



HAL
open science

Sclérose en plaques et vitamine D

Léo Le Botlanne

► **To cite this version:**

Léo Le Botlanne. Sclérose en plaques et vitamine D. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03211311

HAL Id: dumas-03211311

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03211311>

Submitted on 28 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNE

UFR DE PHARMACIE

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 04/12/20

par Monsieur LE BOTLANNE Léo

N°57

Sclérose en plaques et vitamine D

Président : Monsieur CHILLON Jean Marc, Doyen de l'UFR de Pharmacie, Professeur de pharmacologie

Directeur de thèse : Madame BALTORA-ROSSET Sylvie , Professeur de chimie organique

Membres du jury : Madame MACAIGNE Valentine, Pharmacien titulaire

Monsieur MOLINIE Roland, Maitre de conférence

Remerciements

A ma mère, tu m'as inculqué l'envie de réussir, la bonne humeur et une grande ouverture d'esprit. Merci pour tout.

A Laurine pour tous ces moments passé tous les 2, tu m'as toujours soutenu et tu as cru dans tous mes projets. J'espère que ce n'est qu'un début.

A Madame Baltora-Rosset pour m'avoir guidé tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre investissement et votre grande humanité qui aura marqué ma scolarité.

A mes amis de facs, Walid, Delphine, Guillemette, Sophie, Hortense. J'espère que nos chemins qui se dessinent ne nous éloigneront pas. Vous représentez beaucoup pour moi.

Et à vous tous, amis, collègues, confrères, pour tous ces bons moments et l'expérience que vous m'avez apporté.

« Tout est possible à qui rêve, ose, travaille et n'abandonne jamais. »

Xavier Dolan

Table des matières :

<i>Table des matières :</i>	3
<i>Liste des tableaux et figures :</i>	6
<i>Liste des abréviations</i>	7
<i>Introduction</i>	9
<i>I Sclérose en Plaques</i>	10
I.1. Histoire de la maladie	10
I.1.1. Physiopathologie de la SEP	10
I.1.2. Les différentes formes de la maladie et pronostic	12
I.2. Épidémiologie	14
I.3. Étiologie	17
I.3.1. Facteurs génétiques	17
I.3.2. Facteurs environnementaux	19
I.4. Clinique	24
I.5. Diagnostique et évaluation	25
I.5.1. Clinique	25
I.5.2. Examens complémentaires	26
I.5.3. Diagnostic-différentiel	29
I.5.4. Les critères diagnostics	29
I.5.5. Les échelles d'évaluation de la SEP	30
I.6. Traitement	32
I.6.1. Traitement de la poussée	32
I.6.2. Traitements de fond	32
I.6.3. Traitements symptomatiques	39
I.6.4. Traitement non médicamenteux	40
<i>II La vitamine D</i>	41
II.1. Généralités	41

II.2. Les différents types de vitamine D	42
II.2.1. Ergocalciférol ou Vitamine D2	42
II.2.2. Cholécalficérol ou Vitamine D3	43
II.2.3. Un-Alfa ou Alfacalcidol	44
II.3. Vitamine D et corps humain	45
II.3.1. Source	45
II.3.2. Mécanisme de régulation	47
II.3.3. Stockage	49
II.3.4. Élimination	49
II.3.5. Mécanisme d'action cellulaire	50
II.4. Rôle de la vitamine D	51
II.4.1. Régulation phosphocalcique	51
II.4.2. Autres implications	51
II.5. Les besoins en vitamine D	52
II.5.1. Apports recommandés	52
II.5.2. Surdosage	53
II.5.3. Carence	54
<i>III Sclérose en plaques et vitamine D</i>	55
III.1. Déficit en vitamine D chez les malades	55
III.2. Origine d'une carence en vitamine D	56
III.2.1. Exposition solaire	56
III.2.2. Lien pathologique	57
III.2.3. Atteinte rénale ou hépatique	58
III.3. La vitamine D un facteur protecteur	58
III.4. La Vitamine D un modulateur du système immunitaire	60
III.4.1. Système immunitaire et vitamine D	60
III.4.2. Modulation de l'immunité innée	61
III.4.3. Modulation Immunité adaptative	62
III.4.4. Modulation de l'immunité cellulaire	63
III.5. Perspective thérapeutique	64

III.5.1. Intérêt d'une supplémentation	64
III.5.2. Vitamine D et immunothérapie	65
Conclusion	65
Références bibliographiques	67

Liste des tableaux et figures :

Figure 1 : Physiopathologie de la SEP	11
Figure 2 : Évolution SEP-RR par rapport au temps	12
Figure 3 : Évolution SEP-SP par rapport au temps forme avec et sans poussées	13
Figure 4 : Évolution SEP-PP dans le temps	13
Figure 5 : Évolution SEP-RP en fonction du temps	14
Figure 6 : Prévalence de la SEP dans le monde	15
Figure 7 : Incidence SEP en France.....	15
Figure 8 : Incidence SEP en France.....	16
Figure 9 : SEP et lien de parenté	17
Figure 10 : Analyse groupée des naissances observées / attendues chez les personnes atteintes de sclérose en plaques dans des études canadiennes, britanniques, danoises et suédoises.....	22
Figure 11 : Imagerie cérébrale dans la sclérose en plaques.....	27
Figure 12 : Imagerie médullaire dans la sclérose en plaques.....	27
Figure 13 : Nine Hole Peg Test	30
Figure 14 : Formule de calcul MSFC Score	31
Figure 15 : Voie de signalisation Jack/Stat	33
Figure 16 : Représentation de l'ergocalciférol	42
Figure 17 : Synthèse de l'ergocalciférol à partir de l'ergostérol.....	42
Figure 18 : Cholesterol,7-DHC et Cholécalfiérol.....	43
Figure 19 : Mise en évidence du groupement méthyl et de la double liaison sur la vitamine D2 par rapport à la vitamine D3.....	44
Figure 20 :Apport en vitamine D par aliment.....	45
Figure 21 : Métabolisme vitamine D au niveau hépatique et rénal	46
Figure 22 : Synthèse de la vitamine D	47
Figure 23 : Mécanisme d'action intracellulaire de la vitamine D	50
Figure 24 : Taux de vitamine et risque de rechute de la sclérose en plaque.....	60
Figure 25 : Impact de la vitamine D sur les différentes cellules immunitaires	61
Figure 26 : Activation des lymphocytes CD4+	63

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxy-Ribonucléique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
DBP : D-Binding Protein
EBV : Epstein-Barr Virus
EDSS : Expanded Disability Status Scale
FGF : Fibroblast Growth Factor
FSS : Fatigue Severity Scale
GWAS : Genome-Wide Association Study
HAS : Haute Autorité de Santé
HLA : Human Leucocyte Antigen
HTLV-1 : Virus T-lymphotropique humain
IG : Immunoglobuline
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MBP : Myelin Basic Protein
MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MSFC : Multiple Sclerosis Functional Composite
MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
NHPT : Nine Hole Peg Test
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PASAT : Paced Auditory Serial Audition
PR : Polyarthrite Rhumatoïde
PTH : Parathyroïde Hormone
SEP : Sclérose en Plaque
SEP-PP : Sclérose en Plaque Progressive-Primaire
SEP-RR : Sclérose en Plaque Récurrente-Rémittente
SEP-SP : Sclérose en Plaque Secondaire Progressive

SNC : Système Nerveux Central

TNF : Tumor Necrosis Factor

UV : Ultra-Violet

Introduction

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative touchant le système nerveux. Elle induit la destruction progressive de la myéline entourant les axones via un processus inflammatoire. La maladie est la première cause de handicap chez le sujet jeune et elle touche plus souvent les femmes que les hommes.

On retrouve en France plus de 110 000 personnes qui sont atteintes de sclérose en plaques et près de 2 millions de personnes dans le monde. Aujourd'hui, en France, la sclérose en plaques, c'est 5 000 nouveaux diagnostics chaque année. Parmi les personnes atteintes, 3 sur 4 sont des femmes [1]. Les causes sont encore mal connues, elles seraient complexes et multifactorielles. Certaines causes ressortent aujourd'hui des études comme une susceptibilité génétique mais aucune mutation propre n'a été mise en évidence. L'arsenal thérapeutique aujourd'hui à disposition des professionnels de santé est très large et en constante évolution avec l'arrivée récente de nouvelles molécules administrées par voie orale et les formes pégylées des interférons. [2]

Nous allons étudier de manière plus approfondie l'impact de la vitamine D dans la Sclérose en plaque. Les études épidémiologiques ont mis en évidence une répartition de la SEP en fonction du gradient de latitude, la présence de la maladie augmente plus on s'éloigne de l'équateur ce qui pose ici la question de la vitamine D (figure 5). Nous allons essayer d'évaluer le rôle de la vitamine D dans la sclérose en plaque ainsi que l'intérêt potentiel d'une complémentation en vitamine D chez le malade.

I Sclérose en Plaques

I.1. Histoire de la maladie

I.1.1. Physiopathologie de la SEP

La SEP est une maladie inflammatoire du Système Nerveux Central (SNC). La gaine de myéline est la cible d'un processus pathologique induisant une altération de la conduction de l'influx nerveux entraînant nombre de signes cliniques. L'hypothèse d'un processus neurodégénératif primaire associé à une réponse inflammatoire secondaire ressort de plusieurs recherches récentes [3].

Les mécanismes précis des lésions de la SEP restent mal connus. Le processus inflammatoire met en jeu principalement les lymphocytes ciblant des antigènes de la myéline en migrant vers les oligodendrocytes comme on peut le voir sur la figure 1. L'apparition de ces lymphocytes pourrait être liée à un déséquilibre de la balance Th1 (pro-inflammatoire)/Th2 (anti-inflammatoire) en faveur de la réponse de type TH1 [4]. Une partie des lymphocytes activés par des lésions inflammatoires vont reconnaître comme antigènes des constituants la myéline tel que MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein) ou MBP (Myelin Basic Protein)[5]. Des lymphocytes auto-réactifs ainsi produits, vont circuler dans le sang leur permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour pénétrer dans le SNC, et induire un processus inflammatoire. Nombre de cytokines (TNF, chémokines), de médiateurs de l'inflammation ainsi que des protéases sont libérés par les cellules immunitaires car les cellules du système nerveux participent à l'amplification du recrutement inflammatoire. Cette cascade de réactions va induire des lésions sur les gaines de myéline associée à un blocage de la conduction nerveuse responsable des signes cliniques (Figure 1).

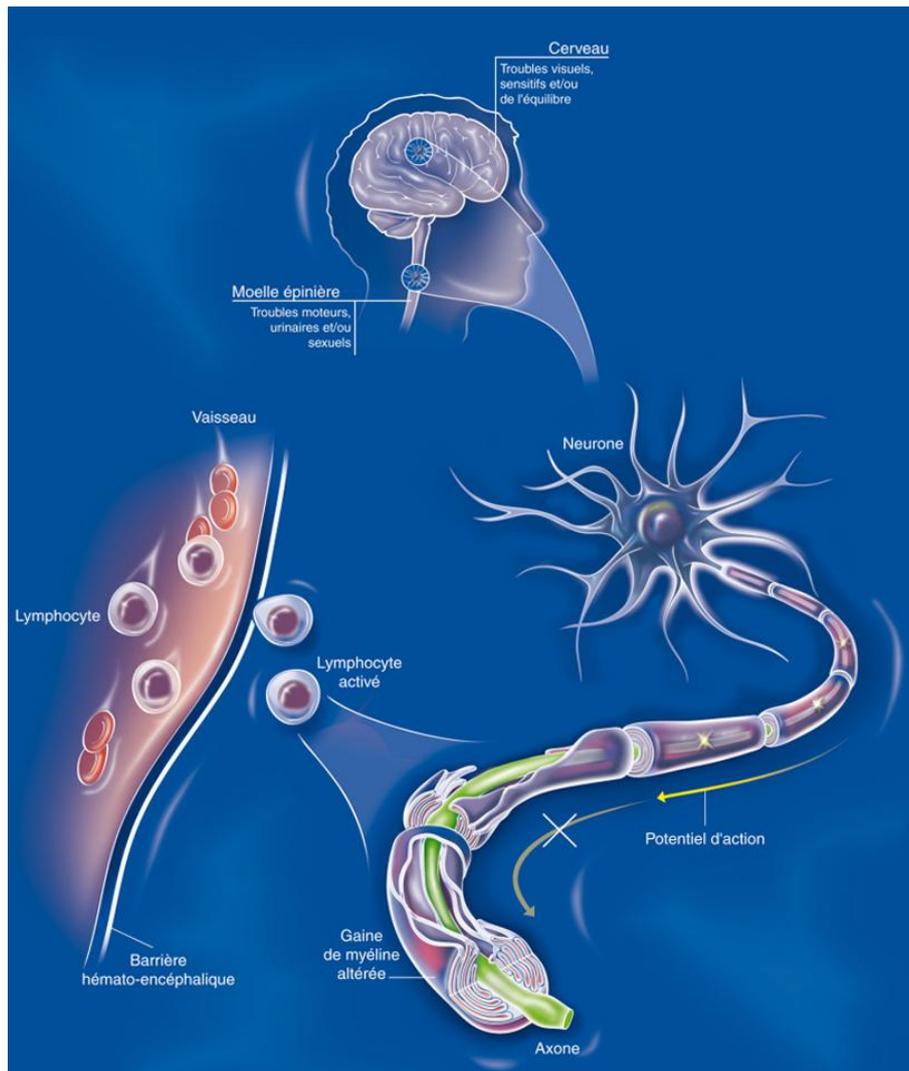


Figure 1 : Physiopathologie de la SEP (Source : Inserm)

La destruction de la myéline fait principalement appel à 2 mécanismes :

- Dans un premier temps les lymphocytes cytotoxiques majoritairement CD8 attaquent les oligodendrocytes qui deviennent des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I positifs induisant une réponse immunologique au cours des processus pathologiques. [6]
- Dans un second temps la libération de facteurs cytotoxiques, et notamment de cytokines, au cours du processus inflammatoire. En particulier les tumor necrosis factor (TNF) qui ont une action cytotoxique sur les oligodendrocytes. [6]

Il est essentiel de savoir que les TNF exercent également un effet neuroprotecteur [7] ce qui complique grandement l'approche thérapeutique simple par blocage des TNF utilisés dans d'autres pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde.

Entre chaque phase de poussée présente dans la plupart des maladies auto-immunes on va retrouver un processus de réparation par reconstruction des gaines de myéline. Les lésions peuvent donc totalement se résorber, mais souvent il persiste des lésions définitives qui s'accumulent au fil du temps induisant un handicap à long terme.

I.1.2. Les différentes formes de la maladie et pronostic

On distingue principalement quatre types de sclérose en plaques [8], ayant chacune des variabilités importantes d'un patient à l'autre :

1. *La sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR)*

Elle est retrouvée dans 80 à 85% des cas[9], c'est la forme majoritaire. Elle se caractérise par des poussées aiguës associées à des périodes de rémission plus ou moins longue, sans évolution du handicap entre les poussées (Figure 2).



Figure 2 : Évolution SEP-RR par rapport au temps (Source : Arsep)

2. La forme secondairement progressive de la sclérose en plaques (SEP-SP)

Elle apparaît chez environ 25 % des patients après un délai d'évolution d'une SEP-RR de 10 ans et 75% après 30 ans. [9] La progression de la maladie se fait alors avec ou sans poussées entraînant progressivement un handicap permanent (Figure 3).

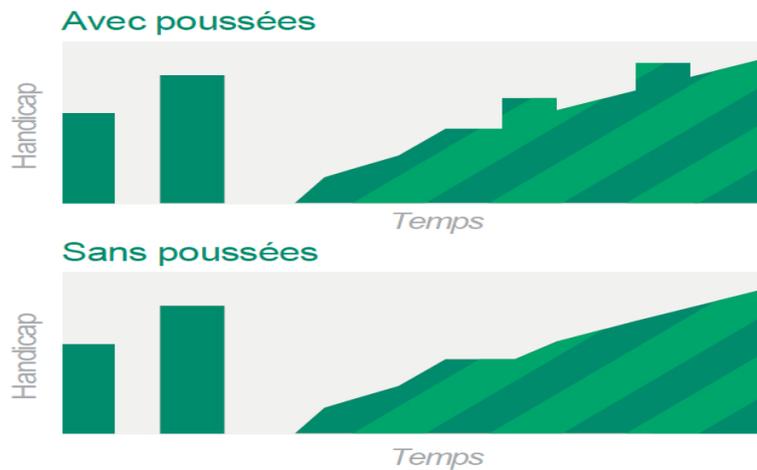


Figure 3 : Évolution SEP-SP par rapport au temps forme avec et sans poussées (Source : Arsep)

3. La sclérose en plaques progressive-primaire (SEP-PP)

Beaucoup moins répandue, elle touche 10 à 15% des patients. [9] Elle évolue rapidement et se caractérise par l'absence de période de rémission avec une augmentation progressive des symptômes (Figure 4).



Figure 4 : Évolution SEP-PP dans le temps (Source : Arsep)

4. Sclérose en plaques récurrente progressive (SEP-PR)

Caractérisé par un déclin fonctionnel constant dès le début de la maladie avec des crises aiguës superposées ultérieures (Figure 5). Elle ne peut pas être distinguée au cours des premiers stades, il faut attendre l'apparition de rechutes associées.

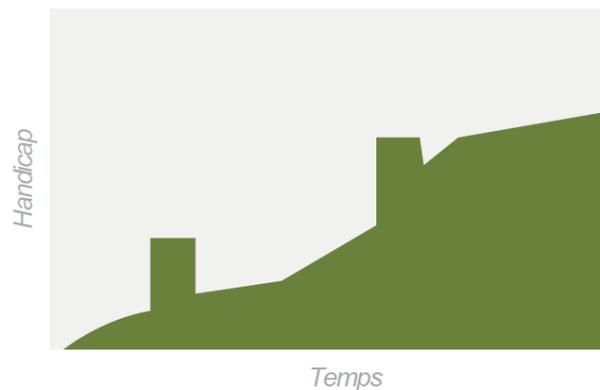


Figure 5 : Évolution SEP-PR en fonction du temps (Source : Arsep)

Il est aujourd'hui difficile d'identifier des marqueurs prédictifs du handicap en début de maladie. Chaque patient a ses particularités avec une expression et une évolution de la maladie qui lui sont propres. Il faut savoir que 20 à 40% des patients ne présentent pas de handicap au quotidien après 15 à 20 ans d'évolution et la maladie entraîne une diminution de l'espérance de vie de 5 à 7 ans. [9]

I.2. Épidémiologie

La Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie relativement fréquente en France avec une prévalence de 30 à 60 pour 100 000 habitants [10]. Au niveau mondial, la SEP se démarque par une prévalence variable en fonction de la répartition géographique. La distribution de la maladie étant caractérisée par l'existence d'un gradient Nord-Sud au niveau mondial (Figure 6) [11].

