



HAL
open science

Impact du microbiote intestinal dans l'évolution de la sclérose en plaques

Chloé Renou

► **To cite this version:**

Chloé Renou. Impact du microbiote intestinal dans l'évolution de la sclérose en plaques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03321787

HAL Id: dumas-03321787

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03321787>

Submitted on 18 Aug 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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Chloé Renou

**Impact du microbiote
intestinal dans
l'évolution de la
sclérose en plaques**

**Thèse soutenue à RENNES
le 2 novembre 2020**

devant le jury composé de :

Latifa BOUSARGHIN

Maitre de conférence / HDR / Université de Rennes
1 / Directrice de thèse

Sophie TOMASI

Professeur d'université / Université de Rennes 1 /
Présidente

Valérie CHEVALIER

Docteur en pharmacie / Examinatrice

ANNEE 2019-2020**Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BOUSTIE	Joël	X	HDR	
DONNIO	Pierre Yves	X	HDR	X
FAILI	Ahmad		HDR	
FARDEL	Olivier	X	HDR	X
FELDEN	Brice	X	HDR	
GAMBAROTA	Giulio		HDR	
GOUGEON	Anne	X	HDR	
LAGENTE	Vincent	X	HDR	
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR	
MOREL	Isabelle	X	HDR	X
PORÉE	François-Hugues	X	HDR	
SERGENT	Odile	X	HDR	
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR	
TOMASI	Sophie	X	HDR	
VAN DE WEGHE	Pierre		HDR	
VERNHET	Laurent	X	HDR	

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
BUREAU	Loïc	X		
DAVOUST	Noëlle	X		

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
CILLARD	Josiane	X	HDR	
GUILLOUZO	André		HDR	
URIAC	Philippe	X	HDR	

MAITRES DE CONFERENCES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
ABASQ-PAOFI	Marie-Laurence			
ANINAT	Caroline	X	HDR	
AUGAGNEUR	Yoann		HDR	
BÉGRICHE	Karima			
BOUSARGHIN	Latifa		HDR	
BRANDHONNEUR	Nolwenn			
BRUYERE	Arnaud	X		
BUNETEL	Laurence	X		
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X		
COLLIN	Xavier	X		
CORBEL	Jean-Charles	X	HDR	

DELALANDE	Olivier			
DELMAIL	David		HDR	
DION	Sarah	X		
DOLLO	Gilles	X	HDR	X
GICQUEL	Thomas	X		X
GILOT	David		HDR	
GOUAULT	Nicolas		HDR	
HITTI	Eric			
JEAN	Mickaël	X		
JOANNES	Audrey			
LECURIEUR	Valérie		HDR	
LE FERREC	Eric	X		
LE GALL-DAVID	Sandrine			
LE PABIC	Hélène			
LEGOUIN- GARGADENNEC	Béatrice			
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR	
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR	
NOURY	Fanny			
PINEL-MARIE	Marie-Laure			
PODECHARD	Normand			
POTIN	Sophie	X		X
RENAULT	Jacques	X	HDR	
ROUILLON	Astrid			

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AUTIER	Brice	X		X
BACLE	Astrid	X		X
BOUVRY	Christelle	X		X
MENARD	Guillaume	X		X

ATER

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
KOWOUVI	Koffi	X		

LRU

		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U
AFONSO	Damien			
BELLAMRI	Nessrine	X		
GUILLORY	Xavier			

REMERCIEMENTS

Je remercie Latifa Bousarghin pour m'avoir accompagné, conseillé et orienté pendant cette année de rédaction de thèse.

Je remercie Sophie Tomasi d'avoir accepté d'en être la présidente.

Je remercie Valérie Chevalier qui a accepté de faire partie de mon jury, qui m'a formé pendant mon stage de 6^{ème} année et qui m'a fait confiance par la suite pour faire partie de son équipe. Merci pour votre côté si humain et pour votre si grande gentillesse.

Je remercie également toute l'équipe de la pharmacie de Villejean pour toute leur sympathie, ainsi que la pharmacie Clech, la pharmacie Bouesnard, la pharmacie Courtière et la pharmacie Cap Nord pour toute l'expérience qu'ils ont pu m'apporter.

Je tiens également à remercier mes parents pour votre soutien depuis le début de mes études, de m'avoir permis de continuer ma passion pendant toutes mes études. Merci à mes sœurs, Julie pour m'avoir aidé dans la relecture de ma thèse et Charlotte pour toutes les impressions que je t'ai demandé.

Je tiens particulièrement à remercier ma marraine, Christine, la 1^{ère} à m'avoir initiée à la peinture, je n'étais pas très douée à l'époque, heureusement je me suis améliorée pour mon appartement. Merci pour tout ce que tu as pu m'apporter, cette thèse me tenait particulièrement à cœur pour toi.

Merci à toi Victoria pour ton amitié sans faille depuis presque 20 ans, pour toutes tes idées farfelues que je suis prête à suivre sans y réfléchir, pour ta spontanéité et ta franchise. Merci pour toutes nos années de travail à la papèterie, nos balades à cheval à la découverte des chemins des Côtes d'Armor, nos semaines de révisions, nos weekends de concours, nos vacances... J'espère que notre amitié restera toujours aussi belle.

Et bien évidemment merci à mes deux autres binômes de révisions Mathilde et Noémie pour nos longues heures de révisions, nos fous rires et nos semaines d'isolements.

Merci Jade pour ta bonne humeur quotidienne, pour ta folie. Merci de me suivre lorsque j'ai besoin de faire des achats compulsifs, pour notre périple jusqu'en Suisse, pour ces semaines de vacances à l'occasion du nouvel an.

Merci à tous les autres copains, Angélique, Clémence, Célia, Pauline, Nolwenn, Éléonore, Alexandre, Etienne, Maël, Bastien... pour toutes ces soirées de folies qu'on a passé ensemble et pour tous nos délires.

Pour finir, Fred, mon chéri, je te remercie pour le bonheur que tu m'apportes au quotidien, tu es mon rayon de soleil. La vie à tes côtés est plus facile, plus légère et plus belle. Merci de me régaler tous les jours avec tes talents de cuisinier et de me faire rêver avec tes projets de voyage. Merci de ta patience et de ton soutien pendant toutes ces années d'études, de me remonter le moral quand ça va moins bien, je sais que je ne suis pas facile tous les jours (surtout en période d'examens ;). Merci pour tout !!

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
TABLE DES MATIERES.....	5
TABLE DES FIGURES	8
TABLE DES TABLEAUX	9
ABREVIATIONS.....	10
INTRODUCTION	11
1 LE MICROBIOTE INTESTINAL.....	12
1.1 Le microbiote intestinal : définition.....	12
1.2 La structure et la composition du microbiote.....	12
1.2.1 Les phyla	14
1.2.1.1 Phylum des Firmicutes	14
1.2.1.2 Phylum des Bacteroidetes	14
1.2.1.3 Les autres phyla	14
1.3 L'évolution de la composition du microbiote	14
1.3.1 Microbiote du fœtus à l'adulte	15
1.3.1.1 Développement du microbiote intestinal chez le fœtus	15
1.3.1.2 Développement du microbiote intestinal lors des 3 premières années de vie.....	16
1.3.2 La prise d'antibiotiques.....	19
1.4 Le rôle du microbiote intestinal dans l'organisme	20
1.4.1 Fonctions métaboliques : métabolisme des glucides, des protéines et des lipides.....	20
1.4.1.1 Les glucides.....	20
1.4.1.2 Les protéines.....	21
1.4.1.3 Les lipides	21
1.4.2 Rôle dans le système immunitaire.....	21
1.4.2.1 Effet barrière contre les bactéries pathogènes.....	21
1.4.2.2 Immunité innée ou non spécifique	23
1.4.2.3 Immunité adaptative ou acquise	23
1.5 Les maladies associées à la dysbiose	23
1.5.1 Les syndromes métaboliques.....	24
1.5.1.1 L'obésité	24
1.5.1.2 Le diabète de type 2.....	24
1.5.2 Les allergies.....	25

1.5.3 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).....	25
1.5.4 Le cancer colorectal (CRC).....	25
2 LA SCLEROSE EN PLAQUES (SEP).....	27
2.1 Physiopathologie de la sclérose en plaques.....	27
2.1.1 Rappel sur le système nerveux (SN)	27
2.1.2 Physiopathologie	28
2.2 Les différentes formes de la maladie.....	31
2.2.1 Récurrente-rémittente	31
2.2.2 Progressive secondaire	32
2.2.3 Progressive primaire.....	32
2.2.4 Progressive récurrente	32
2.3 Épidémiologie	32
2.4 Étiologie : facteurs génétiques et environnementaux	34
2.4.1 Facteurs génétiques	34
2.4.2 Facteurs environnementaux	35
2.4.2.1 Déficit en vitamine D.....	35
2.4.2.2 Epstein Barr virus (EBV).....	36
2.4.2.3 Vaccination	36
2.4.2.4 Stress.....	37
2.4.2.5 Obésité	37
2.4.2.6 Tabagisme.....	38
2.5 Les signes cliniques.....	39
2.5.1 Phase initiale.....	39
2.5.2 Phase d'état	40
2.6 Diagnostic de la maladie.....	42
2.6.1 L'imagerie par résonance magnétique	42
2.6.2 La ponction lombaire.....	43
2.7 Stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques	44
2.7.1 Traitement des poussées	45
2.7.2 Traitement de fond.....	45
2.7.2.1 Forme récurrente-rémittente.....	46
2.7.2.2 Formes progressives.....	47
2.7.2.3 Profils particuliers	48
2.7.3 Traitements symptomatiques	48
3 IMPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS L'ÉVOLUTION DE LA SCLEROSE EN PLAQUES	
50	
3.1 Axe intestin-cerveau	50

3.1.1 La voie neuronale	51
3.1.2 La voie endocrinienne.....	51
3.1.3 La voie immunitaire	53
3.1.4 La voie métabolique	53
3.2 Les modulations du microbiote intestinal chez les patients atteints de la SEP.....	54
3.3 Les conséquences des modifications du microbiote intestinal sur la sclérose en plaques.....	57
3.3.1 Associations entre le microbiote et l'immunité	62
3.3.1.1 Modification de l'expression des gènes immunitaires.....	62
3.3.1.2 Diminution de l'IL-10 et des Treg	64
3.3.1.3 Augmentation des cellules Th17	67
3.3.2 Variations des acides gras à chaînes courtes AGCC et leur impact.....	68
3.4 Probiotiques : des perspectives futures de traitement ?	72
CONCLUSION.....	76
BIBLIOGRAPHIE.....	78

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Exemples de composition taxonomique du microbiote intestinal [3]	13
Figure 2 Rôle du mode de délivrance dans la composition du microbiote du nourrisson [8].	16
Figure 3 Interaction entre le microbiote et le système immunitaire [14]	22
Figure 4 Lien entre le microbiote et le développement du CRC [24]	26
Figure 5 Structure général d'un neurone sain [25]	28
Figure 6 Réactions auto-immune impliquées dans la SEP [28]	29
Figure 7 Neurone sain vs neurone affecté par la SEP = Multiple sclerosis MS [29]	30
Figure 8 L'évolution des différentes formes de la sclérose en plaques [31]	31
Figure 9 Épidémiologie de la SEP selon le gradient nord/sud [86]	33
Figure 10 Le risque de récurrence intrafamiliale pour la SEP	34
Figure 11 IRM encéphalique en coupe axiale : séquence en T2 (a) et séquence en T1 après injection de gadolinium [55], les lésions sont signalées par les flèches jaunes	43
Figure 12 Prise en charge de la forme récurrente-rémittente de la SEP [59]	47
Figure 13 Les voies de communication de l'axe intestin-cerveau [66]	50
Figure 14 Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	52
Figure 15 Corrélations entre l'abondance du microbiote et l'expression des gènes immunitaires [70].	63
Figure 16 Production de cytokines après stimulation par des anticorps anti-CD3 et anti-CD28. HD = témoins et MS = patients atteints de la SEP [71].	64
Figure 17 A. calcoaceticus inhibe la différenciation des Treg (A et B) et augmente la différenciation des cellules Th1 (C et D) [80]	65
Figure 18 Corrélations entre (Clostridia-Bacilli) et la production de Treg	66
Figure 19 Corrélations entre Akkermansia et les cellules Th1	67
Figure 20 Abondance de Prevotella et corrélations avec les cellules Th17	68
Figure 21 Rôle des AGCC dans la démyélinisation [81]	69
Figure 22 Variation du butyrate et du caproate dans la SEP [82]	70
Figure 23 Corrélations entre le butyrate, le caproate et les lymphocytes	70
Figure 24 Schéma de synthèse entre la dysbiose observée dans la SEP et les modifications sur le système immunitaire	71

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différentes atteintes dans la sclérose en plaques	41
Tableau 2 : Critères de diagnostic selon MacDonald.....	42
Tableau 3 : Modulations du microbiote intestinal retrouvées sur des patients atteints de la SEP	56
Tableau 4 : Essais cliniques et pré-cliniques traitant l'impact du microbiome sur la sclérose en plaques.....	58

ABREVIATIONS

ACTH = hormone adénocorticotrope

ADN = acide désoxyribonucléique

AGCC = acide gras à chaîne courte

AGPI = acide gras polyinsaturés

ARN = acide ribonucléique

ATB = antibiotique

BHE = barrière hémato-encéphalique

CCR = cancers colorectaux

CPA = cellule présentatrice d'antigène

CRH = hormone corticoréline ou corticotropine-relâchement hormone

EBV = Epstein Barr Virus

HPA = axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

IMC = indice de masse corporelle

Ig = immunoglobuline

IL = interleukine

IRM = imagerie par résonance magnétique

LB = lymphocyte B

LT = lymphocyte T

MAMP = motif moléculaire associé aux pathogènes

MICI = maladie inflammatoire chronique de l'intestin

SEP = sclérose en plaque

SN = système nerveux

SNC = système nerveux central

SNP = système nerveux périphérique

TENS = transcutaneous electrical nerve stimulation

TNF = tumor necrosis factor

INTRODUCTION

Le microbiote intestinal est un ensemble de microorganismes comprenant des bactéries, des archées, des virus et des champignons. Sa population est dix fois plus importante que le nombre de cellules constituant le corps humain.

Le microbiote est unique à chaque individu, son établissement commence dès la grossesse, au stade de fœtus. Sa composition évolue principalement pendant les trois 1^{ères} années de vie, à 3 ans sa composition est proche de celle retrouvée à l'âge adulte.

Chez un individu en bonne santé, le microbiote intestinal est doté d'une grande richesse bactérienne et d'un nombre réduit de bactéries pathogènes. Il agit en symbiose avec le corps humain. Il possède un rôle indispensable dans la digestion et dans l'immunité.

Un changement d'alimentation ou la prise de médicaments, tels que les antibiotiques, peuvent entraîner une dysbiose, qui se caractérise par une perte de la richesse bactérienne et/ou une augmentation de l'abondance des bactéries pathogènes. La dysbiose joue un rôle dans de nombreuses pathologies, telles que l'obésité, le diabète de type 2 et les allergies. Des études ont montré également un rôle du microbiote intestinal dans la sclérose en plaques.

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative de système nerveux central, caractérisée par une démyélinisation des axones. Son étiologie est encore peu connue, elle impliquerait à la fois des facteurs génétiques et environnementaux.

Cette maladie est caractérisée par une inflammation chronique, due à une augmentation des lymphocytes T pro-inflammatoires (Th1 et Th17) et une diminution des lymphocytes T régulateurs.

L'objectif de ce travail, est de montrer un lien entre les modifications de la composition du microbiote intestinal et la pathogenèse de la sclérose en plaques. La communication entre le microbiote intestinal et le cerveau est possible grâce à une transmission bidirectionnelle appelée axe intestin-cerveau.

Dans un 1^{er} temps, nous cherchons les modifications du microbiote observées chez les patients atteints de la sclérose en plaques.

Dans un 2nd temps, nous analysons l'impact de cette dysbiose dans la pathogenèse de la sclérose en plaques et les perspectives thérapeutiques possibles.

1 LE MICROBIOTE INTESTINAL

1.1 Le microbiote intestinal : définition

Le corps humain abrite un nombre important de micro-organismes dont des bactéries, des virus, des levures, des champignons, des parasites. Cet ensemble de micro-organismes constitue le microbiote, il exerce un rôle majeur dans l'homéostasie et dans un certain nombre de maladies. Le microbiote est présent sur l'ensemble du corps, plusieurs microbiotes sont distingués en fonction de leurs emplacements : au niveau intestinal, cutané, buccal, vaginal, pulmonaire, nasal..., avec une composition très variable d'un site à l'autre. Ces microbiotes forment une relation complexe et mutuellement bénéfique avec l'homme.

Le microbiote intestinal est le plus important quantitativement, il est composé d'environ 10^{14} bactéries, ce qui est 10 fois plus important que le nombre de cellules dans le corps humain [1]. Le microbiote agit en symbiose avec le tube digestif mais lors d'un déséquilibre, qualitatif ou quantitatif, il peut être à l'origine de différentes pathologies.

1.2 La structure et la composition du microbiote

Depuis plusieurs années, les scientifiques s'intéressent au microbiote intestinal, mais plus de 90% des bactéries ne sont pas cultivables, ce qui en fait une difficulté majeure pour les identifier.

Ces dernières années de nouvelles technologies ont permis l'identification et la quantification des composants du microbiote intestinal. Pour cela, les scientifiques réalisent une extraction de l'ADN puis une amplification du gène de l'ARN ribosomal 16S, c'est le séquençage de l'ARN 16S.

Les bactéries identifiées sont classées en douze phyla différents [2] et chaque phylum est subdivisé en classe, puis en ordre, en famille, en genre et enfin en espèce (Figure 1). Les phyla microbiens intestinaux dominants sont les *Firmicutes*, les *Bacteroidetes*, les *Actinobacteria*, les *Proteobacteria*, les *Fusobacteria* et les *Verrucomicrobia*.

Les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* représentent 90% du microbiote intestinal [3].



Figure 1 Exemples de composition taxonomique du microbiote intestinal [3]

1.2.1 Les phyla

1.2.1.1 Phylum des Firmicutes

Les *Firmicutes* représentent 60 à 75% du microbiote intestinal.

Dans ce phyla trois classes de bactéries Gram + sont retrouvées :

- *Clostridia* : anaérobie stricte
- *Bacilli* : aérobie stricte ou facultative
- *Negativicutes* : anaérobie stricte, contrairement aux autres classes la plupart des espèces sont Gram -

Il comporte plus de 200 genres tels que *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Staphylococcus*...[4]

Le genre *Clostridium* représente 95% du phylum des *Firmicutes*.

1.2.1.2 Phylum des Bacteroidetes

Les *Bacteroidetes* représentent 30 à 40% du microbiote intestinal.

Dans ce phyla trois classes de bactéries Gram – sont retrouvées :

- *Bacteroidia*
- *Cytophaga*
- *Flavobacterium*

Les genres prédominants sont *Bacteroides* et *Prevotella*, ils représentent 80 à 90% du phylum.

1.2.1.3 Les autres phyla

Actinobacteria est le 3^{ème} phylum le plus représenté après *Firmicutes* et *Bacteroidetes*. Il est représenté principalement par le genre *Bifidobacterium*.

Dans le phylum *Verrucomicrobia* on retrouve *Akkermansia* (Figure 1).

1.3 L'évolution de la composition du microbiote

La composition du microbiote intestinal est très semblable d'un individu à l'autre en terme de phyla, mais sa composition va beaucoup plus varier en terme d'espèces.

Chez un même individu, des modifications dans la composition de son microbiote peuvent avoir lieu au cours de sa vie. Ces modifications sont influencées par divers facteurs environnementaux, comme l'alimentation, la supplémentation en vitamine D ou la prise de médicaments tels que les antibiotiques.

Des études ont également montré des variations du microbiote selon les régions anatomiques de l'intestin, dues aux variations physiologiques, du pH, de la tension en O₂, du débit digestif et de la disponibilité du substrat [5].

Au niveau de l'intestin grêle, l'environnement est difficile, dû à un transit court et une concentration élevée de bile (pH acide). Le microbiote est assez pauvre, sont retrouvés principalement des *Lactobacillus* du phylum des *Firmicutes* et des *Enterobacteriaceae* du phylum des *Proteobacteria*.

Au niveau du colon, le transit est plus lent et le pH est neutre à légèrement acide. L'environnement est plus favorable au développement des bactéries, un microbiote plus diverse est retrouvé avec *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* et *Rikenellaceae* du phylum des *Bacteroidetes*, ainsi que *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae* du phylum des *Firmicutes*.

1.3.1 Microbiote du fœtus à l'adulte

1.3.1.1 Développement du microbiote intestinal chez le fœtus

Les chercheurs ont longtemps pensé que le fœtus possédait un tractus digestif stérile à la naissance, mais des études récentes [6], [7] ont montré la présence d'un microbiote chez le fœtus.

Il y a notamment l'étude de Collado et al [6], réalisée avec 15 paires mère-enfant, nés uniquement par césarienne pour exclure toute contamination des naissances par voie basse lors du passage vaginale. Il en résulte une population microbienne dans le placenta et le liquide amniotique, qui est certes de faible abondance, d'une faible richesse et de faible diversité mais qui est bien présente. *Proteobacteria* est le phylum le plus répandu avec une abondance d'espèces appartenant aux Entérobactéries. Les genres les plus représentés sont *Escherichia*, *Shigella* et *Propionibacterium*.

1.3.1.2 Développement du microbiote intestinal lors des 3 premières années de vie

L'établissement du microbiote intestinal est un processus complexe et continu chez le nourrisson, il peut être influencé par plusieurs facteurs : le mode d'accouchement, l'alimentation, la prise d'antibiotique.

Lors de l'accouchement, une abondance d'oxygène dans l'intestin du nourrisson, favorise le développement des bactéries aérobies facultatives comme les *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* et *Streptococcus*. Ces bactéries vont consommer progressivement l'oxygène, puis il y aura une prolifération des bactéries anaérobies strictes comme *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium* [9].

Le mode d'accouchement, a montré des différences dans la composition du microbiote (Figure 2). Les nourrissons, accouchés par voie vaginale, ont acquis des communautés bactériennes proches du microbiote vaginal de leur mère. Leur microbiote est dominé par les *Lactobacillus*, *Prevotella* et *Shigella spp.*

Tandis que les nourrissons, accouchés par césarienne, ont acquis des communautés bactériennes proches de celles retrouvées à la surface de la peau. Leur microbiote est dominé par des *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium spp* [8]. Il est intéressant de noter que dans la plupart des cas d'accouchement par césarienne, les mères reçoivent un traitement ATB au préalable.

