

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة

التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان

Université Aboubakr Belkaïd - Tlemcen -

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الارض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie,
et des Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie



MEMOIRE

Présenté Par : **HABNANE HADJER**

En vue de l'obtention du diplôme de **MASTER**

En Science Biologique

Option : **Biologie moléculaire et cellulaire**

Thème

**Analyse *in silico* des stratégies thérapeutiques novatrices
pour la sclérose en plaque**

Soutenu le 09/10/2025 devant le jury :

Président : Pr Dali-Youcef Majda Professeur UABT

Examineur : Dr Berrahoui Samira Maître de conférences B UABT

Encadrant : Dr Benmansour Meriem Maître de conférences A UABT

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

— IN THE NAME OF ALLAH —

Remerciements

Je remercie **ALLAH** le tout puissant qui m'a donné le courage, la volonté et la patience d'achever ce modeste travail.

Au terme de ce travail j'aimerais rendre hommage à tous qui de loin ou de près m'ont apporté leurs encouragements, source de motivation, de rigueur et d'enthousiasme pour mener à bien ce mémoire de fin d'étude.

Je remercie mon encadrant **Mme Benmansour Meriem**, pour tous ses précieux conseils, son écoute active et sa disponibilité, son suivi permanent de mon travail, ainsi que ses remarques et ses suggestions pertinentes.

Mes vifs remerciements vont également aux membres de jury.

Pr. Dali-Sahi Majda qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury. Je tiens à lui communiquer mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

Toute ma gratitude s'adresse aussi au **Dr Berrahoui Samira** qui m'a fait l'honneur d'examiner ce travail et de participer à la soutenance de ce mémoire.

Tous mes enseignants du département de Biologie de la faculté des sciences de la nature et de la vie, des sciences de la terre et de l'univers, Université Abou-BAKR Belkaid Tlemcen.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A ma formidable maman : **ATTAR FATNA**

qui a œuvré pour ma réussite, de part par son amour, ses prière et son soutien, sa tendresse, tous les sacrifices consentis et ses conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.

A mon super père : **HABNANE MOHAMED**

qui peut être fière et trouver ici le résultat de longues années de ses sacrifices. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi. Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser ce que vous avez tant espéré.

A mes très chères adorables sœurs **Amina, Meryem, Zineb** et mon frère **Ismail** : qui ma soutenue et encourager Je leurs souhaite tout le bonheur du monde. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je le dédie aussi à mes adorables amies et collègues avec qui
j'ai partagé les meilleurs moments dans université de
Tlemcen et à toutes les personnes que j'aime.

A tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de
continuer...

Hadjer
Habnane

Résumé

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire chronique et démyélinisante du système nerveux central (SNC) d'étiologie auto-immune qui touche principalement les jeunes adultes. Malgré les avancées thérapeutiques récentes, le contrôle de l'inflammation chronique au sein du SNC demeure une limite majeure des traitements actuels. Dans ce contexte, l'inhibition de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) émerge comme une approche thérapeutique innovante.

Ce travail a pour objectif de rechercher *in silico* de nouveaux inhibiteurs du BTK. Pour cela nous avons réalisé un docking moléculaire à l'aide d'Autodock Vina sous UCSF Chimera 1.19 avec 31 analogues de la 2,5 diaminopyrimidine.

L'évaluation de nos résultats indique que parmi tous les ligands testés, seuls les ligands **I** et **F** sont perçus comme de forts inhibiteurs de la BTK dans la maladie de la SEP, avec des ΔG respectifs de -8,7 (Kcal/mol) et -8,5 (Kcal/mol). Ces derniers se sont avérés biodisponibles par voie orale selon l'analyse ADME réalisée par SwissADME.

Mots clés : sclérose en plaques, tyrosine kinase de Bruton, inhibiteur, docking moléculaire, 2,5 diaminopyrimidine.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system (CNS) of autoimmune etiology that primarily affects young adults. Despite recent therapeutic advances, controlling chronic inflammation within the CNS remains a major limitation of current treatments. In this context, inhibition of Bruton's tyrosine kinase (BTK) is emerging as an innovative therapeutic approach.

This work aims to search for new BTK inhibitors *in silico*. To this end, we performed molecular docking using Autodock Vina under UCSF Chimera 1.19 with 31 2,5-diaminopyrimidine analogs.

Our evaluation of the results indicates that, among all the ligands tested, only ligands I and F are perceived as strong inhibitors of BTK in MS, with respective ΔG values of -8.7 kcal/mol and -8.5 kcal/mol. These ligands were found to be orally bioavailable according to the ADME analysis performed by SwissADME.

Keywords: multiple sclerosis, Bruton's tyrosine kinase, inhibitor, molecular docking, 2,5-diaminopyrimidine.

ملخص

التصلب المتعدد (MS) مرض التهابي مزمن يُصيب الجهاز العصبي المركزي (CNS) ويُسبب تلفاً في غمد الميالين، وهو مرض مناعي ذاتي يُصيب في المقام الأول الشباب. على الرغم من التطورات العلاجية الحديثة، لا يزال التحكم في الالتهاب المزمن داخل الجهاز العصبي المركزي يُمثل عائقاً رئيسياً أمام العلاجات الحالية. في هذا السياق، يبرز تثبيط إنزيم بروتون تيروسين كيناز (BTK) كنهج علاجي مبتكر.

يهدف هذا العمل إلى البحث عن مثبطات جديدة لإنزيم BTK باستخدام المحاكاة الحاسوبية. ولتحقيق هذه الغاية، أجرينا محاكاة للالتحام الجزيئي باستخدام برنامج Autodock Vina ضمن حزمة UCSF Chimera 1.19 مع 31 نظيراً من نظائر 2,5-ديامينوبيريميدين.

تشير نتائج تقييمنا إلى أنه من بين جميع الروابط المختبرة، يُعتبر الرابطان I و F فقط مثبطين قويين لإنزيم BTK في التصلب المتعدد، بقيمة ΔG تبلغ -8.7 كيلو كالوري/مول و -8.5 كيلو كالوري/مول على التوالي. وقد تبين أن هذه الروابط متاحة بيولوجياً عن طريق الفم وفقاً لتحليل ADME الذي أجرته SwissADME.

الكلمات المفتاحية: التصلب المتعدد، تيروزين كيناز بروتون، مثبط، الالتحام الجزيئي، 2,5-ديامينوبيريميدين.

Liste des figures

Figure 1: Les atteintes de la SEP

Figure 2 : Carte représentant la variation géographique de la prévalence de la SEP

Figure 3 : Rôle des cellules immunitaires dans la neurodégénérescence chez les personnes

atteintes de la SEP

Figure 4 : Immunopathogenèse de la SEP

Figure 5 : Mécanismes simplifiés de la pathogenèse de la SEP liés à l'inhibition de BTK

Figure 6 : Interface de la base de données PDB .

Figure 7 : Interface de la base de données PubChem .

Figure 8 : Interface de PyRx

Figure 9 : Interface de UCSF Chimera

Figure 10 : Interface d'accès à AutoDock Vina dans UCSF Chimera

Figure 11 : Interface du logiciel Discovery Studio Visualizer

Figure 12 : Interface de l'outil web SwissADME.