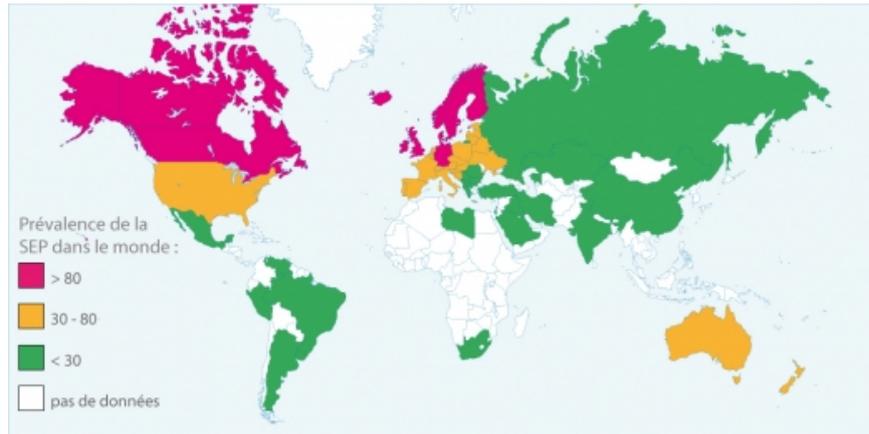


Figure 6 : Prévalence de la SEP dans le monde (Source : Arsep)

On retrouve également ce gradient Nord Sud sur le territoire français. (Figure 7 et 8)

Incidence de la SEP en France :

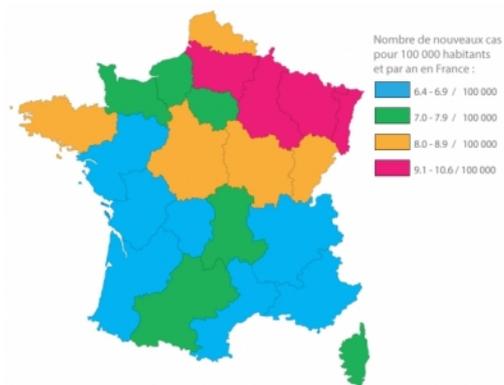


Figure 7 : Incidence SEP en France (Source : Arsep)

Prévalence de la SEP en France :



Figure 8 : Incidence SEP en France (Source : Arsep)

La SEP est une maladie couramment retrouvée en Europe du Nord, en Amérique du Nord, en Australie alors qu'elle est rare dans les pays du sud. Les personnes d'origine caucasienne semblent plus exposées à la maladie que les personnes d'origine africaine, asiatique et les esquimaux où la maladie se fait rare. Des études sur la migrations des populations de prévalence différente ont été mises en place et ont permis de montrer que les adolescents migrants avant l'âge de 15 ans conservent la prévalence de leurs pays d'origine contrairement aux migrants adultes qui eux possèdent la prévalence du pays d'accueil [12]. L'existence de zones géographiques associées à une incidence très élevée telle que l'Islande pendant la deuxième guerre mondiale a fait supposer la responsabilité d'un agent infectieux sans qu'il ait pu être mis en évidence. Nous y reviendrons plus tard dans cette thèse. Les femmes sont atteintes plus souvent que les hommes avec un ratio d'environ 4 femmes touchées pour un homme [13]. La maladie débute chez l'adulte jeune de 20 à 40 ans dans 70 % des cas.

Évaluation des risques de développer une SEP en fonction du lien de parenté :

PARENTÉ	MATÉRIEL GÉNÉTIQUE COMMUN (%)	RISQUE RELATIF
Population Générale	0	0.2
Adoptés	0	0.2
Demi-frères et soeurs	25	1.3
Apparenté au 1er degré (parent-enfant)	50	3-5
Jumeaux dizygotes (faux jumeaux)	50	3-5
Jumeaux monozygotes (vrais jumeaux)	100	38
Enfant de 2 parents atteints	50	29.5

Figure 9 : SEP et lien de parenté (Source : Arsep)

Les formes familiales représentent une faible proportion avec seulement 10 à 15 % des cas. Le risque relatif de la maladie est plus élevé entre frères et sœurs ainsi qu'avec les parents en comparaison des autres membres de la famille. Le degré de concordance est, par contre, élevé chez les jumeaux monozygotes avec un risque relatif à 38 (Figure 9). Cette prédisposition n'est pas liée à une transmission génétique de la maladie, mais elle traduit une prédisposition génétique particulière à développer une réaction immunitaire à l'agent pathogène. Cette prédisposition s'exprime dans les populations caucasiennes par une association significative avec un haplotype HLA DR2- HLA DQW1 [14] que nous évoquerons de manière plus approfondie dans la partie I.3.

I.3. Étiologie

I.3.1. Facteurs génétiques

La génétique joue un rôle certain dans l'apparition de la SEP. Cela a été mis en évidence par les études épidémiologiques que nous évoquions précédemment. Les études d'agrégation familiale ont permis d'écarter une transmission directe au sein des familles ou plusieurs cas de SEP avaient été recensés. On retrouve dans différentes études portant sur plusieurs milliers de patients ainsi que leurs familles que plus le pourcentage de matériel génétique partagé

entre un sujet atteint et ses apparentés était grand, plus le risque de développer la maladie pour les apparentés était augmenté[15]. Enfin, des études sur des jumeaux ont permis d'exclure que les facteurs environnementaux pouvaient à eux seuls expliquer cette augmentation du risque [16]. On parle donc dans la SEP d'une susceptibilité génétique et non de maladie génétique. Une susceptibilité génétiques va entrainer une réponse anormal à des facteurs environnementaux qui vont être déclencheur de la SEP en comparaison par exemple avec une maladie génétique qui va elle se déclarer à partir du moment où le gène sera présent. Pour exemple dans la mucoviscidose qui est une maladie génétique si chaque parents transmet un allèle muté du gène codant pour la protéine CFTR la descendance déclarera la maladie quel que soit l'impact de facteurs environnementaux.

On distingue 2 types de gènes impliqués :

a) Les gènes HLA

Le locus HLA permet de présenter les particules antigéniques aux cellules de la réponse immunitaire, notamment aux lymphocytes. Il a été mis en évidence que les porteurs de l'haplotype HLA DW2 avaient une probabilité plus élevée de développer la maladie. A l'heure actuelle, avec l'évolution des connaissances sur le séquençage génétique, on parle maintenant de locus HLA-DR2 ou plus précisément DRB1*1502 et DQB1*0602. [17]. D'autres locus sont également retrouvés en particulier le DR4 dans le pourtour méditerranéen mais seule l'implication du locus HLA DR2 n'a jamais été remise en cause depuis. Ainsi le rôle du locus HLA dans la susceptibilité à la SEP suggère fortement l'implication de l'auto-immunité dans la maladie. A l'inverse il existe des gènes dit protecteurs en particulier dans la région dite de classe 1 Le HLA-A*02 [18]. L'implication de nombreux gènes rend cette susceptibilité très difficile à modéliser et à détecter pour pouvoir mettre en place un dépistage génétique. La mise en évidence du locus HLA dans la susceptibilité génétique fut un pas important dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie.

b) Les gènes non-HLA

La découverte de l'implication de gènes non HLA est assez récente et les premières hypothèses apparaissent en 2005 [19]. La technique dite du genome-wide association study (GWAS) a permis de mettre en évidence des gènes de faible implication dans la susceptibilité

de la SEP. On réalise pour cela des études d'association utilisant des populations dites « cas témoins » : les variations génétiques entre une population atteinte de SEP et une population témoin (non atteinte de SEP) sont comparées. Un GWAS repose sur un concept de base : les variants communs (fréquence > 5%) d'un gène sont responsables des maladies fréquentes (ici la SEP). On distingue aujourd'hui plus de 100 gènes de susceptibilité non-HLA mais le risque associé à chacun d'entre eux est très faible et encore mal connu. Il est essentiel à la découverte de nouveaux gènes de réaliser des études fonctionnelles afin de mieux comprendre le mécanisme d'implication du gène. La prudence reste importante dans l'approfondissement de l'implication de ces gènes car de nombreux variants existent. Par exemple, l'implication du gène TYK2 a été démontrée responsable d'une réaction pro-inflammatoire chez les patients porteurs du variant négatif alors que la réaction était plutôt anti-inflammatoire chez les patients porteurs du variant protecteur [20]. La plupart de ces gènes codent pour des protéines de l'immunité. Cela renforce donc l'hypothèse d'un mécanisme auto-immun dans la physiopathologie de la SEP.

I.3.2 Facteurs environnementaux

a) Infection dans l'enfance

Une quinzaine de virus ont été associés à la sclérose en plaques, sans qu'un candidat plus convaincant que les autres ne s'impose. En effet, plusieurs virus pourraient déclencher la maladie par un mécanisme commun d'induction de réactions auto-immunitaires chez des personnes génétiquement susceptibles. Seule la présence du virus Epstein-Barr se démarque, il a été retrouvé de manière constante chez les malades de la SEP et il est associé à une augmentation du risque de SEP. Il est essentiel de savoir que le virus est retrouvé chez 95% [21] de la population mondiale, ce qui implique une grande prudence dans la détermination l'implication [22] de EBV dans la sclérose en plaque. Une méta-analyse publiée en 2013 a ainsi démontré que le risque était environ multiplié par 4. Les cas de SEP sont rares chez les sujets séronégatifs. On parle de l'ordre de 5% des malades. Il a été mis en évidence que le risque de SEP est augmenté si la primo infection a lieu chez l'adolescent ou chez l'adulte plutôt que chez

l'enfant. On retrouve un risque de sclérose en plaque multiplié par 2 chez les adolescents ayant déclaré une mononucléose infectieuse [23]. De plus une sérologie négative pourrait exclure une SEP d'après une étude de 2013 démontrant que la totalité des malades étaient porteurs de EBV[24]. Le virus Epstein bar a donc un lien étroit avec la SEP sans que l'on connaisse totalement le lien physiopathologique. Des études suggèrent une sensibilisation du système immunitaire qui réagirait ensuite avec les constituants de la myéline [25].

b) Vitamine D et ensoleillement

Les premières hypothèses proviennent des études épidémiologiques évoquées précédemment. La mise en évidence d'un gradient Nord sur la maladie comme on peut le voir sur les figures 5 et 7 a progressivement orienté les scientifiques sur le rôle de l'ensoleillement puis sur celui la vitamine D. Les rayons solaires restent indirectement la principale source de vitamine D. On peut donc évoquer comme facteur de risque une carence en vitamine D. Il est essentiel dans la recherche de lien avec la vitamine D de différencier une carence antérieure ou une carence postérieure à la maladie. Les chercheurs ont donc cherché à mettre en évidence si la carence en vitamine D était un facteur de risques ou une conséquence de la maladie.

Il a été démontré que les femmes vivant dans des zones à fort ensoleillement pendant l'enfance (5-15 ans) avaient une diminution du risque de SEP de moitié. A l'inverse le temps passé à l'extérieur en été ou en hiver aux âges 5-15 ans n'était pas associé au risque de SEP, mais par contre qu'un faible temps passé dehors en été aux âges 5-15 ans, dans les zones à faible ensoleillement, était associé à une multiplication par 2 du risque de SEP [26]. Les études mettent en évidence que l'impact géographique serait plus important que le temps passé à l'extérieur. De plus, elle confirme que l'adolescence est un âge charnière dans le déclenchement de la SEP. Dans un dernier temps, il est essentiel d'évoquer que le sujet malade éprouvant des difficultés à se déplacer passera moins de temps à l'extérieur, induisant potentiellement des carences en vitamines. Il faut en tenir compte dans les études.

On peut donc dire que la vitamine D est un facteur clef dans la SEP et nous approfondirons par la suite cette réflexion.

c) Tabagisme

Le tabagisme constitue un facteur de risque de sclérose en plaques et son implication bien que modeste est confirmée par nombreuses études. Le risque de SEP est augmenté de 1,5 chez le fumeur [27] et on retrouve les mêmes effets avec le tabagisme passif. Le tabac contient un nombre non négligeable de substances cancérigènes et mutagènes. On ne connaît pas à l'heure actuelle celles qui sont associées au risque de sclérose en plaques. Il a également été démontré que le tabac accélère l'atrophie cérébrale. [28], l'évolution d'une Sep rémittente-récidivante vers une forme progressive [29] et qu'il augmentait l'activité de la maladie chez des patients traités par interféron bêta [30]. Le tabac est donc à proscrire chez le patient atteint et le diagnostic d'une Sep devrait impliquer un sevrage tabagique associé au traitement de la pathologie.

d) Mélatonine et saisonnalité des poussées

Une nouvelle hypothèse est avancée depuis peu sur le rôle de la mélatonine. Les chercheurs sont partis d'un constat ressortant des études mettant en évidence une diminution des poussées lors de la période hivernale. La production de la mélatonine étant liée au rythme circadien et à la longueur du jour et de la nuit, le taux de mélatonine est donc bien plus élevé sur la période hivernale. Les auteurs de l'étude ont confirmé ce lien en laboratoire et ont déduit que les lymphocytes T pathogènes et régulateurs, responsables de la destruction des tissus chez les malades, sont affectés par la présence de mélatonine dans le corps. [31] Cette nouvelle hypothèse reste à confirmer.

e) Obésité

On retrouve une association significative entre un indice de masse corporelle élevé pendant l'enfance et à l'adolescence avec un risque accru de développer la SEP à l'âge adulte. [32] Il a également été démontré dans une étude de 2015 que la réponse

aux interférons était altérée chez le sujet obèse avec une augmentation du risque de rechute. [33] L'adolescence apparaît donc comme une période charnière au déclenchement de la SEP.

f) Mois de naissance

Il ressort d'études que le risque de sclérose en plaques [34][35] est lié au mois de naissance. On retrouve une augmentation du nombre de malade chez les personnes étant née en avril (Figure 10).

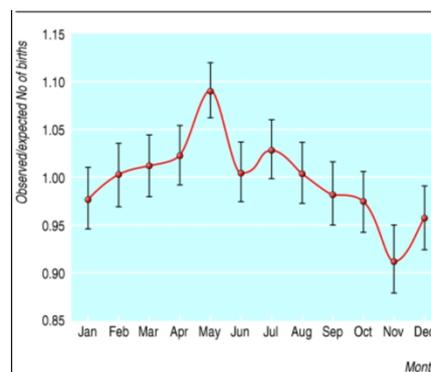


Figure 10 : Analyse groupée des naissances observées / attendues chez les personnes atteintes de sclérose en plaques dans des études canadiennes, britanniques, danoises et suédoises. [35]

Cela est probablement dû à la réduction de l'exposition de la mère aux ultraviolets (UV) durant la période gestationnelle induisant un déficit en vitamine D. L'exposition indirecte du fœtus pendant la grossesse pourrait donc influencer le risque de SEP à long terme.

g) Microbiote

En l'état, les recherches actuelles montrent un lien entre le microbiote intestinal et la SEP. L'intestin est une interface complexe mettant en contact nombres d'antigènes avec le système immunitaire. Plusieurs études tendent à dire que le microbiote serait impliqué dans plusieurs maladies auto-immune telles que la SEP, la maladie de Crohn ou encore la Polyarthrite rhumatoïde [36][37]. Les malades ayant un microbiote de composition différente par rapport au sujet sain[38]. L'hypothèse d'un régime alimentaire protecteur n'a pas encore montré de résultats probants.

h) Statut socio-économique

Des études évaluant la représentation de la SEP en fonction du statut économique ont été mises en place mais aucune n'a montré de résultats solides en raison d'une très grande variabilité de résultats. De plus, on peut évoquer la complexité de définir des critères précis dans la prise en compte de la population. C'est aujourd'hui, toujours un terrain de recherche à explorer mais il faudrait établir une grille précise de critères permettant d'accorder les différentes études. [39]

i) Pollution de l'air

Peu d'études ont examiné le rôle possible des polluants atmosphériques sur la survenue des poussées de sclérose en plaques (SEP). Les polluants actuellement étudiés sont principalement les particules PM10 et fines PM2.5, mais aussi les oxydes d'azote ou l'ozone. Le rôle pro-inflammatoire de ces molécules est aujourd'hui bien connu mais son rôle dans le développement de maladie neurodégénérative reste à explorer. Une étude italienne récente [40] a montré une association forte (RR = 1,42 [intervalle de confiance à 95 % -IC95 %- 1,39-1,45] entre une exposition quotidienne aux PM10 à domicile et le risque d'hospitalisation dû à la maladie. Une étude italienne de 2017 [41] a permis de mettre en évidence sur des images IRM, qu'une activité inflammatoire était associée à des concentrations élevées en PM10 durant les 30 jours précédant les images. Les particules polluantes semblent donc avoir un lien dans la sclérose en plaques. En revanche, le faible nombre d'étude actuel ne permet pas de déterminer l'étendue de leur impact de manière précise.

j) Autres facteurs

La recherche de facteurs de risque dans la sclérose en plaque a fait l'objet d'un très grand nombre de controverses. On peut citer :

- Les vaccins (rougeole, oreillons, rubéole, diphtérie, tétanos, polio, grippe, fièvre typhoïde et l'hépatite B) ;

- Les amalgames dentaires, appelé aussi « plombage » ;
- L'eczéma, l'allergie ou certaines chirurgies.

L'ensemble des études n'a pas mis en évidence l'implication de ces facteurs.

I.4. Clinique

La SEP possède une grande variabilité de symptômes propres à chaque individu. Elle se manifeste généralement par un ou plusieurs symptômes en fonction de la localisation de l'atteinte dans le système nerveux central. On va retrouver également une évolution très variable au cours du temps en fonction de l'individu. L'inflammation induite au niveau des gaines de myéline entraîne une altération de la conduction nerveuse. Cette perturbation de l'influx nerveux va être principalement à l'origine de ces symptômes qui dépendent donc des zones du système nerveux central atteintes.

Les symptômes les plus fréquents sont [42] :

- Troubles visuels (vision floue, photophobie, douleurs)
- Troubles de la sensibilité (fourmillements, brûlures, démangeaisons)
- Troubles moteurs (paralysie, faiblesse musculaire)
- Troubles de l'équilibre
- Troubles urinaires et sexuels
- Troubles de la concentration, forte fatigue.
- Dépression, troubles de la mémoire.

L'ensemble de ces symptômes peut être retrouvé de manière individuelle ou associée. Ces symptômes apparaissent le plus souvent par poussées d'apparition plus ou moins rapides de quelques heures à plusieurs jours associées à des périodes de rémission de plusieurs semaines. Malgré leur diversité, une poussée répond à une définition précise : « C'est l'apparition de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes déjà existants, pendant plus de 24 heures et en dehors d'une période de fièvre ». Chaque poussée doit être séparée d'au minimum un mois. A terme,

l'aggravation de ces symptômes et l'absence de récupération entre chaque poussée peut aboutir à un handicap variable en fonction des zones touchées.

I.5. Diagnostique et évaluation

I.5.1. Clinique

Le diagnostic de la sclérose en plaques repose principalement sur des symptômes cliniques. Il est essentiel de réaliser plusieurs examens successifs afin de détecter un ensemble de symptômes parfois sporadiques. Le diagnostic de certitude de la sclérose en plaque reste complexe à poser, il repose sur [43] :

L'interrogatoire:

Il permet de préciser s'il y a eu, avant la première consultation, des signes évocateurs de poussée, d'éventuels facteurs déclenchants ou encore un contexte familial. Il va être essentiel de prendre en compte le dossier médical du patient répertoriant les manifestations et symptômes qui auraient pu être enregistrés. C'est une base importante pour initier un diagnostic mais il n'est pas suffisant pour l'établir avec certitude.