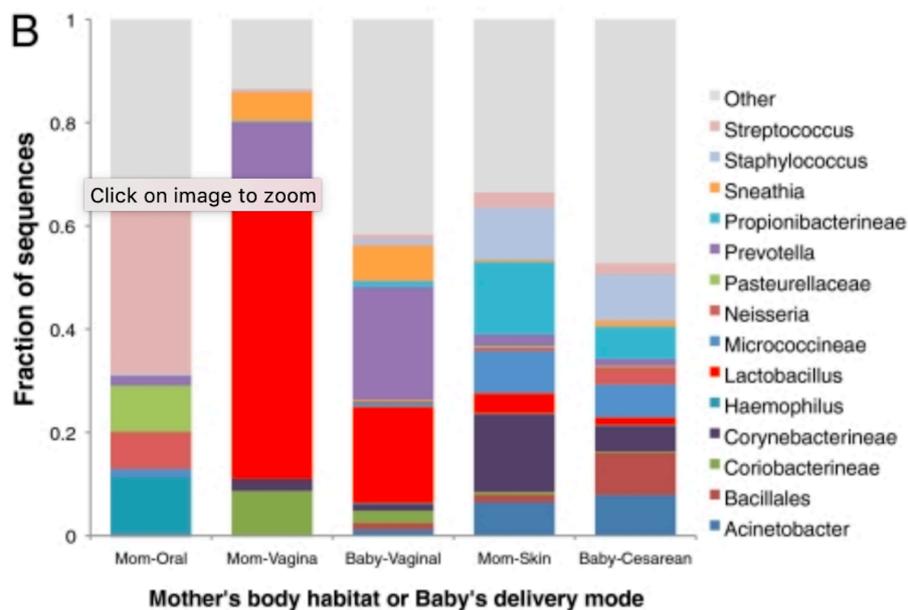


Figure 2 Rôle du mode de délivrance dans la composition du microbiote du nourrisson [8]

La diversité du microbiote intestinal est significativement associée au mode d'accouchement lors des trois premiers mois de vie, mais à tendance à disparaître après 6 mois à 1 an de vie des nourrissons.

D'autres facteurs peuvent également influencer la composition du microbiote intestinal du nourrisson : le lieu de naissance, le microbiote maternel vaginal ou cutané, le poids à la naissance, l'âge gestationnel à la naissance, une possible hospitalisation après la naissance, administration prénatale de probiotiques...

Après l'accouchement, l'alimentation est le facteur principal qui va influencer la composition du microbiote. L'allaitement maternel est reconnu comme l'aliment le plus adapté au nourrisson et est recommandé par l'OMS de façon exclusive pendant les six premiers mois de vie du nourrisson, puis en supplémentation des aliments solides jusqu'à 2 ans.

Le lait maternel est un aliment complet qui comporte tous les nutriments énergétiques et non énergétiques nécessaires à la croissance et au développement du bébé. Sa composition est complexe et dynamique, elle varie en fonction de l'âge gestationnel de la maman au moment de l'accouchement, du régime alimentaire de la maman, de l'âge du nourrisson et selon l'heure de la journée. Lors des 5 premiers jours de vie le lait maternel s'appelle le colostrum, il est très riche en protéines (23g/L), dont des protéines solubles qui permettent le développement de l'immunité du nouveau-né, et également en oligosaccharides, en vitamines, en sels minéraux et en acides aminés. Il permet une protection contre les agressions extérieures et une meilleure transition entre le milieu de la vie intra-utérine et le milieu extérieur. Puis le lait maternel passe au lait de transition (du 5^{ème} au 21^{ème} jour), avec une diminution de la teneur en protéines et une augmentation progressive en lipides et glucides.

Au-delà du 21^{ème} jour, le lait est dit mature. Sa composition varie au cours de la tétée et au cours de la journée pour répondre au mieux aux besoins du nourrisson. De façon générale, le lait définitif contient :

- Des glucides à 75 g/L : avec du lactose comme sucre majeur mais également des oligosaccharides qui stimulent les *Bifidobacteries* et favorisent le développement de la flore intestinale
- Des protéines à 12 g/L : avec de la caséine qui est plus digeste que celle retrouvée dans le lait de vache et moins allergisante, des protéines solubles comme α -lactalbumine qui aide à l'absorption du calcium, la lactotransferrine qui permet le transport du fer, des immunoglobulines avec majoritairement des IgA qui permettent une protection contre les agents pathogènes de l'environnement, des lysosymes qui ont un effet antimicrobien

au niveau de la muqueuse intestinale, β -défensines, des enzymes pour une meilleure digestion des facteurs de croissance. Des composants azotés non protéiques comme des acides aminés, de l'urée, des polyamines et des nucléotides.

- Des lipides à 35 g/L : avec essentiellement des triglycérides. Riche en acides gras essentiels qui ont un rôle important dans les fonctions cérébrales et rétiniennes. Présence également de cholestérol qui est impliqué dans la structure des membranes, dans le développement du cerveau et dans la synthèse d'hormones.

Le lait maternel est riche en prébiotiques comme le lactose, K-caséine, les oligosaccharides, la lactoferrine, les nucléotides qui sont de bons substrats pour les bactéries de la flore intestinale. Les laits industriels sont préparés à partir de lait de vache, ils sont supplémentés en vitamines, minéraux, AGPI pour se rapprocher le plus possible de la composition du lait maternel mais ne pourront pas suivre les variations du lait maternel au cours de la journée.

Des différences dans la composition du microbiote intestinal ont été montrées entre les nourrissons allaités et les nourrissons nourris par du lait industriel maternisé.

Les espèces dominantes retrouvées chez les nourrissons allaités sont des *Bifidobacterium* et des *Lactobacillus* qui digèrent facilement les oligosaccharides contenus dans le lait maternel. On retrouve également des *Staphylococcus*, des *Streptococcus*, des *Enterococcus* et des *Propionibacterium* [10]. La composition du microbiote est influencée par la composition du lait maternel mais également par des facteurs environnants comme les sources microbiennes présentes au niveau du mamelon et de la peau environnante [9]. La population microbienne des nourrissons allaités est plutôt stable est uniforme.

Chez les nourrissons nourris avec des préparations industrielles, la population microbienne est plus diversifiée mais moins stable. Sont retrouvés principalement des *Enterococcus*, des *Enterobacterium*, des *Bacteroides*, des *Clostridium* qui peuvent être pathogènes et des *Streptococcus* [10]. Les équipements et l'eau utilisés pour remettre les préparations industrielles en suspension peuvent être source de contamination microbienne.

Les bactéries contenues dans le lait maternel permettent d'inhiber et de limiter la croissance de bactéries potentiellement pathogènes comme *E. coli*, *Clostridium*, *Salmonella* et *Shigella*.

Sur le plus ou moins long terme, l'allaitement maternel a montré un rôle protecteur contre :

- Le développement de diarrhées et l'entéocolite nécrosante chez le nouveau-né.

- Les maladies allergiques et les maladies auto-immunes pendant l'enfance comme la maladie cœliaque, le diabète de type 1, la dermatite atopique.
- Les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies cardiovasculaires, l'obésité et le diabète de type 2 au cours de la vie.

Tous ces facteurs influencent le développement du microbiote intestinal, il faut attendre la fin des trois premières années de vie de l'enfant pour que la composition du microbiote se rapproche de celle retrouvée à l'âge adulte avec une prépondérance de *Bacteroides* et de *Firmicutes*.

1.3.2 La prise d'antibiotiques

Les antibiotiques sont apparus vers 1930, ils ont révolutionné la médecine en diminuant largement le nombre de décès liés à une infection. Ce sont des médicaments d'origine naturelle, semi-synthétique ou synthétique. Ils sont efficaces uniquement contre les infections bactériennes, mais ils détruisent indifféremment les mauvaises et les bonnes bactéries. Ils sont donc responsables, lorsqu'ils sont utilisés, d'une modification du microbiote intestinal.

Dethlefsen et Relman en 2010, ont étudié l'impact d'un traitement par la ciprofloxacine sur la composition du microbiote intestinal [11]. Ils ont réalisé un prélèvement des selles juste avant, juste après et 4 semaines après le traitement par la ciprofloxacine. Le traitement a été renouvelé une seconde fois 6 mois après le premier traitement. Les résultats ont montré une diminution de la diversité microbienne après l'antibiothérapie, certaines espèces ayant disparu, sont réapparues quelques temps après le 1^{er} traitement, mais pas après le 2^{ème} traitement. Une antibiothérapie répétée peut empêcher la recolonisation de certaines espèces microbiennes de façon durable, pouvant entraîner une dérégulation de l'homéostasie immunitaire de l'hôte et une sensibilité accrue à certaines pathologies [12]. Malgré une certaine résilience, le retour de la composition du microbiote intestinal est incomplet.

Des résultats similaires sont retrouvés après un traitement par clarithromycine et métronidazole dans l'étude de Jakobsson et al en 2010 [13]. L'étude a été réalisée avec des patients infectés par *Helicobacter pylori* responsable de l'ulcère gastro-duodéal, dont le traitement type est l'association de clarithromycine et de métronidazole. Ils ont étudié la composition bactérienne à partir des selles pendant 4 ans après le traitement. Une semaine après le traitement il y a une

réduction importante de la diversité bactérienne. Au cours des années, la diversité tend à se rétablir pour revenir proche de l'état pré-thérapeutique, mais dans certains cas les perturbations peuvent persister plus de 4 ans après le traitement. Il y a également des niveaux élevés de gènes de résistance à certains antibiotiques, comme les macrolides, retrouvés 4 ans après.

La persistance des résistances aux antibiotiques peut rester présente pendant de nombreuses années. Il est donc primordial que l'utilisation des antibiotiques reste restreinte, uniquement dans les cas qui s'avèrent utiles, afin de prévenir des échecs ultérieurs de traitement.

1.4 Le rôle du microbiote intestinal dans l'organisme

1.4.1 Fonctions métaboliques : métabolisme des glucides, des protéines et des lipides

Lors de l'alimentation une symbiose est observée entre l'hôte et le microbiote intestinal. Le microbiote assure son propre métabolisme en puisant dans les aliments et en même temps joue un rôle direct dans la digestion de l'hôte : il permet la fermentation des substrats et des résidus alimentaires non digestibles, grâce à ses enzymes il facilite l'assimilation des nutriments, il assure l'hydrolyse de l'amidon, de la cellulose et des polysaccharides, il participe à la synthèse de certaines vitamines.

1.4.1.1 Les glucides

Les glucides possèdent différents rôles dans l'organisme : production d'énergie et mise en réserve, synthèse de glycoprotéines et de macromolécules, synthèse des nucléotides, épuration des produits insolubles et toxiques.

Une partie des glucides fournis par l'alimentation, ne sont pas digérés dans la partie supérieure du tractus digestif, dû à la présence d'amidon résistants aux α -amylases de l'hôte. Ils vont arriver au niveau du colon où ils pourront être fermentés. Dans la majorité des cas, les glucides sont présents sous forme de glucose, leur fermentation se fait à partir d'enzymes qui ne sont pas présentes chez l'hôte, mais qui vont être fournies par le microbiote. Les enzymes nécessaires sont des hydrolases (glycosidases), elles proviennent principalement des *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, et *Roseburia* [1]. Elles permettent la transformation du glucose en pyruvate puis en acides gras à chaînes courtes (acétate, propionate et butyrate).

1.4.1.2 Les protéines

Comme pour les glucides, une grande partie des protéines arrivent dans le colon pour être fermentées. La dégradation des protéines fait intervenir un nombre important d'interactions bactériennes. Tout d'abord, il y a la dégradation des protéines en peptides par des bactéries possédant une activité protéolytique, comme *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*. Les peptides sont ensuite assimilés par des bactéries pour libérer des acides aminés qui sont assimilés par d'autres bactéries. La désamination des acides aminés aboutit à la formation d'acides gras à chaînes courtes et de l'ammoniac qui est une source majeure d'azote pour de nombreuses bactéries.

Pour certaines bactéries des genres *Veillonella*, *Fusobacterium* et *Clostridium*, les acides aminés représentent leur principale source d'énergie, car elles ne sont pas capables de fermenter les glucides.

1.4.1.3 Les lipides

Les lipides sont retrouvés sous forme d'acides gras dans l'alimentation, ils sont essentiellement absorbés au niveau de l'intestin grêle. Une partie arrive au niveau du colon et subira de nombreuses transformations par le microbiote.

Le colon reçoit également du cholestérol provenant de la bile et de l'alimentation, le microbiote va le transformer en coprostanol pour ensuite être éliminé dans les fèces.

1.4.2 Rôle dans le système immunitaire

1.4.2.1 Effet barrière contre les bactéries pathogènes

Une interaction mutualiste peut être observée entre les bactéries et l'hôte. Au niveau du tractus digestif, l'épithélium forme une protection mécanique contre les agressions externes. Il est constitué d'une seule couche de cellules épithéliales qui sont réparties en 4 familles : les entérocytes avec des villosités qui permettent un rôle d'échange, les cellules caliciformes qui produisent le mucus, les cellules de Paneth qui sécrètent des substances antimicrobiennes et les cellules entéroendocrines qui produisent et libèrent des hormones intestinales. Entre deux cellules épithéliales, il y a des jonctions serrées qui assurent la perméabilité intestinale.

Au-dessus de la couche épithéliale, se trouve un mucus épais avec 2 couches distinctes : une couche extérieure fluide où sont retrouvées les bactéries du microbiote qui puisent les substrats nécessaires à leur croissance et une couche interne très dense et quasiment stérile, ce qui limite le contact du microbiote avec la surface épithéliale (Figure 3) [14].

Certaines bactéries Gram + du microbiote ont la capacité de produire des composés antibactériens appelés bactériocines, qui pourraient être impliqués dans la résistance à la colonisation de bactéries pathogènes comme le *Clostridium perfringens* [15].

Le microbiote assure une défense contre les bactéries pathogènes par mécanisme de compétition mais lors d'une perturbation du microbiote, comme lors d'une antibiothérapie, certaines bactéries du microbiote sont éliminées et laissent donc la place à des bactéries pathogènes pour s'introduire plus facilement.

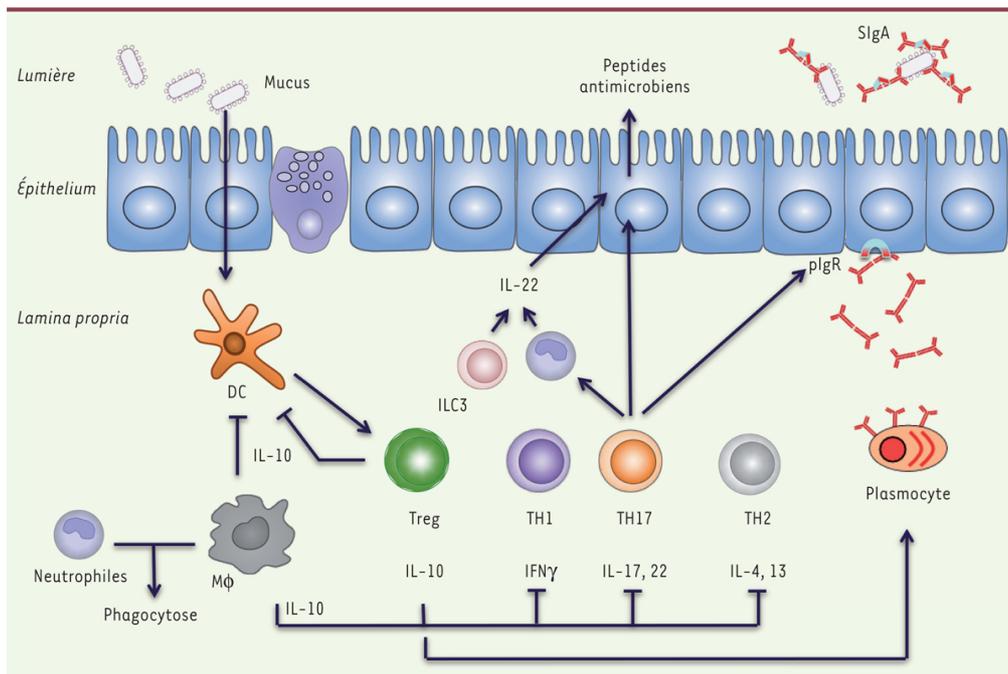


Figure 3 Interaction entre le microbiote et le système immunitaire [14]

1.4.2.2 Immunité innée ou non spécifique

L'immunité innée est la 1^{ère} ligne de défense contre les agents pathogènes. Elle fait intervenir des phagocytes dont les macrophages (activité de phagocytose et producteurs d'IL-10), des cellules dendritiques (activent la réponse immune adaptative) et les cellules lymphoïdes innées (dépourvues de récepteurs de reconnaissance des antigènes).

Une étude sur des souris, a montré une quantité plus faible de cellules dendritiques chez les souris axéniques (élevées sans contact avec des bactéries extérieures) que chez les souris normales [16].

1.4.2.3 Immunité adaptative ou acquise

L'immunité adaptative est une immunité plus spécifique. Elle fait intervenir les lymphocytes qui se divisent en 2 parties :

- Les lymphocytes B qui participent à l'immunité à médiation tumorale, ils produisent des anticorps (des immunoglobulines Ig) spécifiques à chaque antigène
- Les lymphocytes T qui participent à l'immunité à médiation cellulaire, ce sont des lymphocytes tueurs, les LT CD₄ et les LT CD₈

On peut observer une forte diminution de la maturation et de la sécrétion des IgA dans l'intestin de souris axéniques, ainsi qu'une diminution des précurseurs des lymphocytes B [16].

Le microbiote est donc nécessaire au bon fonctionnement de notre organisme. Toutes modifications du microbiote pourra être à l'origine de pathologie.

1.5 Les maladies associées à la dysbiose

La dysbiose est un déséquilibre du microbiote intestinal, avec une diminution des bactéries bénéfiques et une augmentation des bactéries pathogènes ou une perte de la richesse et de la diversité du microbiote.

Les causes sont très variées : l'antibiothérapie comme vu précédemment, des infections bactériennes, virales ou fongiques, l'alimentation, le stress, certains médicaments...

Cette dysbiose peut être à l'origine de certaines pathologies ou peut aggraver certaines pathologies.

1.5.1 Les syndromes métaboliques

Le syndrome métabolique se caractérise en clinique par un tour de taille > 94 cm chez l'homme et > 80 cm chez la femme et au moins 2 des 4 critères suivants : triglycérides > 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl pour les hommes et < 50 mg/dl pour les femmes, une hypertension > 130 mmHg en systolique et > 85 mmHg en diastolique et une hyperglycémie à jeun > 100 mg/dl.

1.5.1.1 L'obésité

De nombreuses études, ont montré un rôle important des modifications du microbiote dans la pathogenèse de l'obésité.

Bien que les individus en bonne santé peuvent présenter une composition du microbiote très diverse, des différences quantitative et qualitative chez les individus obèses sont observées. Une faible richesse bactérienne est détectée chez les individus présentant une adiposité élevée ainsi qu'une prévalence plus faible des *Bacteroidetes* et une augmentation des *Firmicutes* [17],[19]. Des souris exemptes de germes ont reçu une greffe de microbiote fécal, celles qui ont reçu d'un donneur obèse ont pris plus de poids que celles qui ont reçu d'un donneur maigre [18].

1.5.1.2 Le diabète de type 2

La concentration de bactéries produisant du butyrate, telles que *Roseburia intestinalis* et *Faecalibacterium prausnitzii*, est plus faible chez les diabétiques de type 2. Or les acides gras à chaînes courtes (AGCC), dont le butyrate, auraient des effets immunomodulateurs importants. Il est également observé une diminution de *Akkermansia muciniphila* chez les diabétiques de type 2, cette bactérie aurait un effet anti-diabétique [20].

1.5.2 Les allergies

Les maladies allergiques, qu'elles soient respiratoires, cutanées ou alimentaires, ont vu leur prévalence considérablement augmentée ces dernières années. Une incidence plus faible d'infection pendant la petite enfance pourrait être associée à une faible diversité du microbiote, ce qui pourrait expliquer l'augmentation de la prévalence de maladies atopiques [21].

Une augmentation des Protéobactéries a été observée chez les personnes atteintes d'asthme ou de maladies allergiques [22].

1.5.3 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les MICI sont caractérisées par une inflammation chronique de la paroi du tube digestif. Elles regroupent la maladie de Crohn (qui peut toucher tout le tube digestif) et la rectocolite hémorragique (qui peut toucher seulement le colon et le rectum).

Ce sont des maladies gastro-intestinales associées à une dysbiose intestinale microbienne. On observe une abondance accrue des *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* et *Fusobacteriaceae*, ainsi qu'une diminution des *Erysipelotrichales*, *Bacteroides* et *Clostridiales*. Ces modifications sont fortement corrélées à l'état de la maladie [23].

1.5.4 Le cancer colorectal (CRC)

Le cancer colorectal est l'un des cancers le plus fréquent, il se situe dans le gros intestin : il touche le colon ou le rectum. Le mode de vie est l'un des facteurs les plus importants. Une alimentation riche en aliments transformés, en graisse animale, en viande rouge, la consommation de cigarette, d'alcool associé à une faible consommation de fibres, une faible activité physique modifient la composition du microbiote intestinal (Figure 4).

Dans le cas du CRC, la dysbiose se traduit fréquemment par une augmentation de certaines espèces comme *Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium septicum* et *Fusobacterium spp*. Ces espèces joueraient un rôle dans la pathogenèse du CRC.

En parallèle, on observe une diminution *Roseburia*, *Eubacteria spp* et d'autres bactéries produisant du butyrate [24].

L'ensemble de ces modifications sont des facteurs favorisant le développement du CRC.