Figure 13 : Structure tridimensionnelle de la BTK (5P9J)

Figure 14 : La boîte DOCK Prep dans UCSF Chimera.

Figure 15 : Représentation des interactions entre le ligand (A) et le site actif de de BTK

Figure 16 : Représentation des interactions entre le ligand (B) et le site actif de de BTK

Figure 17 : Représentation des interactions entre le ligand (C) et le site actif de de BTK

Figure 18 : Représentation des interactions entre le ligand (H) et le site actif de de BTK

Figure 19 : Représentation des interactions entre le ligand (I) et le site actif de de BTK

Figure 21 : Radar de Biodisponibilité des inhibiteurs (A), (B), (C), (E), (F), (G),(I),(J) et (K)

Figure 22 : Radar de Biodisponibilité des inhibiteurs (D) et (H)

Liste des tableaux

Tableau 1 : Traitements ayant l'AMM dans la SEP-R en 1^e intention.

Tableau 2 : Traitements ayant l'AMM dans la SEP-R très active

Tableau 3 : Les données PDB de la protéine cible

Tableau 4 : Les analogues de la 2,5 diaminopyrimidine

Tableau 5 : Taille et position du centre de la grille

Tableau 6 : Energie d'interaction des complexes 5P9J -ligands formés

Tableau 7 : Résultats d'interactions de la protéine cible (5P9J) et les cinq meilleurs inhibiteurs.

Tableau 8 : Profil ADMET des 11 meilleurs inhibiteurs obtenus par le serveur SwissADME

Liste des abréviations

SEP : sclérose en plaque

SNC : système nerveux central

TMM : traitements modificateurs de la maladie

Treg : lymphocytes T régulateurs

CD3 : groupe de différenciation (marqueur des lymphocytes T)

VEB : virus d'Epstein-Barr

HHV-4 : herpès virus humain de type 4

HHV-6 : herpès virus humain de type 6

IMC : indice de masse corporelle

Nf : neurofilament

LCR : liquide céphalorachidien

NfL : chaîne légère de neurofilament

NfM : chaîne moyenne de neurofilament

NfH : chaîne lourde de neurofilament

Apo : apolipoprotéine

HDL : lipoprotéines de haute densité

BHE : barrière hémato-encéphalique

OPN : ostéopontine

SIRT : sirtuines

GFAP : protéine acide fibrillaire gliale

IA : intelligence artificielle

DME : dossiers médicaux électroniques

OCT : tomographie par cohérence optique

SEP-R : sclérose en plaques récurrentes

VCAM-1 : vascular-cell adhesion molecule 1

S1P : sphingosine-1-phosphate

BTK : tyrosine kinase de Bruton

PDB : Protein Data Bank

IFN γ : interféron gamma

NFAT : facteur nucléaire des cellules T activées

NF κ B : facteur nucléaire kappa-amplificateur de chaîne légère des cellules B activées

Table de matières

REMERCIEMENTS	
DEDICACE	
RESUME	
ABSTRACT	
ملخص	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
INTRODUCTION GENERALE	1

PARTIE I

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. LA SCLEROSE EN PLAQUES (SEP)	4
2. LES FACTEURS DE RISQUE DE LA SEP	6
2.1. LES FACTEURS GENETIQUES	6
2.2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	7
2.2.1. <i>Carence en vitamine D</i>	7
2.2.2. <i>Les infections</i>	7
2.2.3. <i>Obésité</i>	8
2.2.4. <i>Tabagisme</i>	8
2.2.5. <i>Alimentation</i>	8
3. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SEP	9
3.1. DYSFONCTIONNEMENT DU SYSTEME IMMUNITAIRE DANS LA SEP	10
3.2. NEUROINFLAMMATION ET NEURODEGENERESCENCE	11
3.3. LE STRESS OXYDATIF DANS LA SEP	12
4. BIOMARQUEURS DE DIAGNOSTIC DE LA SEP	13
4.1. NEUROFILAMENT (NF)	13
4.2. APOLIPOPROTEINE (APO)	13
4.3. OSTEOPONTINE (OPN)	14
4.4. SIRTUINES (SIRT)	14
4.5. PROTEINE ACIDE FIBRILLAIRE GLIALE	14
5. INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR UN DIAGNOSTIC PRECOCE DE LA SEP	14

6. TRAITEMENTS CONVENTIONNELLE DE LA SEP	15
6.1 TRAITEMENTS DITS DE PREMIERE LIGNE	15
6.2. TRAITEMENTS DITS DE DEUXIEME LIGNE	16
6.3 TRAITEMENT DES FORMES PROGRESSIVES	18
7. NOUVELLE APPROCHE THERAPEUTIQUE	18

PARTIE II

PARTIE EXPERIMENTALE

MATERIEL ET METHODES	20
1. MATERIEL	21
1.1. PC	21
1.2. LES BANQUES DE DONNEES	21
1.3. LOGICIELS	22
2. METHODES	26
2.1. LA PREPARATION DE LA PROTEINE	26
2.2 PREPARATION DES LIGANDS	27
2.3. DOCKING MOLECULAIRE	31
2.4. ANALYSE ET VISUALISATION	33
RESULTATS ET DISCUSSIONS	34
1. RESULTATS DU DOCKING	35
2. LES INTERACTIONS MOLECULAIRES	35
3. DIAGRAMME 2D	38
4. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES	44
CONCLUSION	49
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	51



Introduction générale



Introduction générale

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie auto-immune du système nerveux central, se manifestant par des lésions démyélinisantes touchant le cerveau et la moelle épinière. Cette maladie est l'une des causes les plus courantes d'inflammation du système nerveux central (SNC).

L'incidence de la SEP se situe entre 60 et 300 cas pour 100 000 individus, présentant des variations selon la latitude et une prévalence plus marquée chez les femmes. Cela a été mis en évidence par des études épidémiologiques détaillées réalisées dans des zones à revenu élevé et à risque accru, comme l'Europe occidentale et l'Amérique du Nord **(Zhang et al., 2024)**. Sa physiopathologie englobe une interaction entre dérèglement immunitaire, inflammation, démyélinisation et neurodégénérescence, entraînant une atteinte neurologique progressive **(Ten Bosch et al., 2021)**.

Bien que l'étiologie exacte demeure multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques et environnementaux, le rôle du système immunitaire adaptatif, notamment des lymphocytes T et B, est désormais bien établi dans la physiopathologie de la maladie **(Shitiz Sriwastava et al., 2024)**.

Les traitements de fond disponibles actuellement ralentissent la progression de la maladie en régulant principalement l'activité des cellules immunitaires dans le sang périphérique ou en empêchant leur migration vers le SNC **(Talmont et al., 2020)**. Néanmoins, les thérapies approuvées montrent une efficacité limitée pour diminuer l'accumulation du handicap chez les patients souffrant de la SEP, ce qui souligne la nécessité de développer de nouvelles options thérapeutiques visant à cibler l'immunopathologie du SNC, un élément crucial dans l'évolution du handicap lié à la SEP **(Hartung et al., 2023)**.

