



LES FACTEURS DE RISQUE de la sclérose en plaques

Par Emmanuelle LERAY et David BRASSAT

Ecole Hautes Etudes en Santé Publique, Dépt. Méthodes Quantitatives en Santé, Rennes
Centre de référence et de compétence SEP CHU-Toulouse & Centre de Physio-pathologie
Toulouse Purpan.



LA SCLÉROSE EN PLAQUES

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique neurologique dont les causes sont toujours inconnues malgré plusieurs décennies de recherche. La notion de maladie complexe et de prédisposition génétique est aujourd'hui largement admise : la maladie se développe chez des sujets génétiquement prédisposés après exposition à des facteurs environnementaux.

Les questions de génétique sont souvent présentes lors d'une consultation sclérose en plaques. Il suffit de « surfer » sur internet pour voir que dès le diagnostic effectué, les patients sont confrontés aux gènes de la SEP qui laissent planer un doute sur le côté héréditaire de cette maladie. Il est donc important que le praticien et son équipe connaissent les données les plus récentes pour pouvoir répondre avec acuité et souvent, écarter toute angoisse inutile.

Au-delà de la consultation, les données génétiques de la SEP peuvent interpeller toute personne intéressée par la physiopathologie de cette maladie.

Dans cet article, nous essayerons de faire le point sur une science qui est très fortement en mouvement.



GÉNÉTIQUE

LES ARGUMENTS QUI PLAIDENT POUR DES FACTEURS GÉNÉTIQUES DANS LA SEP

La participation de facteurs génétiques dans la SEP a été mise en évidence grâce aux études épidémiologiques. Les études d'agrégation familiale ont permis d'écarter un modèle de transmission mendélienne dans les familles où plusieurs cas de SEP sont présents.

Au Canada, des études portant sur des milliers de patients atteints de SEP et leurs familles ont montré que plus le pourcentage de matériel génétique partagé entre un sujet atteint et ses apparentés était grand, plus le risque de développer la maladie pour les apparentés était augmenté.

Des études de jumeaux et des adoptés ont ensuite permis d'exclure que les facteurs d'environnement pouvaient à eux seuls expliquer cette augmentation du risque. On parle de susceptibilité afin de définir ces facteurs génétiques qui ne correspondent pas aux lois de l'hérédité.

A SAVOIR :
LA TRANSMISSION MENDÉLIENNE est la transmission d'un caractère ou d'une maladie n'impliquant qu'un seul gène selon les règles de l'hérédité établies par Grégor Mendel.

GÉNÉTIQUE ET SUSCEPTIBILITÉ DE LA MALADIE : LE LOCUS HLA

C'est en 1973 que pour la première fois une région du locus HLA a été impliquée dans la susceptibilité génétique à la SEP. Les patients porteurs de l'haplotype HLA DW2 avaient plus fréquemment la SEP que les sujets contrôles. Depuis 40 ans, les techniques ont changé, et l'on parle maintenant du locus HLA DR2 ou plus précisément DRB1*1502, DQB1*0602. Il est important de remarquer que, depuis cette date, cette constatation a toujours été reproduite dans de nombreuses études portant sur des populations variables, même si d'autres loci sont impliqués (par exemple DR4 dans le pourtour méditerranéen). Par ailleurs, il existe également des gènes de protection notamment dans la région dite de classe 1 (HLA-A*02). De ce fait la participation du locus HLA

A SAVOIR :
LE LOCUS / LES LOCI C'est la localisation précise d'un gène sur un chromosome – le locus HLA appartient au complexe majeur d'histocompatibilité.

dans la susceptibilité à la maladie est très complexe à modéliser. Certains auteurs proposent un gradient de susceptibilité en fonction des allèles (qui définissent les différents variants d'un même gène) protecteurs ou favorisants portés par un individu. Cependant il est certain que c'est la région qui porte la plus forte charge génétique dans la SEP. Elle a été estimée jusqu'à 40% dans certaines études. L'implication du locus HLA dans la susceptibilité génétique fut un pas important dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie. Le locus HLA permet de présenter les particules antigéniques (ou antigènes) aux cellules de la réponse immunitaire, notamment les lymphocytes. Ainsi la démonstration que HLA joue un rôle important dans la susceptibilité à la SEP suggère fortement l'auto-immunité de la maladie. Il était important de le rappeler au moment où certaines hypothèses physiopathologiques alternatives voient le jour, considérant par exemple que la SEP pourrait être une maladie neurodégénérative ayant des conséquences immunes secondaires.