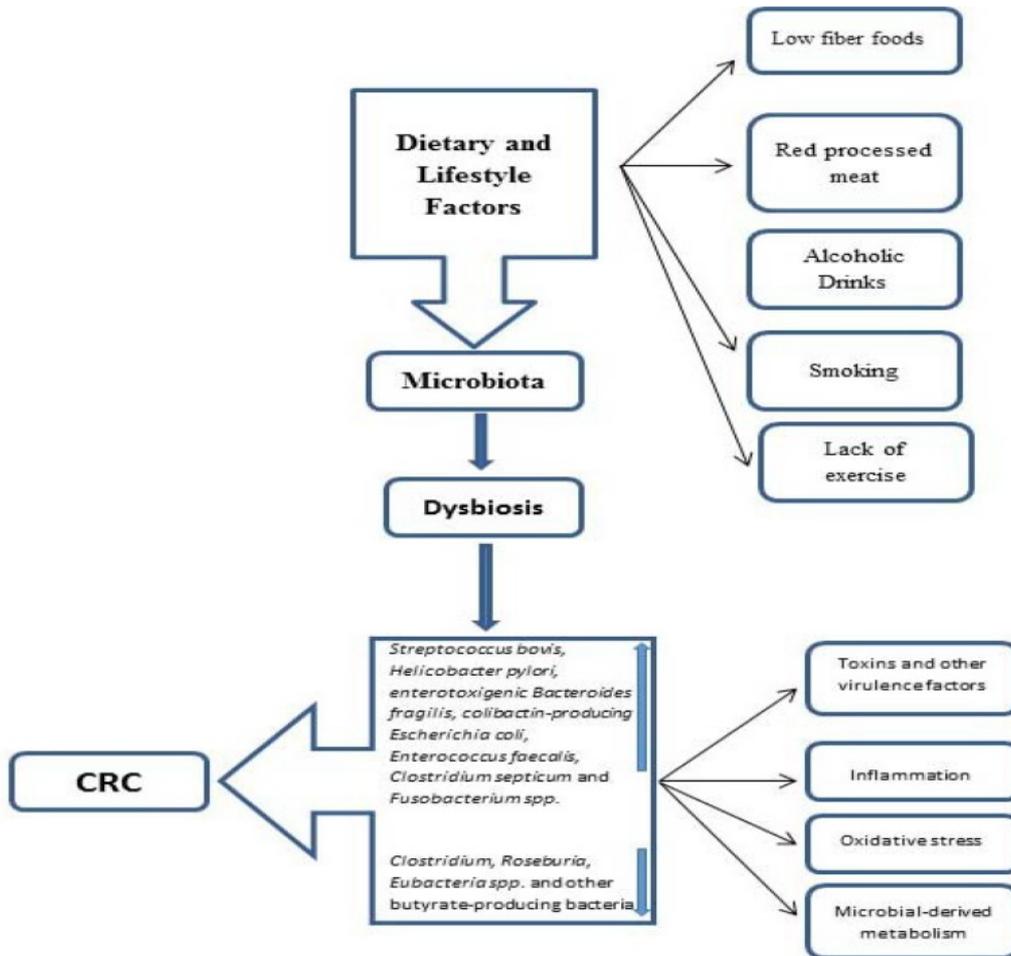


Figure 4 Lien entre le microbiote et le développement du CRC [24]

Des études récentes ont montré un lien entre la dysbiose et de nombreuses autres maladies, notamment dans le déclenchement des poussées de la sclérose en plaques.

2 LA SCLEROSE EN PLAQUES (SEP)

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurodégénérative chronique du système nerveux central (SNC), avec une composante inflammatoire et auto-immune. Elle est caractérisée par une atteinte de la gaine de myéline avec une conservation relative des axones.

L'apparition de la maladie est fréquemment retrouvée chez les jeunes adultes entre 20 et 40 ans, avec 2 fois plus de femmes touchées par rapport aux hommes.

2.1 Physiopathologie de la sclérose en plaques

La SEP est une maladie neurologique chronique invalidante, avec des lésions localisées dans le SNC.

2.1.1 Rappel sur le système nerveux (SN)

Le SN se divise en deux parties : le système nerveux périphérique (SNP) et le système nerveux central (SNC). Le SNP est composé de nerfs (crâniens et rachidiens) et de ganglions (sympathiques et para-sympathiques). Il se situe en dehors des limites osseuses du crâne et du canal rachidien. Le SNC est composé de l'encéphale qui regroupe le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral. Il se situe à l'intérieur des structures osseuses.

Le cerveau est divisé en deux hémisphères (gauche et droite) et chaque hémisphère contient de la substance grise, qui correspond aux corps cellulaires des neurones, et de la substance blanche, qui correspond aux axones des nerfs. Les deux hémisphères sont raccordés par le corps calleux. Le SN permet une communication entre le milieu extérieur et l'intérieur de l'organisme. L'information arrive au niveau des récepteurs puis la transmission de l'information se réalise par l'intermédiaire de fibres nerveuses. Tout d'abord les fibres afférentes transmettent l'information des récepteurs au SNC puis les fibres efférentes transmettent l'information du SNC vers les voies périphériques.

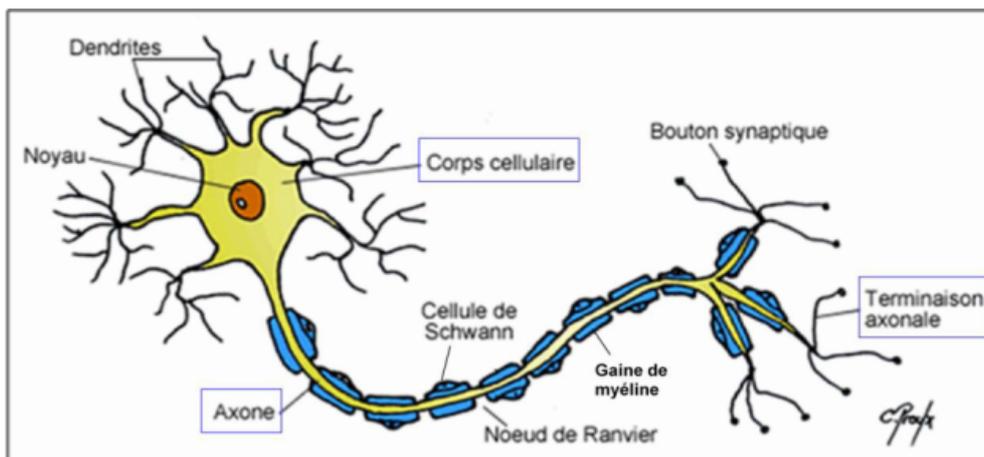


Figure 5 Structure général d'un neurone sain [25]

Les fibres nerveuses sont constituées d'un axone (composé de microtubules, de neurofilaments et de microfilaments) enveloppé dans une gaine de soutien, la gaine de Schwann (Figure 5). Pour permettre une transmission de l'information plus rapide, une partie des axones est entourée d'une gaine de myéline (cellule de Schwann qui s'enroule plusieurs fois autour de l'axone), celle-ci s'interrompt à intervalle régulier, ce sont les nœuds de Ranvier.

2.1.2 Physiopathologie

La SEP est caractérisée par des plaques, qui ont donné le nom à la maladie. Ces plaques présentes dans le cerveau, correspondent aux zones de démyélinisation et sont responsables de l'altération de la conduction de l'influx nerveux. Elles sont de tailles et d'âges différents, ce qui entraîne des signes cliniques très variés.

On distingue 2 types de plaques :

- Récentes : le processus de démyélinisation est en cours, avec la présence d'infiltrat de lymphocytes T (LT) activés, de macrophages phagocytant les débris myéliniques et une gliose réactionnelle.
- Anciennes : le processus de démyélinisation est terminé, il y a une perte d'oligodendrocytes, une gliose cicatricielle et plus ou moins une perte axonale [26].

Ces plaques peuvent être retrouvées dans tout le cerveau, mais le plus souvent on les retrouvera au niveau des aires péri-ventriculaires, des nerfs optiques, du chiasma, de la substance blanche hémisphérique, du cervelet, du tronc cérébral et de la moelle épinière.

Plusieurs études ont montré que la maladie présente une composante auto-immune, à l'origine d'une inflammation au niveau du SNC (Figure 6). Les éléments spécifiques qui déclenchent cette inflammation sont encore inconnus.

De nombreuses voies immunologiques sont impliquées dans la SEP :

La SEP est médiée par des lymphocytes auto-réactifs qui traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE) et pénètrent dans le SNC [27]. Ils sont responsables d'une inflammation de la matière blanche et grise du SNC.

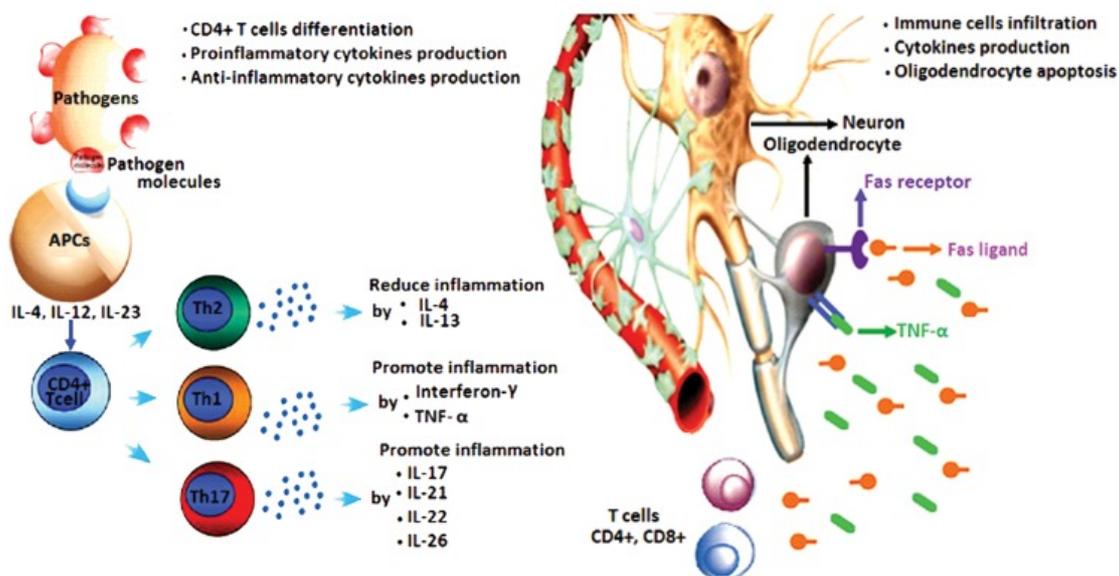


Figure 6 Réactions auto-immune impliquées dans la SEP [28]

La physiopathologie de la SEP est médiée par l'intervention de LT auxiliaires, autrement appelés LT CD4+, qui sont impliqués dans la réponse immunitaire adaptative (Figure 6). Dans un premier temps il y a une interaction entre la cellule présentatrice d'antigène CPA et le LT. Cette 1^{ère} étape possède un rôle important dans l'initiation et la progression de la SEP.

On observe que les molécules associées aux agents pathogènes se lient aux Toll-like récepteurs des CPA, ce qui entraîne la sécrétion de cytokines : IL-12, IL-23 et IL-4. Ces cytokines induisent la différenciation des LT CD4+ en Th1, Th2 ou Th17.

- Th1 sécrète $\text{INF}\gamma$ (interféron) et $\text{TNF}\alpha$ (Tumor Necrosis Factor), ce sont des cytokines pro-inflammatoires, elles suppriment la différenciation en Th2 (qui sécrète des cytokines anti-inflammatoire IL-4 et IL-13).
- Th17 sécrète un grand nombre de cytokines qui favorisent l'inflammation.

En parallèle des lymphocytes T (LT), on retrouve les lymphocytes B (LB) qui produisent des cytokines pro-inflammatoires : $TGF\beta$ et $TNF\alpha$. Les LB peuvent également sécréter de l'IL-10 qui est anti-inflammatoire. Ils ont donc un effet à la fois positif et négatif sur la SEP.

Les LT $CD8^+$ vont, quant à eux, produire de la perforine. C'est une protéine cytolytique qui augmente la perméabilité vasculaire et qui permet aux cellules gliales de détruire les oligodendrocytes.

Donc en plus de l'inflammation générée, il y a également altération du processus de réparation de la gaine de myéline.

Les cellules lymphocytaires produisent des Fas L (ligands), qui se lient aux Fas R (récepteurs) présent sur les oligodendrocytes et induisent l'apoptose. Cela réduit le nombre de cellules de synthèse de la gaine de myéline [28].

MULTIPLE SCLEROSIS

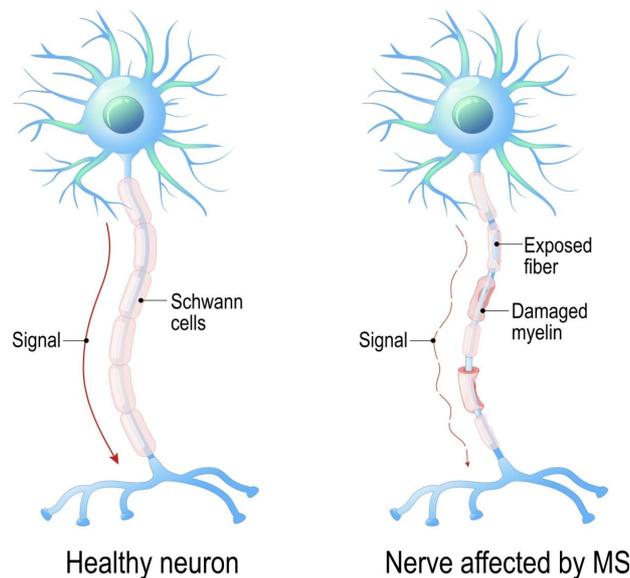


Figure 7 Neurone sain vs neurone affecté par la SEP = Multiple sclerosis MS [29]

Au début de la maladie, lors des 1ères poussées, les oligodendrocytes régénèrent la gaine de myéline qui a été détruite mais, au fur et à mesure que la maladie progresse, le nombre d'oligodendrocytes diminue et la gaine de myéline n'est plus régénérée (Figure 7). Le signal transmis par le neurone sera généré moins rapidement et parfois incomplètement, ce qui est à l'origine des symptômes de la maladie.

2.2 Les différentes formes de la maladie

La SEP est une maladie très variable d'un patient à l'autre et imprévisible. Les neurologues ont regroupé les patients en quatre catégories selon l'évolution de la maladie (Figure 8).

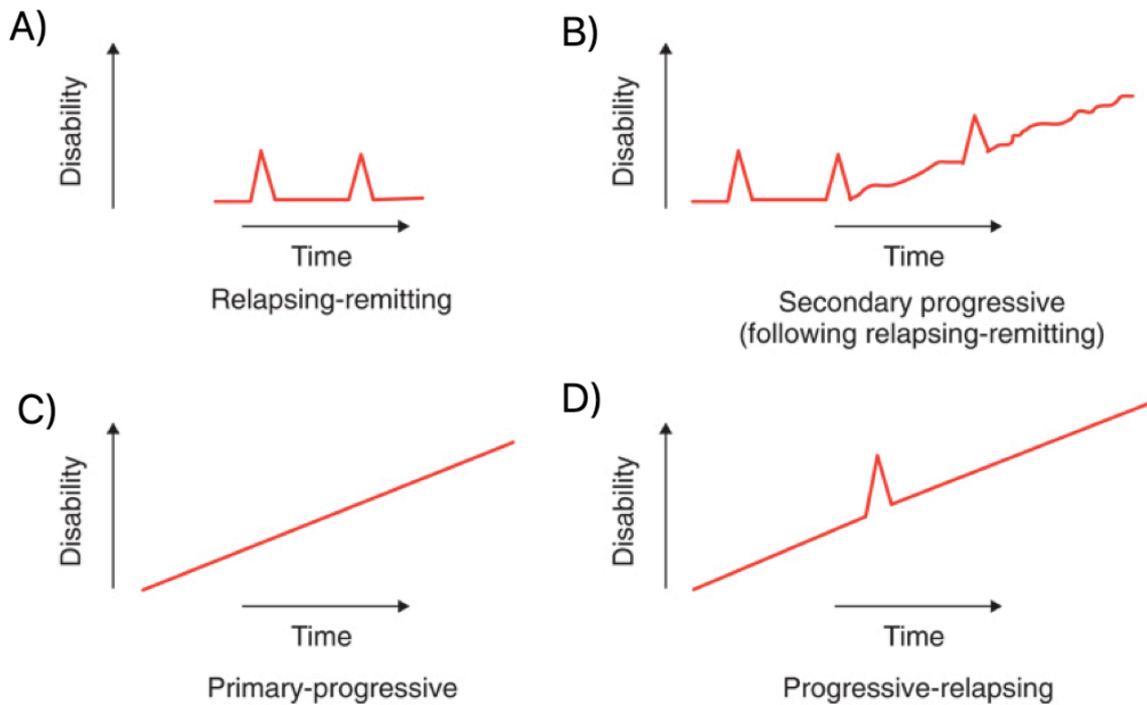


Figure 8 L'évolution des différentes formes de la sclérose en plaques [31]

(A) : récurrente-rémittente, (B) : progressive secondaire, (C) : progressive primaire, (D) : progressive récurrente

2.2.1 Récurrente-rémittente

C'est la forme la plus fréquente, retrouvée chez 85% des patients atteints de SEP. Cette forme est caractérisée par des poussées, espacées par des périodes de rémission (Figure 8). Les poussées sont détectables par l'apparition ou l'aggravation de symptômes, qui vont disparaître ou diminuer lors des périodes de rémission. Dans un premier temps les rémissions sont complètes, il n'y a pas de perte au niveau neurologique, puis au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, elles deviennent incomplètes. Cette forme récurrente-rémittente dure en moyenne une quinzaine d'années.

2.2.2 Progressive secondaire

Chez la majorité des patients, après une forme récurrente-rémittente, la maladie évolue vers une forme progressive secondaire. A ce stade de la maladie, il n'y a plus de période de rémission entre les poussées, il y a donc une progression régulière des anomalies neurologiques. Le handicap progresse avec une réduction du périmètre de marche.

2.2.3 Progressive primaire

Cette forme est présente chez 10% des patients atteints de la sclérose en plaques. Elle est caractérisée par un déclin fonctionnel constant dès le début de la maladie. Il n'y a pas de période de rémission donc pas d'amélioration des symptômes, mais occasionnellement des plateaux. Cette forme est plus résistante aux traitements médicamenteux.

2.2.4 Progressive récurrente

C'est la forme la plus rare mais également la plus grave. Elle touche 5% des patients atteints de la SEP. Elle est progressive dès le début et il y a également des poussées mais jamais de rémission. [30]

2.3 Épidémiologie

La sclérose en plaques touche plus de 2 millions de personnes dans le monde et principalement les jeunes adultes, âgés entre 20 et 40 ans. Elle commence rarement avant 16 ans (5%) ou après 40 ans (10%). Les femmes sont plus touchées que les hommes, avec un ratio de 2/1. Cette augmentation de l'incidence chez la femme semble être due à des différences hormonales.

C'est une maladie hétérogène, plus fréquemment retrouvée dans l'hémisphère nord que l'hémisphère sud. La prévalence s'exprime par 100 000 habitants, > 50/100 000 on considère que la prévalence est élevée, entre 10 et 50/ 100 000 on considère que la prévalence est moyenne et < 10/100 000 on considère que la prévalence est faible.

On retrouve une prévalence élevée dans le nord de l'Europe (100/100 000), en Amérique du nord dont le Canada (100/100 000) et les États-Unis (70/100 000), dans le sud de l'Australie et de la Nouvelle Zélande (Figure 9).

On retrouve une prévalence modérée dans le sud de l'Europe et des États-Unis, dans le nord de l'Australie et de la nouvelle Zélande.

On retrouve une prévalence faible en Afrique (en Afrique du nord aux alentours de 6/100 000 alors qu'en Afrique noire elle est pratiquement inconnue), en Asie [32] (4 à 6/100 000 en Chine et au Japon) et en Amérique du sud (50/100 000 pour l'Argentine, 20/100 000 pour le Brésil, l'Équateur, le Pérou, l'Uruguay et le Vénézuéla).

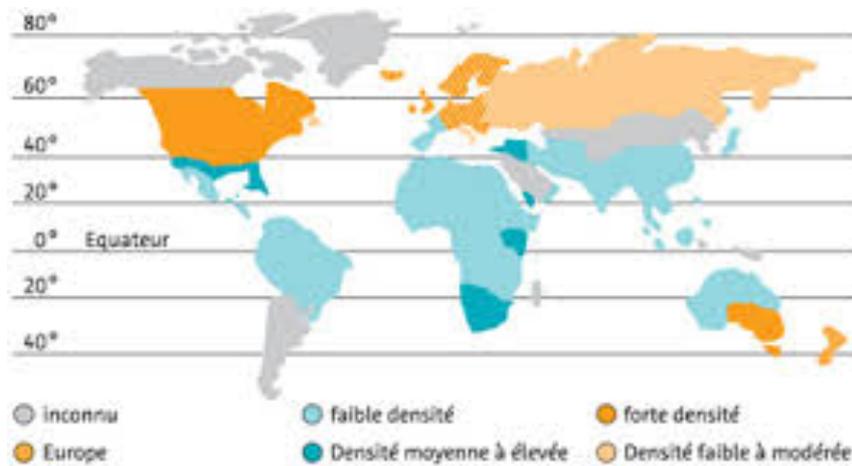


Figure 9 Épidémiologie de la SEP selon le gradient nord/sud [86]

Le facteur ethnique semble être le plus important. La race caucasienne semble plus exposée à la SEP que les noirs d'origine africaine, les asiatiques, les aborigènes ou les esquimaux.

Selon une hypothèse, la SEP serait apparue en premier en Scandinavie puis disséminée ensuite selon la migration des Vikings [34].

En France, plus de 110 000 personnes sont atteintes de sclérose en plaques. Il y a 5 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année [33]. Comme dans les autres pays, on peut observer en France des variations régionales de la prévalence selon un gradient nord-sud. Cette variation serait due à l'exposition solaire, le soleil serait protecteur contre la SEP, en favorisant la synthèse de vitamine D [38].

2.4 Étiologie : facteurs génétiques et environnementaux

La SEP est étudiée depuis de nombreuses années mais son étiologie exacte reste encore inconnue. C'est une maladie multifactorielle, faisant intervenir des facteurs génétiques et environnementaux. Pour que la maladie se déclenche, il faut à la fois une prédisposition génétique et à la fois l'intervention de facteurs environnementaux.

2.4.1 Facteurs génétiques

La SEP n'est pas une maladie héréditaire, mais il existe un terrain de susceptibilité génétique de la maladie.

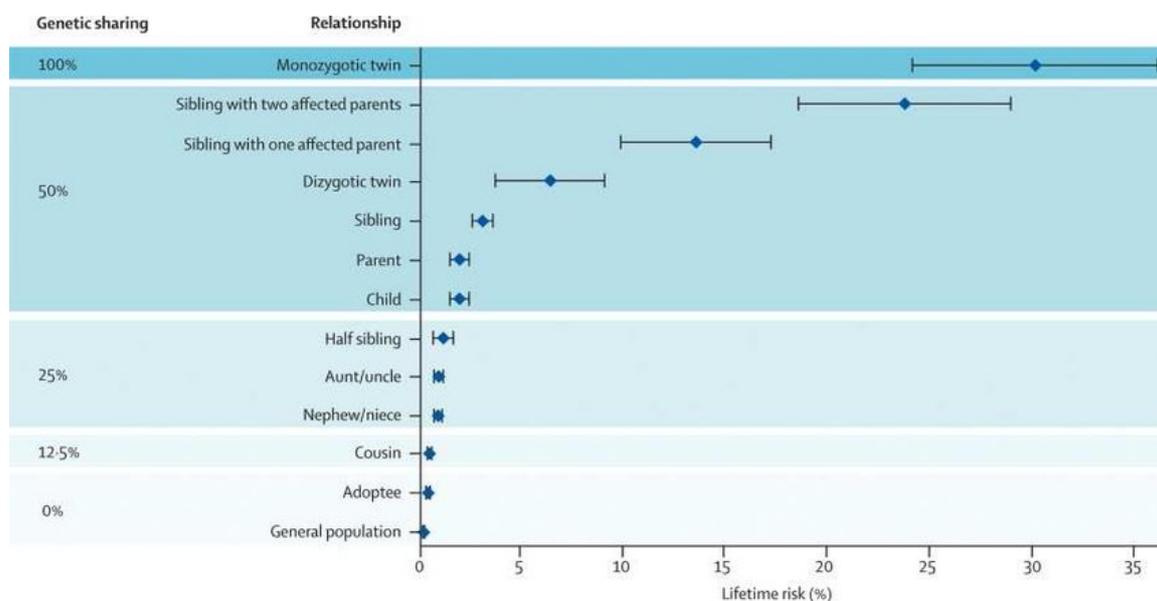


Figure 10 Le risque de récurrence intrafamiliale pour la SEP

(D'après Compston et al, Lancet, 2008)

Des études familiales ont montré un taux de concordance pour la SEP plus élevé chez de vrais jumeaux (15 à 25%), alors que chez les faux jumeaux, ce taux est plus faible (3 à 5%), qui est comparable au taux retrouvé entre frères et sœurs (4%) (Figure 10). La prévalence de la maladie chez les autres apparentés d'un patient atteint de la SEP est de 2% [35].