Parmi ces nouvelles pistes, les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) suscitent un intérêt croissant. La BTK joue un rôle clé dans la signalisation des cellules B et des cellules myéloïdes, impliquées dans les processus inflammatoires et neurodégénératifs de la SEP. Les inhibiteurs de BTK (BTKi) représentent ainsi une stratégie prometteuse pour moduler la réponse immunitaire adaptative et innée, tout en offrant une meilleure pénétration dans le système nerveux central **(Shin Je-young et Ahn, 2023)**.

Parmi les nouvelles classes de composés développées dans cette optique, les dérivés de la 2,5-diaminopyrimidine ont récemment attiré l'attention. Cette structure chimique constitue un noyau pharmacophorique capable d'interagir avec le site catalytique de la BTK, conduisant à une inhibition réversible ou irréversible de son activité enzymatique. Plusieurs analogues de cette famille ont montré une affinité élevée et une sélectivité marquée pour la BTK dans des études précliniques, suggérant leur potentiel comme agents thérapeutiques innovants dans la SEP.

L'objectif de notre travail est de contribuer à la recherche de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton à partir d'analogues de la 2,5-diaminopyrimidine en utilisant les méthodes d'amarrage moléculaire.

Ce manuscrit commence par une introduction, suivi de deux parties :

La première partie est une étude bibliographique, réalisée en un seul chapitre

La deuxième partie expérimentale ; se divise en deux chapitres ; le premier explique le matériel et les méthodes bio-informatiques appliquées dans ce travail. Le deuxième chapitre présente les résultats et discussion des différents tests réalisés.

Enfin, cette étude se termine par une conclusion générale.



Partie I

Partie bibliographique



1. La sclérose en plaques (SEP)

La SEP est une pathologie chronique, démyélinisante et inflammatoire du SNC, qui est à la fois acquise, idiopathique et auto-immune. Elle provoque une dégradation de la gaine de myéline en raison de facteurs environnementaux et génétiques (Arya et al., 2024). La démyélinisation et l'inflammation apparaissent dès les débuts de la formation des plaques, puis évoluent vers des dommages axonaux et une élimination neuronale aux phases avancées de la maladie (Aziz et al., 2024). Cette maladie apparaît entre 20 et 40 ans avec une prédominance chez les femmes par rapport aux hommes avec un ratio de 3:1 (Portaccio et al., 2024). La SEP est caractérisée par l'apparition des symptômes neurologiques et cognitifs sur une période de quelques jours à quelques semaines, tels que la faiblesse, le déséquilibre, les troubles de la vision et les troubles de la pensée (Figure 1) (Arya et al., 2024). Au fil du temps, la SEP évolue selon une évolution pathologique: rémittente-récurrente, progressive secondaire ou progressive primaire (Costello et al., 2025).

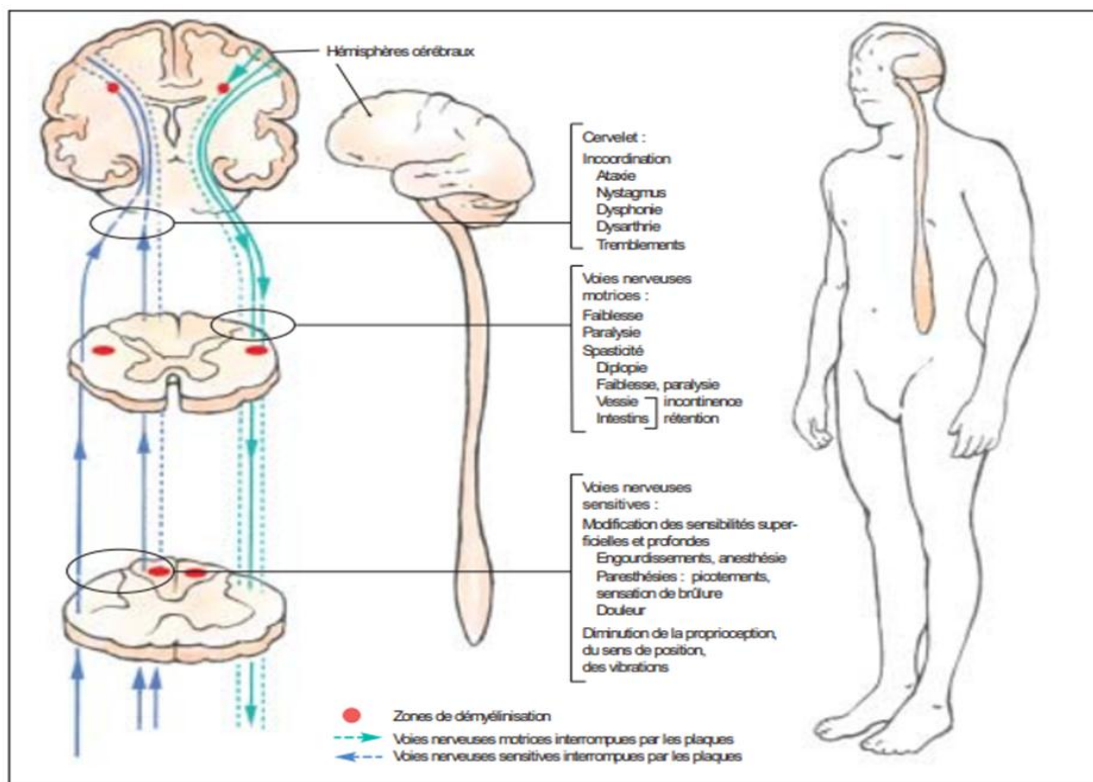


Figure 1 : Les atteintes de la sclérose en plaques (Costello et al., 2025).

La prévalence de la SEP dans le monde est inégale selon les différences géographiques observées. La répartition de la SEP la plus faible se trouvant dans les régions équatoriales et la prévalence est croissante vers les pôles, phénomène appelé « gradient de latitude » (**Ostkamp et al., 2022**). On observe une hausse significative des cas de SEP diagnostiqués mondialement avec une estimation de 2,3 millions de cas en 2013, on prévoit que ce chiffre grimpera à 2,8 millions d'ici à 2020 (**Shi et al., 2024**) (**Figure 2**).

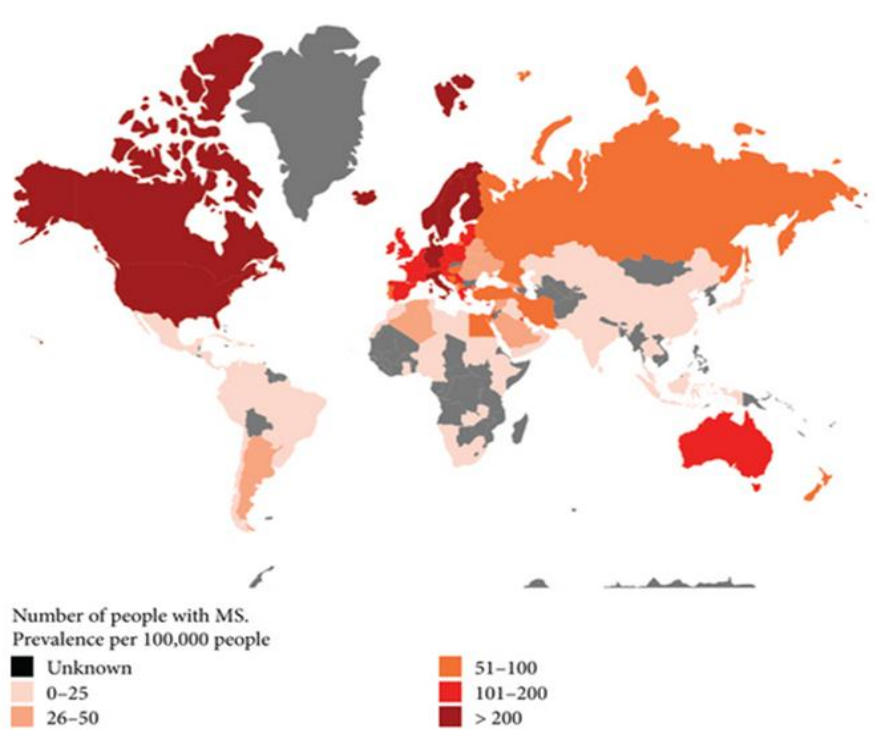


Figure 2 : Carte représentant la variation géographique de la prévalence de la SEP (**Shi et al., 2024**) (2020).