GÉNÉTIQUE ET SUSCEPTIBILITÉ DE LA MALADIE : LES GÈNES NON-HLA

Ce n'est qu'à partir de 2005 que des gènes non liés au locus HLA ont pu être formellement impliqués dans la SEP. C'est grâce à la technique du « tour du génome en association », appelé « GWAS », que des gènes ayant une faible implication dans la susceptibilité ont pu être trouvés. Les études d'association utilisent des populations dites cas-témoins : les variants génétiques sont comparés entre une population atteinte de SEP et une population contrôle (non atteinte de SEP). Un GWAS repose sur le concept suivant : les variants communs (fréquence > 5%) d'un gène sont responsables des maladies fréquentes (comme la SEP).

La recherche d'une association est moins puissante sur le plan statistique que les études de liaison effectuées dans les années 90, cependant sans succès. Les études de liaison étudient la transmission des variants génétiques à l'intérieur de familles, le plus souvent les parents et leurs enfants atteints. Les GWAS font appel à un plus grand nombre de personnes : successivement 1 000 patients et 1 000 contrôles en 2005, puis 10 000 en 2012.

La technique a progressé avec l'utilisation de régions d'intérêts densifiées en marqueurs génétiques (2013). Enfin il est possible de faire le pari d'utiliser cette



technique avec moins de patients mais en privilégiant une population très homogène sur le plan génétique comme vient de le publier une équipe allemande qui a trouvé 4 variants ignorés jusqu'alors avec 4 888 patients et 10 000 contrôles. Actuellement, plus de 100 gènes de susceptibilité sont connus. Mais le risque lié à chaque gène est relativement faible. En revanche, le risque de s'être trompé, c'est-à-dire qu'une région impliquée soit un faux positif est relativement faible. Sur le plan théorique, on peut toujours argumenter que le marqueur génétique associé à la maladie n'implique pas toujours le gène correspondant mais un autre situé plus loin et associé à ce gène (on parle de déséquilibre de liaison). C'est pour cela que lorsqu'un gène est impliqué, il faut ensuite effectuer des études fonctionnelles pour mieux comprendre le mécanisme par lequel ce gène rend fragile ou protège de la SEP. En 2011, nous avons pu montrer que le gène TYK2 était responsable d'une réaction pro-inflammatoire chez les patients porteurs du variant favorisant alors que la réaction était plutôt anti-inflammatoire chez les patients porteurs du variant protecteur. Plus récemment, c'est le rôle du récepteur au TNF alpha qui a été mieux compris, ce qui explique pourquoi certains patients traités par anti-TNF développeraient plus facilement une SEP. De la même façon qu'avec le locus HLA, il faut remarquer que la plupart de ces gènes codent pour des protéines de l'immunité, un argument supplémentaire pour dire que la SEP est une maladie auto-immune.

GÉNÉTIQUE ET SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE

Ici, il s'agit de poser la question du rôle des gènes dans la présentation de la maladie.

Il ne s'agit plus de susceptibilité. Contrairement à cette dernière, les résultats sont préliminaires et il n'est pas rare de voir des études dont les résultats sont opposés. Il paraît opportun de signaler que les porteurs de HLA-DRB1*1501 ont un début plus précoce de la maladie ou une fréquence plus importante de bandes oligoclonales lors de la ponction lombaire. Chaque allèle serait associé avec une précocité de 10 mois. L'IRM pourrait faciliter ce genre d'études en offrant des paramètres dont la quantification est plus aisée et reproductible. HLA-DRB1*1501 serait associé avec plus de lésions T2, tandis que HLAB*44 à une moindre atrophie cérébrale. L'intérêt de ce genre de recherche serait de mieux définir le pronostic de la maladie chez un patient. Il est évident que cela ne pourra se faire qu'en élucidant en parallèle les facteurs d'environnement liés à la sévérité et lorsque l'interaction entre ces gènes et l'environnement pourra être modélisée.