Récemment, une étude a estimé que le rôle de l'hérédité dans la SEP n'est que de 5% [36].

2.4.2 Facteurs environnementaux

L'objectif le plus important pour étudier l'épidémiologie de la SEP est de mieux comprendre les causes sous-jacentes de la maladie. De nombreuses hypothèses sont faites sur des facteurs pouvant déclencher ou aggraver la SEP. Seuls, ces facteurs sont souvent inertes, mais lorsqu'ils sont associés ils peuvent influencer le développement de la SEP.

2.4.2.1 Déficit en vitamine D

La vitamine D, autrement appelée calciférol, est une vitamine liposoluble. Cette vitamine est l'une des seules pouvant être synthétisées par l'organisme mais pour cela une exposition solaire et notamment aux ultra-violet B (UVB) est indispensable.

En dehors de cette synthèse endogène, la vitamine D peut être apportée de façon exogène par les aliments (huile de foie de morue, des poissons gras, les œufs, le fromage), mais en dehors des périodes d'ensoleillement cela ne suffit pas, il est donc préconisé une supplémentation, notamment chez les jeunes enfants et chez les personnes âgées.

La vitamine D, apportée de façon endogène ou exogène, est biologiquement inerte. Elle doit subir deux hydroxylations pour être active : la 1^{ère} au niveau du foie qui convertit la vitamine D en 25 OHD autrement appelée calcidiol et la 2^{ème} au niveau des reins qui convertit en 1,25-dihydroxyvitamine D également appelée calcitriol.

Une personne est considérée à risque de carence en vitamine D lorsque les concentrations sériques de 25 OHD sont inférieures à 30 nmol/L [37].

La vitamine D possède de nombreux rôles importants :

- Dans le métabolisme phosphocalcique : elle augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, elle augmente la fixation du calcium sur l'os, elle baisse l'élimination rénale et augmente la réabsorption du calcium → Elle maintient l'homéostasie phosphocalcique.
- Sur les muscles : elle augmente la masse et la puissance musculaire, elle favorise la contraction et le renouvellement des fibres musculaires.
- Sur le cœur : elle diminue le risque de maladies cardio-vasculaires par diminution de la pression artérielle.
- Sur le pancréas : augmentation de la sécrétion de l'insuline.
- Sur le système nerveux : elle apparaît comme protectrice des neurones.

Des études ont montré que la vitamine D peut limiter l'auto-immunité en supprimant des réponses immunitaires inadaptées : elle régule les cellules T auxiliaires, les lymphocytes B et les cellules dendritiques. Elle réduit également la production de cytokines inflammatoires en contrôlant l'expression de gènes.

Il a été montré que la vitamine D avait des effets protecteurs au niveau du cerveau et que des taux faibles de vitamine D peut contribuer à l'inflammation et à la dégénérescence axonales chez des patients atteints de sclérose en plaques [38].

2.4.2.2 Epstein Barr virus (EBV)

EBV est un virus de la famille des *Herpes viridae* et appartenant au genre *γ herpes virinae*. C'est un virus à ADN avec une capsule icosaédrique et possédant une enveloppe constituée de façon prédominante par une glycoprotéine unique gp350/220. Il est responsable de la mononucléose autrement appelée « la maladie du baiser », il peut également être à l'origine de lymphome de Burkitt, de carcinome nasopharyngé, de lymphome T centro-facial et de maladie de Hodgkin. C'est un virus strictement humain transmis par la salive.

Le virus affecte 80 à 90% des adultes dans le monde. Malgré une forte séroposivité de la population générale, les patients atteints de la SEP ont une séroposivité pratiquement omniprésente [39].

Il a été montré que le risque de SEP est extrêmement faible chez les personnes qui ne sont pas infectées par l'EBV, mais que ce risque augmente fortement chez ces mêmes individus après l'infection par EBV [40].

De nombreuses études ont montré une corrélation entre EBV et la SEP. L'infection par l'EBV active de manière significative les lymphocytes B et augmente leur capacité à présenter des antigènes. Les LB pourront plus facilement se lier aux auto-antigènes de la myéline [41].

2.4.2.3 Vaccination

Lors de la grande campagne de vaccination française contre l'hépatite B, entre 1995 et 1997, plusieurs cas de SEP ont été signalés quelques semaines après la vaccination. Cela a entraîné un arrêt total du programme national de vaccination contre l'hépatite B.

De nombreuses études ont donc cherché à réfuter l'hypothèse d'un lien entre la vaccination contre l'hépatite B et la SEP.

Une étude cas-témoins réalisée sur des femmes aux USA n'a montré aucune preuve de risque accru de SEP chez les femmes qui ont été vaccinées contre l'hépatite B [42].

Les conclusions d'une étude cas-témoins, réalisée sur des enfants avec un premier cas de démyélinisation aiguë du SNC en France entre 1994 et 2003, n'ont pas montré de risque de démyélinisation inflammatoire du SNC durant l'enfance après une vaccination contre l'hépatite B [43].

Une autre étude a cherché une corrélation entre la vaccination contre l'hépatite B, le tétanos et la grippe, et l'apparition de la SEP. Selon l'étude, la vaccination ne semble pas augmenter à court terme le risque de rechute de la SEP [44].

2.4.2.4 Stress

Le stress est un facteur difficile à évaluer, il peut être de nature très diverses : émotionnel, physique ou environnemental, et en fonction de sa durée, il peut être aigu ou chronique.

En 2004 Mohr et al [87] ont regroupé 14 études dans leur méta-analyse, ce qui a permis de mettre en évidence une association entre les événements stressant de la vie et l'exacerbation de la SEP. Les événements stressant de la vie, seuls, pouvant déclencher une exacerbation de la SEP, sont une hypothèse peu probable. Mais associés à de nombreux autres facteurs, ils peuvent influencer le risque d'exacerbation.

Des études ont montré une relation entre le stress aigu et les rechutes de la SEP, mais pas dans l'apparition de la SEP [87]. Le manque de sommeil, pouvant être lié au stress, les sautes d'humeur et les problèmes familiaux montrent une association avec les rechutes de la SEP [45].

2.4.2.5 Obésité

L'obésité est associée à un excès de masse grasse. Elle est évaluée par l'indice de masse corporelle (IMC), qui correspond au poids en kg divisé par le carré de la taille (kg/m^2).

Classification de l'OMS :

- $\text{IMC} < 16,5$: dénutrition
- $16,5 < \text{IMC} < 18,5$: maigreur
- $18,5 < \text{IMC} < 25$: poids de référence
- $25 < \text{IMC} < 30$: surpoids
- $30 < \text{IMC} < 35$: obésité modérée

- $35 < \text{IMC} < 40$: obésité sévère
- $40 < \text{IMC}$: obésité massive

Dans les âges extrêmes de la vie ou chez les sportifs de hauts niveau, l'IMC n'est pas fiable. Un autre critère est pris en compte pour évaluer l'obésité, c'est le tour de taille. Lorsque le tour de taille est $> 100\text{cm}$ chez l'homme ou $> 88\text{cm}$ chez la femme on parle d'obésité abdominale. L'épidémie croissante d'obésité a un impact significatif sur la santé publique car l'obésité augmente le risque de maladies cardiovasculaires, de maladies métaboliques, le risque de cancer. L'obésité augmenterait également le risque de maladies auto-immunes, dont la SEP. L'obésité, et notamment durant l'enfance, serait un facteur de risque de la SEP. Selon une étude, 33% des cas de SEP ont été attribué à un surpoids des enfants à 10 ans. [46]

L'obésité induit des mécanismes précoces de l'inflammation. L'adipokine FABP4, qui est une cytokine sécrétée par le tissu adipeux, est retrouvée en concentration plus élevée chez les personnes atteintes de SEP. Deux autres adipokines, la leptine et l'adiponectine, peuvent jouer un rôle clé sur l'initiation de la réponse inflammatoire et peuvent servir de biomarqueurs de la SEP [47]. La SEP est plus fréquente chez les femmes, et encore plus si elles sont obèses.

2.4.2.6 Tabagisme

1^{ère} cause de mortalité évitable dans le monde, le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, est responsable de nombreuses maladies, notamment de certains cancers, de maladies cardiovasculaires et de maladies respiratoires. C'est un problème majeur de santé publique. Le risque est accru de développer une SEP chez les patients fumeurs ainsi que chez les ex-fumeurs. Le tabagisme est également associé à une progression rapide de l'invalidité dans la SEP. Il est donc conseillé un arrêt du tabac dans la SEP pour un bénéfice clinique. [48]

Le mécanisme précis reste encore inconnu. La fumée de cigarette contient plus de 4000 produits chimiques dont le dioxyde de carbone, le monoxyde de carbone, la nicotine, les espèces réactives de l'oxygène, les radicaux libres. Ces différentes substances sont responsables d'inflammation, de peroxydation lipidique de destruction de l'ADN. Il est probable que le stress oxydatif induit par la fumée de cigarette peut favoriser l'initiation des réponses pro-inflammatoires et transformer les cellules T auto-réactives potentielles en état pathogène. [49]

Ces facteurs environnementaux augmentent plus ou moins le risque de SEP, principalement chez les personnes présentant une susceptibilité génétique.

2.5 Les signes cliniques

Les signes cliniques sont très variables d'un patient à l'autre en fonction des zones atteintes par la démyélinisation. Les manifestations cliniques initiales sont monosymptomatiques dans 45% des cas. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont moteurs, visuels et sensitifs.

2.5.1 Phase initiale

On retrouve principalement des **troubles moteurs et sensitifs**. Ils sont liés à des lésions au niveau de la moelle, du tronc cérébral ou des hémisphères cérébraux.

Les troubles sensitifs peuvent survenir lors de l'atteinte de la voie lemniscale et vont se traduire par une paresthésie. Le patient peut ressentir des sensations de fourmillement, de picotement, d'engourdissement, de décharges électriques sur le corps.

Les troubles moteurs peuvent survenir lors d'une atteinte de la voie pyramidale ou de la voie cérébelleuse. Une atteinte de la voie pyramidale peut entraîner un déficit moteur uni ou bilatéral ou un trouble du tonus. Le patient peut ressentir une paraparésie le plus souvent ou alors, une hémiparésie ou une monoparésie. L'intensité est très variable, pouvant aller d'un simple gêne à un déficit complet d'un membre. Une atteinte de la voie cérébelleuse peut entraîner des troubles de l'équilibre, de la coordination, une hypotonie et une dysarthrie (voix scandée). Cette atteinte apparaît plutôt au cours de la maladie et, est le plus souvent associée à des symptômes pyramidaux.

Un trouble visuel est retrouvé en phase initiale, c'est la névrite optique rétrobulbaire qui résulte de la formation d'une plaque de démyélinisation au sein du nerf optique. Elle se manifeste par une baisse rapide de l'acuité visuelle d'un œil avec un scotome central (qui traduit une atteinte maculaire). L'évolution est le plus souvent favorable avec un rétablissement de l'acuité visuelle. Dans certains cas, la régression est incomplète et, lors de poussées ultérieures, une névrite optique peut récidiver. La névrite optique rétrobulbaire est souvent révélatrice de la SEP.

En phase initiale, on peut également retrouver une **atteinte du tronc cérébral**, et plus précisément des nerfs. L'atteinte du nerf trijumeau aboutit à une névralgie faciale également appelée névralgie du trijumeau, qui doit évoquer le diagnostic de SEP lorsqu'elle survient chez un jeune patient. Une atteinte des nerfs oculomoteurs se manifeste par une diplopie, mais également par un flou visuel qui disparaît à la fermeture d'un œil. Une atteinte des voies vestibulaires peut se traduire par des vertiges, un déséquilibre et un nystagmus. La surdité reste exceptionnelle [50].

2.5.2 Phase d'état

Après quelques années d'évolution, les différentes atteintes coexistent et aboutissent à un handicap dans la vie quotidienne (Tableau 1 : Les différentes atteintes dans la sclérose en plaque).

Les **troubles sphinctériens** sont reconnus comme l'une des causes les plus importantes de handicap de la SEP. On retrouve le plus fréquemment la miction impérieuse (85%), la pollakiurie (82%), l'incontinence urinaire (63%) et la dysurie (49%). On peut également retrouver l'interruption du débit (43%), une sensation de miction incomplète (34%) et l'énurésie (14%). Tous ces troubles augmentent le risque d'infections urinaires à répétition, qui sont également favorisées par les traitements immunosuppresseurs. Ces troubles sont liés à une hyperréflexie du détrusor et à une vidange incomplète de la vessie. La constipation est fréquemment associé aux troubles urinaires.

Les **troubles sexuels** sont également fréquents. Retrouvés chez 82% des hommes et se manifestant par des troubles de l'érection. Un peu moins fréquent chez la femme (52%), ils se manifestent par une perte de la libido, une diminution de la lubrification vaginale, une insensibilité locale et une absence d'orgasme.

Les **troubles thymiques**, dont la dépression, sont fréquemment retrouvés dans la plupart des affections invalidantes. La dépression se manifeste par de l'irritabilité et de l'inquiétude. Le taux de suicide des patients atteints de la SEP est supérieur à celui de la population générale. Dans les stades évolués de la maladie, on peut retrouver l'euphorie, avec un état permanent d'optimisme et de satisfaction malgré l'invalidité.

Les **troubles cognitifs** sont retrouvés, avec des troubles de l'attention, de la mémoire ou de raisonnement. Il peut y avoir une diminution de la vitesse de traitement de l'information ou de transfert interhémisphérique.

La fatigue et la douleur sont également fréquemment retrouvées chez les patients atteints de la SEP [51].

Tableau 1 : Les différentes atteintes dans la sclérose en plaques

	Phase initiale (%)	Phase d'état (%)
Atteinte pyramidale	20	80 à 90
Atteinte cérébelleuse	10	70
Atteinte sensitive	20	70
Troubles visuels	20 à 25	50
Dysarthrie		40 à 50
Troubles cognitifs		40 à 70
Problèmes de mémoire		40 à 70
Troubles urinaires	2 à 34 ^a	50 à 80
Troubles du transit		50
Troubles sexuels		26 à 75
Fatigue		50 à 75

a

Les troubles urinaires peuvent être inauguraux dans 2 % à 34 % des cas survenant parfois de façon isolée.

Les symptômes et l'évolution de la maladie sont très variables. Certaines personnes deviennent handicapées en peu de temps alors que certaines vivent avec une invalidité minimale ou nulle toute leur vie.

2.6 Diagnostic de la maladie

La sclérose en plaques ne possède pas de marqueur spécifique permettant son diagnostic. Le diagnostic de la SEP repose donc sur la présence d'un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Actuellement le diagnostic repose sur les critères de McDonald, qui permettent de poser un diagnostic plus précoce (Tableau 2). Ils ont remplacé les critères diagnostique de Poser [53].

Le diagnostic va reposer sur trois principes :

- Dissémination des lésions dans l'espace : les manifestations de la maladie doivent être rapportées à au moins deux lésions distinctes du SNC.
- Dissémination des lésions dans le temps : il faut retrouver au moins deux événements neurologiques distincts, séparés d'au moins 1 mois.
- Inflammation du SNC : révélée par analyse du LCR recueilli par ponction lombaire ou par une prise de gadolinium sur l'IRM témoin de la rupture de la barrière hématoencéphalique.

Tableau 2 : Critères de diagnostic selon MacDonald

Dissémination spatiale	Dissémination temporelle
≥ 1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 territoires du système nerveux central considérés comme caractéristiques de SEP : <ul style="list-style-type: none"> • juxtacortical • périventriculaire • sous-tentorial • médullaire* 	Une nouvelle lésion T2 et/ou une lésion prenant le gadolinium sur une IRM de suivi quel que soit le moment de l'IRM initiale La présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées ou non par le gadolinium à n'importe quel moment

* En cas de syndrome médullaire ou du tronc cérébral, les lésions symptomatiques sont exclues des critères diagnostiques et ne participent pas au compte des lésions.

2.6.1 L'imagerie par résonance magnétique

Après identification de signes cliniques évocateurs de la SEP, la réalisation d'examen d'imagerie est nécessaire pour établir le diagnostic. Elle permet de localiser les lésions responsables des signes cliniques.

Les cliniciens réalisent l'IRM encéphalique et médullaire avec plusieurs séquençages (Figure 11) :

- Les séquences pondérées en T2 (T2-FLAIR) révèlent des hypersignaux de taille $> 3\text{mm}$, disséminées dans la substance blanche.
- Les séquences pondérées en T1, montrent des plaques plus anciennes qui apparaissent par en hyposignal. L'injection d'un produit de contraste, le gadolinium, permet de révéler des plaques plus récentes (< 3 mois) et traduit une rupture de la barrière hémato-encéphalique à ce niveau.

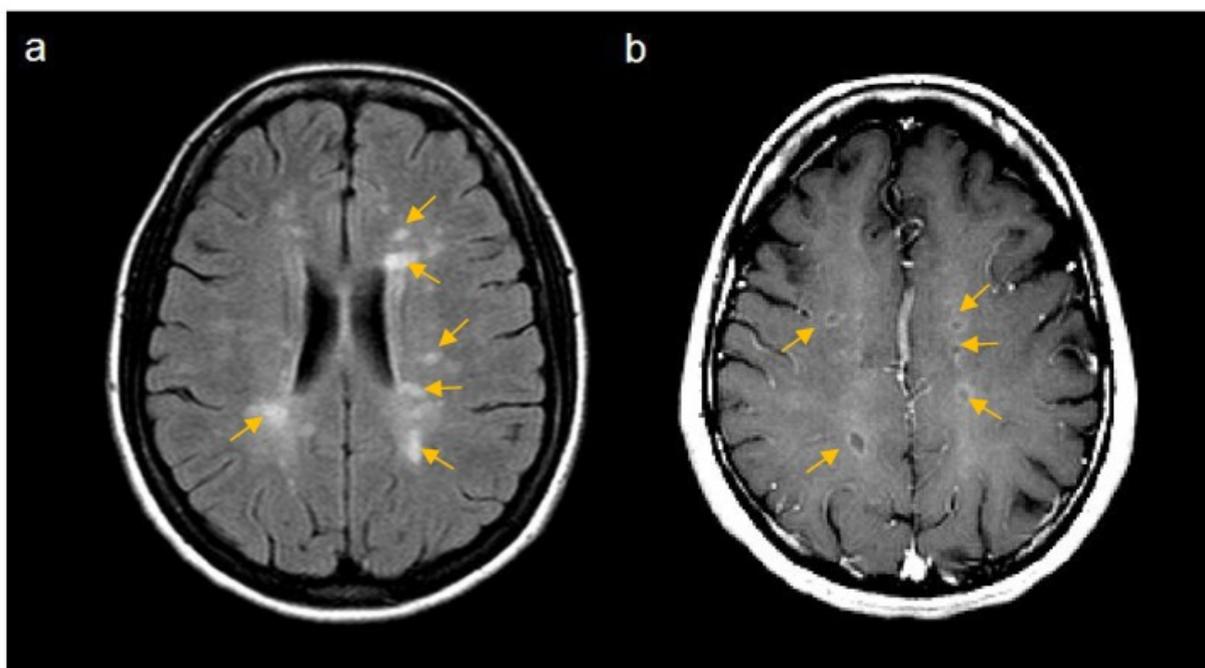


Figure 11 IRM encéphalique en coupe axiale : séquence en T2 (a) et séquence en T1 après injection de gadolinium [55], les lésions sont signalées par les flèches jaunes

L'IRM encéphalique et médullaire permet donc de renseigner sur le siège, le nombre et l'âge des plaques. Mais parfois, elle manque de spécificité et nécessite d'autres examens pour confirmer le diagnostic de SEP.

2.6.2 La ponction lombaire

Elle permet d'analyser le liquide céphalo rachidien. On recherche une inflammation du SNC et on cherche à éliminer un processus infectieux.

3 paramètres principaux vont être étudiés :

- La présence de bandes oligoclonales d'IgG, identifiées par focalisation isoélectrique, permet une analyse qualitative.
- L'augmentation de l'index d'IgG dans le LCR : rapport d'IgG LCR/sérum et rapport d'albumine LCR/sérum. Cela montre une synthèse intrathécale et/ou une rupture de la BHE et permet une analyse quantitative.
- La réaction lymphocytaire $> 4/\text{mm}^3$ est témoin de la réaction inflammatoire [54].

Chez les patients atteints de la SEP, lors de l'analyse du liquide céphalo rachidien, on retrouve le plus souvent une pléiocytose à prédominance lymphocytaire avec plasmocytes, une hyperprotéinorachie et une hypergammaglobulinémie [56].

L'analyse du liquide céphalo rachidien n'est pas indispensable au diagnostic de la SEP, mais dans certain cas il peut permettre de confirmer le diagnostic.

Des prélèvements sanguins peuvent également être réalisés pour éliminer le diagnostic de maladies inflammatoires générales (comme la sarcoïdose, la maladie de Behçet, le lupus ou le syndrome de Goujerot et Sjögren), ainsi que des maladies infectieuses (comme la maladie de Lyme).

2.7 Stratégie thérapeutique de la sclérose en plaques

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif de la SEP, qui serait remyélinisant et neuroprotecteur. Il existe différentes sortes de traitement : le traitement des poussées qui tend à réduire la durée de la poussée et à réduire la formation de nouvelles lésions ; le traitement de fond qui tend à modifier l'évolution de la maladie ; et les traitements symptomatiques pour améliorer le confort de vie des patients.

La prise en charge de la SEP ne se limite pas au neurologue, elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire avec des intervenants médicaux et paramédicaux tels que les médecins, infirmiers, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, podologues ...

2.7.1 Traitement des poussées

Toutes les poussées ne justifient pas toujours un traitement. Les poussées sévères, symptomatiques et prolongées, nécessitent une corticothérapie et notamment la méthylprednisolone en IV, à raison de 1 g/jour durant 3 à 5 jours. Ce traitement permet de réduire la durée et l'intensité des symptômes [57].