En 2025, la SEP a touché environ 3 millions de cas à l'échelle mondiale (**Arkhipov et al., 2025**). Elle est fréquente en Europe, aux États-Unis, au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande, et rare en Afrique et en Asie (**Manet et al., 2022**).

En Europe la prévalence régionale la plus élevée a été signalée dans les Highlands écossaises avec 376 cas pour 100 000 habitants, suivies par d'autres pays nordiques tels que le Danemark avec 315 cas pour 100 000 habitants et la Norvège avec 213,8 cas pour 100 000 habitants (**Arkhipov et al., 2025**). Les pays d'Europe du Sud ont tendance à avoir des taux plus faibles, comme on le voit en Grèce avec une prévalence de 43,6 cas pour 100 000 habitants (**Portaccio et al., 2024**).

En 2021, le nord du Japon affichait une prévalence de 22,4 cas pour 100 000 habitants, présentant un écart significatif entre les genres avec 34,4 cas/100 000 chez les femmes comparativement à 9,3cas/100 000 chez les hommes **(Houzen et al., 2023)**. En chine, on estimait que 42 571 individus étaient atteints de SEP, ce qui représente une prévalence de cette maladie tous âges confondus de 2,99 cas pour 100 000 habitants **(Zhang et al., 2024)**.

En Afrique, on observe une variation significative de la prévalence de la SEP en fonction des diverses régions et populations avec une prévalence notable, avec près de 103 cas sur 100 000 diagnostiqués atteints de sclérose en plaques **(Brahmi et al., 2023)**. Dans la wilaya de Tlemcen il y a 41,5 cas pour 100 000 habitants atteints de la SEP **(Bedrane et al., 2019)**.

2. Les facteurs de risque de la SEP

L'étiologie de la SEP est encore inconnue, mais favorisée par des interactions entre les facteurs de risque génétiques et environnementaux. Cette interaction gène-environnement permet de fournir des informations sur les voies moléculaires de la maladie et contribuer à l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques et préventives **(Kishore & Shastri., 2024)**.

2.1. Les facteurs génétiques

Les facteurs génétiques liés à la SEP sont nombreux et semblent contribuer à l'apparition de la maladie par le biais de divers facteurs pertinents sur le plan immunologique **(Navaderi et al., 2020)**. Des études montre que les facteurs environnementaux augmentent le risque de la SEP chez les personnes porteuses de l'allèle HLA DRB1*15 et dépourvues du génotype protecteur HLA A*02 **(Jacobs et al., 2021)**. Les porteurs de l'allèle HLA DRB1*15:01 ont un risque multiplié par 3 par rapport aux individus non porteurs de développer la maladie **(Lubetzki et al., 2022)**. Les gènes HLA de classe I et II codent pour des molécules qui présentent les antigènes aux lymphocytes T CD4+ et CD8+ **(Waubant et al., 2019)**. Les variants génétiques non HLA qui interviennent dans la pathogénèse de la SEP exercent une influence sur l'immunité, l'inflammation et la maintenance de la myéline. Dans la pathogénèse de la SEP ont été identifié 236 variants génétiques, mais aucun variant suffisant pour déclencher cette maladie, au contraire, chacun d'eux augmente le risque totale pour développer la maladie **(Vandebergh et al., 2022)**.

2.2. Facteurs environnementaux

2.2.1. Carence en vitamine D

Le fait que la SEP soit plus fréquent aux latitudes élevées pourrait être dû à l'exposition au soleil et une diminution de taux de vitamine D **(OMS, 2023)**. La vitamine D a un rôle essentiel dans la pathogenèse de la SEP en raison de son rôle dans l'activation et la prolifération des lymphocytes, la différenciation des cellules T auxiliaires et ses effets régulateurs sur la réponse immunitaire **(Dobson et al., 2019)**. Des études montrent que la supplémentation en vitamine D pourrait augmenter le rapport Treg/CD3 et la fonction des lymphocytes T régulateurs chez les individus sains et les patients atteints de maladies auto-immunes **(Fisher et al., 2019)**.

2.2.2. Les infections

Plusieurs virus ont été proposés comme des facteurs de risque de la SEP notamment le virus EBV (HHV-4) et le virus l'herpesvirus humain 6 (HHV-6) **(Tarlinton et al., 2020)**.

Le virus d'Epstein-Barr (VEB) est un herpès virus lymphotrope humain omniprésent dont le rôle causal dans la sclérose en plaque **(Soldan et al., 2023)**. Des études montrent que le risque de la SEP était multiplié par 32 après une infection par le VEB **(Bjornevik et al., 2022)**. Le EBV est probablement nécessaire mais pas suffisante pour entraîner le développement de la SEP **(William et al., 2022)**. Plusieurs publication montrent que l'élimination du VEB constituerait un traitement rationnel de la SEP **(Ludwig et al., 2022)**.

Les herpès virus humains HHV-6 est un roséolovirus impliqué dans divers maladies neurologiques telles que la SEP **(Théodore et al., 2021)**. Ils infectent principalement les lymphocytes TCD4+ humains. Le HHV-6 activé peut sensibiliser les lymphocytes T, activant par la suite l'immunité cellulaire entraînant des réactions inflammatoires auto-immunes **(Francesco, 2024)**. Les lymphocytes T sont également activés par des produits de réponse immunitaire spécifiques stimulés par des antigènes viraux grâce à l'immunité croisée, ce qui entraîne des réactions avec des antigènes croisés présents dans les éléments du SNC. Cela conduit à des lésions démyélinisantes au sein du SNC et favorise le développement de la SEP **(Shi et al., 2024)**.

2.2.3. Obésité

Une élévation de l'indice de masse corporelle (IMC) pendant l'enfance et l'adolescence double le risque d'incidence de la SEP avec un IMC > 27 kg/m² plus fortement corrélé à la maladie (**Alfredsson et al., 2019**). Samara et al. (2023) ont montré que les mécanismes qui déterminent l'association entre obésité et développement de la SEP reste inconnue (**Samara et al., 2023**). D'autres études montrent que l'obésité induit un état inflammatoire chronique, modifiant la polarisation des cellules immunitaires innées et adaptatives dans divers tissus y compris le SNC. Ces modifications pourraient contribuer à la perte de l'auto-tolérance immunitaire chez les individus ayant une prédisposition génétique et déclenchant des événements pathogènes tels que ceux associés à la SEP (**Correale et al., 2022**).