Examens neurologiques :

Dans un second temps le praticien va rechercher des anomalies de transmission nerveuse via un examen clinique complet. On va rechercher des difficultés de coordination des membres, une altération de la force physique, un trouble de l'équilibre, une altération du système sensitif (chaud, froid ou perception de la douleur), trouble de la vue ou encore une altération des réflexes [43]. Il est essentiel d'éliminer l'ensemble des autres causes possibles de ces symptômes avant d'établir un diagnostic de sclérose en plaques, le diagnostic différentiel sera donc une étape primordial.

Etude des potentiels évoqués :

En cas d'atteinte des gaines de myéline, la transmission de l'influx nerveux va être fortement altérée. L'intérêt va donc être d'évaluer le temps de transmission de l'influx nerveux par rapport à des valeurs standards. La vitesse de conduction nerveuse va être évaluée utilisant des électrodes mesurant les ondes cérébrales déclenchées par un stimuli extérieur. Il s'agira d'évaluer les fonctions visuelles, auditives et sensitives. Ce test, non invasif, va permettre de mettre en évidence un retard de la transmission de l'influx nerveux chez le malade. Une étude de 2015 a démontré que les potentiels évoqués diminués sont bien corrélés avec une incapacité clinique dans les SEP précoce et permet de prédire l'évolution de la maladie[44].

1.5.2. Examens complémentaires

Imagerie par résonance magnétique :

L'utilisation de l'IRM a largement contribué à améliorer la précocité du diagnostic de la maladie. Il permet de mettre en évidence les plaques qui sont une manifestation caractéristique de la maladie. On va pouvoir les retrouver principalement à deux localisations : dans le tronc cérébral et dans le cerveau (Figure 11 et 12). Leurs localisations définissent les symptômes.

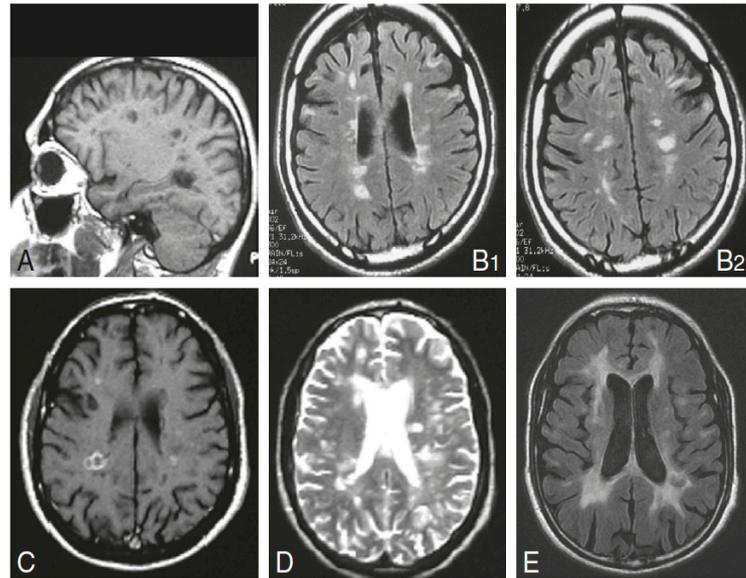


Figure 11 : Imagerie cérébrale dans la sclérose en plaques.

(Source : CEN, 2019.)



Figure 12 : Imagerie médullaire dans la sclérose en plaques. (Source : CEN, 2019.)

Il permet la mise en place d'un traitement de manière précoce limitant le risque d'handicap permanent [45]. Les critères de diagnostic par IRM restent aujourd'hui complexes : il repose sur une dissémination des lésions dans l'espace (au moins deux symptômes ou deux lésions à l'IRM dans des régions cliniques différentes) et doivent s'appuyer sur plusieurs IRM afin de confirmer la conversion en Sclérose en plaque à la

suite d'un premier épisode de démyélinisation afin de poser un diagnostic de certitude en démontrant une dissémination dans le temps [46]. Il est essentiel de pratiquer une IRM du cerveau et du tronc cérébral afin d'éviter un faux négatif. L'IRM est principalement utilisée dans un but diagnostique mais elle peut aussi être utilisée dans le cadre d'un suivi de l'évolution des lésions.

Ponction lombaire :

La ponction lombaire consiste à prélever du liquide céphalo-rachidien (LCR) qui va ensuite être analysé dans le but de mettre en évidence des marqueurs de la SEP. On va distinguer principalement 4 types d'analyses réalisées sur le LCR [47] :

- Une analyse biochimique : Le taux de protéine pouvant être majoré chez le malade. (<1g/L)
- Une analyse cytologique : Etude du nombre et du type de cellules présentes dans le LCR. Augmentation des cellules inflammatoires.
- L'isoelectrofocalisation permet de mettre en évidence la présence majorée d'IgG dans le LCR une augmentation des IgG dans 69% des cas [48]. Ces IgG ne sont pas retrouvés dans le sang ce qui permet de mettre en évidence une synthèse locale de facteurs immunitaires, ils ne sont pas caractéristiques de la SEP et peuvent être retrouvés en cas d'infection cérébrale par exemple.
- Recherche bactériologique et virologique afin d'éliminer toute pathologie infectieuse.

La ponction lombaire n'est aujourd'hui plus obligatoire pour le diagnostic de la SEP mais elle reste fortement recommandée.

I.5.3. Diagnostic-différentiel

Le diagnostic de la SEP reste complexe et l'étape du diagnostic différentiel est une étape essentielle. Plusieurs autres pathologies seront évoquées[43] :

- Face à un tableau d'atteinte multifocale on peut évoquer : Un syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie de Lyme, maladie de Behçet, sarcoïdose, lupus érythémateux, carence en vitamine B12 ou en folates, maladie de Wegener, lymphome multifocal ou encore un accident vasculaire cérébral multiple.
- Face à une paraparésie on peut évoquer : une compression médullaire, un angiome, une tumeur médullaire, une adrénomyélonéuropathie, une infection à HTLV1 ou encore une paraparésie sporadique d'origine génétique.
- Face à une atteinte visuelle progressive : une maladie de Leber

I.5.4. Les critères diagnostics

Les premiers critères de diagnostic apparaissent en 1983 [49] et reposent sur la dissémination temporelle et spatiale des symptômes. Ces premiers critères se basent uniquement sur des critères cliniques. La première étude évaluant l'utilisation de l'IRM remonte à 1997 où il a été démontré un risque de développer une SEP, si au moins 9 lésions étaient retrouvées sur l'IRM. [50]

Actuellement les critères diagnostics reposent sur :

- La présence d'au moins une manifestation clinique démyélinisante ;
- Une dissémination spatiale : au moins 2 lésions caractéristiques supérieures à 3 mm et de localisations différentes ;
- Une dissémination temporelle : seconde poussée ou augmentation de la lésion initiale.

Ce sont les critères de McDonald qui ont été établis en 2001 [51] puis affinés dans une étude de 2017 [52] qui représentent aujourd'hui, la base du diagnostic de la maladie.

I.5.5. Les échelles d'évaluation de la SEP

Les échelles sont des moyens de comparaison de paramètres cliniques, d'examens complémentaires et de l'ensemble des données recueillies lors de l'examen. Elles s'expriment généralement par un résultat numérique facilement compréhensible. Elles permettent d'avoir une base reproductible chez l'ensemble des patients permettant une évaluation associée à un suivi dans le temps constant. La variabilité des symptômes de la SEP renforce l'intérêt de l'utilisation d'échelles permettant une bonne évaluation. L'échelle de référence actuellement utilisée est celle de Kurtzke : EDSS (Expanded Disability Status Scale) datant de 1983 [53] elle détermine les déficits dûs aux lésions démyélinisantes.

Elle identifie 3 niveaux de déficit :

- Niveau 1 : Déficiences retrouvées à l'examen clinique (EDSS entre 0 et 3,0) ;
- Niveau 2 : Limitation plus ou moins marquée de la marche (EDSS compris 3,5 à 7,0) ;
- Niveau 3 : Marche impossible (EDSS > 7).

L'échelle de Kurtzke permet une harmonisation et un langage commun entre praticiens. Cela optimise la prise en charge globale du patient.

D'autres échelles sont également utilisées dans l'évaluation de la sclérose en plaques. Elles vont être utilisées pour évaluer un ensemble de manifestations de la maladie :

- Le Nine Hole Peg Test (NHPT) (Figure 13) : ce test, très facile à réaliser, a l'avantage d'être facilement reproductible. Il consiste à placer 9 chevilles dans des trous aménagés sur un plateau. Le patient va être chronométré pour évaluer sa dextérité.



Figure 13 : Nine Hole Peg Test

- Index Ambulatoire : il évalue comme l'échelle EDSS la capacité du patient à la marche. La capacité à la marche marque des paliers importants dans l'évolution de la maladie. Le test consiste en une évaluation du périmètre de la marche par interrogatoire associé à un test de marche chronométré sur 8 mètres. Ce test est principalement utilisé dans le suivi individuel du patient.
- Le PASAT (Paced Auditory Serial Audition) : il repose sur une association de plusieurs évaluations des troubles cognitifs qui permet d'évaluer les capacités de traitement de l'information, en particulier, l'attention soutenue et l'attention partagée. Il repose sur un enregistrement audio qui présente une série aléatoire de 61 chiffres allant de 1 à 0. Il s'agit pour le patient, d'effectuer des opérations et de donner ses réponses verbalement. Il a pour but d'évaluer l'altération des fonctions cognitives en particulier chez le malade ayant des troubles modérés.
- FSS (Fatigue Severity Scale) : Il s'agit d'une méthode d'évaluation de la fatigue du malade. Le FSS est un court questionnaire qui vise à évaluer le niveau de fatigue. Le questionnaire FSS contient neuf questions qui évaluent l'ampleur de la fatigue. Il reflète l'état du malade au cours de la semaine écoulée.
- MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite) (Figure 14) : cette évaluation apparue en 1999 [54] est la combinaison de trois tests : une évaluation du temps de marche, une mesure de la dextérité équivalente au test des 9 trous, un test cognitif (le PASAT). A partir de ces résultats, un algorithme va calculer un score représentatif des troubles du patient plus l'on est proche de 0 plus les troubles du patient sont faibles. Cette échelle permet une évaluation plus globale même si de nombreuses fonctions restent oubliées (fatigue, trouble visuel, trouble sensitif...).

$$\text{MSFC Score} = \frac{(Z_{\text{am,average}} + Z_{\text{leg,average}} + Z_{\text{cognitive}})}{3}$$

Figure 14 : Formule de calcul MSFC Score

Les échelles d'évaluation de la sclérose en plaques permettent d'évaluer dans un cadre précis les manifestations de la maladie :

- Un suivi basé sur des critères fixes ;
- Un langage commun permettant une meilleure compréhension entre praticiens ;
- Une évaluation de l'efficacité des traitements au quotidien pour le malade ;
- Le développement de nouvelles thérapeutiques.

I.6. Traitement

I.6.1. Traitement de la poussée

Le traitement des poussées repose principalement sur l'utilisation de corticoïdes. Une dose élevée de méthylprednisolone à court terme par voie orale ou intraveineuse pendant 3 à 5 jours a démontré une accélération de la récupération des rechutes [55]. Il existe également des preuves que le traitement pulsé à la méthylprednisolone a des effets bénéfiques à long terme sur la sclérose en plaques [55]. Leur utilisation ne doit pas être systématique si les symptômes ne sont pas gênants en particulier les troubles sensitifs modérés et non douloureux mais elle permet de réduire les lésions associées au poussée en induisant une récupération plus rapide, elle ne modifie par contre pas l'évolution de la maladie à moyen et long terme.

I.6.2. Traitements de fond

L'ensemble de ces traitements a pour objectif de réduire la fréquence et l'intensité des poussées, la finalité étant de ralentir la progression du handicap. L'ensemble des molécules utilisé fait intervenir le système immunitaire. On distingue 2 modes d'action : les immuno-modulateurs et les immunosuppresseurs. Ils peuvent être utilisés en première ligne chez les patients naïfs de tout traitement mais possédant des formes actives de la maladie ou comme traitement de 2^{ème} ligne pour des pathologies très actives ou en cas d'échec d'autres traitements.

On retrouve plusieurs types de molécules utilisés en traitement de fond (Figure 16) :

Traitement de première Ligne :

- *Les Interférons β (Avonex[®]) :*

Les interférons sont des protéines d'origine naturelle, produites en particulier par les fibroblastes et les macrophages en réponse à une infection virale et à d'autres inducteurs biologiques. Les interférons sont des cytokines médiatrices d'activités antivirales, antiproliférative et immuno-modulatrice [56]. Le mécanisme d'action est complexe et pas encore complètement élucidé. Après sa liaison à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules, l'interféron active la voie des Jaks/Stat et conduit à l'expression de nombreux gènes immunomodulateurs (Figure 15).

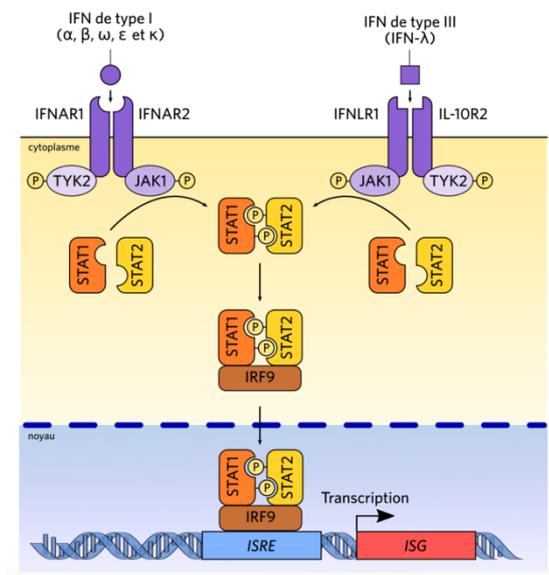


Figure 15 : Voie de signalisation Jack/Stat (Source : ENS)

Les interférons vont être indiqués dans les contextes suivants :

- Les SEP rémittentes manifestant au moins deux poussées sur les deux ou trois années précédentes
- Les SEP secondairement progressives avec persistance de poussées

Ils sont aujourd'hui également utilisés en traitement précoce des premières poussées car ils pourraient réduire les séquelles fonctionnelles à long terme [57]. Ils peuvent entraîner un syndrome pseudo-grippal, une lymphopénie ou encore des réactions sur le lieu de l'injection. Leur efficacité est encore aujourd'hui mise en doute [58].

- *Acétate de glatiramère (Copaxone®) :*

L'acétate de glatiramère également connu sous le nom de Copaxone est un médicament immunomodulateur utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques. Il est approuvé en France depuis 2004 dans les formes rémittentes. Il n'a pas, toutefois, d'indication dans les formes progressives. Les études épidémiologiques, suggèrent que cela peut réduire la progression de l'invalidité. Alors que le diagnostic de la sclérose en plaques nécessite un minimum de deux épisodes de poussées, l'acétate de glatiramère est approuvé pour traiter un premier épisode post diagnostic. Le mécanisme d'action de l'acétate de glatiramère n'est pas entièrement élucidé. On pense qu'il agit en modifiant les processus immunitaires qui sont actuellement considérés comme responsables de la pathogenèse de la SEP. L'administration d'acétate de glatiramère déplace la population des cellules T pro-inflammatoires Th1 aux cellules T régulatrices Th2 qui suppriment la réponse inflammatoire [59]. Étant donné sa ressemblance avec la protéine basique de la myéline, l'acétate de glatiramère peut agir comme un leurre, détournant une réponse auto-immune contre la myéline. On peut retrouver comme effet secondaire une bosse sur le site d'injection chez environ 30% des utilisateurs, des courbatures, de la fièvre, des symptômes pseudo-grippaux chez environ 10% des personnes traitées [6]. Les effets secondaires sont généralement de nature bénigne. Une réaction impliquant des bouffées vasomotrices, un essoufflement, de l'anxiété et un rythme cardiaque rapide a été rapportée peu de temps après l'injection chez jusqu'à 5% des patients. Ces effets secondaires disparaissent généralement en trente minutes. Dans de très rares cas, on peut retrouver des convulsions, une augmentation des transaminases ou encore une atteinte hématologique.

- *Diméthylfumarate (TECFIDERA®) :*

C'est un traitement immunomodulateur aussi appelé TECFIDERA, administré par voie orale, en deux prises quotidiennes. Il aurait une action protectrice sur les neurones vis-à-vis du stress oxydatif et il favoriserait également la formation de cellules dendritiques [60].

Il peut donner des bouffées vasomotrices en début de traitement et dans de très rares cas, des lymphopénies chroniques. Un suivi rénal, hématologique et hépatique renforcé doit être réalisé chez le patient. Ce traitement est recommandé et indiqué pour les patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente. Administré par voie orale, le TECFIDERA représente une alternative intéressante dans le traitement de fond de la SEP-RR par rapport aux autres traitements de première intention (interférons bêta et acétate de glatiramère), dont la voie d'administration en sous-cutanées entraîne des désagréments quotidiens.

- *Tériflunomide (Aubagio®) :*

Aussi appelé AUBAGIO, ce traitement immunomodulateur sélectif a obtenu son AMM en 2013. Il agit de manière sélective sur les lymphocytes activés. Il est indiqué dans les formes rémittentes de la SEP et son administration par voie orale facilite la prise. Il peut occasionner des troubles digestifs, une perte de poids, de cheveux ou encore une élévation des transaminases. En mars 2014, la Haute Autorité de santé (HAS) conclut : « En l'absence d'étude comparative concluante versus traitement actif, le tériflunomide n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge de la sclérose en plaques de forme rémittente (SEP-RR)»[61]. La Commission de la transparence reconnaît cependant l'intérêt de la mise à disposition d'une spécialité par voie orale en alternative aux interférons bêta et à l'acétate de glatiramère.

Traitement de deuxième ligne :

Ils ont pour but de réduire la fréquence des poussées par rapport au traitement de 1^{ère} ligne. Ils permettent également de limiter la récurrence de lésions handicapantes persistantes. En France, la classification en traitement de deuxième ligne est associée aux risques et à la suspicion qu'ils entraînent. Le coût est, en général, nettement supérieur à ceux des traitements de première ligne.

- *Natalizumab (Tysabri®):*

Le natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion, il empêche les lymphocytes de traverser la barrière hématoencéphalique. Le TYSABRI est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente. Il s'administre en perfusions mensuelles, en milieu hospitalier spécialisé uniquement en raison d'un risque potentiel d'encéphalite virale, en particulier en présence d'un traitement immunosuppresseur antérieur. Il est également utilisé dans les formes sévères de la maladie de Crohn.