La corticothérapie en continue per os n'est pas recommandée compte tenu des effets indésirables des corticoïdes au long terme (ostéoporose, amyotrophie, prise de poids par rétention hydro-sodée, insomnie, bouffées de chaleur, hypertension artérielle transitoire...) et d'autant plus que les corticoïdes n'ont pas montré de preuves sur leur efficacité sur le moyen et long terme dans la SEP.

Dans certains cas, après un traitement par la corticothérapie, des séquelles plus ou moins importantes peuvent persister. Le neurologue pourra alors proposer le recours aux échanges plasmatiques. Cela consiste à remplacer une partie du plasma par de l'albumine, avec une durée d'échange de 3 heures et effectué tous les 2 jours jusqu'à 5 ou 6 échanges. Cette technique permet d'éliminer les substances toxiques dans le plasma telles que les anticorps dirigés contre les protéines de la myéline [58].

2.7.2 Traitement de fond

Le traitement de fond va différer en fonction de la forme de la maladie. On retrouve des immunomodulateurs (interféron bêta, acétate de glatiramère, tériflunomide et diméthyl fumarate) et des immunosuppresseurs (fingolimod, natalizumab, mitoxantrone, alemtuzumab). Ce traitement vise à ralentir l'évolution de la maladie.

2.7.2.1 *Forme récurrente-rémittente*

Le choix de la molécule va dépendre de la sévérité de la maladie, des comorbidités et de la tolérance au traitement.

En 1^{ère} ligne, on utilise des immunomodulateurs :

- Les interférons β (Avonex[®], Betaféron[®], Extavia[®], Rebif[®] et Plegridy[®]) : ils diminuent la pénétration des lymphocytes T et des macrophages au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Ils ont également un effet immunomodulateur en diminuant les lymphocytes T, IL2 et INF γ , et restaurent les lymphocytes Treg et les cellules NK (natural killer)
- Acétate de glatiramère (Copaxone[®]) : c'est un analogue polypeptidique de la protéine basique de la myéline (PBM). Il s'oppose à la présentation de l'antigène en se fixant aux cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Il est immunomodulateur en diminuant l'IL2 et l'INF γ et restaure les lymphocytes Treg.
- Tériflunomide (Aubagio[®]) : son mécanisme d'action dans la SEP reste encore mal connu, il impliquerait une réduction du nombre de lymphocytes activés.
- Diméthyl fumarate (Tecfidera[®]) : son mécanisme d'action est également peu connu, il réduirait l'activation des cellules immunitaires et la libération de cytokines pro-inflammatoires en réponse au stimuli inflammatoire.

Tous ces traitements de 1^{ère} ligne ont globalement une efficacité équivalente. Certains sont administrés par voie intra-musculaire une fois par semaine (Avonex[®]), ou en sous-cutanée quotidiennement (Copaxone[®]), ou un jour sur 2 (Betaféron[®], Extavia[®] et Rebif[®]). Depuis 2015, deux traitements per os sont disponibles (Aubagio[®], Tecfidera[®]). Ces traitements permettent une réduction de 30% du risque de survenue d'une poussée et diminuent de 50 à 70% le nombre de lésions visibles à l'IRM. [57]

En 2^{nde} ligne, on utilise des immunosuppresseurs : le fingolimod (Gilenya[®]) en ville, le natalizumab (Tysabri[®]) ou la mitoxantrone (Elsep[®]) à l'hôpital. Le fingolimod est un antagoniste fonctionnel des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P), ce qui provoque leur séquestration dans les ganglions lymphatiques, ce qui entraîne une redistribution des lymphocytes. Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-intégrine $\alpha 4$, il bloque l'interaction de l'intégrine avec son récepteur VCAM-1 et empêche la migration lymphocytaire dans la barrière hémato-encéphalique. La mitoxantrone peut s'intercaler avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) et provoquer des cassures au niveau des brins d'ADN. Il diminue

la prolifération des lymphocytes T, lymphocytes B et des macrophages, ainsi que la sécrétion de l'interféron γ (INF γ), du facteur de nécrose tumorale α (TNF α) et de l'interleukine 2 (IL2). L'objectif de ces traitements est de ralentir la progression de la maladie, de réduire la fréquence et l'intensité des poussées.

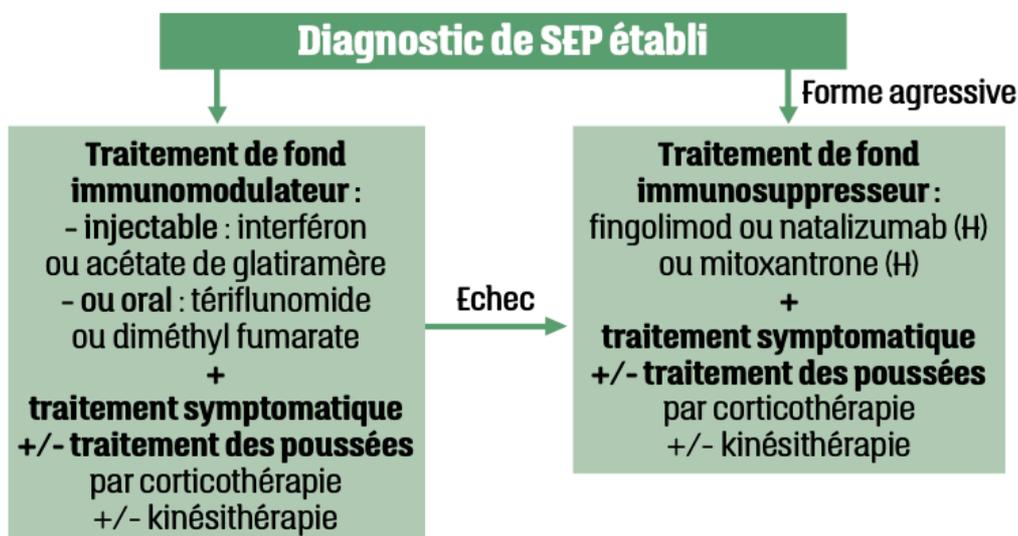


Figure 12 Prise en charge de la forme récurrente-rémittente de la SEP [59]

2.7.2.2 Formes progressives

Ces formes correspondent à une forme moins inflammatoire de la maladie. Les immunomodulateurs qui luttent contre l'inflammation seront donc inefficaces. Il n'y a pas encore de médicaments spécifiquement reconnus efficace dans ces formes. Malgré cela l'expérience fait utiliser deux traitements : cyclophosphamide (Endoxan[®]) et le mycophénolate mofétil (Cellcept[®]), ce sont des traitements immunosuppresseurs.

Récemment l'ocrélizumab a montré de bon résultat mais, il se limite à une efficacité au début des formes progressives. [60]

2.7.2.3 Profils particuliers

Chez la femme enceinte, les traitements de fond doivent être stoppés durant toute la période de la grossesse et, cet arrêt doit se faire au minimum 3 mois avant la conception pour certains immunosuppresseurs.

Selon le CRAT, l'acétate de glatiramère et les interférons peuvent être maintenus jusqu'à la conception.

La plupart du temps, le nombre de poussées diminue le temps de la grossesse mais, si des poussées surviennent, un traitement par des corticoïdes peut être administré.

Plus rarement, la SEP peut débuter chez les enfants. Les poussées sont souvent plus fréquentes pendant l'enfance. L'instauration précoce d'un traitement de fond est recommandé avec les interférons en 1^{ère} ligne. [61]

2.7.3 Traitements symptomatiques

Les symptômes de la SEP sont nombreux. Il est nécessaire d'avoir une prise en charge multidisciplinaire pour améliorer le confort de vie du patient et, cette prise en charge n'est pas uniquement médicamenteuse, un accompagnement psycho-social est nécessaire.

La **fatigue** est l'un des symptômes les plus gênants de la maladie. Dans un premier temps, il va être conseillé au patient d'adopter une bonne hygiène de vie avec une adaptation du poste de travail, une demande d'un mi-temps thérapeutique, la pratique d'une activité physique modérée et régulière. Une aide à domicile peut être proposée au patient si besoin. En cas de troubles du sommeil, des benzodiazépines peuvent être proposées.

Il n'existe pas de médicament ayant une AMM pour la prise en charge de la fatigue liée à la SEP mais certains peuvent être proposés par le neurologue : l'amantadine (Mantadix®), le modafinil (Modiodal®).

La **douleur** est également très invalidante dans la SEP. Plusieurs types de douleurs peuvent apparaître : en cas de névralgie du trijumeau on dispose de la carbamazépine (Tégretol®) ; en cas de douleur neurogène on dispose d'antiépileptique comme la gabapentine (Neurontin®), l'oxcarbazépine (Trileptal®), clonazepam (Rivotril®) ou des antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline (Laroxyl®). A ces traitements médicamenteux, on peut associer la neurostimulation électrique TENS ou neurochirurgicale. [57]

La **spasticité**, ressentit par des contractures, des spasmes ou une sensation de raideur global des membres inférieurs, est prise en charge par de la kinésithérapie. En association à la kinésithérapie, il peut être donné des médicaments antispastiques comme le baclofène (Lioréal®) ou le dantrolène (Dantrium®).

Depuis 2014, le Sativex® (delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol) a obtenu une AMM pour les formes de spasticité modérée à sévère.

Les **troubles urinaires** sont traités par des anticholinergiques en cas d'hyperactivité vésicale : l'oxybutinine (Ditropan®), flavoxane (Urispas®), trospium (Ceris®). En cas de vessies rétentionnelles, des alpha-bloquants sont prescrits : alfuzosine (Xatral®), tamsulosine (Josir®, Mecir®, Omix®). En cas de résidu vésical post-mictionnel, des auto-sondages intermittents quotidiens peuvent être envisagés. Cela permet d'éviter la distension de la vessie, et favorise la rééducation.

Les **troubles digestifs**, notamment la constipation, nécessite des conseils hygiéno-diététiques (augmentation de la consommation de fibres, une activité physique régulière, une bonne hydratation), et la prises de laxatifs en compléments, si besoin.

Les **troubles sexuels**, les dysfonctionnements érectiles chez l'homme, peuvent être diminués par injection intracaverneuse de prostaglandines. La sécheresse vaginale, chez la femme, peut être diminuée par l'utilisation de gels lubrifiants. [62]

Le patient peut également avoir recours à un psychologue et, participer à des groupes de paroles pour évoquer sa maladie et les difficultés rencontrées.

3 IMPACT DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS L'EVOLUTION DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

3.1 Axe intestin-cerveau

Des troubles digestifs, comme la diarrhée, la constipation ou des douleurs abdominales peuvent se produire après un stress ou de l'anxiété. Ces constatations montrent un lien entre le cerveau et le système digestif, dont notamment le microbiote intestinal.

A la fin du 20^{ème} siècle, le scientifique Gershon fut le 1^{er} à décrire une connexion entre l'intestin et le cerveau [63]. Cette connexion s'appelle l'axe intestin-cerveau, avec une communication bi-directionnelle.

La communication entre le microbiote intestinal et le cerveau se fait selon plusieurs voies de transmission (Figure 13) : neuronale, endocrinienne, immunitaire et métabolique [64].

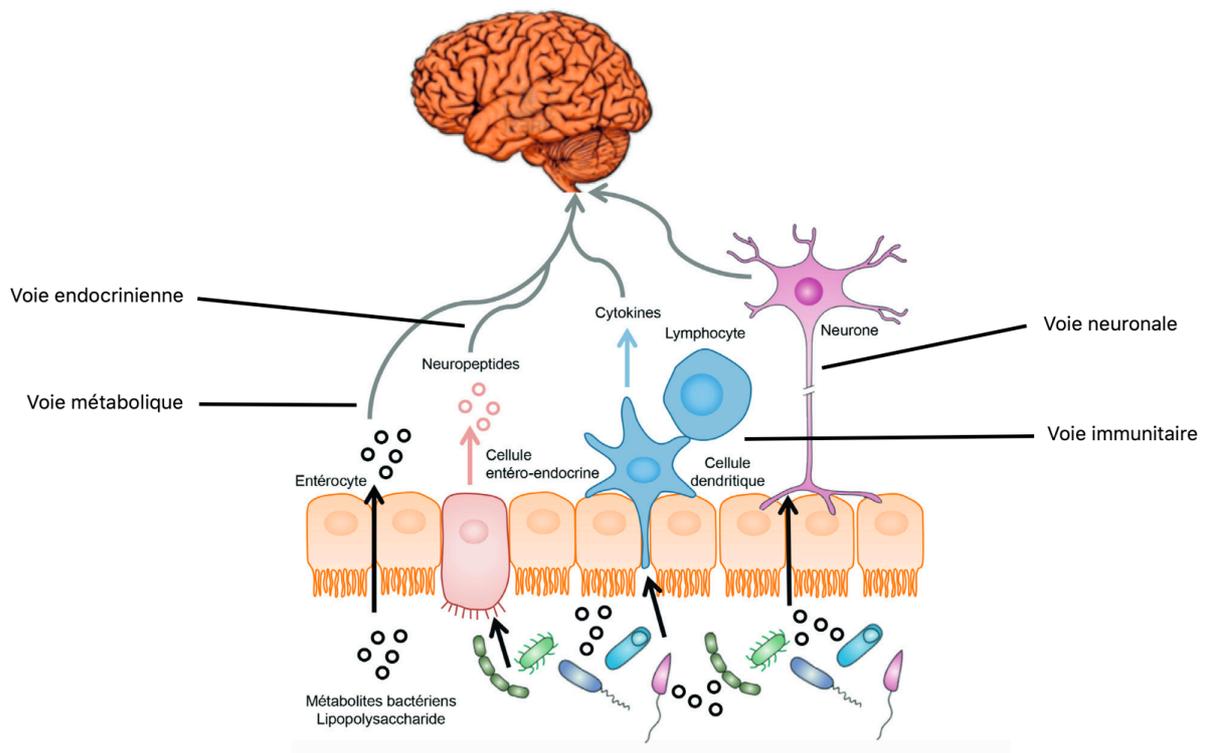


Figure 13 Les voies de communication de l'axe intestin-cerveau [66]

3.1.1 La voie neuronale

C'est la voie principale de l'axe intestin-cerveau. Elle fait intervenir le système nerveux central et le système nerveux périphérique, dont le système nerveux autonome et entérique. La communication entre l'intestin et le SNC se réalise par l'intermédiaire du nerf vague et par des connexions spinale thoraco-lombaires et spinale lombo-sacrées [65].

Le corps humain possède douze paires de nerfs crâniens. Le nerf vague est la dixième paire de nerfs crâniens. Il est également appelé le nerf cardio-pneumo-entérique, comme son nom l'indique il permet une innervation au niveau du cœur, des poumons et du système digestif. Il fait partie du système nerveux périphérique, il transmet des informations entre le système nerveux central et les organes. C'est un nerf mixte, il transmet des informations motrices, sensibles, sensorielles et végétatives.

Dans le sens intestin-cerveau, les molécules neuro-actives (acide γ -aminobutyrique GABA, tryptophane, 5-hydroxytryptamine 5-HT, histamine, catécholamines et acétylcholine), synthétisées par le microbiote intestinal, peuvent stimuler les neurones du système nerveux entérique ou autonome et induire une réponse au niveau des aires intégratives cérébrales [66].

Dans le sens inverse, le système nerveux sympathique joue un rôle inhibiteur sur l'intestin par libération de noradrénaline et le système parasympathique exerce un effet anti-inflammatoire par libération d'acétylcholine.

3.1.2 La voie endocrinienne

La signalisation endocrinienne, entre le microbiote intestinal et le SNC, se réalise par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HPA). Il comprend l'hypothalamus, la glande pituitaire (également appelée l'hypophyse) et les surrénales (Figure 14).

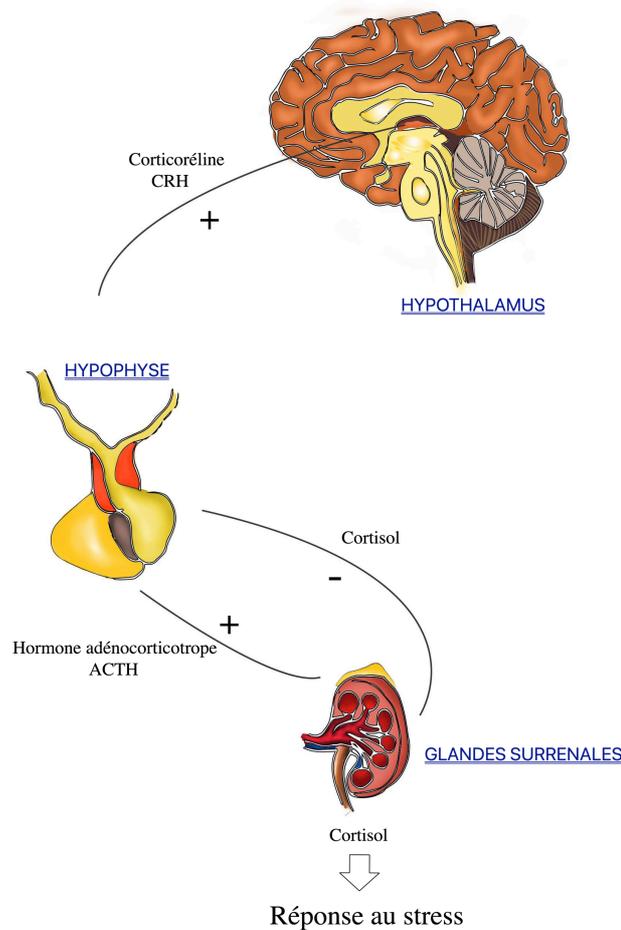


Figure 14 Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien

L'axe HPA est le principal système neuroendocrinien qui régule les réponses au stress. Lors d'un stress, l'hypothalamus va produire l'hormone corticotropine-relâchant hormone (CRH), qui va agir sur l'hypophyse pour produire l'hormone adénocorticotrope ACTH. Cette hormone, via la circulation sanguine, va agir sur les glandes surrénales, qui vont à leur tour produire du cortisol, qui est un glucocorticoïde. Les différentes voies activées par le cortisol, vont permettre une réponse de l'individu face au stress, par la fuite, le combat ou une inhibition totale de l'action (paralysie). Le cortisol effectue également un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus pour inhiber la production de CRH.

Au niveau intestinal, le microbiote intestinal et ses métabolites vont induire la production de neuropeptides via les cellules entéro-endocrines. Ces neuropeptides agissent comme transducteurs pour la voie endocrinienne [66].

3.1.3 La voie immunitaire

Le microbiote intestinal, par ses motifs moléculaires associés aux pathogènes (MAMPs) ou par la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC), dont le butyrate, l'acétate et le propionate, peut également stimuler les cellules immunitaires de l'intestin. Il peut modifier l'équilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires.

Exemples :

Les bactéries filamenteuses segmentées, apparentées au genre *Clostridium*, induisent la différenciation des lymphocytes Th17 dans l'iléon, affectant la pathogenèse de la sclérose en plaques [67].

Le polysaccharide A de *Bacteroides fragilis* [68] et les clusters Clostridiens IV et XIV [69], induisent la prolifération des lymphocytes T régulateurs (LTreg). Les LTreg, sous population des LT CD4+, sont nécessaires au maintien de la tolérance immunitaire.

3.1.4 La voie métabolique

Les métabolites bactériens (dont les acides gras à chaînes courtes) ou les lipopolysaccharides sont absorbés par les entérocytes ou passent au niveau des jonctions intracellulaires, puis sont excrétés dans la circulation sanguine. Ils arrivent au niveau du cerveau après passage de la barrière hémato-encéphalique.

3.2 Les modulations du microbiote intestinal chez les patients atteints de la SEP

Comme cela a été vu précédemment, le microbiote intestinal est un ensemble de micro-organismes, qui englobe des milliers d'espèces bactériennes, archéennes, virales et fongiques. Chez un individu sain, le microbiote intestinal est très riche et diversifié, avec un équilibre entre les espèces. Malgré des variations interindividuelles, un noyau commun chez les individus en bonne santé est retrouvé.

De nombreuses études (Tableau 3), ont cherché les modifications du microbiote intestinal chez des patients atteints de la sclérose en plaques. Dans toutes ces études, les chercheurs ont réalisé des études cas-témoins. Ils ont comparé le microbiote de sujets sains au microbiote de patients atteints de la sclérose en plaques. Pour étudier le microbiote, ils ont utilisé le séquençage de l'ARN 16S, après extraction de l'ADN sur des échantillons fécaux.

L'étude de *Jangi et al* [70], n'a pas montré de différence significative dans la structure globale du microbiote intestinal entre les témoins (n = 43) et les patients SEP (n = 60). L'analyse du microbiote se fait par séquençage de l'ARN 16S. Deux plateformes de séquençage sont utilisées : Illumina MiSeq et Roche 454. Dans les deux groupes, le microbiote intestinal est dominé par les phylum *Firmicutes* et *Bacteroidetes*. Chez les patients atteints de la SEP, l'abondance des phylum *Euryarchaeota* et *Verrucomicrobia* est significativement augmentée par rapport aux témoins. Au niveau des genres, il y a une augmentation de l'abondance de *Methanobrevibacter* (du phylum *Euryarchaeota*) et d'*Akkermansia* (du phylum *Verrucomicrobia*) et une diminution de l'abondance de *Butyricimonas* et *Prevotella* appartenant tous les deux au phylum *Bacteroidetes*.

L'étude de *Berer et al* [71], a comparé le microbiote de 34 paires de jumeaux monozygote, avec à chaque fois un des jumeaux atteint de la SEP et l'autre jumeau sain. Cela permet de limiter au maximum les variations environnementales et génétiques. Dans cette étude, la richesse microbienne est comparable entre les deux groupes. Seulement l'augmentation de l'abondance d'*Akkermansia*, et notamment *Akkermansia muciniphila*, est significative chez les jumeaux atteints de SEP et non traités.

L'étude de *Chen et al* [72], compare le microbiote de 31 patients atteints de la SEP récurrente-rémittente au microbiote de 36 témoins. Le séquençage de l'ARN est réalisé sur les régions hypervariables V3-V5. Les modifications notables observées dans cette études, sont une augmentation des genres *Pseudomonas*, *Mycoplana*, *Haemophilus*, *Blautia* et *Dorea*, et une diminution des genres *Parabacteroides*, *Adlercreutzia*, *Prevotella* et *Lactobacillus*.

L'étude de *Tremlett et al* [73], est une étude pédiatrique réalisée sur des enfants < 18 ans. Pour les enfants atteints de la SEP, le critère de sélection est un début de maladie inférieur à 2 ans. La population est de n = 18 enfants atteints de la SEP et n = 17 enfants témoins. L'analyse du microbiote est réalisée après le séquençage de l'ARN 16S, via Illumina MiSeq. Ce qui ressort de cette étude, est une augmentation des genres *Desulfovibrio*, *Bilophila*, *Bifidobacterium*, *Methanobrevibacter* et de la famille *Christensenellaceae*. Il y a également une diminution des familles *Lachnospiraceae* et *Ruminococcaceae*.