2.2.4. Tabagisme

Le tabagisme est un agent irritant pour les poumons et provoque une réaction inflammatoire aboutissant à l'auto-immunité. L'inflammation est associée à un risque accru de la SEP chez certaines personnes par un mécanisme lié à l'interaction entre les antigènes pulmonaires et les antigènes de la myéline (**Rosso et al., 2020**). L'interaction du gène HLA DRB1*15:01 avec le tabagisme peut développer la SEP (**Alrouji et al., 2019**). De plus, les radicaux libres et autre composant de cigarette peuvent être directement toxiques pour les neurones (**Rosso et al., 2020**). De plus, l'intensité et la durée de consommation de tabac ont un impact significatif sur la sclérose en plaques qui varie selon la quantité consommée et que les effets indésirables diminuent progressivement avec l'arrêt du tabac (**Mortazavi et al., 2023**).

2.2.5. Alimentation

Le risque accru de la SEP est associé à une alimentation riche en composantes pro-inflammatoires et l'inflammation, contrairement à une alimentation riche en éléments anti-oxydants et anti-inflammatoires pourrait empêcher l'inflammation dans le corps (**Stoiloudis et al., 2022**). Plusieurs études montre que la réduction du risque de la SEP est associée à une alimentation plus élevée en protéines végétale, produits laitiers faible en gras comme les salades, les fruits et légumes qui sont des bonnes sources de flavonoïdes ainsi que des vitamines et autres composantes anti-oxydantes (**OMS, 2023**). En revanche, les chercheurs ont constaté qu'un apport plus élevé en acides gras saturés et des

protéines animales étaient associées à une prévalence plus élevée de SEP (Saedirad et al., 2023).

3. La physiopathologie de la SEP

La physiopathologie de la SEP englobe une interaction entre dérèglement immunitaire, inflammation, démyélinisation et neurodégénérescence entraînant une atteinte neurologique progressive (Ten Bosch et al., 2021).

Les mécanismes inflammatoires et neurodégénératifs sont orchestrés par l'activation des lymphocytes T et B autoréactifs. Les deux types de cellules immunitaires, innées et adaptatives, ont un rôle crucial dans le processus pathogène de la SEP (Satarker et al., 2022 ; Farzan et al., 2025). Les cellules Th17, un type de lymphocytes TCD4+ autoréactifs produisant des cytokines telles que l'IL-17A, l'IL-21 et l'IL-17F accentuent davantage l'inflammation. Des cytokines comme le TGF- β , l'IL-6, l'IL-1 β et l'IL-23 favorisent la différenciation et la préservation des cellules Th17. Les cellules Th1 hyperactives produisent des cytokines pro-inflammatoires provoquant une inflammation de longue durée et des dommages aux tissus (Dobson et Giovannoni, 2019). Ces cellules reconnaissent les antigènes du SNC, ce qui induit une cascade inflammatoire entraînant une démyélinisation et des lésions neuronales (Figure 3) (Maciak et al., 2021).

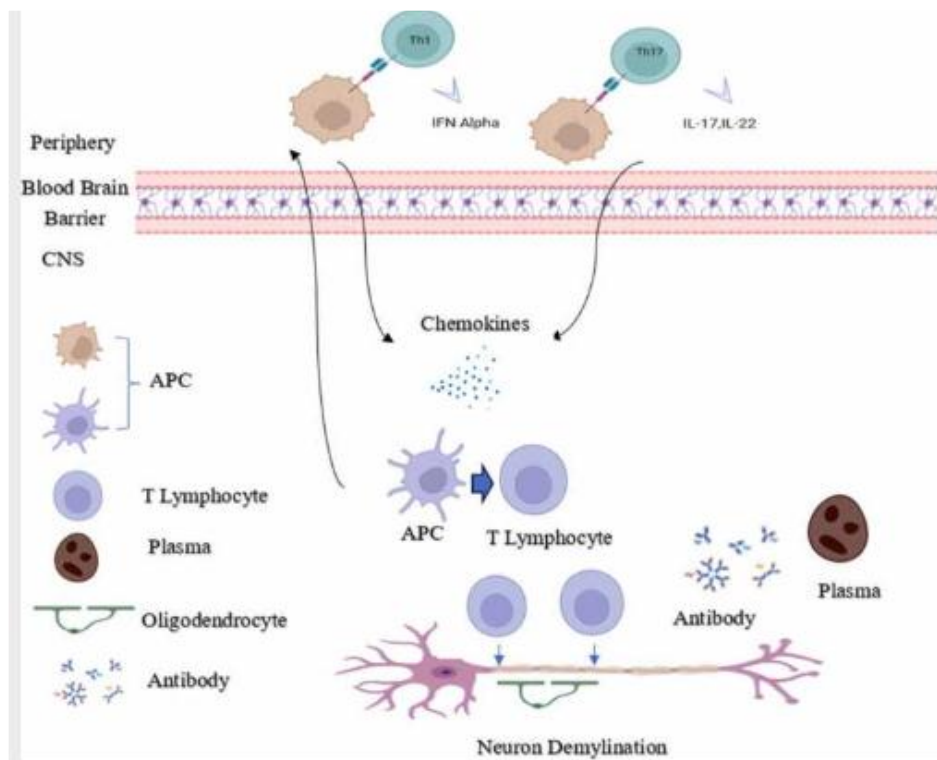


Figure 3 : Rôle des cellules immunitaires dans la neurodégénérescence de la sclérose en plaques.