- *Fingolimod (Gilenya®) :*

Le Fingolimod est le premier traitement par voie orale de la SEP mis sur le marché en 2012. Il agit par modulation des récepteurs sphingosine-1-phosphate, ce qui empêche le passage des lymphocytes T dans la circulation sanguine et reste dans le système lymphatique [62]. Au contraire, elle faciliterait le fonctionnement d'autres lymphocytes, permettant de diminuer la réponse auto-immune.[63] Il induit un fort risque de troubles cardiaques, visuels et infectieux. Cela réduit les possibilités d'utilisation. Toute administration doit se faire sous monitoring cardiaque. Il est réservé aux formes graves de SEP rémittentes récurrentes ou ne répondant pas au traitement de 1^{ère} ligne.

- *Mitoxantrone* :

Ce médicament de la famille des antracyclines possède des propriétés antinéoplasiques. Il est utilisé depuis 1985 en oncologie, mais on le retrouve également dans les sévères scléroses récurrentes rémittentes ou les formes secondairement progressives. Son activité a été confirmée par plusieurs études, avec une baisse significative du nombre de poussées [64]. Il permet, de par son activité anti-inflammatoire de réduire la progression du handicap. Son utilisation est à réaliser sous étroite surveillance, en raison des troubles cardiaques et des troubles hématologiques qu'il peut entraîner, en particulier de leucémie myéloïde. [65]

- *Alemtuzumab (Lemtrada®)* :

Initialement utilisé dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques, l'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé, obtenu par manipulation génétique. Il est spécifique d'une glycoprotéine située à la surface des lymphocytes. Cette glycoprotéine est exprimée principalement à la surface des lymphocytes périphériques sanguins B et T normaux et malins. Les premiers essais sur la sclérose en plaques remontent à 2008 et les résultats semblent très encourageants. Il a été constaté que le traitement, s'il est administré suffisamment tôt, peut efficacement arrêter la progression de la maladie et restaurer les fonctions perdues. Il agit en induisant la réparation des tissus cérébraux endommagés et apporte un vrai plus par rapport aux interférons [66]. Son utilisation entraîne principalement un risque infectieux.

- *Cladribine (Leustatine®)* :

Cette molécule a été utilisée dans la prise en charge de leucémies à tricholeucocytes. Il s'agit d'une prodrogue qui est rapidement absorbée par les cellules après l'administration par voie orale. Contrairement aux autres nucléosides, la cladribine est cytotoxique, à la fois pour les cellules à prolifération rapide et pour les cellules au repos. Une vaste étude de 2010 renforce son intérêt dans le traitement de la sclérose en plaques. Les résultats sont encourageants car dans les deux groupes traités, la fréquence des poussées a considérablement diminuée de 57,6 % et de 54,5 % [67]. La Cladribine par voie orale indiquée

dans la SEP a obtenu une AMM en 2019 dans le traitement de la sclérose en plaques avec poussées. Le principal effet indésirable est le risque infectieux retrouvé dans plusieurs médicaments immunomodulateurs.

- *Ocrelizumab (Ocrevus®)*

L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal ciblant la protéine CD20 située sur la surface des lymphocytes B. C'est le premier traitement agréé indiqué dans les scléroses en plaques primaires progressives et dans les SEP récurrentes mais il ne présente qu'un intérêt modéré selon la HAS [68]. Les résultats montrent que l'efficacité du produit est liée à son action anti-inflammatoire, si bien que cette thérapie n'est probablement pas utile pour les patients chez lesquels l'inflammation n'est pas active. Il a été démontré, dans des essais cliniques réalisés par Roche en 2018, une réduction significative de la progression de l'invalidité lors de SEP récurrentes et de SEP primaires progressives [69]. Il est plutôt bien toléré avec un risque de troubles digestifs et infectieux faible. Il est commercialisé en France par le laboratoire Roche depuis 2019.

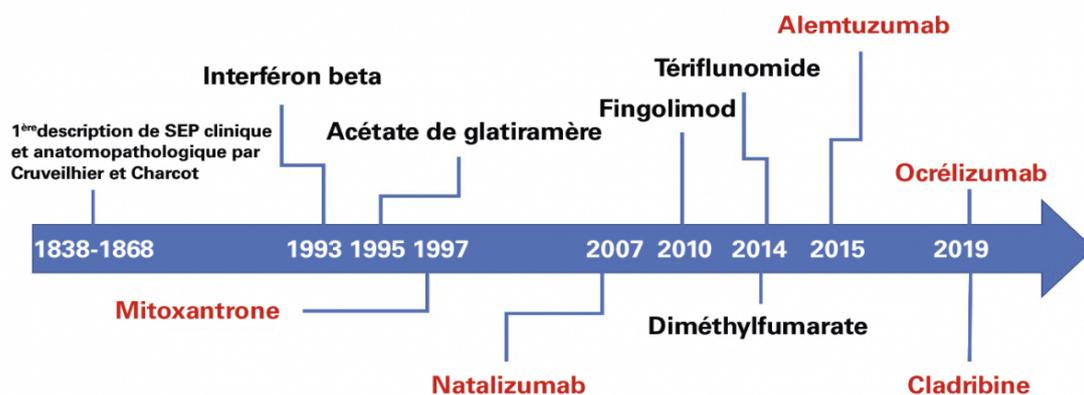


Figure 16 : Mise à disposition des différents traitements immunomodulateurs/immunosuppresseurs de première (en noir) et de deuxième ligne (en rouge) pour la sclérose en plaques (SEP) [70].

I.6.3. Traitements symptomatiques

Ces traitements vont avoir pour but de traiter les complications de la maladie en favorisant la qualité de vie du patient. Ils représentent un confort non négligeable et contribuent également à limiter les épisodes dépressifs [71]. L'un des principaux symptômes est la spasticité. Dans les formes modérées, plusieurs molécules ont montré de bons résultats comme le baclofène ou le dantrolène. Il est essentiel de les instaurer avec une augmentation progressive de la posologie car leurs propriétés hypotoniques risquent d'aggraver les troubles moteurs. Dans les formes sévères, l'implantation d'une pompe intrarachidienne de baclofène est aussi utilisée avec des résultats probants [72]. On peut également recourir à l'injection de toxine botulique [73]. En raison de la paralysie musculaire et des troubles urinaires, la détection se réalise généralement au cours d'un interrogatoire mais un bilan urodynamique et radiologique s'avère souvent nécessaire. Plusieurs troubles sont retrouvés et on utilise les anticholinergiques en cas d'hyperactivité vésicale. Les alphas bloquants sont, quant à eux, utilisés en cas de dysurie. Enfin, en cas de difficulté de miction, la pratique de l'auto sondage peut être nécessaire.

Les troubles nerveux et certains traitements peuvent entraîner de manière fréquente des troubles de l'érection. Ils doivent être pris en charge à la fois de manière médicamenteuse avec des molécules comme le Sildenafil ou pour les cas plus graves l'EDEX mais également par un suivi psychologique.

Les douleurs chroniques vont pouvoir être traitées par des antalgiques classiques, des antidépresseurs tricycliques ou encore des anti-épileptiques, tels que la prégabaline en raison de ses indications dans les douleurs neuropathiques (Attention cependant aux effets secondaires). Leur prescription devra se faire par augmentation progressive des doses. Le symptôme le plus complexe à combattre, dans la SEP, est la fatigue. Il existe peu de molécules efficaces et on utilise aujourd'hui des médicaments antiasthéniques comme l'amandine ou le Modafanil. Pour finir, il est essentiel de ne pas négliger le traitement de la dépression car environ 1/3 des patients est touché par l'anxiété et la dépression. Un traitement antidépresseur associé à une psychothérapie peut être nécessaire.

I.6.4. Traitement non médicamenteux

La sclérose en plaques est une pathologie induisant un très grand nombre de manifestations. L'utilisation de méthodes non médicamenteuses reste essentielle à sa prise en charge. Les programmes de kinésithérapie ou de rééducation sont adaptés à chaque patient en fonction de ses besoins et montrent de bons résultats pour améliorer la récupération entre les crises [74]. Il est essentiel de les initier précocement afin d'éviter la survenue de compensations qui peuvent être difficiles à corriger ensuite. De plus, ils permettent l'apprentissage d'exercices à domicile permettant une participation active du malade ce qui a un impact sur son moral. Dans un second temps, on va pouvoir faire intervenir l'ergothérapie si le retentissement sur la vie quotidienne devient trop important. Le professionnel va permettre une rééducation aux gestes du quotidien tels que la toilette, l'habillement, l'alimentation ou encore l'écriture. La dépression étant retrouvée chez 1/3 des malades, le suivi psychothérapeutique va être essentiel en association avec les traitements.

La sclérose en plaques a de fortes répercussions sur le quotidien et il est normal de la retrouver associée une dépression, anxiété, stress... Le stress étant associé aux poussées, sa prise en charge semble nécessaire [75]. L'exercice physique va également tenir une place essentielle en permettant de favoriser la rémission et de limiter le nombre de poussées. D'autres méthodes vont également pouvoir prendre une place dans le traitement de la SEP, en particulier en raison de la très grande variabilité des symptômes. Certaines propositions sont en accord avec les principes de la médecine occidentale, tandis que d'autres reposent sur des concepts d'énergie, d'équilibre ou de spiritualité... Elles ne sont malheureusement que peu nombreuses à reposer sur des données scientifiques. Il est essentiel d'avoir à l'esprit que ces techniques doivent être utilisées en complément des traitements et non comme alternative. Nombre de techniques vont avoir des effets bénéfiques, en particulier dans la gestion du stress et des douleurs. On peut citer l'ostéopathie, la méditation, l'hypnose ou encore la sophrologie. La prise en charge globale reste essentielle pour favoriser le bien être du patient.

La sclérose en plaques est donc une pathologie chronique possédant de nombreuses facettes à la fois au niveau étiologiques mais également dans la variabilité symptomatique retrouvées. Les techniques modernes en particulier avec l'IRM, ont permis de simplifier le diagnostic de la maladie qui restait jusque-là complexe. La prise en charge de la sclérose en

plaque malgré le nombre de traitements disponibles ne permet pas de stopper la maladie mais uniquement d'en ralentir l'évolution. Les recherches actuelles apportent aujourd'hui de nouvelles pistes, en particulier la vitamine D qui pourrait avoir un rôle dans le développement de la maladie. Nous allons donc maintenant approfondir le rôle de la vitamine D dans l'évolution de la maladie.

II La vitamine D

II.1. Généralités

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui va être retrouvée dans l'alimentation et synthétisée par l'organisme. On la retrouve chez l'homme principalement sous 2 formes :

- D2 (ergocalciferol) : produite principalement par les végétaux ;
- D3 (cholecalciférol) : d'origine essentiellement animale ou synthétisée au niveau cutanée.

La vitamine D va jouer de nombreux rôles dans :

- L'absorption du calcium et du phosphore à la fois au niveau intestinal et rénal ;
- La minéralisation osseuse ;
- La tonicité musculaire ;
- La régulation immunitaire.

Les effets curatifs de la vitamine D ont été démontrés pour la première fois en 1824 lorsque D. Schutte a mis en évidence le lien entre une complémentation en huile de foie de morue et une réduction du rachitisme. C'est en 1919 que le pharmacologue Edward Mellanby, suite à des expériences sur le chien a mis en évidence l'implication d'une vitamine liposoluble dans le rachitisme. Leurs structures seront isolées par Adolf Windaus en 1932 pour la vitamine D2 et en 1934 pour la vitamine D3. La vitamine D est aujourd'hui au cœur de nombreuses recherches, nous allons ici, nous intéresser à son rôle de régulation de l'immunité. Cette vitamine fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'OMS. [76]

II.2. Les différents types de vitamine D

II.2.1. Ergocalciférol ou Vitamine D2

L'ergocalciférol (Figure 17) est un secostéroïde retrouvé principalement dans les végétaux mais également chez les champignons.

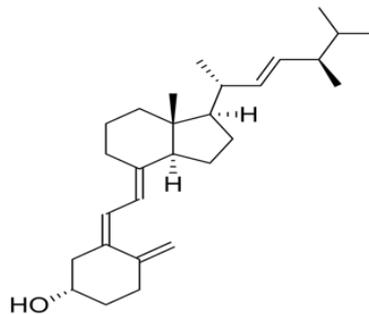


Figure 17 : Représentation de l'ergocalciférol

Elle est produite par l'irradiation UV de l'ergostérol, un dérivé du cholestérol (Figure 18). Elle sera convertie en Calcitriol une fois absorbée par l'organisme.

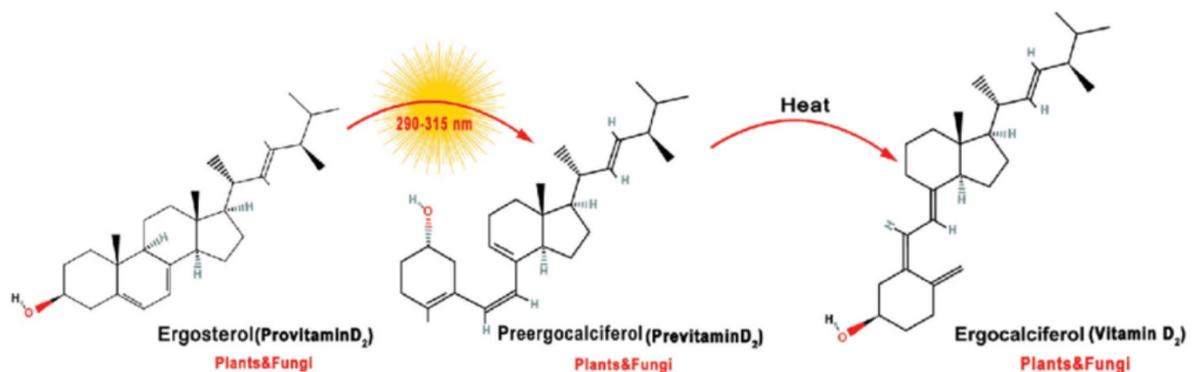


Figure 18 : Synthèse de l'ergocalciférol à partir de l'ergostérol [41]

II.2.2. Cholécalférol ou Vitamine D3

La vitamine D3 a deux origines :

- *Une origine endogène :*

Synthétisée par la peau au niveau de la couche profonde de l'épiderme à partir de la pro-vitamine D3 (7-DHC) issue du cholestérol. Les rayonnements UVB de longueurs d'ondes comprise entre 290 et 315 nm vont permettre de convertir le 7-DHC en pré-vitamine D3 par ouverture du cycle B (Figure 19).

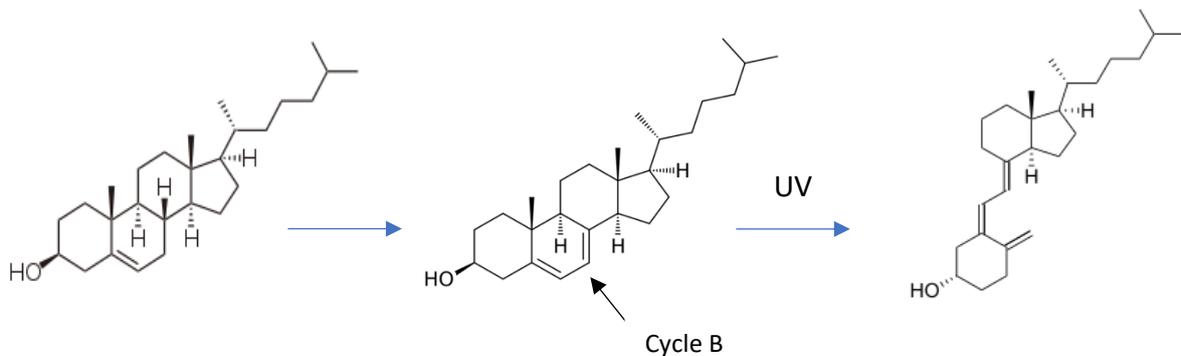


Figure 19 : Cholesterol, 7-DHC et Cholécalférol

Une fois formée, cette dernière subit une isomérisation thermique formant soit le cholécalférol, soit des dérivés inactifs comme le lumistérol ou le tachystérol.

- *Une origine exogène :*

On la retrouve principalement dans certains aliments d'origine animale, en particulier les poissons gras (hareng, saumon, sardine, anchois, maquereau...) et les œufs.

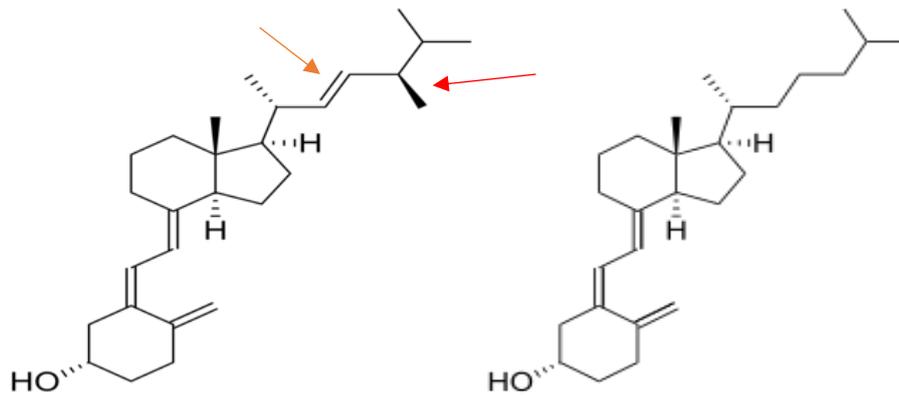


Figure 20 : Mise en évidence du groupement méthyl et de la double liaison sur la vitamine D2 par rapport à la vitamine D3

L'ergocalciférol et le cholécalciférol sont des molécules proches, elles se différencient uniquement par un groupement méthyl et une double liaison en plus sur la vitamine D2, comme on peut le voir sur la représentation moléculaire ci-dessus (Figure 20).

II.2.3. Un-Alfa ou Alfacalcidol

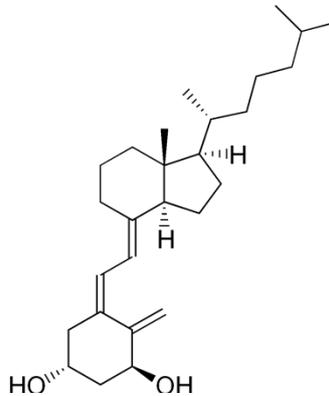


Figure 21 : Représentation de l'alfacalcidol

L'alfacalcidol (Figure 21) est un analogue de la vitamine D breveté en 1971 et utilisé pour la supplémentation chez l'homme. Il va avoir un impact moins important sur le métabolisme du calcium ainsi que sur le taux d'hormones parathyroïdiennes [77] en comparaison avec le calcitriol. L'alfacalcidol va, par contre, avoir un effet majeur sur le système immunitaire, en particulier sur les lymphocytes T régulateurs via les récepteurs VDR. [78] Sa demi-vie longue et associée à une charge rénale plus faible, lui donne un certain avantage par rapport au

calcitriol. [79] De plus, l'alfacalcidol ne nécessite pas de deuxième étape d'hydroxylation au niveau rénal. En effet, une insuffisance rénale altère la capacité à effectuer la deuxième étape d'hydroxylation nécessaire à la formation de la forme physiologiquement active de la vitamine D3. Elle est donc toute indiquée dans la complémentation de l'insuffisant rénal.