L'étude de *Miyake et al* [74], est réalisée à partir d'échantillons fécaux de sujets japonais. Elle compare le microbiote de n = 20 patients atteints de la SEP récurrente-rémittente et n = 40 témoins. Le pyroséquençage de la région V1-V2 de l'ARN 16S permet l'analyse du microbiote. Une diminution de l'abondance de genres *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Prevotella* et *Anaerostipes* est observée. En parallèle, il y a une augmentation de l'abondance des genres *Bifidobacterium* et *Streptococcus*. Cette étude, a également montré, une diminution de 14 espèces appartenant aux clusters *Clostridia* IV et XIV.

L'étude de *Cosorich et al* [75], est réalisée à partir d'échantillons de tissus intestinaux de n = 19 patients atteints de la SEP et n = 17 témoins. L'analyse de ces échantillons montre une augmentation significative de l'abondance de *Streptococcus* et une diminution significative de l'abondance de *Prevotella*.

L'étude de *Cekanaviciute et al* [76], est réalisée à partir d'échantillons de selles de n = 25 patients atteints de la SEP et n = 24 témoins. Cette étude, montre principalement une augmentation des classes *Bacilli* et *Clostridia*, ainsi qu'une augmentation de l'abondance du genre *Akkermansia*.

L'étude *Ventura et al* [77], se base également sur des échantillons fécaux, avec n = 45 patients atteints de la SEP et n = 44 témoins. Cette étude a inclut une population provenant de trois groupes ethniques différents : caucasien, hispanique et afro-américain. Dans l'ensemble de ces trois groupes, on retrouve une augmentation de l'abondance du genre *Clostridium*.

Oezguen et al [78], ont analysé le microbiote intestinal de n = 13 patients atteints de la SEP et n = 14 témoins. Ils ont confirmé la diminution de l'abondance de *Prevotella*, et son rôle majeur dans la dysbiose de certaines pathologies comme la SEP.

Tableau 3 : Modulations du microbiote intestinal retrouvées sur des patients atteints de la SEP

Références	<u>Augmentation</u>	<u>Diminution</u>
Jangi et al (2016)	<i>Methanobrevibacter</i> (genre) <i>Akkermansia</i> (genre)	<i>Butyricimonas</i> (genre) <i>Prevotella</i> (genre)
Berer et al (2017)	<i>Akkermansia</i> (genre)	
Chen et al (2016)	<i>Pseudomonas</i> (genre) <i>Mycoplana</i> (genre) <i>Haemophilus</i> (genre) <i>Blautia</i> (genre) <i>Dorea</i> (genre)	<i>Parabacteroides</i> (genre) <i>Adlercreutzia</i> (genre) <i>Prevotella</i> (genre) <i>Lactobacillus</i> (genre)
Tremlett et al (2016)	<i>Desulfovibrio</i> (genre) <i>Bilophila</i> (genre) <i>Bifidobacterium</i> (genre) <i>Methanobrevibacter</i> (genre) <i>Christensenellaceae</i> (famille)	<i>Lachnospiraceae</i> (famille) <i>Ruminococcaceae</i> (famille)
Miyake et al (2015)	<i>Bifidobacterium</i> (genre) <i>Streptococcus</i> (genre)	<i>Clostridia XIVa et IV</i> clusters <i>Bacteroides</i> (genre) <i>Faecalibacterium</i> (genre) <i>Prevotella</i> (genre) <i>Anaerostipes</i> (genre)
Cosorich et al (2017)	<i>Streptococcus</i> (genre)	<i>Prevotella</i> (genre)
Cekanaviciute et al (2018)	<i>Akkermansia</i> (genre)	
Ventura et al (2019)	<i>Clostridium</i> (genre)	
Oezguen et al (2019)		<i>Prevotella</i> (genre)

L'ensemble de ces études, ne montre pas de différence au niveau de la richesse bactérienne entre le microbiote des patients atteints de la SEP et celui des témoins. On constate que le rapport *Firmicutes* / *Bacteroides* est plus élevé chez les patients, avec une augmentation des *Firmicutes* et une diminution des *Bacteroides*.

Les modifications majeurs du microbiote (retrouvées dans > 2 études) sont une augmentation de l'abondance d'*Akkermansia*, *Methanobrevibacter*, *Streptococcus* et *Bifidobacterium*, et une diminution de l'abondance de *Prevotella*.

Après avoir trouvé certaines modifications du microbiote intestinal chez des patients atteints de la sclérose en plaques, il faut analyser l'impact de ces modifications sur le développement et l'évolution de la sclérose en plaques.

3.3 Les conséquences des modifications du microbiote intestinal sur la sclérose en plaques

Durant ces cinq dernières années, de nombreuses études réunissant le microbiote intestinal et la sclérose en plaques sont parues.

Pour étudier l'impact du microbiote intestinal sur la sclérose en plaques, nous avons recherché les différentes études cliniques concernées par le sujet, et nous les avons regroupé dans un tableau (Tableau 4). Ce tableau, regroupe et synthétise ce que chaque étude a permis de prouver. Cette recherche d'études cliniques a été réalisée sur Pubmed en utilisant les mots clés : microbiome, microbiota et multiple sclerosis.

Parmi les articles trouvés sur Pubmed, seuls les essais cliniques ont été gardés, puis un tri a été fait après lecture des titres et des résumés.

Parmi les articles retenus, 8 montrent un rôle du microbiote intestinal dans la sclérose en plaques et 4 montrent le bénéfice de l'administration de probiotiques.

Tableau 4 : Essais cliniques et pré-cliniques traitant l'impact du microbiome sur la sclérose en plaques

Recherche sur Pubmed : « Microbiome OR Microbiota » Multiple sclerosis

230 résultats sont sortis, puis sélection des articles comprenant des essais cliniques et en lien avec le sujet, 12 articles ont été retenus.

Titre de l'article	Auteur principal et année de publication	Nombre de sujets	Type d'essais	Résultats
Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis	Jangi S 2016	Patients atteints de SEP n = 60 Témoins n = 43	Étude clinique cas témoins	La dysbiose est en corrélation avec les variations d'expression de gènes impliqués dans la maturation des cellules dendritiques, la signalisation de l'interféron et les voies de signalisation NFκB dans les cellules T et les monocytes.
Gut microbiota from multiple sclerosis patients enable spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice	Berer 2017	n = 34 paires de jumeaux monozygotes	Étude clinique cas témoins	La transplantation de microbiote intestinal provenant du jumeau atteint de la SEP augmente l'incidence de l'EAE sur les souris sans germe. Diminution de la production d'IL10 par les cellules immunitaires des souris transplantées par le microbiote du jumeau SEP
Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models	Cekanaviciute 2017	Patients atteints de SEP n = 71 Témoins n = 71	Étude clinique cas témoins	L'augmentation de l'incidence d' <i>Akkermancia muciniphila</i> et d' <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> induit une réponse pro-inflammatoire dans les cellules mononuclées. La diminution de l'incidence de <i>Parabacteroides distasonis</i> stimule moins les LT CD4+ CD25+ humains anti-inflammatoires, exprimant IL10 et Treg.

<p>High frequency of intestinal Th17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis</p>	<p>Cosorich 2017</p>	<p>Patients atteints de SEP n = 19 Témoins n = 17</p>	<p>Étude clinique cas témoins</p>	<p>La nombre des cellules Th17 intestinales est inversement proportionnelle à l'abondance de <i>Prevotella</i> dans l'intestin grêle humain</p>
<p>Multiple sclerosis associated changes in the composition and immune function of spore forming bacteria</p>	<p>Cekanaviciute 2018</p>	<p>Patients atteints de SEP n = 25 Témoins n = 24</p>	<p>Étude clinique cas témoins</p>	<p>La présence de taxons sporulants (Clostridia), associés à la SEP, est corrélée à une diminution des LTreg sécrétant IL10</p>
<p>Associations between the gut microbiota and host immune markers in pediatric multiple sclerosis and controls</p>	<p>Tremlett 2016</p>	<p>Patients atteints de SEP n = 15 Témoins n = 9 Enfants <18 ans avec début SEP < 2ans</p>	<p>Étude clinique cas témoins</p>	<p>Chez les patients atteints de la SEP la richesse bactérienne est corrélée positivement avec Th17 et <i>Bacteroidetes</i> est inversement proportionnelle à Th17. Chez les témoins la présence des <i>Fusobactéries</i> est corrélée aux Treg.</p>

<p>Butyrate suppresses demyelination and enhances remyelination</p>	<p>Chen 2019</p>	<p>Souris mâles âgées de 6 semaines</p>	<p>Étude préclinique cas témoins</p>	<p>Le butyrate supprime la démyélinisation et améliore la remyélinisation. Le microbiote intestinal des patients atteints de la SEP montre une réduction des espèces productrices AGCC.</p>
<p>Alterations in circulating fatty acid are associated with gut microbiota dysbiosis and inflammation in multiple sclerosis</p>	<p>Saresella 2020</p>	<p>Patients atteints de SEP n = 38 Témoins n = 38</p>	<p>Étude cas témoins</p>	<p>La dysbiose du microbiote intestinal dans la SEP est associée à une altération du rapport AGCC/AGCM. Le microbiote est épuisé en producteur d'acide butyrique, il y a donc diminution de la concentration en acide butyrique. A l'opposé, la concentration de l'acide caproïque augmente, c'est un composant pro-inflammatoire dégradant la mucine. La quantification des AGCC et AGCM peut être un biomarqueur pour évaluer l'efficacité des thérapeutiques.</p>
<p>Manipulation of gut microbiota influences immune responses, axon preservation, and motor disability in a model of progressive multiple sclerosis</p>	<p>Mestre 2019</p>	<p>Souris</p>	<p>Étude préclinique cas témoins</p>	<p>L'administration d'un cocktail d'ATB (Ampicilline, Métronidazole, Néomycine et Vancomycine) entraîne une dysbiose qui améliore la fonction motrice des souris EAE et limite la production d'IL17. Lors de la recolonisation, la présence de probiotiques augmente le taux de butyrate et d'acétate.</p>

<p>Lactobacillus reuteri reduces the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice by modulating gut microbiota</p>	<p>He 2019</p>	<p>Souris</p>	<p>Étude préclinique cas témoins</p>	<p>Le probiotique Lactobacillus reuteri DSM 17938 améliore le développement de l'EAE. Il réduit les cellules Th1 et Th17 et leurs cytokines associées INFγ et IL17. Il restaure également la diversité du microbiote intestinal perdue lors de l'EAE.</p>
<p>A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis</p>	<p>Tankou 2018</p>	<p>Patients atteints de la SEP n= 9 Témoins n = 13</p>	<p>Étude clinique cas témoins</p>	<p>L'administration de probiotiques (<i>Lactobacillus</i>, <i>Bifidobacterium</i> et <i>Streptococcus</i>) augmente l'abondance des taxons connus pour être épuisés dans la SEP (<i>Lactobacillus</i>). Ils diminuent l'abondance des taxons associés à la dysbiose de la SEP (<i>Akkermansia</i>, <i>Blautia</i>). Au niveau immunitaire cela induit une réponse anti-inflammatoire.</p>
<p>A commercial probiotic induces tolerogenic and reduces pathogenic responses in experimental autoimmune encephalomyelitis</p>	<p>Calvo-Barreiro 2020</p>	<p>Souris</p>	<p>Étude préclinique cas témoins</p>	<p>Lactibiane iki® améliore les résultats cliniques de l'EAE de manière dose-dépendante, diminue la démyélinisation et l'inflammation du SNC. 1^{er} essai clinique à montrer un effet thérapeutique une fois la maladie expérimentale établie.</p>

3.3.1 Associations entre le microbiote et l'immunité

3.3.1.1 Modification de l'expression des gènes immunitaires

Jangi et al (2016) [70], ont étudié l'expression des gènes à partir d'un sous-ensemble de 18 patients atteints de la SEP et 18 témoins.

Comme cela a été vu précédemment, *Methanobrevibacter* est significativement augmentée chez les patients atteints de la SEP. Ce genre d'archées, est considéré comme un micro-organisme pro-inflammatoire. Il absorbe le dioxyde de carbone et l'hydrogène dans l'intestin par fermentation bactérienne et il va former du méthane et de l'eau, c'est un micro-organisme méthanogène.

Akkermansia, souvent diminuée dans la plupart des pathologies [79], est augmentée dans la SEP. Avec un rôle bénéfique dans l'obésité, les maladies cardiovasculaires et les maladies métaboliques, elle est considérée comme une bactérie favorable du microbiote, mais elle pourrait être délétère en trop grande quantité dans le développement de la SEP.

Butyricimonas, appartenant au phylum *Bacteroidetes*, voit son abondance diminuer dans la SEP.

Dans cette étude, ils ont cherché à montrer un lien entre ces bactéries et l'expression de gènes des lymphocytes T et des monocytes.

Dans les LT CD4⁺, *Methanobrevibacter* et *Akkermansia* ont une corrélation positive avec CASP1, TRAF5 et STAT5B (Figure 15) tandis que *Butyricimonas* a une corrélation négative avec ces gènes, qui sont impliqués dans la signalisation IL-2, INF et dans l'activation de PPAR et RXR. *Akkermansia* et *Methanobrevibacter* ont également une corrélation négative avec TNFA1P3 et NFKBIA, et *Butyricimonas* une corrélation positive. TNFA1P3 est une cytokine anti-inflammatoire puissante connue pour avoir un rôle dans la démyélinisation auto-immune. Cette cytokine, ainsi que NFKBIA sont connues pour être sous-exprimées dans la SEP.

Dans les monocytes, *Methanobrevibacter* et *Akkermansia* ont une corrélation positive avec MAPK14, MAPK1, LTBR, STAT5B, CASP1 et HLA-DRB1, tandis que *Butyricimonas* a une corrélation négative avec ces gènes impliqués dans la maturation des cellules dendritiques, la signalisation INF et les voies de signalisation TREM (triggering receptors expressed on myeloid cells). *Methanobrevibacter* et *Akkermansia* ont une corrélation négative avec HLA-A, HLA-B et BCL2.

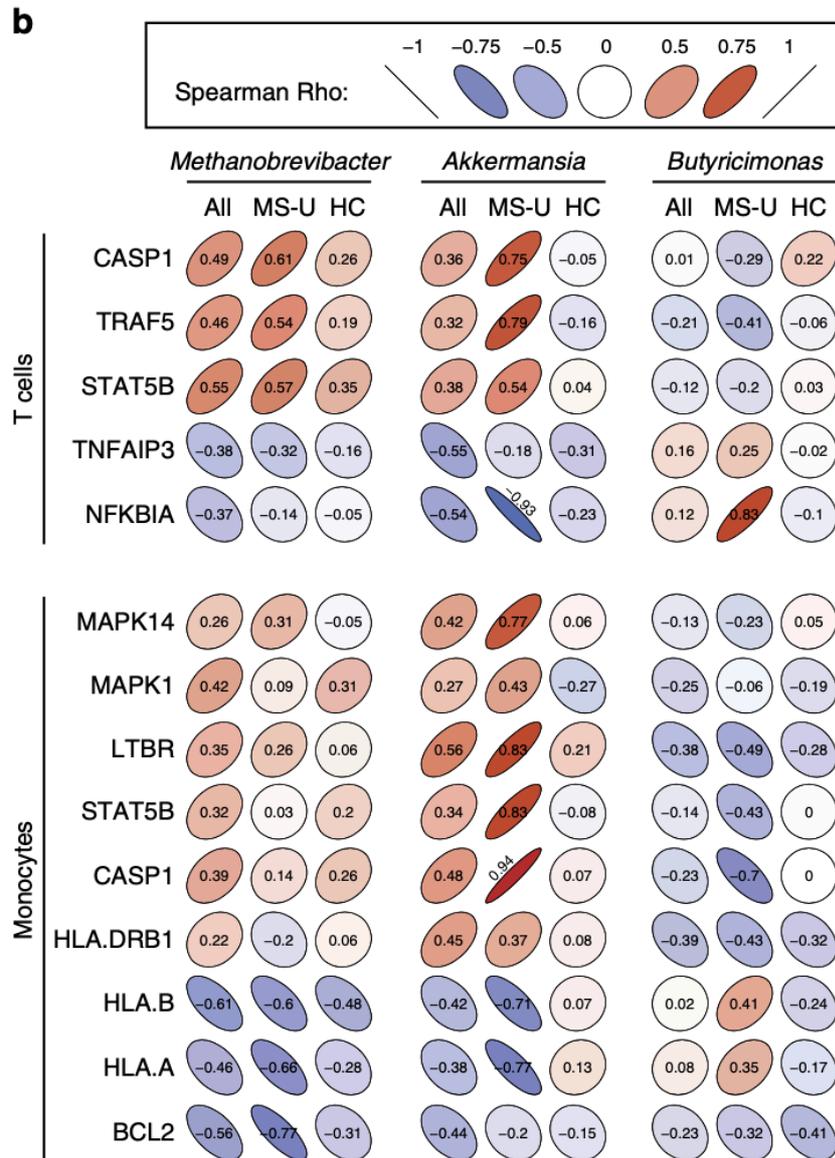


Figure 15 Corrélations entre l'abondance du microbiote et l'expression des gènes immunitaires [70].

La couleur et la pente de l'ellipse indiquent la magnitude de la corrélation. Trois groupes de sujets sont identifiés : l'ensemble des sujet (patients + témoins) = All, les patients atteints de la SEP = MS-U et les témoins = HC.

Cette étude montre donc des corrélations entre l'abondance de microbes spécifiques et l'expression génique dans les monocytes et les cellules T des patients atteints de SEP.

3.3.1.2 Diminution de l'IL-10 et des Treg

L'étude de Berer et al (2017) [71], a été réalisée à partir de 34 paires de jumeaux cliniquement discordant pour la SEP. Il y a donc 17 patients atteints de SEP et 17 témoins. La sélection de jumeaux comme sujets de cette étude permet de diminuer les biais environnementaux et génétiques.

Pour valider l'hypothèse que le microbiote intestinal est un facteur déterminant dans la gravité et l'évolution de la SEP, ils ont transplanté de la matière fécale humaine à des souris. Ils ont sélectionné un sous-groupe de 5 paires de jumeaux. Chaque échantillon fécal de donneur a été introduit, dans un groupe de souris récurrente-rémittente RR sans germes âgées de 6 semaines, par gavage oral. Les souris, qui ont reçu de la matière fécale provenant des jumeaux atteints de SEP, ont une incidence plus élevée d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE, le modèle murin de la SEP) spontanée, que les souris qui ont reçu de la matière fécale provenant des jumeaux en bonne santé. L'hypothèse est donc validée.

Ils ont ensuite identifié les voies métaboliques potentielles, modifiées chez les souris receveuses, à partir d'échantillons fécaux. Les différentes voies identifiées sont : la fermentation du pyruvate, la biosynthèse de la L-tyrosine et la dégradation du sulfate chondroïtine.

Le microbiote intestinal influence donc le risque de SEP par sa composition bactérienne spécifique et en modifiant potentiellement l'environnement métabolique du tractus gastro-intestinal de l'homme.

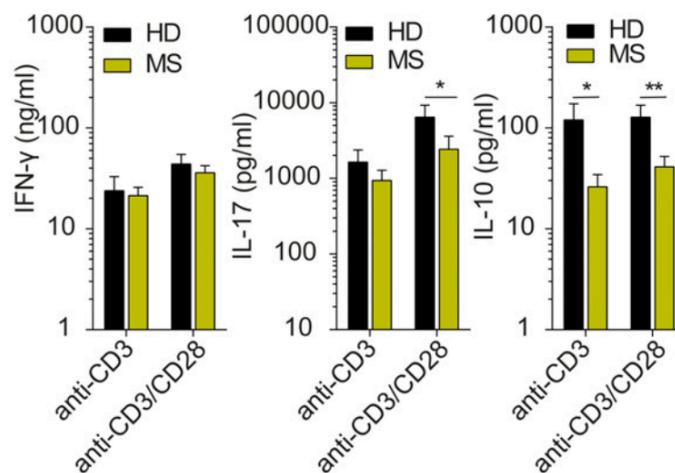


Figure 16 Production de cytokines après stimulation par des anticorps anti-CD3 et anti-CD28. HD = témoins et MS = patients atteints de la SEP [71].

Ils ont également étudié les modifications de cytokines libérées par les LT spléniques (Figure 16) avec une population de 12 à 16 souris par groupe.

IL17 et INF γ restent inchangés entre les groupes témoins et les groupes patients.

Les cellules spléniques des receveurs de microbiote des témoins, produisent des quantités plus élevées d'IL10 lors de la stimulation avec des anticorps monoclonaux anti-CD3 et anti-CD28, par rapport aux cellules spléniques des receveurs de microbiote des patients atteints de SEP.

Ce qui ressort de cette étude, est une diminution de la production d'IL10 chez les patients atteints de SEP.

Ils ont ensuite colonisé des souris RR sans germes avec du matériel fécal de donneur sain et traité par des anticorps anti-IL10. Cela a entraîné une augmentation de l'incidence de l'EAE. Ils montrent donc le rôle du microbiote, par l'intermédiaire de la production de l'IL10, dans le développement de la SEP.

Cekanaviciute et al (2017) [80], ont émis l'hypothèse que les taxons modifiés dans la SEP, jouent un rôle dans la régulation des fonctions immunitaires. Pour vérifier cela, ils ont établi un modèle *in vitro*, en exposant les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) de donneurs sains à une suspension de bactéries dans différentes conditions stimulantes. Puis ils ont utilisé la cytométrie en flux pour évaluer la différenciation et la prolifération des LT.

Acitenobacter calcoaceticus diminue le développement des LT reg CD25⁺FoxP3⁺ (Figure 17) et augmente les LTCD4⁺ qui se différencient en cellule Th1 productrice d'INF γ . *Acitenobacter calcoaceticus* exacerbe donc l'inflammation. Cela est cohérent avec son augmentation relative dans la SEP.

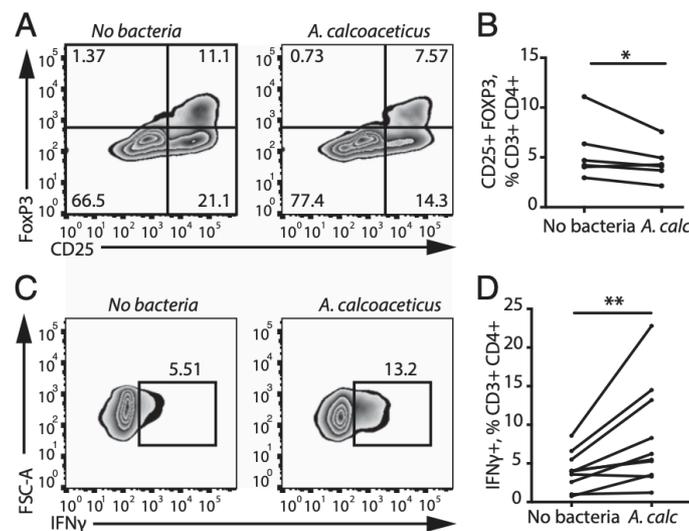


Figure 17 *A. calcoaceticus* inhibe la différenciation des Treg (A et B) et augmente la différenciation des cellules Th1 (C et D) [80]

Akkermansia muciniphila, montre également une augmentation significative de la différenciation des cellules Th1.