3.1. Dysfonctionnement du système immunitaire dans la SEP

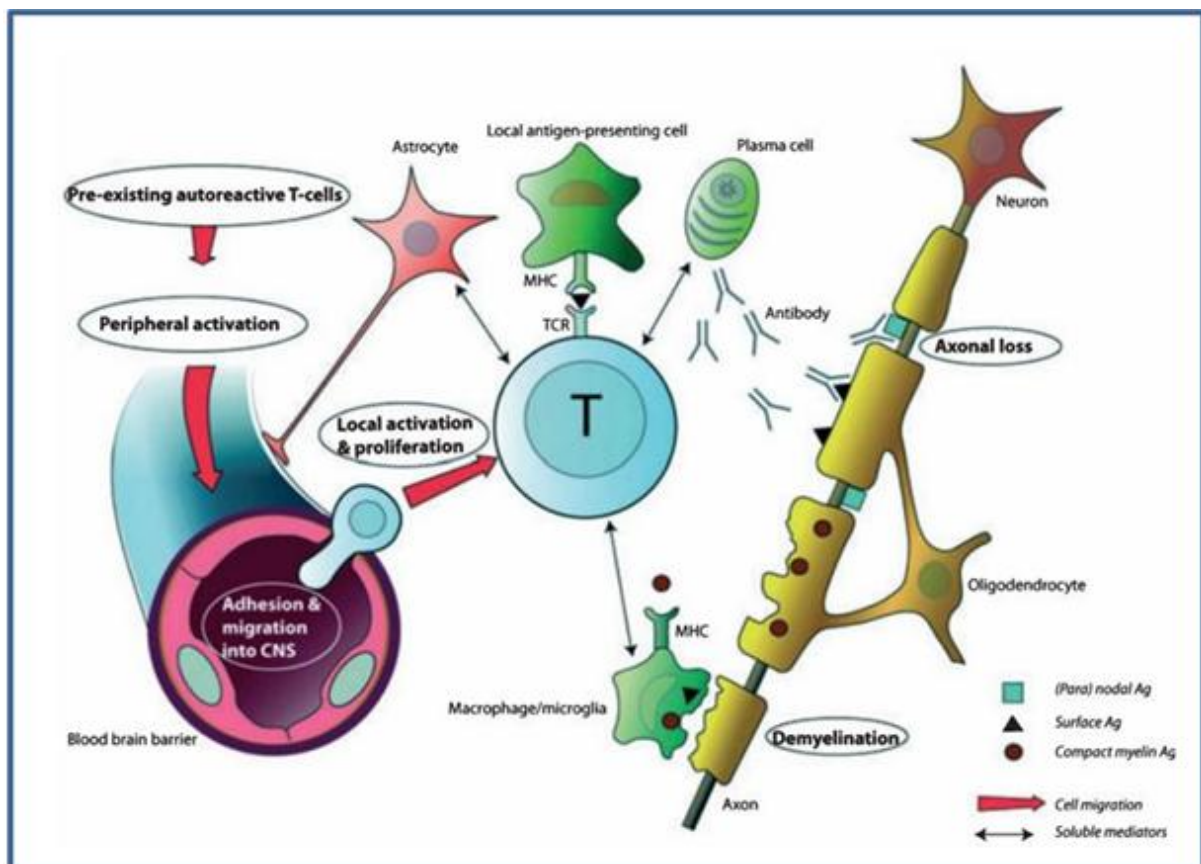
Le début de la pathologie de la SEP se caractérise par l'infiltration de cellules T CD4+ autoréactives dans le SNC, ce qui engendre des réactions inflammatoires. Les antigènes de la myéline, les molécules HLA de classe II et les molécules accessoires présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes réactivent les lymphocytes T CD4+ dans leur environnement natif, suivi par des mécanismes neurodégénératifs **(Wang et al., 2024)**.

Les molécules accessoires ont un rôle déterminant dans la SEP en aidant à l'activation des lymphocytes T et à l'invasion du SNC. Les signaux de co-stimulation (CD28-B7) stimulent les cellules T autoréactives contre la myéline. Les molécules d'adhésion (VLA-4/VCAM-1, LFA-1/ICAM-1) favorisent la rupture de la barrière hémato-encéphalique et le déplacement des cellules du système immunitaire. Les cellules présentatrices

d'antigènes lésionnelles qui réactivent les cellules T grâce au HLA de classe II maintiennent l'inflammation (Anushya et al., 2025).

Figure 4 : Immunopathogénèse de la sclérose en plaques (Palkar et al., 2024).

Les cellules de la lignée B jouent un rôle dans l'inflammation immunologique adaptative du système nerveux central des patients atteints de SEP. La sclérose en plaques peut être affectée par les lymphocytes B de différentes manières: en formant des follicules



lymphoïdes ectopiques dans le SNC, en exposant des antigènes aux lymphocytes T, en libérant des cytokines et des chimiokines, et en générant des auto-anticorps dans le SNC qui détériorent la barrière hémato-encéphalique (BHE), stimulant la chimiotaxie et entraînent l'influx d'un plus grand nombre de cellules inflammatoires susceptibles de provoquer une démyélinisation et une neurodégénérescence (Pegoretti et al., 2020).

3.2. Neuroinflammation et neurodégénérescence

Il a été proposé que quatre caractéristiques clés servent de marqueurs distinctifs pour la neuroinflammation: une production accrue de cytokines, l'activation des cellules

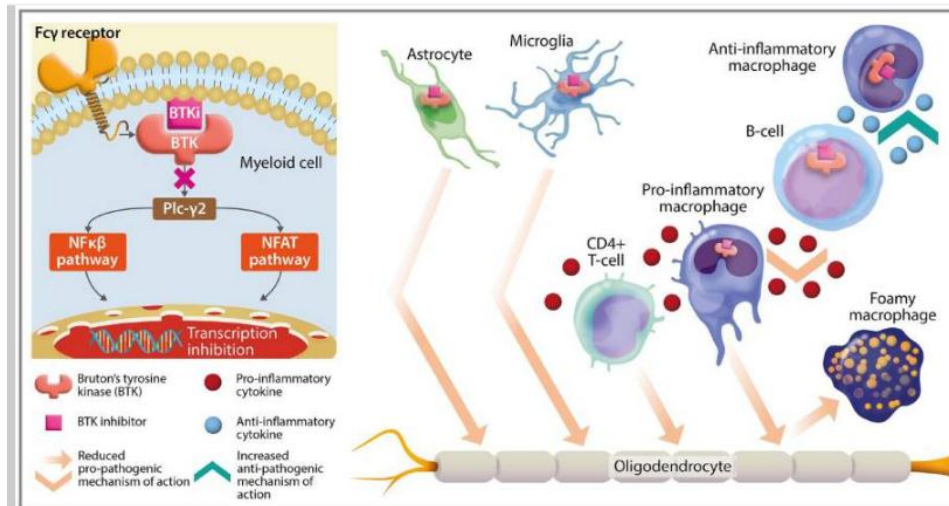
microgliales, la migration des cellules immunitaires périphériques et une lésion tissulaire localisée. Les médiateurs inflammatoires comme les histamines, les cytokines et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont libérés par la microglie, les astrocytes et les cellules immunitaires (monocytes, neutrophiles, lymphocytes) afin de déclencher la réaction **(Liu et al., 2020; Sanabria-Castro et al., 2024)**.

Habituellement, la microglie M1 est stimulée, sécrétant des cytokines pro-inflammatoires et participant à la neuroinflammation, Alors que la microglie M2 est activée de façon intermittente produisant des cytokines anti-inflammatoires qui favorisent la neuroprotection et la régénération des tissus. Quand la microglie s'active de manière excessive dans des conditions pathologiques (M1), Elle contribue significativement à la neuroinflammation et à l'émergence de maladies du système nerveux central **(Gao et al., 2023 & Khodadadei et al., 2022 , Dhaiban et al., 2021 & Guerrero et Sicotte, 2020)**.

La Bruton tyrosine kinase (BTK) est une molécule de signalisation intracellulaire qui joue un rôle dans la régulation de la maturation, de la survie, de la migration et de l'activation des lymphocytes B ainsi que de la microglie. On considère que les lymphocytes B compartimentés du SNC et la microglie jouent un rôle crucial dans l'immunopathogenèse de la forme progressive de la SEP **(Krämer et al., 2023)**. BTK est également exprimé dans la microglie (macrophages spécifiques du SNC), conduisant à l'activation microgliale **(Zrzavy et al., 2017)**. La microglie activée est également impliquée dans la démyélinisation et est abondante dans les lésions neuronales actives de la SEP **(Martin et al., 2020)**. L'inhibition de BTK peut avoir un potentiel dans la médiation

de ces mécanismes, Elle est donc intéressante pour de nouvelles thérapies contre la SEP (Figure 5) (Airaset al.,2024).