II.3. Vitamine D et corps humain

II.3.1. Source

- Source exogène : Alimentation

Il faut tout d'abord savoir que la vitamine D est absente de la majorité des aliments que nous consommons contrairement à la plupart des autres vitamines. Seuls, certains poissons gras et le jaune d'œuf sont réellement riches de cette vitamine ce qui réduit fortement les possibilités d'apport au quotidien. De plus, les concentrations présentes sont insuffisantes pour couvrir les besoins quotidiens. [80] On va pouvoir augmenter son apport par la consommation par exemple de foie de morue très concentré en vitamine D qui historiquement était utilisé dans le traitement du rachitisme. On retrouve également vitamine D sous sa forme D2 dans les champignons.

RANG	ALIMENT	TENEUR EN VITAMINE D
1	huile de foie de morue	250,00 µg
2	foie de morue (conservé)	54,30 µg
3	hareng fumé	22,00 µg
4	hareng grillé	16,10 µg
5	hareng fumé à l'huile	14,50 µg
6	pilchard sauce tomate en boîte (conservé)	14,00 µg
7	bouillon de légumes déshydraté	13,80 µg
8	hareng mariné	13,10 µg
9	maquereau frit	12,30 µg
10	sardine grillée	12,30 µg

Figure 22 : Apport en vitamine D par aliment (Source Anses)

- Source endogène : Synthèse

Il est essentiel dans un premier temps de savoir que la vitamine D est transportée de manière majoritaire par une protéine la D-Binding protein (DBP) cette protéine peut se lier aux différentes formes tel que l'ergocalciférol, le cholécalciférol, le calcidiol et la forme active le calcitriol. Elle est de manière moins prépondérante transportée par les lipoprotéines ainsi que l'albumine.

Les vitamines D2 et D3 vont être, dans un premier temps, hydroxylées au niveau hépatique par le cytochrome P450 27B1 au niveau du carbone 25. Cela va permettre la formation du calcidiol. En revanche, si l'hydroxylation n'est pas régulée, la quantité de substrat va directement déterminer la quantité de calcidiol produit.

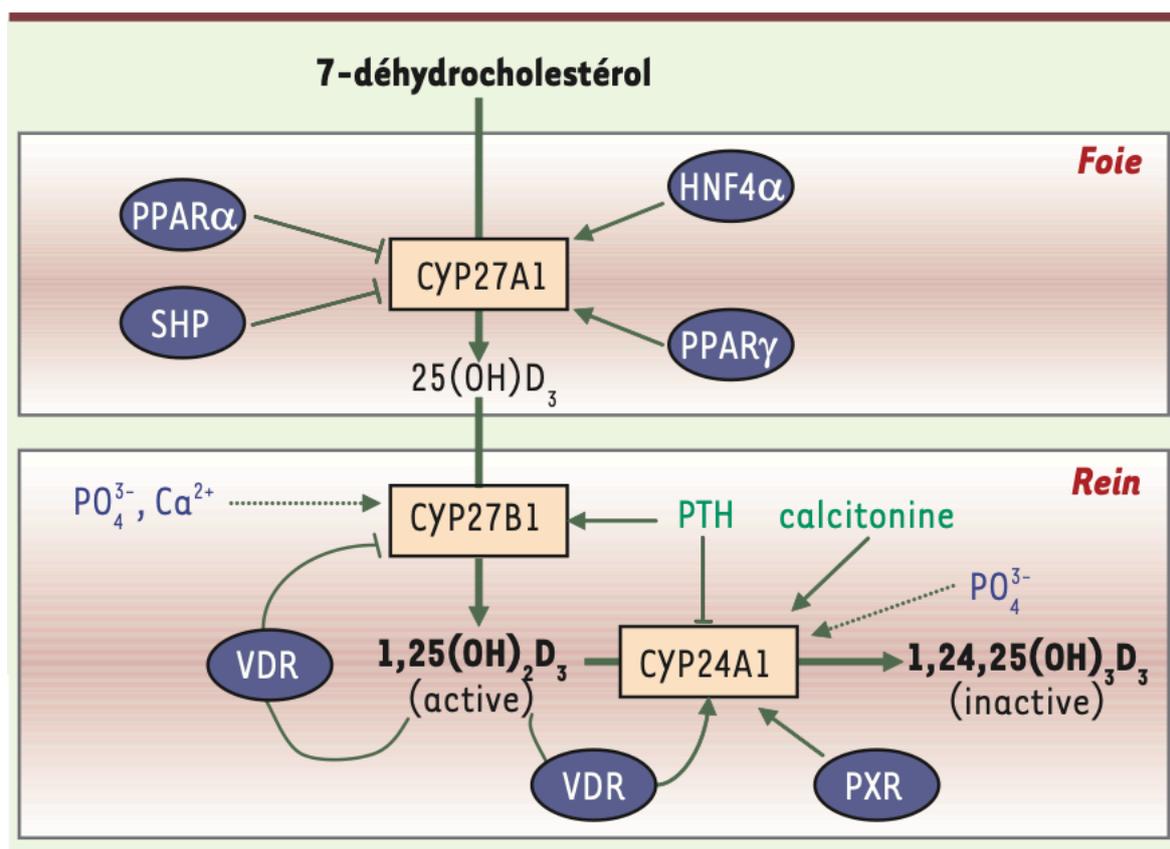


Figure 23 : Métabolisme vitamine D au niveau hépatique et rénal (Source Inserm)

Le calcidiol va ensuite via la protéine DBP (80%) ou lié à l'albumine ou aux lipoprotéines (20%), rejoindre le tubule proximal rénal en se liant aux protéines de surface via la Mégaline

puis via une enzyme la 1 α -hydroxylase. Il va être hydroxylé au niveau du carbone 1 pour former le calcitriol qui est le métabolite actif final (Figure 23 et 24).

Il est à noter que le calcitriol possède une demie vie courte de l'ordre de 4 à 5 h, contrairement au calcidiol qui a une demie vie de 3 à 4 semaines mais elle est 500 fois plus active que le calcidiol.

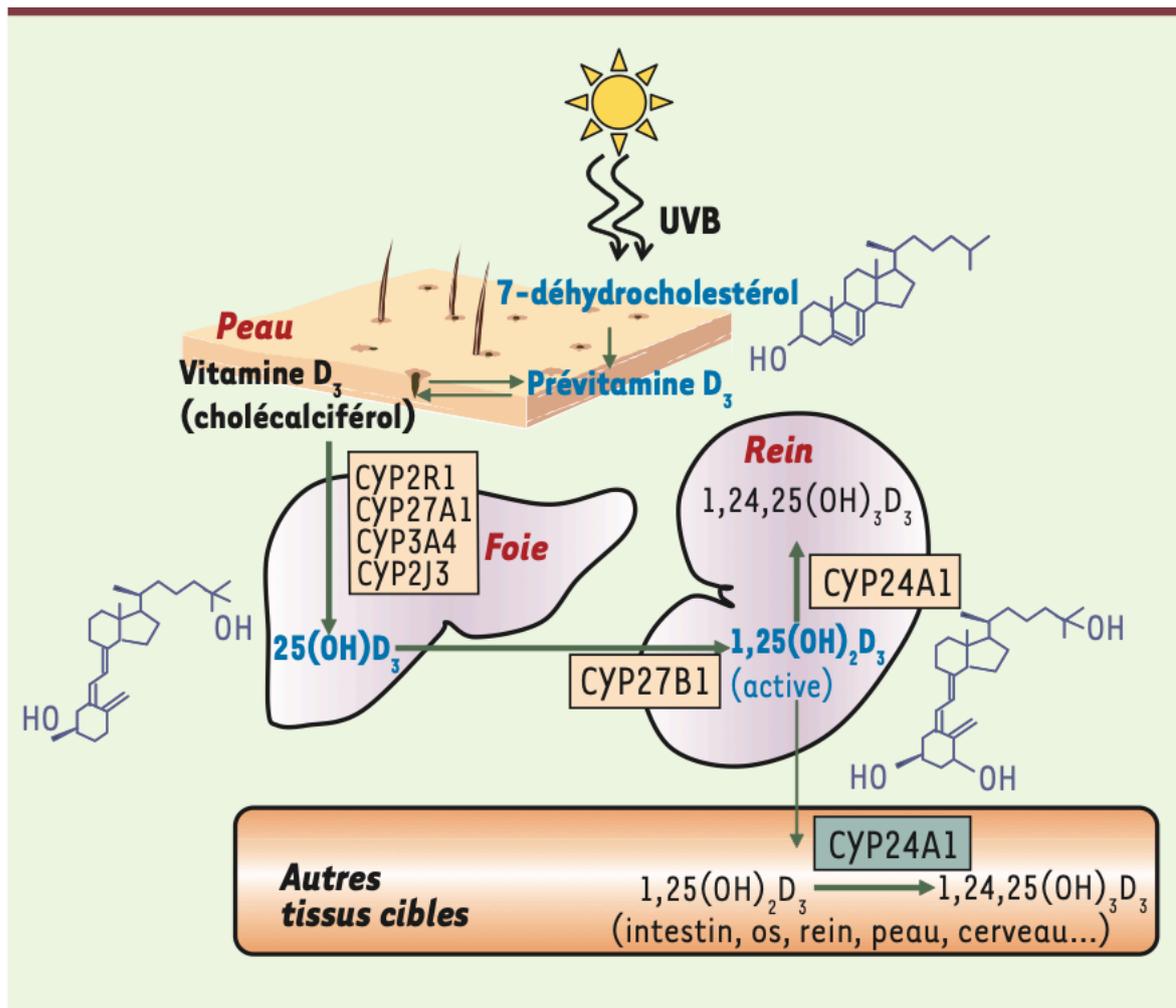


Figure 24 : Synthèse de la vitamine D (Source : Inserm)

II.3.2. Mécanisme de régulation

La régulation du taux de la vitamine D se fait majoritairement au niveau rénal[81]. L'organisme va faire varier l'hydroxylation des précurseurs via l'enzyme 1 α -hydroxylase

que nous avons vue précédemment. Nous allons découvrir de quelle manière des mécanismes entrent en jeu pour faire varier cette hydroxylation :

- La PTH (parathormone) :

La PTH libérée par les glandes parathyroïdes lors d'une hypocalcémie exerce un contrôle positif. À l'inverse, une hypercalcémie, une hypophosphatémie et/ou une augmentation de la concentration plasmatique en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibent la libération de PTH.

- *La calcitonine :*

Elle va avoir pour effet de stimuler l'hydroxylation au niveau rénal augmentant ainsi l'expression de l'enzyme 1alpha-hydroxylase et de la PTH.

- Hypocalcémie et hypophosphatémie :

Ces variations vont avoir pour effet d'augmenter directement l'expression de la 1alpha-hydroxylase et inversement.

- FGF23 (Fibroblast Growth Factor) :

Synthétisé par les ostéocytes ce facteur est libéré par l'os lors de sa croissance. C'est un marqueur positif de l'ostéogenèse et il effectue un rétrocontrôle négatif sur la 1 alpha-hydroxylase. Ce facteur va également induire une baisse de l'absorption intestinale ainsi que de la réabsorption rénale du calcium et du phosphate. A l'inverse de son effet sur la PTH, la vitamine D va ici induire un rétrocontrôle positif sur la synthèse du facteur FGF23.

- Le taux de calcitriol :

Une concentration élevée va avoir pour effet d'inhiber l'expression et l'activité de la 1alpha-hydroxylase pour induire une baisse du taux de vitamine D.

- Autre :

D'autres molécules moins connues peuvent intervenir dans la synthèse de la vitamine D telles que : insuline, prolactine ou encore certaines hormones de croissances. Elles vont toutes avoir un effet positif sur la quantité de vitamine D synthétisée.

II.3.3. Stockage

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui contrairement aux vitamines A,E et K, majoritairement stocké au niveau du foie, se retrouve principalement dans les tissus adipeux ainsi que dans les muscles sous forme de calcidiol. Cela a l'avantage de permettre une mobilisation rapide en cas de carence exogène ou endogène. Il est à noter que la vitamine D stockée au niveau adipeux est plus difficilement mobilisable ce qui peut entraîner des carences en vitamine D chez le sujet obèse. [82]

La forme de la vitamine D va influencer sur son lieu de stockage. Le cholécalciférol (D3) va être majoritairement retrouvé dans les tissus adipeux (70%) tandis que la vitamine D2 va être retrouvée dans le muscle, le tissu adipeux et le sérum.

Le cholécalciférol représentant la majorité du stock, c'est sous cette forme qu'il va être dosée en laboratoire afin d'évaluer une carence.

II.3.4. Élimination

Il existe une voie d'inactivation de la vitamine D via le CYP 24 qui va transformer le calcitriol en métabolites inactifs qui seront ensuite éliminés dans la bile puis par voie fécale.

La vitamine D ne peut être éliminée au niveau rénal. En conséquence, la régulation de la synthèse de la vitamine D se réalise donc uniquement à la synthèse et non à l'élimination.

II.3.5. Mécanisme d'action cellulaire

On va retrouver principalement 2 mécanismes d'action de la vitamine D :

Tout d'abord, une action endocrine par transport du rein vers les tissus cibles possédant des récepteurs VDR appartenant à la famille des récepteurs nucléaires. La fixation du calcitriol va induire leur activation. Au sein de la cellule, le complexe VDR-calcitriol est dirigé vers le noyau où il va être associé au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). C'est le complexe RXR-VDR-CALCITRIOL qui va se lier à l'ADN et induire une synthèse protéique. Comme on peut le voir dans le schéma ci-dessous (Figure 25), le calcitriol va agir principalement au niveau de l'expression du gène CYP24A1.

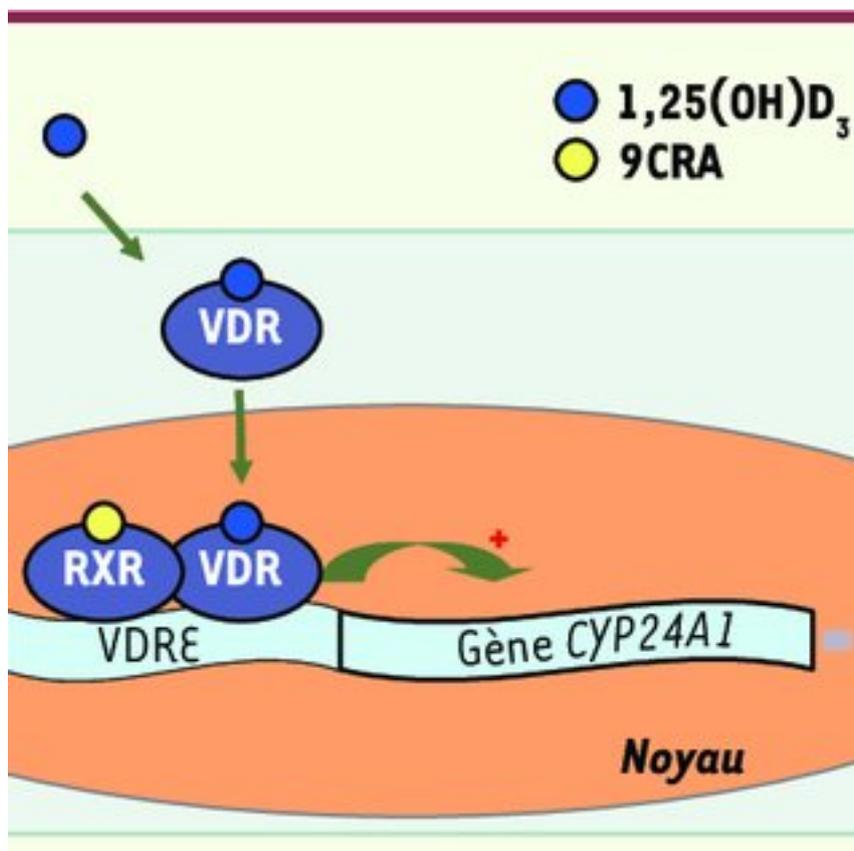


Figure 25 : Mécanisme d'action intracellulaire de la vitamine D (Source : Médecine sciences: M/S 22(12):1095-100)

La vitamine D va également avoir une activité autocrine en particulier sur les tissus exprimant la 1 alpha-hydroxylase. Le calcidiol étant liposoluble, il va traverser la membrane

plasmique et être directement hydroxylé dans le cytosol en calcitriol. Le calcitriol étant plus hydrophile que le calcidiol, il va rester à l'intérieur de la cellule et va agir localement.

II.4. Rôle de la vitamine D

II.4.1. Régulation phosphocalcique

Au sein de l'organisme, la vitamine D va avoir pour principal rôle d'augmenter les concentrations de calcium et de phosphore au niveau sanguin. Elle va pour cela favoriser l'absorption intestinale en association avec la ménaquinone et réduire l'élimination rénale afin de réguler l'homéostasie phospho-calcique.

Ces taux constants vont avoir un rôle essentiel au niveau de l'organisme afin de permettre:

- une minéralisation optimale de l'ensemble des tissus minéralisés (os, cartilage) ;
- la transmission nerveuse ;
- la contraction musculaire ;
- une bonne coagulation (liaison facteur VIIa).

II.4.2. Autres implications

Dans un second temps, la vitamine va être également impliquée pour :

- réguler l'activité hormonale (ex. insuline, hormones hypophysaires...) ;
- moduler l'activité des cellules du système immunitaire en particulier de l'immunité innée ;
- différencier les kératinocytes (rôle dans le psoriasis).

La vitamine D va donc être une vitamine centrale au sein de l'organisme et une carence va avoir une répercussion très large sur cet ensemble de processus métaboliques. Nous allons donc maintenant évoquer les besoins de l'organisme pour assurer un bon fonctionnement.

II.5. Les besoins en vitamine D

II.5.1. Apports recommandés

Plusieurs unités vont être utilisées pour évaluer la teneur en vitamine D. D'une part, l'unité internationale (UI) ou le microgramme (μg) pour les médicaments et les compléments alimentaires. D'autre part, les Nanomol par litre (nmol/L) ou les Nanogrammes par millilitre (ng/mL) principalement dans les bilans sanguins.

Les équivalents entre les différentes unités sont :

1nmol/L= 0,4ng/mL et 100 UI= 2,5 μg

Actuellement, l'OMS recommande **10 $\mu\text{g}/\text{jour}$** de vitamine D pour les bébés et **15 $\mu\text{g}/\text{jour}$** de vitamine D pour les adultes, les besoins évoluant avec l'âge. L'Anses recommande également **15 $\mu\text{g}/\text{jour}$** via la Référence nutritionnelle pour la population (RNP) en vitamine D qui a été définie en considérant que la production endogène cutanée était nulle pour couvrir le besoin de la quasi-totalité de la population française.

L'Académie de Médecine Française a estimé en 2012 via un rapport [83], que cette quantité était trop basse. Elle recommande de la multiplier par deux, soit 30 $\mu\text{g}/\text{jour}$.