Ces deux espèces sont augmentées chez les patients atteints de la SEP, elles favorisent la différenciation de LT pro-inflammatoires *in vitro*.

A contrario, *Parabacteroides distasonis*, est diminué dans la SEP. Il augmente les LTCD25+, producteur d'IL10. *Parabacteroides distasonis* oriente les LT vers un profil régulateur *in vitro*, mais suite à la diminution de l'abondance de cette bactérie, il y a moins de différenciation de LTreg.

Cekanaviciute et al (2018) [76], ont continué leur recherche sur des cellules mononuclées du sang périphérique (PBCM). Ils ont exposé des PBCM à des extraits de bactéries sporulantes. Cette exposition entraîne une conversion plus faible en Treg CD4⁺FoxP3⁺ et IL10⁺, lorsque les bactéries sporulantes proviennent des patients atteints de SEP.

Le pourcentage d'IL10 Treg induit par des extraits de bactéries sporulantes est négativement corrélé avec l'abondance de *Clostridia* et positivement corrélé avec *Bacilli* (Figure 18). *Clostridia* et *Bacilli* sont toutes les deux des bactéries sporulées.

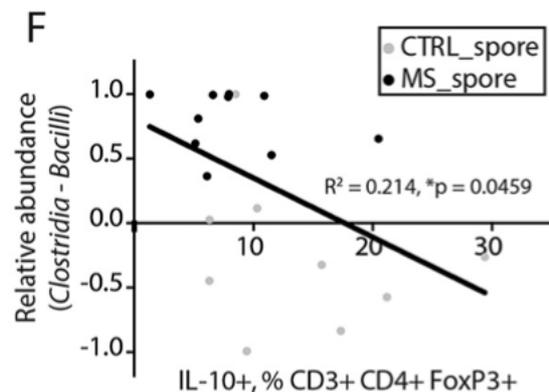


Figure 18 Corrélation entre (Clostridia-Bacilli) et la production de Treg

Par la suite, sur des modèles de souris traitées par des antibiotiques et recolonisées par des bactéries sporulantes provenant de patients atteints de la SEP, notamment *Akkermansia muciniphila*, une corrélation positive est observée entre l'abondance d'*Akkermansia* et la différenciation des LT CD4⁺ en IFN γ ⁺Th1 pro-inflammatoire (Figure 19).

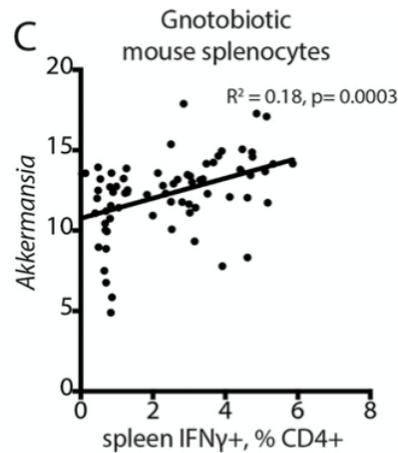


Figure 19 Corrélation entre Akkermansia et les cellules Th1

3.3.1.3 Augmentation des cellules Th17

Tremlett et al (2016) [73], ont étudié les associations entre le microbiote et les marqueurs immunitaires sur une population pédiatrique.

Ils ont montré que l'abondance des *Bacteroidetes* est inversement corrélée aux lymphocytes Th17. Le phylum *Bacteroidetes* (comprenant les genres *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Prevotella...*), est diminué chez les patients atteints de la SEP, la diminution de ces bactéries augmentent la différenciation des LT CD4+ en cellules Th17, qui sont des lymphocytes pro-inflammatoires.

Les cellules Th17 produisent de l'IL17, responsable du recrutement des polynucléaires neutrophiles et stimulent la production de peptides anti-microbiens et de cytokines pro-inflammatoires.

Cosorich et al (2017) [75], ont réalisé leur étude à partir d'échantillons provenant de l'intestin et du sang périphérique de 19 patients atteint de la SEP et 17 témoins.

Ils ont constaté une augmentation significative du pourcentage des cellules CD4+ pour les patients par rapport aux témoins.

Puis ils ont analysé les sécrétions de cytokines des sous-ensembles des cellules CD4+ : IL17, INF γ et IL22. Seules les cellules Th17 montrent une différence significative avec une fréquence plus élevée des cellules Th17 chez les patients par rapport aux témoins.

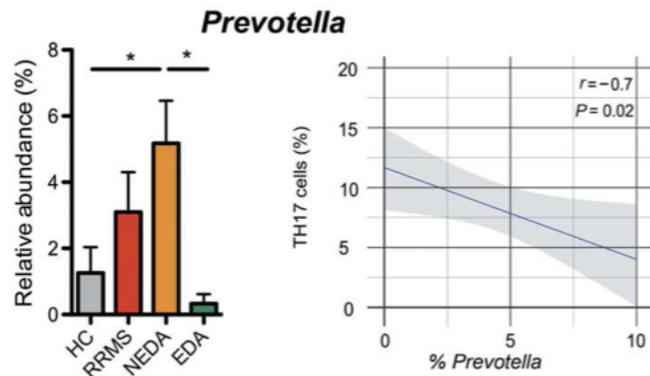


Figure 20 Abondance de *Prevotella* et corrélation avec les cellules Th17

A gauche : Abondance relative de *Prevotella* chez les témoins (HC), total patients (RRMS), patients avec maladie active (NEDA) / maladie non active (EDA) ; A droite : graphique linéaire de régression chez tous les individus, montrant une corrélation négative entre le pourcentage des cellules Th17 et l'abondance de *Prevotella* [75].

Ils ont ensuite émis l'hypothèse que la production des cellules Th17 est en corrélation avec l'activité de la maladie. Ils ont divisé la cohorte en 2 sur la base de la présence ou non de l'activité de la maladie. Les patients avec une maladie inactive ont de faibles taux de cellules Th17. Une analyse statistique corrélatrice a confirmé une relation linéaire négative entre la fréquence des cellules Th17 intestinales et l'abondance de *Prevotella* (Figure 20).

3.3.2 Variations des acides gras à chaînes courtes AGCC et leur impact

Les espèces productrices d'AGCC ont une abondance diminuée chez les patients atteints de SEP. Parmi ces espèces productrices d'AGCC, on retrouve une diminution des clusters Clostridia IV et XIV [74], de *Butyricimonas* [70], de *Prevotella* [70-72-74-75] et de *Bacteroides fragilis* [74]. Les AGCC les plus fréquents sont l'acétate, le propionate et le butyrate.

Chen et al (2019) [81], réalisent leur expérience sur des souris mâles, âgées de 6 semaines. Plusieurs groupes de souris ont été utilisé : un groupe de souris nourries avec un régime alimentaire comprenant du cuprizone (responsable de démyélinisation) et un groupe témoin recevant de la nourriture standard.

Dans le groupe qui reçoit de la cuprizone, une partie a reçu des antibiotiques (kanamycine, colistine et vancomycine) dans l'eau pendant 1 semaine avant le début du régime avec cuprizone, une autre partie a reçu de l'acétate, du propionate et du butyrate dans l'eau pendant

1 semaine avant le début du régime cuprizone et la dernière partie, le groupe témoin, a reçu de l'eau normale.

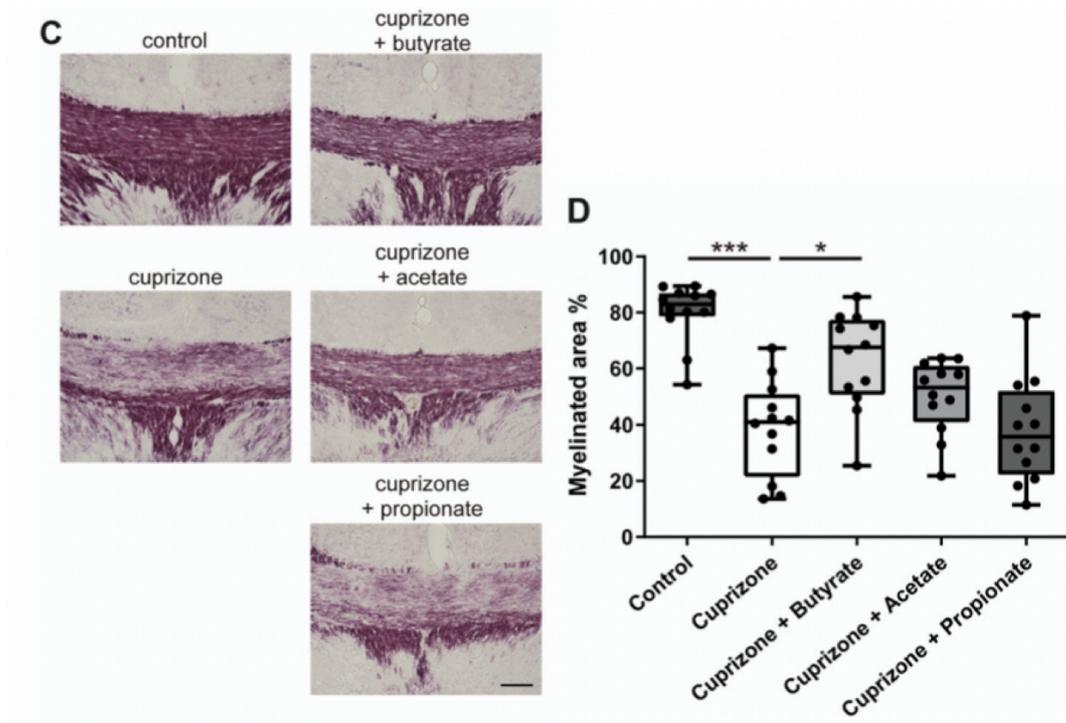


Figure 21 Rôle des AGCC dans la démyélinisation [81]

C : coloration des cerveaux des souris traitées par cuprizone et par des AGCC, l'intensité de la coloration compare la myélinisation des témoins avec la cuprizone, cuprizone+butyrate, cuprizone+acétate et cuprizone+propionate

D : ce graphique montre les pourcentages de myélinisation des zones du cerveau des témoins en comparaison avec les différentes expériences

Après 3 semaines de traitement par la cuprizone, l'expérience a montré une réduction significative des zones myélinisées du corps calleux des souris traitées par cuprizone par rapport aux témoins (Figure 21). La supplémentation en butyrate a permis une amélioration des zones myélinisées par rapport au traitement cuprizone seul. L'acétate montre une légère amélioration peu significative et le propionate ne montre pas du tout d'amélioration par rapport au traitement cuprizone seul.

Suite à cette expérience, le butyrate serait l'AGCC ayant un impact sur la démyélinisation. Donc le microbiote intestinal, via ses métabolites, peut affecter la démyélinisation.

En plus de diminuer la démyélinisation, ils ont montré que le butyrate pouvait également améliorer la remyélinisation *in vitro*. Cette remyélinisation par le butyrate est possible, non pas en agissant sur les LT reg, mais par accélération de la maturation des oligodendrocytes.

La diminution du butyrate chez les patients atteints de SEP est confirmée par Saresella et al (2020) [82], et en parallèle on observe une augmentation du caproate, un acide gras à chaîne moyenne = AGCM (Figure 22).

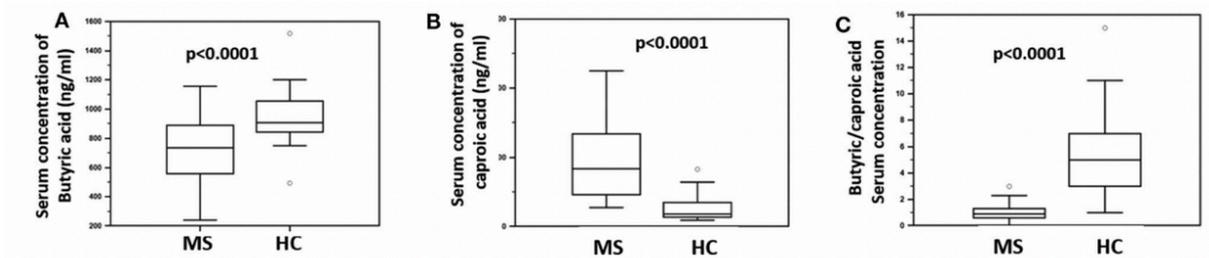


Figure 22 Variation du butyrate et du caproate dans la SEP [82]

Les AGCC proviennent du microbiote intestinal, par fermentation bactérienne des glucides non digestibles. Ils possèdent des propriétés immunomodulatrices, ils vont stimuler la différenciation des LT reg et donc avoir un rôle plutôt anti-inflammatoire.

Les AGCM proviennent principalement de l'alimentation. Contrairement aux AGCC, ils vont avoir un rôle plutôt pro-inflammatoire, en stimulant la différenciation des LTh1 et LTh17.

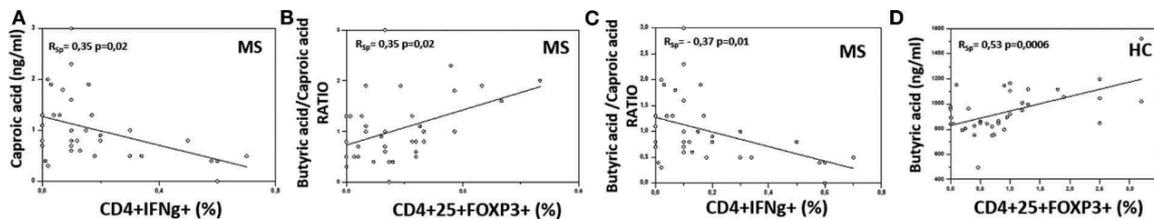


Figure 23 Corrélation entre le butyrate, le caproate et les lymphocytes

A : corrélation positive ($r = 0,35$) entre le caproate et les cellules Th1 (CD4+IFN γ +)

B : corrélation positive ($r = 0,35$) entre le rapport butyrate/caproate et les Treg (CD4+25+FOXP3+)

C : corrélation négative ($r = -0,37$) entre le rapport butyrate/caproate et les cellules Th1 (CD4+IFN γ +)

D : corrélation positive ($r = 0,53$) entre le butyrate et les Treg (CD4+25+FOXP3+) chez les témoins

Dans leur expérience, ils ont montré une corrélation entre le butyrate, le caproate, le rapport butyrate/caproate et les sous populations de LT. La diminution du butyrate est donc bien corrélée à la diminution des LTreg et l'augmentation du caproate à l'augmentation des LTh1 et Th17 (Figure 23).

Ces deux études montrent donc que le butyrate a un rôle dans la démyélinisation. D'un côté par l'accélération de la maturation des oligodendrocytes et d'un autre côté par stimulation des lymphocytes T.

Résumé des modifications du microbiote intestinal présent chez les patients atteints de la sclérose en plaques et leur impact dans les modification du système immunitaire :

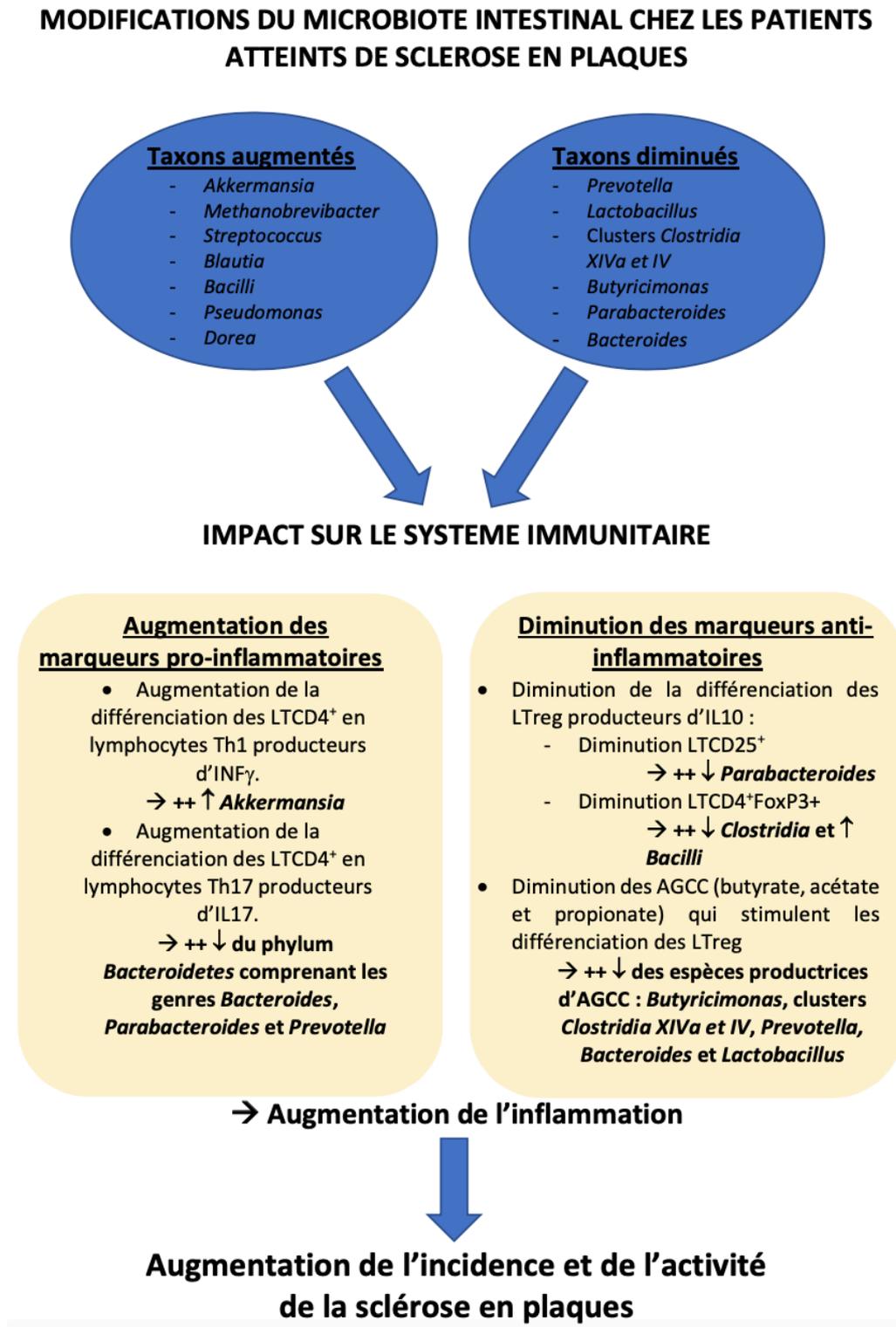


Figure 24 Schéma de synthèse entre la dysbiose observée dans la SEP et son impact sur le système immunitaire

3.4 Probiotiques : des perspectives futures de traitement ?

Les études récentes ont permis d'en apprendre un peu plus sur la sclérose en plaques, mais une partie de la pathogenèse de cette maladie reste encore inconnue. Les traitements actuels permettent uniquement de freiner le développement de la maladie, il n'existe toujours pas de traitement curatif.

Les avancées actuelles sur le microbiote, pourraient donner des pistes à de nouveaux traitements, en complément de ceux existant, pour essayer de guérir cette maladie.

Deux probiotiques sont actuellement au cœur de plusieurs études cliniques et précliniques : Vivomixx® et Lactibiane iki®.

Vivomixx® contient 8 souches de microbiotiques spécifiques, fortement concentrées, qui ont été sélectionné rigoureusement selon leur profil complémentaire. Les 8 souches présentes dans Vivomixx® sont :

- *Lactobacillus paracasei* DSM 24734,
- *Lactobacillus plantarum* DSM 24730,
- *Lactobacillus acidophilus* DSM 24735,
- *Lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus* DSM 24734,
- *Bifidobacterium longum* DSM 24736,
- *Bifidobacterium infantis* DSM 24737,
- *Bifidobacterium breve* DSM 24732,
- *Streptococcus thermophilus* DSM 24731

Lactibiane iki® contient 3 souches :

- *Bifidobacterium lactis* LA 304,
- *Lactobacillus acidophilus* LA 201,
- *Lactobacillus salivarius* LA 30

Les probiotiques sont des microorganismes vivants, qui produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate. Les bactéries présentes dans ces probiotiques, sont commensales du tube digestif de l'homme et présentent une innocuité face à l'organisme humain. Elles sont aptes à atteindre l'intestin et à y survivre, elles tolèrent une forte acidité. Elles jouent un rôle fondamental dans la résistance aux infections en stimulant le

système immunitaire et empêchent la colonisation par des bactéries pathogènes par effet barrière.

Lactobacillus, *Bifidobacterium* et *Streptococcus* sont des ferments lactiques. Ils améliorent la digestion et le transit. Ces bactéries produisent de grandes quantités d'acides lactiques à partir de sucres. L'acide lactique provoque une baisse du pH qui est favorable à ces bactéries et inhibe la croissance de germes pathogènes [88]. Ce sont tous les trois des bactéries Gram +, anaérobie facultative pour les *Lactobacillus* et les *Streptococcus*, et anaérobie stricte pour les *Bifidobacterium*.

Lactobacillus acidophilus montre une activité antagoniste contre les pathogènes par production d'acides organiques, de peroxyde d'hydrogène et de produits antimicrobiens [89].

Une prise journalière de *Lactobacillus plantarum*, diminue l'abondance des bactérie Gram -, retrouvées en plus grand nombre au niveau des sites d'infection [90].

Lactobacillus salivarius est capable de se développer dans un milieu peu favorable, avec une forte salinité, ce qui le rend idéal pour réduire les pathogènes.

Parmi ces probiotiques, seul *Lactobacillus* est connu pour être diminué chez les patients atteints de la SEP [72], mais leurs propriétés bénéfiques leur confèrent un intérêt dans la sclérose en plaques.

En 2018, Tankou et al [83] ont réalisé une étude clinique, avec 9 patients atteints de SEP et 13 témoins. Ils ont étudié les bénéfices d'un apport en probiotiques, le Vivomixx®. Cet apport a permis d'augmenter les taxons connus pour être épuisés dans la SEP, tels que *Lactobacillus* [72], et diminue les taxons associés à la dysbiose de la SEP, tel que *Akkermansia*, *Blautia* et *Dorea* [72]. L'analyse métagénomique révèle une diminution du métabolisme du méthane. Le méthane est métabolisé par des méthanogènes, dont *Methanobrevibacter* dont l'abondance est augmentée dans la SEP [70][73]. Les probiotiques pourraient donc diminuer l'abondance de ce genre.