Figure 5 : Mécanismes simplifiés de la pathogénèse de la SEP liés à l'inhibition de BTK



(Airaset al., 2024)

3.3. Le stress oxydatif dans la SEP

Le stress oxydatif joue un rôle majeur dans la pathogénèse et l'évolution de la SEP. Un stress oxydatif est provoqué par un déséquilibre entre la production de radicaux libres et le mécanisme de défense antioxydant. La peroxydation et la nitration, engendrées par une multiplication des radicaux libres, peuvent causer des dommages aux lipides et aux protéines (Bizoñ et al., 2023). Ces altérations sont responsables de nombreux aspects de la pathologie de la SEP, tels que l'inflammation, la démyélinisation et la neurodégénérescence (Jiménez-Jiménez et al., 2024)..

Le stress oxydatif est désormais considéré comme un élément clé dans la démyélinisation, il pourrait influencer l'évolution de la SEP. L'état oxydatif et l'inflammation sont intimement liés, car le stress peut être provoqué par la signalisation TLR et inflammasome. L'inflammation peut participer à la génération de ROS et d'espèces réactives de l'azote et réciproquement. Des niveaux accrus de ROS peuvent avoir un impact sur les mitochondries, entravant la production d'ATP essentielle au fonctionnement normal des neurones et de la glie. Par ailleurs, les espèces réactives de l'azote ont la capacité de provoquer une excitotoxicité via la libération de glutamate, mettant ainsi en péril son système d'absorption (Bizoñ et al., 2023 ; Jiménez-Jiménez et al., 2024).

Le stress oxydatif pourrait être lié de manière étroite à des changements vasculaires, provoquant une défaillance de la barrière hémato-encéphalique, susceptible de rendre les patients atteints de la SEP vulnérables à d'autres risques cardiovasculaires (**Zha et al., 2022**).

4. Biomarqueurs de diagnostic de la SEP

4.1. Neurofilament (Nf)

Nf est une protéine structurelle du cytosquelette axonal qui peut s'échapper de l'axone endommagé pour rejoindre l'espace extracellulaire. Elle a la capacité de se propager dans le liquide céphalorachidien ainsi que dans le sang périphérique (**Kolliker et al., 2022**). Dans la pathologie de la SEP, le NfL est le marqueur hématologique le plus étudié, dont plusieurs études montrent des taux sériques élevés de sNfL chez les patients atteints de la SEP comparés aux témoins (**Bjornevik et al., 2020**). Il y a des études suggèrent que les cellules axonales ont été détruites et se sont propagées au LCR et au sang périphérique bien avant l'apparition de la SEP et que le sNfL peut indiquer précocement des lésions axonales (**Koini al., 2021**). Le NfL peut être utilisé pour détecter les patients pendant le traitement, en particulier après la prise de médicaments. Le taux de NfL est significativement diminué ce qui le rend largement reconnu comme le marqueur de réponse au traitement et le marqueur pronostique de la SEP les plus prometteurs (**Kolliker al., 2022**).

4.2. Apolipoprotéine (Apo)

L'Apo est un ensemble des protéines associées au métabolisme des lipoprotéines. On peut subdiviser la famille Apo en sous-groupes : ApoA, B, C, D, E, F, H, J, L et M les composant majeur des lipoprotéines de haute densité (HDL) (**Cochran et al., 2021**). La destruction de la (BHE) peut provoquer une perturbation du transport du cholestérol par l'ApoA-I et une altération du niveau de cholestérol dans le cerveau chez les patients atteints de la SEP (**Rhea et al., 2021**). Parmi les apolipoprotéine, l'ApoA-I qui pourrait représenter de manière plus précise l'évolution de la maladie chez les individus souffrant de SEP. Il a été établi que des niveaux élevés d'ApoA-I exercent un effet de protection sur le système nerveux. (**Ghaiad et al., 2020**).

4.3. Ostéopontine (OPN)

L'OPN est une protéine qui se lie à l'intégrine phosphorylée. On est capable de détecter l'OPN dans les plaques cérébrales des individus souffrant de SEP. L'augmentation

de l'expression d'OPN chez les patients souffrant de la SEP pourrait être associée à la réaction immunitaire et inflammatoire **(Steinman al., 2018)**. Dans le cas des patients atteints de SEP, la thrombine a la capacité de fragmenter l'OPN en OPN-N et OPN-C. L'OPN-N, qui s'attache principalement aux intégrines et stimule la migration des cellules T. À l'inverse, l'OPN-C se fixe généralement au CD44 et favorisée ainsi la libération d'interleukine et d'autres facteurs tout en inhibant l'apoptose **(Rosmus al., 2022)**.

4.4. Sirtuines (SIRT)

Les SIRT est un groupe d'histones désacétylases, Ils sont exprimées dans le système nerveux et occupent une place significative dans la régulation du système immunitaire ainsi que du métabolisme **(Foolad et al., 2019)**. La famille des SIRT est composée de sept membres (SIRT1 , SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5 ,SIRT6, SIRT7) **(Chojdak-Lukasiewicz et al., 2022)**. SIRT1 présente un fort potentiel pour le diagnostic des patients souffrant de sclérose en plaques. Plusieurs études montrent que les taux de SIRT1 dans le plasma chez les individus atteints de SEP étaient nettement supérieurs à ceux des sujets témoins. Le rôle de SIRT1 dans la SEP est associé à son action protectrice sur le système nerveux qui possède un effet anti-inflammatoire en inhibant deux protéines pro-inflammatoires telle que TNF α et NF- κ B **(Shi et al., 2024)**.

4.5. Protéine acide fibrillaire gliale

La GFAP, ou protéine acide fibrillaire gliale est une protéine des filaments intermédiaires de type III que l'on retrouve en grande quantité dans le cytoplasme des astrocytes matures du SNC. De nombreuses recherches indiquent que le niveau de GFAP dans le liquide céphalorachidien s'élève chez les patients atteints de sclérose en plaques comparativement aux témoins en bonne santé **(Sun et al., 2021)**. En outre, une corrélation positive a été observée entre le taux de GFAP dans le LCR et la durée de la maladie ($\rho = 0,3$, $p = 0,014$) illustrant le phénomène d'astrogliose en parallèle à l'évolution de la maladie **(Abdelhak et al., 2019)**.