Il est également important d'évoquer une variation des besoins en vitamine D en fonction de l'IMC, de l'âge, ou de la couleur de peau. Selon l'Endocrine Society, les personnes ayant un IMC supérieur à 28 ont des besoins accrus en vitamine D [84], en effet le stockage au niveau adipeux retient une partie de la vitamine D et limite son passage vasculaire. Une supplémentation complémentaire de 10 μg peut donc s'avérer nécessaire pour une personne âgée, une personne à peau noire ou une personne s'exposant peu au soleil.

II.5.2. Surdosage

Un surdosage en vitamine reste un évènement rare mais nous allons évoquer ici le surdosage à court terme et à long terme afin de mieux en comprendre les risques.

A court terme, le surdosage va avoir des conséquences cliniques directes. On va retrouver [85] :

- Asthénie
- Nausées et vomissements
- Anorexie
- Polyurie
- Céphalée et troubles du comportement

Ce surdosage va également avoir des répercussions biologiques [85] :

- Hypophosphatémie
- Hypercalcémie

A court terme, l'ensemble de ces symptômes est réversible et généralement sans risques pour le pronostic vital. Le traitement de l'hypervitaminose va consister à l'arrêt de la complémentation, une diminution des apports calciques, l'hydratation et l'administration éventuelle de glucocorticoïdes qui va avoir un effet hypocalcémie.

A long terme, hypervitaminose va pouvoir entraîner un risque pour le pronostic vital. Elle va induire une augmentation de la résorption osseuse, des taux importants circulant de vitamine D, une hypercalcémie, une hypercalciurie et des calcifications métastatiques associées à un risque d'insuffisance rénale. En raison de la demi-vie prolongée de la vitamine D circulante, (trois à quatre semaines pour le calcidiol), les effets d'une intoxication perdurent bien au-delà de l'arrêt de l'administration. On utilise dans le cadre de l'hyper-ostéolyse des inhibiteurs de la résorption comme les bisphosphonates.

La dose toxique de vitamine D ne fait actuellement pas l'objet d'un consensus. Il se situerait à partir d'une dose de 150 ng/ml [86]. Cela correspondrait à une dose de 5 000 à 10 000 UI par jour, pendant plusieurs mois. Une étude canadienne a administré 20 000 UI par jour à une cohorte de patients sans démontrer de réelle toxicité à court terme. [84]

Chez le nouveau-né, un risque apparaît à partir d'une prise quotidienne supérieure à 50µg par jour soit 2000UI (en particulier, erreur de dosage des gouttes biberon). Cela se traduit par un bombement douloureux des fontanelles. [87]

Pour conclure, il est important de rappeler qu'une exposition longue et régulière au soleil ne peut entraîner d'hypervitaminose. Une régulation de la photosynthèse cutanée va induire l'augmentation de la production de métabolite inactif en cas d'hypervitaminose.

II.5.3. Carence

Le déficit en vitamine D est fréquent. On estime ainsi qu'au niveau mondial un milliard de personnes seraient concernées. [88] On retrouve par exemple chez les personnes âgées une prévalence de l'ordre de 50%. [89] Elle est également importante dans les pays à fort ensoleillement ce qui s'explique par des habitudes vestimentaires couvrantes des habitants. On va retrouver en Afrique ou au Moyen Orient des carences pouvant être retrouvées chez 80% de la population. [90]

Ainsi, nous allons parler d'insuffisance en vitamine D à partir de 20-50 nmol/l et de carence à partir d'un taux sérique inférieur à 25 nmol/l. [91] La carence en vitamine D va avoir un impact sur de nombreux mécanismes physiologiques dû à l'hypocalcémie induite par l'hypovitaminose D :

- Au niveau osseux, on va retrouver une ostéomalacie et un rachitisme ;
- Une baisse du tonus musculaire, des crampes ou encore des convulsions ;
- Dans certain cas, une anémie va également pouvoir être retrouvée.

Avec l'âge, la capacité d'absorption et de synthèse de la vitamine D diminue progressivement ce qui en fait un terrain à risque pour l'ostéoporose. [92]

En dehors du sujet âgé, d'autres tranches d'âge vont également être à risques majorés de carence comme par exemple, les jeunes enfants ainsi que les femmes enceintes qui ont des besoins supérieurs à la moyenne. Toutefois, les données actuelles ne sont pas suffisantes pour évaluer directement les avantages et les inconvénients de la supplémentation en vitamine D durant la grossesse.

D'autres facteurs peuvent également altérer le taux de vitamine D du sujet comme par exemple :

- Les régimes hypo-protéiques supprimant la viande, les œufs ou encore les produits laitiers ;
- Une forte pigmentation cutanée peut induire des difficultés de photosynthèse cutanée dès que l'exposition solaire est réduite [93] ;
- Certaines pathologies telles que les MICI induisant une malabsorption intestinale [94].

III Sclérose en plaques et vitamine D

III.1. Déficit en vitamine D chez les malades

Comme indiqué précédemment, le lien entre vitamine D et sclérose en plaques (SEP) a été évoqué pour la première fois en 1960 et 1993 suite au traitement de données épidémiologiques [95][96]. Les données mettent en évidence une fréquence d'apparition de la maladie suivant un gradient nord-sud au niveau mondial en fonction de l'exposition solaire. Le nombre de malades étant surreprésenté dans les zones à faible exposition (figure 5). Afin de mieux comprendre l'origine de cette variation, les chercheurs ont étudié les différents processus physiologiques associés à l'exposition solaire. Cela a permis à partir de 1974, d'évoquer la vitamine D comme principal facteur causal. Une étude de 2017 a mis en évidence un taux effondré de vitamine D chez 67% des patients malades de l'étude avec sur 124 patients seulement 2 ayant un taux normal de vitamine D. [97]

Il va être essentiel de pondérer ces résultats pour identifier la cause réel de cette carence nous allons donc étudier 3 possibilités principales qui pourrait expliquer ces carences.

III.2. Origine d'une carence en vitamine D

III.2.1. Exposition solaire

Au vu des différents faits exposés précédemment, le lien de causalité le plus simple à évoquer semble être le manque d'exposition solaire. Cela s'appuie sur la présence du gradient nord-sud de l'expression de la maladie et sur des études faisant l'hypothèse d'une carence d'exposition solaire.

Une étude australienne met en évidence une baisse significative de l'apparition de la maladie en cas d'exposition solaire. La comparaison d'Ingrid van der Mei en Tasmanie a démontré qu'une exposition élevée au soleil, durant la période de 6 à 15 ans, diminuait de plus de la moitié le risque de développer plus tard une SEP. Le taux de vitamine D semble donc avoir un impact en amont de la maladie. Une autre étude de 2013, a révélé que l'exposition au soleil était associée aux variations du niveau sanguin de vitamine D chez les personnes atteintes de SP. L'étude a également permis d'établir un lien entre une exposition accrue au soleil et l'augmentation du volume du cerveau parmi les personnes ayant la SEP, comparativement aux témoins en bonne santé. L'ensemble de cette étude a été réalisée par IRM [98].

Enfin, une étude danoise a interrogé 1161 patients danois atteints de sclérose en plaques sur leur apport en vitamine D pendant l'adolescence et sur leur consommation de poissons gras (riches en vitamines D) à l'âge de 20 ans. L'ensemble des données a été corroboré avec des tests sanguins. Il a été mis en évidence que 88% des patients qui s'étaient le plus exposés au soleil à 20 ans avaient développé la maladie à 32,9 ans, soit 1,9 an plus tard que les autres. [99]

Les rayons UVB du soleil sont donc associés à un retard de l'apparition de la sclérose en plaques. L'exposition solaire a-t-elle, par contre, un impact sur l'intensité et l'évolution de la maladie ?

Une étude australienne a montré que les personnes plus exposées au soleil avaient une conversion plus faible vers une SEP cliniquement définie après un premier évènement démyélinisant et un nombre plus faible de rechutes. De plus les personnes qui ont considérablement modifié leur exposition au soleil au cours des cinq années de l'étude ont réduit leurs chances de se convertir à la SEP et leur risque de rechute. [100]

Il est important d'évoquer les biais pouvant intervenir en particulier sur les taux de vitamine D chez les malades. On peut en particulier penser qu'une personne diminuée par les manifestations de la SEP va avoir moins tendance à s'exposer au soleil qu'une personne non malade. De par sa fatigue, ses difficultés motrices et également une plus grande intolérance à la chaleur. Cette dernière induisant une altération de la transmission axonale entraînant une augmentation des symptômes. L'ensemble de ses données sont à prendre en compte dans la mesure de concentration faible en vitamine D chez le malade. [101]

III.2.2. Lien pathologique

Une autre hypothèse pouvant être évoquée serait que la sclérose en plaques induirait une consommation majorée en vitamine D expliquant les carences retrouvées chez les patients. La sclérose en plaques entraînant une inflammation chronique et sachant que la vitamine D possède un rôle de modulateur de l'immunité, cela ne pourrait-il pas entraîner une augmentation des besoins en vitamine D ?

L'ensemble des études actuelles semble écarter cette théorie. Une étude de 2017 montrent que les niveaux de la calcitriol étaient associés à trois des marqueurs de l'inflammation étudiée (le fibrinogène, la protéine C-réactive et le nombre de globules blancs) [102]. Le taux de vitamine D étant inversement proportionnel aux taux de marqueurs inflammatoires. Une autre étude montre également une forte inhibition des monocytes et macrophage par la vitamine D ce qui semble écarter l'idée d'une consommation par la réaction inflammatoire[103]. En revanche, il n'y a pas d'études actuelles permettant d'assurer que ce n'est pas l'inflammation qui consommerait la vitamine D.

III.2.3. Atteinte rénale ou hépatique

Le rôle du rein et du foie dans le métabolisme de la vitamine D est aujourd'hui bien connu. Il semble donc important d'évoquer l'idée d'une possible atteinte de ce métabolisme par la sclérose en plaques. La maladie est souvent associée à des troubles vésicaux, mais la fonction rénale est généralement considérée comme normale. Une étude de 2003 du Dr Calabresi montre une baisse significative de la filtration glomérulaire moyenne chez les patients en comparaison avec les sujets sains de l'ordre de 20% [104]. L'étiologie de cette diminution du DFG semble multifactorielle et pourrait être due à une exposition accrue à des médicaments néphrotoxiques. Nous pensons, en particulier, aux anti-inflammatoires couramment utilisés dans le traitement des poussées et de la tendance de certains patients à rester déshydratés de manière chronique afin de limiter les mictions fréquentes dans le cadre de symptôme vésicaux. Cette atteinte peut donc induire une baisse de production de vitamine D au niveau rénal. De la même manière, au niveau hépatique, nous allons retrouver des cas d'hépatites auto-immunes associés à la sclérose en plaques mais elles semblent directement liées à l'utilisation des médicaments, en particulier les interférons beta et la méthylprednisolone [105]. Cela ne permet donc pas d'évoquer l'altération rénale et hépatique comme principale cause de carence en vitamine D chez le malade mais cela peut potentiellement y contribuer.

III.3. La vitamine D un facteur protecteur

La vitamine D apparaît donc comme un facteur limitant de l'apparition de la Sclérose en plaques. Plusieurs études ont cherché à déterminer le lien entre taux de vitamines sanguines et prévalence de la SEP. Une étude menée aux États-Unis parmi des militaires a démontré que les personnes ayant des taux de vitamine D les plus élevés avaient 62 % moins de risques de développer une sclérose en plaques en comparaison des sujets qui avaient les taux les plus bas [106].

Dans une autre étude américaine, il a été mis en évidence que les femmes qui avaient une alimentation riche en vitamine D, l'incidence de la SEP était 33 % inférieure à celle qui en consommaient en moindre quantité. De plus, à plus long terme, les femmes qui prenaient une supplémentation en vitamine D présentaient une diminution du risque de développer une

sclérose en plaques en comparaison des sujets témoins. [106] Une étude finlandaise a mis en évidence que dans le cadre d'une carence en début de grossesse, on multiplie pratiquement par 2 le risque d'une sclérose en plaques chez l'enfant. Le lien entre vitamine D et SEP va également être démontré au niveau génétique. En effet, une étude canadienne a examiné des séquences génétiques associées au taux sérique en vitamine D. Sur une cohorte de 39 000 individus, ils ont mis en évidence que les profils génétiques associés à un faible taux de vitamine ont deux fois plus de risque de développer une sclérose en plaques.[107] Un faible taux de vitamine D apparaît donc comme une prédisposition au déclenchement de la SEP.

Nous verrons par la suite à quel moment la vitamine D intervient dans le déclenchement de la SEP.

Le taux de vitamine D étant prépondérant dans le déclenchement de la sclérose en plaques, nous allons examiner son implication dans l'évolution de la maladie.

Il semble avéré aujourd'hui qu'un taux élevé en vitamine D est associé à une moindre activité de la maladie, des poussées à la fois plus espacées et moins intenses. On retrouve à l'inverse, une sévérité associée à un risque de handicap plus important chez les personnes ayant un taux faible de vitamine D[108]. Ce taux va également avoir un impact sur l'évolution de la maladie. Une étude a dosé les taux de vitamine D et associé les symptômes. Elle a mis en évidence que plus le taux de vitamine D est élevé, plus le nombre de nouvelles lésions est faible. Ces lésions étant directement associées à l'évolution du handicap, les auteurs ont constaté que chaque augmentation de 10 ng / mL du taux de calcitriol était associée à une diminution de 34% du risque de rechute (Figure 26) [109].

Pour conclure sur le rôle de la vitamine D dans l'activité de la SEP, nous pouvons dire que des niveaux plus faibles de vitamine D sont associés à :

- Une probabilité plus faible de survenance de rechutes [110] ;
- Davantage d'atteintes et une plus grande invalidité [111] ;
- La conversion d'un syndrome démyélinisant à une SEP cliniquement définie [112] ;
- De moins bonnes performances de mémorisation non verbale à long terme [113].

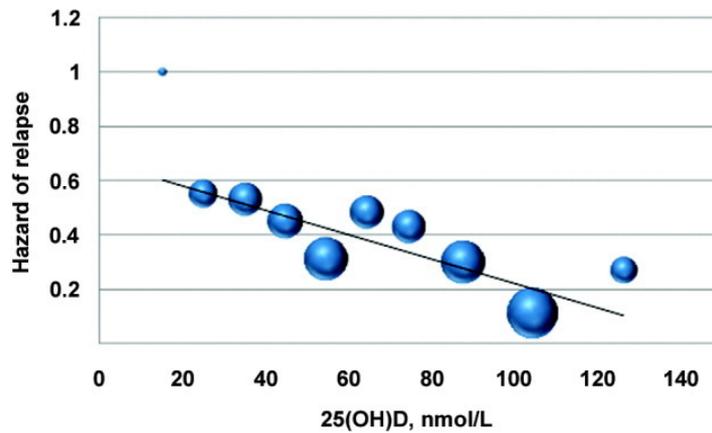


Figure 26 : Taux de vitamine et risque de rechute de la sclérose en plaque. [114]

La vitamine D a donc un rôle majeur sur la probabilité de déclenchement et l'évolution de la sclérose en plaque.

III.4. La Vitamine D un modulateur du système immunitaire

III.4.1. Système immunitaire et vitamine D

Nous avons vu précédemment le rôle prépondérant de la vitamine dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique via son action sur les récepteurs VDR qui va intervenir sur l'expression de plus de 300 gènes [115]. La modulation immunitaire (Figure 27) a été évoquée pour la première fois lors de la découverte de la capacité des monocytes à synthétiser de la vitamine D à partir du calcidiol circulant [116]. Il a également été mis en évidence que la majorité des cellules immunitaires exprimaient le récepteur nucléaire VDR, en particulier après leur activation [117]. On sait aujourd'hui que la vitamine D, via son activité endocrine, paracrine et autocrine va avoir la capacité de moduler à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative, nous allons donc voir maintenant de quelle manière elle intervient.

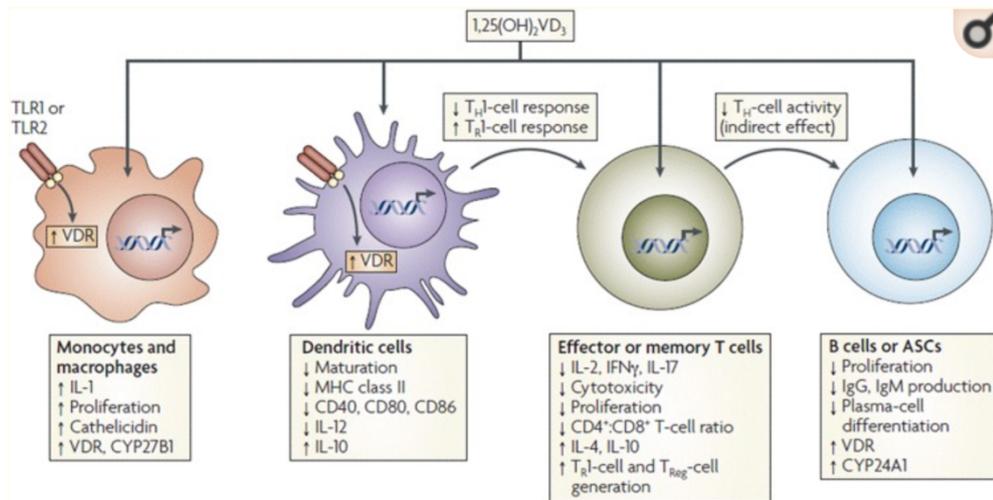


Figure 27 : Impact de la vitamine D sur les différentes cellules immunitaires [118]

III.4.2. Modulation de l'immunité innée

Il semble tout d'abord important de définir l'immunité innée : le système immunitaire inné est la première ligne de défense de l'organisme pour empêcher la pénétration ou la prolifération d'agents infectieux dans l'organisme. Il produit une réponse immédiate et non spécifique à l'agent pathogène. Les monocytes et les cellules dendritiques (cellules principalement impliquées) expriment comme nous l'avons vu précédemment le récepteur VDR. Elles vont également, via le CYP27B1, avoir la capacité d'hydroxyler le calcidiol en calcitriol. Cela permet aux cellules immunitaires de directement utiliser le calcidiol circulant. Il ressort des études actuelles que la vitamine D activée via la production de cathélicidine et de la protéine HCAP18 va pouvoir induire une action anti-microbienne [119]. Cette réaction va directement être dépendante du taux de calcidiol sanguin [120]. On retrouve donc une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D. Il a également été mis en évidence dans une étude de 2012 que le TLR un facteur induisant l'expression du récepteur VDR, va être inhibé par un taux élevé de calcitriol et donc une baisse de réactivité des cellules exprimant le récepteurs VDR. Ce rétrocontrôle négatif va permettre de réguler la cascade immunitaire, éviter une réponse exagérée ainsi que l'induction d'un état inflammatoire non désiré. Il est à noter que certaines cellules immunitaires comme les polynucléaires neutrophiles n'expriment pas le CYP 27B1 et possèdent donc uniquement une régulation endocrine [121]. Des études récentes ont mis en évidence l'intérêt de cette modulation du système immunitaire chez les malades du coronavirus, les formes graves étant principalement retrouvées chez des

personnes ayant un taux de vitamine D faible [122], une autre étude semblent confirmer également l'intérêt d'une prophylaxie faisant intervenir une complémentation en vitamine D induisant une réduction des formes graves de la maladie [123].