Au niveau immunitaire, les probiotiques induisent une réponse anti-inflammatoire, caractérisée par une diminution de la fréquence des monocytes inflammatoires.

Ces probiotiques montrent un effet synergique avec les thérapies actuelles. Les effets bénéfiques ne persistent pas après l'arrêt de la supplémentation, ils doivent donc être administrés en continue. Des études sont nécessaires sur leur tolérance au long cours.

En 2019, Mestre et al [84] ont réalisé une étude pré-clinique sur des souris. L'administration d'un cocktail d'antibiotiques (ampicilline, métronidazole, néomycine et vancomycine) a entraîné une réduction bactérienne. Ils ont ensuite administré Vivomixx®, qui a permis une recolonisation positive. Les probiotiques *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, ont favorisé la production d'AGCC, acétate et butyrate, qui sont immunorégulateurs.

En 2020, Calvo-Barreiro et al [85] ont également réalisé une étude pré-clinique sur des souris. Ils ont testé l'effet thérapeutique de deux probiotiques commercialisés : Lactibiane iki® et Vivomixx®.

Lactibiane iki® a montré de nombreux bénéfices. Il améliore les résultats cliniques de l'EAE de façon dose-dépendante. Il diminue la démyélinisation, c'est l'un des rares probiotiques à démontrer un effet bénéfique une fois la maladie établie. Il diminue également l'inflammation du SNC, il possède deux souches, *Bifidobacterium lactis* et *Lactobacillus salivarius* [91], qui augmentent la sécrétion d'IL10. Il module le nombre et le phénotype des cellules présentatrices d'antigène CPA, en favorisant le développement des cellules dendritiques tolérantes. Vivomixx® module également les CPA en diminuant les cellules dendritiques exprimant des molécules co-stimulantes. Ces deux probiotiques montrent une amélioration des compétences de coordination motrice et diminuent le pourcentage de démyélinisation dans la moelle épinière.

En 2019, He et al [86], ont étudié l'effet d'une seule souche de probiotique : *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Cette souche a montré une amélioration de la sévérité du modèle de souris EAE. Cela se traduit par une diminution des symptômes cliniques et de l'inflammation. Elle diminue l'inflammation par diminution de la concentration de cellules Th1 et Th17 et de leurs cytokines INF γ et IL17. *Lactobacillus reuteri* permet également de restaurer une partie de la perte de la diversité microbienne induite par l'EAE et réduit la colonisation par des pathogènes.

Ces études portant sur l'administration de probiotiques, montrent un bénéfice de cet apport. La plupart des études sont pré-cliniques sur des probiotiques étant déjà sur le marché, des études cliniques pourront rapidement être réalisées pour confirmer les premiers résultats obtenus. D'autres études, pourraient tester l'ajout de probiotiques contenant des souches diminuées dans la sclérose en plaques, telles que *Prevotella*.

Les probiotiques pourraient être un atout dans la stratégie thérapeutique, des patients atteints de la sclérose en plaques, en supplément des traitements actuels. Dans les prochaines années, ces résultats devraient pouvoir être confirmés.

CONCLUSION

L'intestin et le cerveau communiquent ensemble par l'intermédiaire de quatre voies de transmission : neuronale, endocrinienne, immunitaire et métabolique. Cet ensemble est appelé l'axe intestin-cerveau.

Par l'intermédiaire de ses métabolites, le microbiote intestinal peut agir sur ces voies de transmission, ce qui induit la production de neuropeptides et de cytokines. La composition du microbiote est primordiale et va influencer les réponses de façon positive ou négative.

Ces dernières années, le séquençage de l'ARN 16S a permis d'observer les modifications dans la composition du microbiote intestinal chez les patients atteints de la sclérose en plaques. Une augmentation d'*Akkermansia*, de *Methanobrevibacter* et de *Streptococcus*, et une diminution de *Prevotella* sont les modifications majeures qui ressortent. La richesse bactérienne est quant à elle inchangée.

Ces modifications du microbiote intestinal ont montré une corrélation avec les modifications immunitaires. L'augmentation de l'abondance d'*Akkermansia* est corrélée à l'augmentation des LTh1 producteurs d'INF γ , et la diminution de *Prevotella* avec l'augmentation des LTh17.

La diminution de *Parabacteroides* et de *Clostridia* sont corrélées à la diminution de la différenciation des LTreg producteurs d'IL10, ainsi que la diminution des espèces productrices d'acides gras à chaînes courtes telles que *Prevotella*, les clusters *Clostridia XIVa et IV*, *Bacteroides* et *Butyricimonas*.

L'ensemble de ces modifications immunitaires augmente l'inflammation, qui intervient dans la pathogenèse de la sclérose en plaques.

Des études sur l'utilisation de probiotiques (Lactibiane iki[®] et Vivomixx[®]) ont montré des résultats intéressants dans la diminution de l'inflammation, de la démyélinisation et dans l'amélioration de la fonction motrice. Ces résultats restent à confirmer.

Des études sur l'utilisation de probiotiques plus spécifiques de la sclérose en plaques, comme un apport de *Prevotella*, pourraient être intéressantes.

L'utilisation de probiotiques pourrait être une perspective thérapeutique, en compléments des thérapeutiques actuelles.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Landman et E.Quévrain, « Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique », *Rev. Médecine interne*, vol. 37, n°6, p 418-423, juin 2016
- [2] Thurséqby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem. J.* 2017, 47, p 1823–1836.
- [3] E.Rinninella, P.Raoul, M.Cintoni, F.Franceschi, G.A.D.Miggiano, A.Gasbarrini, M.A.Mele. What is the healthy gut microbiota composition ? A changing ecosystem across age, environnement, diet and diseases.
- [4] G.Corthier, Flore intestinale et santé : quels enjeux ? *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol 21, n°2, p.76-80, juin 2007
- [5] Flint, H.J.; Scott, K.P.; Louis, P.; Duncan, S.H. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012, 9, p 577–589
- [6] Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. 2016.Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. Scientific
- [7] Chu, D. M., Ma, J., Prince, A. L., Antony, K. M., Seferovic, M. D., and Aagaard, K. M. (2017). Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat. Med.* 23, p 314–326.
- [8] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010, vol 107, n°26, p 11971–11975.
- [9] Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front cell infect microbiol*, octobre 2012
- [10] Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ* 2019
- [11] Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America* 108 suppl 1, p 4554-4561 2010
- [12] Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nature reviews microbiology* vol 9, n°4, p 233-243
- [13] Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjolund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short term antibiotic treatment has differing long term impacts on the human throat and gut microbiome. *Plos One*, vol 5, n°3, E9836 2010
- [14] Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *Med Sci* volume 32, n° 11, novembre 2016
- [15] Dabard J et al. Ruminococcin A, a new Lantibiotic Produced by a Ruminococcus gnavus Strain Isolated from Human Feces. *Appl. Environ. Microbiol.*, vol 67, n°9, p 4111-4118, sept 2001.
- [16] Williams AM, Probert CSJ, Stepankova R, Tlaskalova-Hogenova H, Phillips A en Bland PW. Effects of microflora on the neonatal development of gut mucosal T cells and myeloid cells in the mouse. *Immunology*, vol 119, n°4, p 470-478, déc 2006
- [17] Sun L, Ma L and al. Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms and therapeutic perspectives. *Protein Cell.* Mai 2018, vol 9, n°5, p 397-403
- [18] Ridaura VK and al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate mice. *Science*, sep 2013, vol 34, n° 6150, 12411214
- [19] Million M and al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *International journal of obesity* vol 36, p 817-825, août 2011
- [20] Tilg H, Moschen AR, Microbiota and diabetes : an evolving relationship. *Gut*, vol 63, n°9, 2014
- [21] Pascal M et al. Microbiome and allergic diseases. *Frontiers in immunology*, vol 9, article 1584, juin 2018
- [22] Hilty M et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS*, vol 5, n°1, janv 2010

- [23] Gevers D et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*, mars 2014, vol 15, n°3, p 382-392
- [24] Somayeh JS, Masoud A, Hajied GS. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer; a review article. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2018, vol 11, n°2, p 101-109
- [25] *Unisciel*, partie 2 : corps humain et santé, chapitre 4 : la communication nerveuse, A. Structure des neurones
- [26] Collège des enseignants en neurologie. Item 125- Sclérose en plaques. *Abrégés des connaissances et pratique* Elsevier Masson ; 2009. p 349-357.
- [27] Wen-Juan Huang, Wei-Wei Chen and Xia Zhang. Multiple sclerosis: pathology, diagnosis and treatments. *Experimental and Therapeutic Medicine*, juin 2013, volume 13, article 6, page 3163-3166.
- [28] Nazem G, PhD, Shahnaz R, PhD and Elham N. Multiple sclerosis : pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy. *Cell journal*, juin 2019, volume 19, article 1, page 1-10.
- [29] Bahar G. Multiple sclerosis : symptoms, management and new research. *Lives science*, juin 2019
- [30] Marvin M. Goldenberg, PhD, RPh, MS. Multiple sclerosis review. *PandT*, mars 2012, vol 37, numero3
- [31] Latvian society of neuroimmunologists : Multiple sclerosis (MS)
- [32] Eskandarieh S, Heydarpour P, Minagar A, POurmand A, Sahraian M.A. Multiple sclerosis epidemiology in East Asia, South East Asia and South Asia: a systematic review. *Neuroepidemiology*, 2016, vol 46, p 209-221.
- [33] <https://www.arsep.org/fr>, la SEP, définition et chiffres
- [34] <https://www.fondation-charcot.org/fr/livre-sclerose-en-plaque-charcot/sclerose-en-plaques-epidemiologie>
- [35] Müller-Myhsok B, Fontaine B, Clerget-Darpoux F. La SEP est-elle une maladie génétique ? La sclérose en plaques. *Edimark santé*, 2012, p 47-59.
- [36] Taylor BV. The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetic has a minor role-Yes. *Mult Csler*, 2011, vol 17, 1171-3
- [37] Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA et al. IOM committee members respond to Endocrine society vitamine D guideline. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012, 97 (4): 1146-52.
- [38] Jagannath VA, Filippini G, DI Pietrantonj, C, Asokan GV, Robak EW, Whamond L and al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane library*, sept 2018,
- [39] Dobson R, Kuhle J, Middeldorp J, Giovannoni G. Epstein Barr negative MS : a true phenomenon ? *Neurol. Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017, 4, e318
- [40] Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2010, 67, 824-830
- [41] Morandi E, Jagessar SA, Hart BA, Gran B. EBV infection empowers human B cells for autoimmunity: role of autophagy and relevance to multiple sclerosis. *Immunol*, 2017
- [42] Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM and al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl. J. Med*, 2001, 344, p 327-332
- [43] Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology* 2009, 72, p 873-880.
- [44] Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccines in Multiples Sclerosis stud, G. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in multiple sclerosis study group. *N, Engl J, Med* 2001, 344, p 319-326
- [45] Answar SA, Foziah JA, Fahd AA, Abdulla AA, Walaa SAG, Omar AAG and al. Association of acute stress with multiple sclerosis onset and relapse in Saudi Arabia. *Saudi medical journal*, avril 2019, vol 40(4), p 372-378
- [46] Gianfrancesco MA, Acuna B, Shen L, Briggs FBS, Quach H, Bellesis KH, Bernstein A and al. Obesity during childhood and adolescence increase susceptibility to multiple sclerosis after accounting for established genetic and environmental risk factors. *Obesity research and clinical practice*, oct 2014, vol 8, n°5, p 435-447

- [47] Keyhanian K, Saxena S, Gombolay G, Healy BC, Misra M, Cjitis T. Adipokines are associated with pediatric multiple sclerosis risk and course. *In multiple sclerosis and related disorders*, Nov 2019, 36
- [48] Paz-Ballesteros WC, Monterrubio-Flores EA, De Jesus Flora-Rivera J, Corona-Vazquez T, Hernandez-Giron C. Cigarette smoking, alcohol consumption and overweight in multiple sclerosis: disability progression. *In archives of medical research*, jan 2017, vol 48, n°1, p 113-120
- [49] Alrouji M, Manouchehrinia A, Gran B, Constantinescu C,S. Effects of cigarette smoke on immunity, neuroinflammation and multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology*. Avril 2019, vol 329, p 24-34
- [50] Cambier J, Masson M, Dehen H. *Neurologie, 13ème édition*. Éditions Elsevier Masson 2012, p 271-274
- [51] Ouallet JV, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques de la sclérose en plaque. *EMC-Neurologie* 2004, vol 1, p 415-457
- [52] Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Le point sur la sclérose en plaque. *Kinésithérapie, la revue*, mai 2012, vol 12, n°125, p 17-22
- [53] Elsevier BV, Brochet B, Lebrun-Frenay C, Sèze J, Defer G. La sclérose en plaques : clinique et thérapeutique. 2017, chapitre 3
- [54] Moreau T, Du Pasquier R. La sclérose en plaque. *Traité de Neurologie, Montrouge*, 2017.
- [55] Buzzard KA, Broadley SA, Butzkueven H. What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis ? *Int Journal of molecular science*, oct 2012, vol 13, n°10
- [56] Pérennes M, Ollivier C, Lorillon P. La sclérose en plaque, première cause non traumatique de handicap sévère acquis. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, février 2008, vol 4, n°13, p 14-16.
- [57] Pérennes M, Ollivier C, Lorillon P. Place d'un nouvel anticorps monoclonal (natalizumab) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la sclérose en plaque. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, février 2008, vol 2, n°13, p 17-22.
- [58] Brochet B. Le traitement des poussées sévères par échange plasmatique. *Ligue française contre la sclérose en plaque*, novembre 2014.
- [59] Vidal Recos : recommandations européennes sur la prise en charge pharmacologique de la SEP (ECTRIMS), octobre 2017
- [60] <https://www.lorsep.org/la-sep/les-traitements/>
- [61] *Le moniteur des pharmacies*, formation ordonnance n°297, La sclérose en plaque, cahier 2 du n°3219, mars 2018
- [62] Azouni M. La sclérose en plaques : physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures (thèse). Faculté de pharmacie de Grenoble, juillet 2015
- [63] Gershon M.D. The enteric nervous system: a second brain. *Hospital Practice*, 1999, vol 34, n°7, p 31-52
- [64] Chu F, Shi M, Lang Y, Shen D, Jin T, Zhu J, et al. Gut microbiota in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: current applications and future perspectives. *Hindawi*, avril 2018, doi:10.1155/2018/8168717
- [65] Mestre, L., Carrillo-Salinas, F. J., Mecha, M., Feliú, A., & Guaza, C. (2018). Gut microbiota, cannabinoid system and neuroimmune interactions: New perspectives in multiple sclerosis. *Biochemical pharmacology*, 157, 51–66. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.037>
- [66] Rabot S. (2015). Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. *Bull Acad Vet France*, tome 168, n°3, p-267-273. <http://www.academie-veterinaire-defrance.org>
- [67] Ivanov, I. I., Atarashi, K., Manel, N., Brodie, E. L., Shima, T., Karaoz, U., and al. (2009). Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*, 139(3), 485–498. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.033>
- [68] Telesford, K. M., Yan, W., Ochoa-Reparaz, J., Pant, A., Kircher, C., Christy, M. A., and al. (2015). A commensal symbiotic factor derived from *Bacteroides fragilis* promotes human CD39(+)Foxp3(+) T cells and Treg function. *Gut microbes*, 6(4), 234–242. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1056973>

- [69] Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., and al. (2011). Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science (New York, N.Y.)*, 331(6015), 337–341. <https://doi.org/10.1126/science.1198469>
- [70] Jangi, S., Gandhi, R., Cox, L. M., Li, N., von Glehn, F., Yan, and al. (2016). Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nature communications*, 7, 12015. <https://doi.org/10.1038/ncomms12015>
- [71] Berer, K., Gerdes, L. A., Cekanaviciute, E., Jia, X., Xiao, L., Xia, Z., and al. (2017). Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(40), 10719–10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>
- [72] Chen, J., Chia, N., Kalari, K. R., Yao, J. Z., Novotna, M., Paz Soldan, and al. (2016). Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Scientific reports*, 6, 28484. <https://doi.org/10.1038/srep28484>
- [73] Tremlett, H., Fadrosch, D. W., Faruqi, A. A., Zhu, F., Hart, J., Roalstad, S., and al. (2016). Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *European journal of neurology*, 23(8), 1308–1321. <https://doi.org/10.1111/ene.13026>
- [74] Miyake, S., Kim, S., Suda, W., Oshima, K., Nakamura, M., Matsuoka, T., and al. (2015). Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PloS one*, 10(9), e0137429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137429>
- [75] Cosorich, I., Dalla-Costa, G., Sorini, C., Ferrarese, R., Messina, M. J., Dolpady, J., and al. (2017). High frequency of intestinal T_H17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Science advances*, 3(7), e1700492. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1700492>
- [76] Cekanaviciute, E., Pröbstel, A. K., Thomann, A., Runia, T. F., Casaccia, P., Katz Sand, and al. (2018). Multiple Sclerosis-Associated Changes in the Composition and Immune Functions of Spore-Forming Bacteria. *mSystems*, 3(6), e00083-18. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00083-18>
- [77] Ventura, R. E., Iizumi, T., Battaglia, T., Liu, M., Perez-Perez, G. I., Herbert, J., and al. (2019). Gut microbiome of treatment-naïve MS patients of different ethnicities early in disease course. *Scientific reports*, 9(1), 16396. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52894-z>
- [78] Oezguen, N., Yalcinkaya, N., Küçükali, C. I., Dahdouli, M., Hollister, E. B., Luna, R. A., and al. (2019). Microbiota stratification identifies disease-specific alterations in neuro-Behçet's disease and multiple sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 37 Suppl 121(6), 58–66.
- [79] Derrien, M., Belzer, C., & de Vos, W. M. (2017). Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. *Microbial pathogenesis*, 106, 171–181. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.02.005>
- [80] Cekanaviciute, E., Yoo, B. B., Runia, T. F., Debelius, J. W., Singh, S., Nelson, C. A., and al (2017). Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(40), 10713–10718. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114>
- [81] Chen, T., Noto, D., Hoshino, Y., Mizuno, M., & Miyake, S. (2019). Butyrate suppresses demyelination and enhances remyelination. *Journal of neuroinflammation*, 16(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1552-y>
- [82] Saresella, M., Marventano, I., Barone, M., La Rosa, F., Piancone, F., Mendozzi, L., and al (2020). Alterations in Circulating Fatty Acid Are Associated With Gut Microbiota Dysbiosis and Inflammation in Multiple Sclerosis. *Frontiers in immunology*, 11, 1390. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01390>
- [83] Tankou, S. K., Regev, K., Healy, B. C., Tjon, E., Laghi, L., Cox, L. M., et al. (2018). A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 83(6), 1147–1161. <https://doi.org/10.1002/ana.25244>
- [84] Mestre, L., Carrillo-Salinas, F. J., Mecha, M., Feliú, A., Espejo, C., Álvarez-Cermeño, J. C., et al. (2019). Manipulation of Gut Microbiota Influences Immune Responses, Axon Preservation, and Motor Disability in a Model of Progressive Multiple Sclerosis. *Frontiers in immunology*, 10, 1374. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01374>

- [85] Calvo-Barreiro, L., Eixarch, H., Ponce-Alonso, M., Castillo, M., Lebrón-Galán, R., Mestre, L., et al. (2020). A Commercial Probiotic Induces Tolerogenic and Reduces Pathogenic Responses in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Cells*, 9(4), 906. <https://doi.org/10.3390/cells9040906>
- [86] He, B., Hoang, T. K., Tian, X., Taylor, C. M., Blanchard, E., Luo, M., et al. (2019). *Lactobacillus reuteri* Reduces the Severity of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in Mice by Modulating Gut Microbiota. *Frontiers in immunology*, 10, 385. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00385>
- [86] http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2009_2010/travaux/10_p_sep.pdf
- [87] Mohr, D. C., Hart, S. L., Julian, L., Cox, D., & Pelletier, D. (2004). Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 328(7442), 731. <https://doi.org/10.1136/bmj.38041.724421.55>
- [88] Joffin, C. Joffin, JN. Microbiologie alimentaire. Centre régional de documentation pédagogique d'Aquitaine. Biologie technique. 1999. (ISBN 2-8661-7342-2). page 21
- [89] Sanders, M.E. « Invited Review: The Scientific Basis of *Lactobacillus acidophilus* NCFM Functionality as a Probiotic », *Journal of Dairy Science*, vol. 84, n° 2, février 2001, p. 319-331 (ISSN 0022-0302, DOI 10.3168/jds.S0022-0302(01)74481-5)
- [90] Maaik C. de Vries, « *Lactobacillus plantarum*—survival, functional and potential probiotic properties in the human intestinal tract », *International Dairy Journal*, vol. 16, n° 9, septembre 2006, p. 1018-1028
- [91] Foligne, B., Nutten, S., Grangette, C., Dennin, V., Goudercourt, D., Poiret, S., et al. (2007). Correlation between in vitro and in vivo immunomodulatory properties of lactic acid bacteria. *World journal of gastroenterology*, 13(2), 236–243. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i2.236>

RENOU, Chloé – Impact du microbiote intestinal dans l'évolution de la sclérose en plaques

81 feuilles., 24 illustrations., 4 tableaux.- Thèse : Officine ; Rennes 1; 2020 ; N° .

Résumé français

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative du système nerveux central. Comme son nom l'indique, elle est caractérisée par des plaques qui correspondent aux zones démyélinisées, responsables d'une altération de la conduction de l'influx nerveux. Son étiologie, encore mal connue, résulterait d'un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux. Récemment, le rôle du microbiote intestinal dans la sclérose en plaques a été mis en évidence. Le lien entre le microbiote intestinal et le système nerveux est possible grâce à l'axe intestin-cerveau, qui permet une communication bidirectionnelle. Cette communication va être perturbée par la présence d'une dysbiose, avec une augmentation de l'abondance d'*Akkermansia*, *Methanobrevibacter*, *Streptococcus* et *Bifidobacterium*, et une diminution de *Prevotella*. Dans ce travail, nous avons regroupé les études les plus récentes, qui montrent un lien entre la dysbiose et l'impact dans la sclérose en plaques. Ces études ont montré le rôle du microbiote intestinal dans l'augmentation de l'inflammation, avec une augmentation des lymphocytes Th1 et Th17, et une diminution des lymphocytes Treg. Ces dernières années, des études font espérer de nouvelles perspectives thérapeutiques, par l'utilisation de probiotiques.

Rubrique de classement : BACTERIOLOGIE, NEUROLOGIE

Mots-clés : microbiote, dysbiose, probiotiques, axe intestin-cerveau, sclérose en plaques

Mots-clés anglais MeSH : microbiota, microbiome, dysbiosis, probiotic, gut-brain axis, multiple sclerosis

Président : Madame Tomasi Sophie

JURY : Assesseurs : Madame Bousarghin Latifa
Madame Chevalier Valérie