketogenic-diet-eases-rrms-symptoms-aids-life-quality-rrms-small-study/>
117. Chenard CA, Rubenstein LM, Snetselaar LG, Wahls TL. Nutrient Composition Comparison between the Low Saturated Fat Swank Diet for Multiple Sclerosis and Healthy U.S.-Style Eating Pattern. *Nutrients.* 13 mars 2019;11(3):616.
118. Low-fat, plant-based diet in multiple sclerosis: A randomized controlled trial - PubMed [Internet]. [cité 23 août 2025]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27645350/>
119. Hoffman K, Doyle WJ, Schumacher SM, Ochoa-Repáraz J. Gut microbiome-modulated dietary strategies in EAE and multiple sclerosis. *Front Nutr* [Internet]. 29 mars 2023 [cité 23 août 2025];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2023.1146748/full>
120. White T. Understanding the recent study into Swank and Wahls [Internet]. Overcoming MS. 2021 [cité 23 août 2025]. Disponible sur: <https://overcomingms.org/latest/understanding-recent-study-swank-and-wahls>
121. Cheng YW, Fischer M. Fecal Microbiota Transplantation. *Clin Colon Rectal Surg.* 25 janv 2023;36(2):151-6.
122. Yadegar A, Bar-Yoseph H, Monaghan TM, Pakpour S, Severino A, Kuijper EJ, et al. Fecal microbiota transplantation: current challenges and future landscapes. *Clin Microbiol Rev.* 8 mai 2024;37(2):e00060.
123. Transplantation fécale [Internet]. FMC-HGE. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://www.fmchgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/transplantation-fecale/>
124. Modalités pratiques pour la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (TMF). [Internet]. [cité 22 août 2025]. Disponible sur: <https://gftf.fr/45+modalites-pratiques-pour-la-realisation-d-une-transplantation-de-microbiote-fecal-tmf.html>
125. Hoffmann DE, Javitt GH, Kelly CR, Keller JJ, Baunwall SMD, Hvas CL. Fecal microbiota transplantation: a tale of two regulatory pathways. *Gut Microbes.* 17(1):2493901.
126. Hvas CL, Keller J, Baunwall SMD, Edwards LA, Ianiro G, Kupcinskas J, et al. European academic faecal microbiota transplantation (EURFMT) network: improving the safety and quality of microbiome therapies in Europe.
127. Li K, Wei S, Hu L, Yin X, Mai Y, Jiang C, et al. Protection of Fecal Microbiota Transplantation in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:2058272.
128. Xu D, Ren L, Zhang W, Wu S, Yu M, He X, et al. Therapeutic effects and mechanisms of fecal microbiota transplantation on EAE partly through HPA axis-mediated neuroendocrine regulation. *Heliyon.* 30 juin 2024;10(12):e33214.

129. Laeq T, Vongsavath T, Tun KM, Hong AS. The Potential Role of Fecal Microbiota Transplant in the Reversal or Stabilization of Multiple Sclerosis Symptoms: A Literature Review on Efficacy and Safety. *Microorganisms*. 22 nov 2023;11(12):2840.
130. Vendrik KEW, Ooijevaar RE, de Jong PRC, Laman JD, van Oosten BW, van Hiltens JJ, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 24 mars 2020;10:98.
131. Al KF, Craven LJ, Gibbons S, Parvathy SN, Wing AC, Graf C, et al. Fecal microbiota transplantation is safe and tolerable in patients with multiple sclerosis: A pilot randomized controlled trial. *Mult Scler J - Exp Transl Clin*. 2022;8(2):20552173221086662.

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : BLONDIAU

Prénom : Juliette

Titre de la thèse : Rôle du microbiote intestinal dans la sclérose en plaques : impact sur la physiopathologie et perspectives thérapeutiques.

Mots-clés : sclérose en plaques, microbiote, dysbiose, axe intestin cerveau, thérapies émergeantes, transplantation microbiote fécal, probiotiques, prébiotiques.

Résumé : La sclérose en plaques est une maladie auto-immune multifactorielle du système nerveux central, caractérisée par une inflammation, une démyélinisation et une neurodégénérescence progressive. Elle résulte d'interactions entre prédispositions génétiques, facteurs hormonaux et environnementaux : infection par le virus Epstein-Barr, déficit en vitamine D, tabagisme, obésité et déséquilibre du microbiote intestinal. La physiopathologie implique l'activation des lymphocytes T CD4⁺ (Th1, Th17), T CD8⁺ et B, la production d'auto-anticorps, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et le franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Le traitement repose sur les corticoïdes lors des poussées, une prise en charge symptomatique pluridisciplinaire et des traitements de fond. Malgré ces thérapies, la progression du handicap reste fréquente. De nouvelles approches émergent, notamment la modulation du microbiote intestinal (probiotiques, prébiotiques, postbiotiques, nutrition, transplantation fécale), visant une médecine plus intégrative et personnalisée.

Membres du jury :

Président et Directeur de thèse : M. le Maître de conférences Philippe GERVOIS, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Assesseur : M. le Professeur Benoît FOLIGNÉ, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Membre extérieur : Mme. Gwendoline DEREGNAUCOURT, pharmacien d'officine à Saint Martin de Boulogne