On comprend mieux ici, l'intérêt que peut avoir la vitamine D dans le mécanisme physiopathologique de la sclérose en plaques qui trouve sa source dans une dérégulation immunitaire.

III.4.3. Modulation Immunité adaptative

Le système immunitaire adaptatif désigne les lymphocytes T et les lymphocytes B qui produisent une réponse spécifique à un antigène et garde une mémoire de cet antigène.

Il est aujourd'hui démontré que les lymphocytes B possèdent des récepteur VDR. On retrouve lors de l'activation de ces lymphocytes une surexpression de ces récepteurs [124]. L'expression du récepteur VDR étant dépendante du taux de vitamine D, le rôle de la vitamine D semble donc varier en fonction de l'activation cellulaire [125]. Il a été également mis en évidence que les lymphocytes B avaient la capacité d'hydroxyler le calcidiol. L'action autocrine de la vitamine D s'applique donc sur les lymphocytes. Le calcitriol va avoir pour effet de réguler la prolifération des lymphocytes B afin de garder sous contrôle la réponse immunitaire.

La vitamine D va intervenir sur l'expression de l'interleukine 10 ainsi que sur le facteur CCR10 intervenant lors de la différenciation des lymphocytes B, ce qui pourrait faire penser à un rôle de la vitamine D dans l'immunité allergique [126].

Les lymphocytes T vont également être impliqués via l'expression de la protéine CD31 qui va être retrouvée à la surface des cellules dendritiques à un taux suivant le taux de calcitriol circulant. Cette protéine va avoir pour effet d'inhiber l'activation des lymphocytes T en empêchant les cellules dendritiques et les lymphocytes T d'avoir un contact stable permettant l'activation et donc une réponse immunitaire. On a donc une régulation de l'activation lymphocytaire. [126]

On peut donc dire que le rôle de la vitamine D, via son action endocrine sur le système immunitaire, est confirmé mais son rôle autocrine et paracrine au niveau cellulaire n'est pas à négliger car celui-ci joue un rôle prépondérant de régulation immunitaire, en particulier dans le cadre de pathologie auto-immune. On peut également pondérer ces résultats en évoquant les taux élevés de vitamine D utilisés lors des études qui pourrait remettre en doute l'action de la vitamine D dans le cadre d'un taux physiologique.

III.4.4. Modulation de l'immunité cellulaire

Les cellules dendritiques ont un rôle central dans la réponse immunitaire. Ces cellules vont avoir la capacité d'hydroxyler le calcidiol intracellulaire. Il va donc y avoir une activité autocrine de la vitamine D. On va retrouver une inhibition des lymphocytes T et réduire l'expression des gènes favorisant une réponse de TH1 et TH17. Cela va induire une baisse des réactions d'auto immunité [127][128]. TH17 va être impliqué dans les mécanismes de l'inflammation mais également dans une destruction tissulaire retrouvée dans la sclérose en plaques [129].

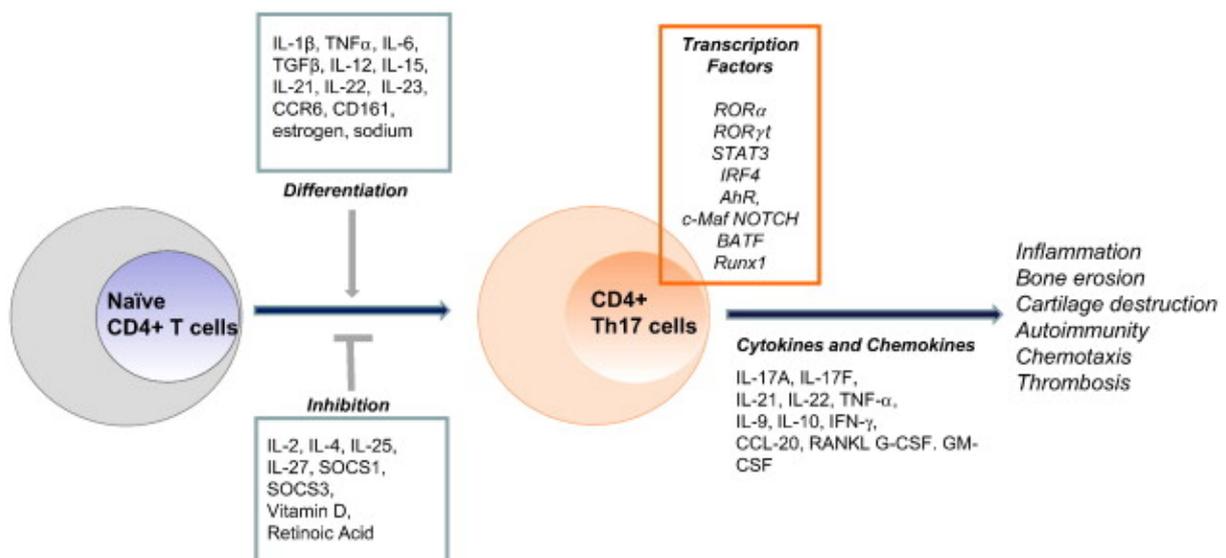


Figure 28 : Activation des lymphocytes CD4+ [130]

Comme on peut le voir sur le schéma ci-dessus (Figure 28), la vitamine D va inhiber la transformation du Lymphocytes T naïf en lymphocyte TH17. Ceci est à l'origine de réactions

auto-inflammatoires. Il en ressort donc que la vitamine D va avoir un rôle de régulation en limitant l'ensemble des mécanismes pouvant induire une réponse immunitaire excessive tout en favorisant la réponse immunitaire innée.

III.5. Perspective thérapeutique

III.5.1. Intérêt d'une supplémentation

Nous avons donc vu précédemment que la vitamine D pouvait à la fois prévenir l'apparition de la sclérose en plaques, limiter les conversions de premier épisode de démyélinisation mais également de limiter la durée et l'intensité des poussées. La question logique qui vient ensuite est de savoir si une complémentation en vitamine D permettrait de prévenir ou de ralentir la maladie ?

Les études actuelles sont contradictoires sur les bénéfices d'une supplémentation en vitamine D. Certaines études démontrent l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D [131] [132] et d'autres ne démontrent pas d'intérêt notable à l'utilisation d'une complémentation [133] [134].

L'étude SOLAR a étudié l'effet d'une supplémentation en vitamine D à haute dose (14 000 UI / j) en tant que traitement d'appoint à l'interféron bêta-1a. Une augmentation d'environ 4 fois les taux de calcitriol a été observée dans le groupe à forte dose de vitamine D3. Les chaînes de neurofilament léger ont été analysées mais la supplémentation en vitamine D3 à haute dose pendant 48 semaines n'a pas été associée à des niveaux de neurofilament léger inférieurs [135].

On retrouve également de plus en plus de patients qui ingèrent des doses ultra-élevées de vitamine D allant jusqu'à 80 000 à 100 000 UI par jour en raison d'informations trouvées sur Internet.

Ces informations proviennent d'un protocole qui ne possède aucun fondement scientifique. Pour exemple, le «protocole Coimbra» qui promet un remède contre la SEP par la prise de doses élevées allant de 50 000 à 300 000 UI associé à des recommandations diététiques. Ce protocole peut entraîner de graves complications, en particulier au niveau rénal. Il n'existe pas d'étude fondée portant sur l'essai de protocole à forte dose de vitamine D et son intérêt n'a pas été démontré. [136]

III.5.2. Vitamine D et immunothérapie

Les immunothérapies sont un traitement de choix de la sclérose en plaques en particulier des formes sévères. Ces traitements possèdent de nombreux effets indésirables, les plus fréquemment observés sont des diarrhées, colites, des rashes, des démangeaisons (prurit), de la fatigue, des nausées et une diminution de l'appétit. Les immunothérapies sont également utilisées dans le traitement du cancer. La colite induite par les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire peut limiter l'utilisation de ces médicaments. Bien qu'il s'agisse de l'un des effets indésirables les plus courants c'est aussi l'un des plus graves. Une étude récente a mis en évidence l'intérêt d'une complémentation en vitamine D dans la prévention des colites. L'étude porte sur l'utilisation d'immunothérapie anticancéreuse. Les scientifiques ont mis en évidence que les patients ayant une supplémentation en vitamine D avant de commencer leur traitement avaient 65% de risque en moins de développer une colite [137]. Aucune étude actuelle ne porte actuellement sur les immunothérapies de la sclérose en plaques mais cette synergie semble importante à étudier afin d'améliorer la prise en charge du malade et de potentiellement réduire les effets indésirables.

Conclusion

Si le rôle de la vitamine D, comme modulateur du système immunitaire, fait encore l'objet d'étude, il semble d'ores et déjà acquis que la vitamine D est bien plus qu'un simple acteur du métabolisme osseux.

La modulation du système immunitaire par la vitamine D semble jouer un rôle central dans la conversion et dans l'expression de la sclérose en plaques. Finalement, bien qu'il semble évident d'apporter une complémentation pour réduire les poussées ainsi que la

conversion d'un évènement de démyélinisation en SEP, les études portant sur une supplémentation reste contradictoires. Les bénéfices restent difficiles à mettre en évidence. Cela témoigne d'une compréhension très incomplète des mécanismes impliqués dans cette modulation.

Malgré ces constats, on peut recommander d'éviter les carences en vitamine D chez le malade afin de potentiellement réduire les manifestations de la maladie et de prévenir les autres risques associés à une carence.

Il est important également d'évoquer qu'aucune étude actuelle ne permet de démontrer que le taux de vitamine D diminué chez le malade n'est pas dû à l'inflammation. Cette dernière pourrait, en effet, être potentiellement consommatrice de vitamine D.

Si les éléments présentés ici ouvrent des voies encourageantes, la recherche permettra de confirmer ou d'infirmier leur efficacité.

Références bibliographiques

- [1] Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques - Disponible sur <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html> - Visité le 15/03/20.
- [2] Dargahi, N., Katsara, M., Tselios, T., Androutsou, M.-E., de Courten, M., Matsoukas, J. et al. (2017) Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sciences*, **7**. <https://doi.org/10.3390/brainsci7070078>
- [3] Frischer, J.M., Bramow, S., Dal-Bianco, A., Lucchinetti, C.F., Rauschka, H., Schmidbauer, M. et al. (2009) The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*, **132**, 1175-89. <https://doi.org/10.1093/brain/awp070>
- [4] Oreja-Guevara, C., Ramos-Cejudo, J., Aroeira, L.S., Chamorro, B. et Diez-Tejedor, E. (2012) TH1/TH2 Cytokine profile in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with Glatiramer acetate or Natalizumab. *BMC Neurology*, **12**, 95. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-95>
- [5] Stoeckle, C. et Tolosa, E. (2010) Antigen processing and presentation in multiple sclerosis. *Results and Problems in Cell Differentiation*, **51**, 149-72. https://doi.org/10.1007/400_2009_22
- [6] Baecher-Allan, C., Kaskow, B.J. et Weiner, H.L. (2018) Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*, **97**, 742-68. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.021>
- [7] Figiel, I. (2008) Pro-inflammatory cytokine TNF-alpha as a neuroprotective agent in the brain. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, **68**, 526-34.
- [8] Ghasemi, N., Razavi, S. et Nikzad, E. (2017) Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Journal (Yakhteh)*, **19**, 1-10.
- [9] Haute autorité de santé rapport sur la sclérose en plaque - Disponible sur https://prod-web.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/07-024_sclérose-guide_sans_lap.pdf - Visité le 15/07/20.
- [10] Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques - Disponible sur <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html> - Visité le 15/08/20.
- [11] Simpson, S., Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I. et Taylor, B. (2011) Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **82**, 1132-41. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2011.240432>

- [12] Barnett, M.H., McLeod, J.G., Hammond, S.R. et Kurtzke, J.F. (2016) Migration and multiple sclerosis in immigrants from United Kingdom and Ireland to Australia: a reassessment. III: risk of multiple sclerosis in UKI immigrants and Australian-born in Hobart, Tasmania. *Journal of Neurology*, **263**, 792-8. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8059-6>
- [13] Boström, I., Stawiarz, L. et Landtblom, A.-M. (2013) Sex ratio of multiple sclerosis in the National Swedish MS Register (SMSreg). *Multiple Sclerosis Journal*, **19**, 46-52. <https://doi.org/10.1177/1352458512446169>
- [14] Dissection of the HLA association with multiple sclerosis in the founder isolated population of Sardinia | Human Molecular Genetics | Oxford Academic - Disponible sur <https://doi.org/10.1093/hmg/10.25.2907> - 01/12/2001
- [15] Didonna, A. et Oksenberg, J.R. (2017) The Genetics of Multiple Sclerosis. In: Zagon IS, et McLaughlin PJ, éditeurs. *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*, Codon Publications, Brisbane (AU).
- [16] Twin studies in multiple sclerosis: A meta-estimation of heritability and environmentality - Corrado Fagnani, Michael C Neale, Lorenza Nisticò, Maria A Stazi, Vito A Ricigliano, Maria C Buscarinu, Marco Salvetti, Giovanni Ristori, 2015.
- [17] Kaushansky, N., Altmann, D.M., Ascough, S., David, C.S., Lassmann, H. et Ben-Nun, A. (2009) HLA-DQB1*0602 Determines Disease Susceptibility in a New “Humanized” Multiple Sclerosis Model in HLA-DR15 (DRB1*1501;DQB1*0602) Transgenic Mice. *The Journal of Immunology*, **183**, 3531-41. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900784>
- [18] Silva, A., Bettencourt, A., Pereira, C., Santos, E., Carvalho, C., Mendonça, D. et al. (2009) Protective role of the HLA-A*02 allele in Portuguese patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, **15**, 771-4. <https://doi.org/10.1177/1352458509104588>
- [19] Oksenberg, J.R. et Barcellos, L.F. (2005) Multiple sclerosis genetics: leaving no stone unturned. *Genes & Immunity*, **6**, 375-87. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364237>
- [20] Ban, M., Goris, A., Lorentzen, Å.R., Baker, A., Mihalova, T., Ingram, G. et al. (2009) Replication analysis identifies TYK2 as a multiple sclerosis susceptibility factor. *European Journal of Human Genetics*, **17**, 1309-13. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.41>
- [21] Chang, M.S. et Kim, W.H. (2005) Epstein-Barr virus in human malignancy: a special reference to Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, **37**, 257-67. <https://doi.org/10.4143/crt.2005.37.5.257>
- [22] Guan, Y., Jakimovski, D., Ramanathan, M., Weinstock-Guttman, B. et Zivadinov, R. (2019) The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to

in vivo imaging. *Neural Regeneration Research*, **14**, 373-86. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.245462>

[23] Nielsen, T.R., Rostgaard, K., Nielsen, N.M., Koch-Henriksen, N., Haahr, S., Sørensen, P.S. et al. (2007) Multiple Sclerosis After Infectious Mononucleosis. *Archives of Neurology*, **64**, 72-5. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.1.72>

[24] Deuschle, K., Hofmann, J., Otto, C., Bellmann-Strobl, J., Scherner, O., Klumbies, K. et al. (2013) Are there Epstein-Barr virus seronegative patients with multiple sclerosis? *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **19**. <https://doi.org/10.1177/1352458512472751>

[25] Molecular signature of Epstein-Barr virus infection in MS brain lesions | *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation* - <https://doi.org/10.1212/NXI.0046> - 07/06/18.

[26] Tremlett, H., Zhu, F., Ascherio, A. et Munger, K.L. (2018) Sun exposure over the life course and associations with multiple sclerosis. *Neurology*, **90**, e1191-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005257>

[27] Wingerchuk, D.M. (2012) Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **5**, 13-22. <https://doi.org/10.1177/1756285611425694>

[28] Greater regional brain atrophy rate in healthy elders with a history of cigarette smoking - <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.006> - 06/11/12.

[29] Heydarpour, P., Manouchehrinia, A., Beiki, O., Mousavi, S.E., Abdolalizadeh, A., - Lakeh, M.M. et al. (2018) Smoking and worsening disability in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, **138**, 62-9. <https://doi.org/10.1111/ane.12916>

[30] Petersen, E.R., Oturai, A.B., Koch-Henriksen, N., Magyari, M., Sørensen, P.S., Sellebjerg, F. et al. (2018) Smoking affects the interferon beta treatment response in multiple sclerosis. *Neurology*, **90**, e593-600. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004949>

[31] Melatonin Contributes to the Seasonality of Multiple Sclerosis Relapses: *Cell* - 2015 Sep 10;162(6):1338-52. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.025.

[32] Gianfrancesco, M.A. et Barcellos, L.F. (2016) Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review. *Journal of neurology & neuromedicine*, **1**, 1-5.

[33] Huppke, B., Ellenberger, D., Hummel, H., Stark, W., Röbl, M., Gärtner, J. et al. (2019) Association of Obesity With Multiple Sclerosis Risk and Response to First-line Disease Modifying Drugs in Children. *JAMA Neurology*, **76**, 1157-65. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1997>

[34] Villar-Quiles, R.N., Matías-Guiu, J.A., Ortega, G., González-Suárez, I., Oreja-Guevara, C. et Matías-Guiu, J. (2016) Analysis of the Relationship between the Month of Birth and Risk

of Multiple Sclerosis in a Spanish Population. *European Neurology*, **76**, 202-9. <https://doi.org/10.1159/000449246>

[35] Willer, C.J., Dyment, D.A., Sadovnick, A.D., Rothwell, P.M., Murray, T.J., Ebers, G.C. et al. (2005) Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ (Clinical Research Ed)*, **330**, 120. <https://doi.org/10.1136/bmj.38301.686030.63>

[36] De Luca, F. et Shoenfeld, Y. (2019) The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, **195**, 74-85. <https://doi.org/10.1111/cei.13158>

[37] Schepici, G., Silvestro, S., Bramanti, P. et Mazzon, E. (2019) The Gut Microbiota in Multiple Sclerosis: An Overview of Clinical Trials. *Cell Transplantation*, **28**, 1507-27. <https://doi.org/10.1177/0963689719873890>

[38] Chen, J., Chia, N., Kalari, K.R., Yao, J.Z., Novotna, M., Paz Soldan, M.M. et al. (2016) Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group. **6**, 28484. <https://doi.org/10.1038/srep28484>

[39] Nielsen, N.M., Jørgensen, K.T., Bager, P., Stenager, E., Pedersen, B.V., Hjalgrim, H. et al. (2013) Socioeconomic factors in childhood and the risk of multiple sclerosis. *American Journal of Epidemiology*, **177**, 1289-95. <https://doi.org/10.1093/aje/kws350>

[40] Angelici, L., Piola, M., Cavalleri, T., Randi, G., Cortini, F., Bergamaschi, R. et al. (2016) Effects of particulate matter exposure on multiple sclerosis hospital admission in Lombardy region, Italy. *Environmental Research*, **145**, 68-73. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.11.017>

[41] Bergamaschi, R., Cortese, A., Pichiecchio, A., Berzolari, F.G., Borrelli, P., Mallucci, G. et al. (2018) Air pollution is associated to the multiple sclerosis inflammatory activity as measured by brain MRI. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **24**, 1578-84. <https://doi.org/10.1177/1352458517726866>

[42] Ghasemi, N., Razavi, S. et Nikzad, E. (2017) Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell Journal (Yakhteh)*, **19**, 1-10.