5. Intelligence artificielle pour un diagnostic précoce de la SEP

Un diagnostic de la SEP correct peut prendre plusieurs années car la maladie s'aggrave progressivement. Dernièrement, l'utilisation croissante des méthodes d'intelligence artificielle (IA) dans les études sur la SEP a suscité un intérêt croissant et propose des solutions pour faciliter le diagnostic précoce et améliorer le pronostic **(Aziz et al., 2024)**. L'IA est de plus en plus demandé dans la gestion de la SEP particulièrement

en neuroradiologie. Il est bien adaptée à la prévision de l'handicap clinique, ainsi qu'aux avantages à long terme et à la sécurité des thérapies modifiant la maladie pour les patients souffrant de la SEP (**Nabizadeh et al., 2022**). Le diagnostic par l'AI nécessite des algorithmes qui traitent et analysent diverses données de santé notamment les dossiers médicaux électroniques, les images médicales, ainsi que les données génomiques et les articles de recherche clinique. Aussi il permet un suivi continu de l'état de santé des patients, de leurs signes vitaux et de la progression de la maladie en dehors des établissements de santé conventionnels. Cette technologie permet une détection précoce des changements dans l'état des patients, facilite les consultations à distance et renforce l'engagement des patients dans les soins personnels, conduisant ainsi à de meilleurs résultats et à une réduction des coûts des soins de santé (**Chen & Decary, 2020 ; Khanna et al., 2020**). Plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'IA dans la quantification des lésions de la SEP (en analysant la taille, la localisation et le nombre de lésions) pour aider à évaluer la gravité de la maladie (**La Rosa et al., 2022**). La tomographie par cohérence optique (OCT) est un autre domaine de l'IA appliqué au diagnostic de la SEP, couramment utilisée pour identifier la névrite optique chez les individus souffrant de SEP. Avec le temps, les patients souffrant de SEP montrent une diminution progressive de l'épaisseur des couches rétinienne, qui s'accélère lors des poussées et de l'évolution de la maladie (**Olbert et al., 2022**). D'autres modalités d'IA sont utilisées dans la surveillance des troubles de l'équilibre, le diagnostic des tremblements et l'analyse automatisée des potentiels évoqués visuels (**Nabizadeh & Klistorner et al., 2022**)

6. Traitements conventionnelle de la SEP

6.1 Traitements dits de première ligne

Les médicaments qui ont reçu une autorisation de mise sur le marché pour la sclérose en plaques récurrentes (SEP-R) comprennent les interférons bêta et l'acétate de glatiramère. Ils permettent la diminution de la fréquence des poussées et freiner l'aggravation du handicap à court terme, ainsi que l'inhibition de l'activation et de la prolifération des cellules T, l'apoptose de cellules T auto-réactives et la modulation des cytokines (**Magy, 2022**).

Tableau 1. Traitements ayant l'AMM dans la SEP-R en 1^e intention.

Molécule	Nom commercial	Classe thérapeutique	Administration	Indication
-----------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------	-------------------

Interféron bêta-1b	BETAFERON	Immunomodulateur	SC/2 jours	SEP-RR
Interféron bêta-1b	EXTAVIA	Immunomodulateur	SC/2 jours	SEP-RR
Interféron bêta-1a	AVONEX	Immunomodulateur	IM/semaine	SEP-RR
Interféron bêta-1a	REBIF	Immunomodulateur	SC 3 fois/semaine	SEP-RR
Interféron bêta-1a pégylé	PLEGRIDY	Immunomodulateur	SC ou IM/14 jours	SEP-RR
Acétate de Glatiramère	COPAXONE	Immunomodulateur	SC/jour ou 3 fois/semaine	SEP-RR
Diméthylfumarate	TECFIDERA	Immunomodulateur	PO 2 fois par jour	SEP-R
Teriflunomide	AUBAGIO	immunomodulateur	PO 1 fois par jour	SEP-R
Ocrelizumab	OCREVUS	Immunosuppresseur ciblé (anti-CD20)	IV/6 mois	SEP-R active
Ofatumumab	KESIMPTA	Immunosuppresseur ciblé (anti-CD20)	SC/mois	SEP-R active

6.2. Traitements dits de deuxième ligne

Ces traitements peuvent être utilisés pour une durée limitée uniquement dans les formes particulièrement agressives de la maladie en raison de leur toxicité à moyen et long terme avec le double risque d'induire une leucémie ou une insuffisance cardiaque congestive (Magy, 2022).

Tableau 2. Traitements ayant l'AMM dans la SEP-R très active (Magy, 2022).

Molécule	Nom commercial	Classe thérapeutique	Administration	Indication
----------	----------------	----------------------	----------------	------------

Natalizumab	TYSABRI	Immunosuppresseur ciblé	IV ou SC/mois (ou 6 sem)	SEP-R très active
Fingolimod	GILENYA	immunosuppresseur	PO 1 fois/jour	SEP-R très active
Ocrelizumab	OCREVUS	Immunosuppresseur ciblé (anti-CD20)	IV/6 mois	SEP-R très active
Ofatumumab	KESIMPTA	Immunosuppresseur ciblé (anti-CD20)	SC/mois	SEP-R active
Mitoxantrone	ELSEP	Immunosuppresseur	IV/mois pendant 6 mois	SEP-R très active
Cladribine	MAVENCLAD	Immunosuppresseur	PO en 2 séquences d'1 semaine à 1 mois d'intervalle répétées après 1 an	SEP-R très active

Le natalizumab est un anticorps monoclonal ciblant la chaîne alpha-4 de l'alpha-4 bêta-1 intégrine portée par les lymphocytes et leur permettant d'interagir avec la vascular-cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), protéine de surface des cellules endothéliales du cerveau et de la moelle épinière. Son mécanisme d'action principal consiste donc à empêcher la transmigration lymphocytaire qui constitue comme on l'a vu une étape clé dans le développement des lésions de SEP. Le natalizumab a montré un haut degré d'efficacité versus placebo en diminuant de 42 % le risque d'aggravation du handicap et en réduisant de 68 % le risque de poussée à un an (**Magy, 2022**).

Le fingolimod est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate agissant en séquestrant les lymphocytes dans le thymus et les ganglions lymphatiques, les empêchant donc de circuler. Il induit donc une lymphopénie virtuelle, Il diminue le risque de transmigration des lymphocytes dans le système nerveux central (**Magy, 2022**).

La cladribine est un analogue purique qui par un processus complexe agit en ciblant le système immunitaire adaptatif notamment en inhibant les lymphocytes T. Il entraîne des lymphopénies prolongées mais réversibles (**Magy, 2022**).

6.3 Traitement des formes progressives

Le siponimod (BAF312) est un modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P) sélectif pour les récepteurs S1P1 et S1P5. Il a réduit le risque de progression confirmée du handicap (PCD) à 3 mois.

La cladribine est un inhibiteur de la synthèse de l'ADN qui réduit sélectivement les lymphocytes en périphérie par induction de la mort cellulaire **(Hermann et al., 2019)**.

7. Nouvelle approche thérapeutique

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) agissent sur les cellules B et les cellules myéloïdes périphériques, réduisant de ce fait leur interaction néfaste avec les cellules T. Il est possible que quelques inhibiteurs de BTK aient la capacité de franchir la BHE, éliminant possiblement les fonctions microgliales nuisibles et favorisant la remyélinisation **(Charabati, 2023)**.

L'identification des facteurs environnementaux liés à la progression de la SEP, comme l'EBV et la configuration spécifique du microbiome intestinal, permet d'explorer de nouvelles approches thérapeutiques, y compris les vaccins et la supplémentation en probiotiques **(Charabati, 2023)**.

Les méthodes utilisant des nanoparticules et de l'ARNm qui administrent des antigènes de myéline et des adjuvants tolérants ont montré un potentiel prometteur pour établir une tolérance immune locale. Ceci est particulièrement significatif étant donné la diversité des autoantigènes visés dans la sclérose en plaques **(Charabati, 2023)**.

La microglie occupe une position clé dans la physiopathologie de la sclérose en plaques. Par conséquent, il est possible que des thérapies visant à moduler l'activité de la microglie soient développées dans les années à venir, surtout pour les formes progressives de la maladie. **(Geladaris et al, 2021)**.