[43] Ömerhoca, S., Akkaş, S.Y. et İcen, N.K. (2018) Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Archives of Neuropsychiatry*, **55**, S1-9. <https://doi.org/10.29399/npa.23418>

[44] Chirapapaisan, N., Laotaweerungsawat, S., Chuenkongkaew, W., Samsen, P., Ruangvaravate, N., Thuangtong, A. et al. (2015) Diagnostic value of visual evoked potentials for clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Documenta Ophthalmologica Advances in Ophthalmology*, **130**, 25-30. <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9466-6>

- [45] Guttmann, C.R., Rousset, M., Roch, J.A., Hannoun, S., Durand-Dubief, F., Belaroussi, B. et al. (2016) Multiple sclerosis lesion formation and early evolution revisited: A weekly high-resolution magnetic resonance imaging study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **22**, 761-9. <https://doi.org/10.1177/1352458515600247>
- [46] Filippi, M., Rocca, M.A., Ciccarelli, O., De Stefano, N., Evangelou, N., Kappos, L. et al. (2016) MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology*, **15**, 292-303. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00393-2)
- [47] Lo Sasso, B., Agnello, L., Bivona, G., Bellia, C. et Ciaccio, M. (2019) Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update. *Medicina*, **55**. <https://doi.org/10.3390/medicina55060245>
- [48] Caudie, C., Birouk, A.M., Bancel, J., Claudy, D., Gignoux, L., Vukusic, S. et al. (2005) [Cytoimmunological profile of cerebrospinal fluid in diagnosis of multiple sclerosis]. *Pathologie-Biologie*, **53**, 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.04.001>
- [49] New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols - Poser - 1983 - Annals of Neurology - Wiley Online Library.
- [50] Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D.H., Scheltens, P., Campi, A., Polman, C.H. et al. (1997) Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain: A Journal of Neurology*, **120 (Pt 11)**, 2059-69. <https://doi.org/10.1093/brain/120.11.2059>
- [51] McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D. et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, **50**, 121-7. <https://doi.org/10.1002/ana.1032>
- [52] Mantero, V., Abate, L., Balgera, R., La Mantia, L. et Salmaggi, A. (2018) Clinical Application of 2017 McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, **14**, 387-92. <https://doi.org/10.3988/jcn.2018.14.3.387>
- [53] Kurtzke, J.F. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, **33**, 1444-52. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
- [54] Fischer, J.S., Rudick, R.A., Cutter, G.R. et Reingold, S.C. (1999) The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **5**, 244-50. <https://doi.org/10.1177/135245859900500409>

- [55] Myhr, K.M. et Mellgren, S.I. (2009) Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum*, 73-80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01213.x>
- [56] Kasper, L.H. et Reder, A.T. (2014) Immunomodulatory activity of interferon-beta. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **1**, 622-31. <https://doi.org/10.1002/acn3.84>
- [57] Kappos, L., Freedman, M.S., Polman, C.H., Edan, G., Hartung, H.-P., Miller, D.H. et al. (2007) Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *The Lancet*, **370**, 389-97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61194-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61194-5)
- [58] Filippini, G., Munari, L., Incorvaia, B., Ebers, G.C., Polman, C., D'Amico, R. et al. (2003) Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *The Lancet*, **361**, 545-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12512-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12512-3)
- [59] (2004) Wayback Machine - <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.emcn.2004.05.002> .
- [60] Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway | *Brain* | Oxford Academic - 2011 Mar;134(Pt 3):678-92. doi: 10.1093/brain/awq386.
- [61] Haute Autorité de Santé - AUBAGIO (tériflunomide), immunomodulateur [- Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur - 10/06/14
- [62] Alteration of Lymphocyte Trafficking by Sphingosine-1-Phosphate Receptor Agonists | *Science* - 10.1126/science.1070238 - 12/04/2002.
- [63] Immunomodulatory drug FTY720 induces regulatory CD4+CD25+ T cells in vitro - Zhou - 2009 - *Clinical & Experimental Immunology* - Wiley Online Library.
- [64] Mitoxantrone et sclérose en plaques : efficacité et tolérance chez 123 patients - EM|consulte - RN-01-2004-160-1-S1-0035-3787-101019-ART17 - 03/04/2008.
- [65] Stroet, A., Hemmelmann, C., Starck, M., Zettl, U., Dörr, J., Paul, F. et al. (2012) Incidence of therapy-related acute leukaemia in mitoxantrone-treated multiple sclerosis patients in Germany. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **5**, 75-9. <https://doi.org/10.1177/1756285611433318>
- [66] CAMMS223 Trial Investigators, Coles, A.J., Compston, D.A.S., Selmaj, K.W., Lake, S.L., Moran, S. et al. (2008) Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 1786-801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802670>
- [67] A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis | *NEJM*

- 10.1056/NEJMoa0902533 - 04/02/2010.

[68] OCREVUS (ocrelizumab), immunosuppresseur (SEP d'emblée progressive) - Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983136/fr/ocrevus-sep-recurrente - 24/10/18

[69] (2018) Clinical Review Report: Ocrelizumab (Ocrevus): (Hoffmann-La Roche Limited): Indication: Management of adult patients with early primary progressive multiple sclerosis as defined by disease duration and level of disability, in conjunction with imaging features characteristic of inflammatory activity. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON).

[70] Pantazou, V., Beuchat, I. et Du Pasquier, R. (2020) Maladies neuro-inflammatoires. *Forum Médical Suisse*, EMH Media. **20**, 516-22. <https://doi.org/10.4414/fms.2020.08607>

[71] Siegert, R. et Abernethy, D. (2005) Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **76**, 469-75. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.054635>

[72] (2005) Intrathecal Baclofen Pump for Spasticity. *Ontario Health Technology Assessment Series*, **5**, 1-93.

[73] Safarpour, Y., Mousavi, T. et Jabbari, B. (2017) Botulinum Toxin Treatment in Multiple Sclerosis-a Review. *Current Treatment Options in Neurology*, **19**, 33. <https://doi.org/10.1007/s11940-017-0470-5>

[74] Kubsik-Gidlewska, A.M., Klimkiewicz, P., Klimkiewicz, R., Janczewska, K. et Woldańska-Okońska, M. (2017) Rehabilitation in multiple sclerosis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, **26**, 709-15. <https://doi.org/10.17219/acem/62329>

[75] Briones-Buixassa, L., Milà, R., M^a Aragonès, J., Bufill, E., Olaya, B. et Arrufat, F.X. (2015) Stress and multiple sclerosis: A systematic review considering potential moderating and mediating factors and methods of assessing stress. *Health psychology open*, **2**. <https://doi.org/10.1177/2055102915612271>

[76] OMS | Listes modèles OMS des médicaments essentiels.

[77] Moe, S., Wazny, L.D. et Martin, J.E. (2008) Oral calcitriol versus oral alfacalcidol for treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis : a randomized, crossover trial. **15**, 8.

[78] Zold, E., Szodoray, P., Nakken, B., Barath, S., Kappelmayer, J., Csathy, L. et al. (2011) Alfacalcidol treatment restores derailed immune-regulation in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Autoimmunity Reviews*, **10**, 155-62.

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.018>

[79] Nuti, R., Bianchi, G., Brandi, M.L., Caudarella, R., D'Erasmus, E., Fiore, C. et al. (2006) Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatology International*, **26**, 445-53.

<https://doi.org/10.1007/s00296-005-0073-4>

[80] Vitamine D | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail - Disponible sur <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d> - 06/03/2019.

[81] Bikle, D. (2000) Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., éditeurs. *Endotext*, MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).

[82] Vanlint, S. (2013) Vitamin D and Obesity. *Nutrients*, **5**, 949-56. <https://doi.org/10.3390/nu5030949>

[83] Salle, B. (2012) Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, **196**, 1011-5. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31761-3](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31761-3)

[84] Ekwaru, J.P., Zwicker, J.D., Holick, M.F., Giovannucci, E. et Veugelers, P.J. (2014) The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PloS One*, **9**, e111265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111265>

[85] Koul, P.A., Ahmad, S.H., Ahmad, F., Jan, R.A., Shah, S.U. et Khan, U.H. (2011) Vitamin D Toxicity in Adults: A Case Series from an Area with Endemic Hypovitaminosis D. *Oman Medical Journal*, **26**, 201-4. <https://doi.org/10.5001/omj.2011.49>

[86] Marcinowska-Suchowierska, E., Kupisz-Urbańska, M., Łukaszewicz, J., Płudowski, P. et Jones, G. (2018) Vitamin D Toxicity—A Clinical Perspective. *Frontiers in Endocrinology*, **9**. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550>

[87] VIDAL - HYDROSOL POLYVITAMINE PHARMADEVELOPPEMENT sol buv en gouttes - Surdosage - Disponible sur <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp2710-HYDROSOL-POLYVITAMINE-PHARMADEVELOPPEMENT.html> - 17/09/20.

[88] Holick, M.F. (2007) Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 266-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>

[89] Bischoff-Ferrari, H.A., Can, U., Staehelin, H.B., Platz, A., Henschkowski, J., Michel, B.A. et al. (2008) Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone*, **42**, 597-602.

<https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.10.026>

- [90] Green, R.J., Samy, G., Miqdady, M.S., El-Hodhod, M., Akinyinka, O.O., Saleh, G. et al. (2015) Vitamin D deficiency and insufficiency in Africa and the Middle East, despite year-round sunny days. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, **105**, 603-5. <https://doi.org/10.7196/samjnew.7785>
- [91] Bischoff-Ferrari, H.A., Rosemann, T., Grob, D., Theiler, R., Simmen, H.-P. et Meyer, O. (2014) Supplémentation en vitamine D dans la pratique. *Forum Médical Suisse*, EMH Media. **14**, 949-53. <https://doi.org/10.4414/fms.2014.02093>
- [92] Gallagher, J.C. (2013) Vitamin D and Aging. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, **42**, 319-32. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.02.004>
- [93] Harris, S.S. (2006) Vitamin D and African Americans. *The Journal of Nutrition*, **136**, 1126-9. <https://doi.org/10.1093/jn/136.4.1126>
- [94] Li, X.-X., Liu, Y., Luo, J., Huang, Z.-D., Zhang, C. et Fu, Y. (2019) Vitamin D deficiency associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis of 55 observational studies. *Journal of Translational Medicine*, **17**. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2070-5>
- [95] Acheson, E.D., Bachrach, C.A. et Wright, F.M. (1960) Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, **35**, 132-47. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1960.tb08674.x>
- [96] Ebers, G.C. et Sadovnick, A.D. (1993) The geographic distribution of multiple sclerosis: a review. *Neuroepidemiology*, **12**, 1-5. <https://doi.org/10.1159/000110293>
- [97] Allal, S., Bedrane, Z.B., Benabadjji, S., Merad, A., Reguig, A., Saadi, K. et al. (2017) Sclérose en plaques et Vitamine D—Étude prospective d'une cohorte de patients au CHU de Tlemcen. *Revue Neurologique*, **173**, S126. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.01.221>
- [98] Zivadinov, R., Treu, C.N., Weinstock-Guttman, B., Turner, C., Bergsland, N., O'Connor, K. et al. (2013) Interdependence and contributions of sun exposure and vitamin D to MRI measures in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **84**, 1075-81. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304661>
- [99] Association between age at onset of multiple sclerosis and vitamin D level-related factors | *Neurology* - 2016 Jan 5;86(1):88-93. doi: 10.1212/WNL.0000000000002075. 2015 Oct 7.
- [100] Simpson, S., van der Mei, I., Lucas, R.M., Ponsonby, A.-L., Broadley, S., Blizzard, L. et al. (2018) Sun Exposure across the Life Course Significantly Modulates Early Multiple

<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00016>

- [101] Flensner, G., Ek, A.-C., Söderhamn, O. et Landtblom, A.-M. (2011) Sensitivity to heat in MS patients: a factor strongly influencing symptomology--an explorative survey. *BMC Neurology*, **11**, 27. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-27>
- [102] de Oliveira, C., Biddulph, J.P., Hirani, V. et Schneider, I.J.C. (2017) Vitamin D and inflammatory markers: cross-sectional analyses using data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *Journal of Nutritional Science*, **6**. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.37>
- [103] Zhang, Y., Leung, D.Y.M., Richers, B.N., Liu, Y., Remigio, L.K., Riches, D.W. et al. (2012) Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)*, **188**, 2127-35. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102412>
- [104] *Neurology*, vol.59, N°11, p.1.799-1.801.
- [105] Nadhem, O.N., Janabi, M.A., Omer, A.R. et Wan, B. (2014) Autoimmune Hepatitis with Multiple Sclerosis and Graves Disease: Coincidence or Association? *Case Reports in Gastroenterology*, **8**, 319-23. <https://doi.org/10.1159/000368551>
- [106] Sintzel, M.B., Rametta, M. et Reder, A.T. (2017) Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurology and Therapy*, **7**, 59-85. <https://doi.org/10.1007/s40120-017-0086-4>
- [107] Munger, K.L., Zhang, S.M., O'Reilly, E., Hernán, M.A., Olek, M.J., Willett, W.C. et al. (2004) Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, **62**, 60-5. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000101723.79681.38>
- [108] Runia, T.F., Hop, W.C.J., de Rijke, Y.B., Buljevac, D. et Hintzen, R.Q. (2012) Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*, **79**, 261-6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31825fdec7>
- [109] Mowry, E.M., Krupp, L.B., Milazzo, M., Chabas, D., Strober, J.B., Belman, A.L. et al. (2010) Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, **67**, 618-24. <https://doi.org/10.1002/ana.21972>
- [110] Smolders, J., Menheere, P., Kessels, A., Damoiseaux, J. et Hupperts, R. (2008) Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **14**, 1220-4. <https://doi.org/10.1177/1352458508094399>
- [111] Shahbeigi, S., Pakdaman, H., Fereshtehnejad, S.-M., Nikraves, E., Mirabi, N. et Jalilzadeh, G. (2013) Vitamin D3 Concentration Correlates with the Severity of Multiple

Sclerosis. *International Journal of Preventive Medicine*, **4**, 585-91.

[112] Martinelli, V., Dalla Costa, G., Colombo, B., Dalla Libera, D., Rubinacci, A., Filippi, M. et al. (2014) Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, **20**, 147-55. <https://doi.org/10.1177/1352458513494959>

[113] Koven, N.S., Cadden, M.H., Murali, S. et Ross, M.K. (2013) Vitamin D and long-term memory in multiple sclerosis. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, **26**, 155-60. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000009>

[114] Simpson, J., Steve, Taylor, B., Blizzard, L., Ponsonby, A.-L., Pittas, F., Tremlett, H. et al. (2010) Higher 25-hydroxyvitamin D Is Associated with Lower Relapse Risk in Multiple Sclerosis. *Annals of neurology*, **68**, 193-203. <https://doi.org/10.1002/ana.22043>

[115] Hossein-nezhad, A., Spira, A. et Holick, M.F. (2013) Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PloS One*, **8**, e58725. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058725>

[116] Di Rosa, M., Malaguarnera, M., Nicoletti, F. et Malaguarnera, L. (2011) Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. *Immunology*, **134**, 123-39. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03482.x>

[117] White, J.H. (2012) Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, **13**, 21-9. <https://doi.org/10.1007/s11154-011-9195-z>

[118] Mora, J.R., Iwata, M. et von Andrian, U.H. (2008) Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology*, **8**, 685-98. <https://doi.org/10.1038/nri2378>

[119] White, J.H. (2012) Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, **13**, 21-9. <https://doi.org/10.1007/s11154-011-9195-z>

[120] Weber, G., Heilborn, J.D., Chamorro Jimenez, C.I., Hammarsjö, A., Törmä, H. et Stahle, M. (2005) Vitamin D induces the antimicrobial protein hCAP18 in human skin. *The Journal of Investigative Dermatology*, **124**, 1080-2. <https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2005.23687.x>

[121] Lang, P.O., Samaras, N., Samaras, D. et Aspinall, R. (2013) How important is vitamin D in preventing infections? *Osteoporosis International*, **24**, 1537-53. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2204-6>

[122] Martineau, A.R. et Forouhi, N.G. (2020) Vitamin D for COVID-19: a case to answer?

The Lancet Diabetes & Endocrinology, **8**, 735-6. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30268-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30268-0)

[123] Calcitriol, the active form of vitamin D, is a promising candidate for COVID-19 prophylaxis - <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.162396>.

[124] Yee, Y.K., Chintalacharuvu, S.R., Lu, J. et Nagpal, S. (2005) Vitamin D receptor modulators for inflammation and cancer. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, **5**, 761-78. <https://doi.org/10.2174/1389557054553785>

[125] Lang, P.O., Samaras, N., Samaras, D. et Aspinall, R. (2013) How important is vitamin D in preventing infections? *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, **24**, 1537-53. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2204-6>

[126] Ak, S., D, N., K, H., T, N., Z, J. et O, Y. (2008) 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induces CCR10 expression in terminally differentiating human B cells. *J. Immunol. Baltim. Md 1950. J Immunol.* <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.5.2786>

[127] A, K. et T, K. (2011) Th17 cells in inflammation. *Int. Immunopharmacol. Int Immunopharmacol.* <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.10.004>

[128] Tian, Y., Wang, C., Ye, Z., Xiao, X., Kijlstra, A. et Yang, P. (2012) Effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on Th17 and Th1 Response in Patients with Behçet's Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science, The Association for Research in Vision and Ophthalmology.* **53**, 6434-41. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10398>

[129] F, J.-N. et A, M. (2011) Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand. J. Immunol. Scand J Immunol.* <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02536.x>

[130] Singh, R.P., Hasan, S., Sharma, S., Nagra, S., Yamaguchi, D.T., Wong, D.T.W. et al. (2014) Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, **13**, 1174-81. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>

[131] Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab - doi: 10.1016/j.msard.2016.10.005.

[132] M, S.-H., J, A., Bm, L., I, E., Ml, S., M, F. et al. (2012) A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D₃ as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301876>

[133] Safety of vitamin D₃ in adults with multiple sclerosis 2007 Sep;86(3):645-51. doi:

10.1093/ajcn/86.3.645.

[134] Jm, B., S, K., R, V., A, B.-O., Hm, D., R, C. et al. (2010) A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e1cec2>

[135] Vitamin D 3 supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis - PubMed . 10.1111/ane.13037. Epub 2018 Nov 12

[136] Feige, J., Moser, T., Bieler, L., Schwenker, K., Hauer, L. et Sellner, J. (2020) Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients*, **12**. <https://doi.org/10.3390/nu12030783>

[137] Can Vitamin D Reduce Risk of Immunotherapy-Related Colitis? | Physician's Weekly. <https://www.physiciansweekly.com/can-vitamin-d-reduce-risk-of-immunotherapy-related-colitis/> - 29/06/20