GÉNÉTIQUE ET RÉPONSE AUX TRAITEMENTS

La façon dont nos gènes influencent la réponse aux traitements (pharmaco-génétique ou pharmacogénomique) est une science active avec de très beaux succès. Des gènes présents en nous influencent l'efficacité d'un médicament.

C'est aussi le cas à propos des effets secondaires. Cependant les résultats pour la sclérose en plaques sont, là encore, préliminaires et manquent de confirmation. Citons toutefois le gène SCL9A9 ou la voie de l'inflammasome (NLRP3) pour la réponse à l'interféron. En ce qui concerne l'acétate de copolymère, une étude suggère un lien avec le récepteur des lymphocytes T. Aucune étude n'est disponible avec les molécules plus récentes, signalons toutefois un effort de la société francophone de la SEP qui a recruté 1 200 patients traités par Natalizumab et pour lesquels une étude complète de génomique est en cours.

INTÉRÊT DE LA GÉNÉTIQUE POUR LA CONSULTATION : LA SEP EST-ELLE HÉRÉDITAIRE ?

Cette question est souvent posée par une personne touchée par la SEP qui s'inquiète pour sa descendance ou, à l'inverse, par les enfants de patients. Nous proposons de commencer la réponse par affirmer que la sclérose en plaques n'est pas héréditaire. Il existe 3 raisons pour cela (voir le tableau ci-dessous). La susceptibilité génétique

est multigénique (des centaines de gènes sont impliqués), il n'existe donc pas de transmission « en bloc » à la descendance. Par ailleurs, pour débiter la SEP, il faut, toujours une interaction entre gènes et environnement. Ainsi même si un sujet est fortement susceptible à la naissance, s'il ne rencontre pas de facteurs d'environnement, il ne développera pas la maladie. Or l'environnement ne se transmet pas entre un parent et ses enfants (que de changements dans les modes de vie en 30 ans...).

Enfin, il n'existe aucune forme rare, à transmission mendélienne de SEP. Mais, si un membre de la famille est atteint, les autres membres auront un risque augmenté de développer la maladie. Cela se traduit par le fait que 15% des patients SEP possèdent un apparenté atteint.

SUSCEPTIBILITÉ VERSUS HÉRÉDITÉ

	MALADIE MENDÉLIENNES	MALADIES MULTIGÉNÉTIQUES
Définition	1 gène, 1 maladie	Plusieurs gènes, 1 maladie
Mécanisme d'action	Le gène code pour une protéine ayant un rôle physiologique	Les gènes interagissent en un réseau complexe avec l'environnement
Rôle d'une variation génétique	1 mutation : effet majeur	1 variant : effet mineur
Relation polymorphisme maladie	1 mutation est nécessaire et suffisante	Un variant n'est ni nécessaire, ni suffisant
Prévalence de la maladie	Rare	Maladies communes
Rôle de l'environnement	Modéré	Important
Histoire familiale	Très fréquente, mais une présentation sporadique est possible	Rare, dans de petites familles (2 ou 3 cas). Formes sporadiques le plus souvent

La sclérose en plaques est non héréditaire, toutefois il existe un risque modérément augmenté pour les apparentés.

**EVALUATION DES RISQUES DE DÉVELOPPER UNE SEP
EN FONCTION DE L'APPARENTÉ ATTEINT.**

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

Ainsi, la génétique est un formidable outil pour mieux comprendre le mécanisme de la sclérose en plaques. Chaque gène impliqué a un effet individuel faible et de ce fait n'est ni nécessaire ni suffisant pour développer la SEP.

En revanche, mieux comprendre comment chaque gène agit est un espoir pour développer de nouvelles thérapeutiques. Il est probable qu'avec le temps, les progrès continuent à la fois dans le domaine de la génétique mais aussi de l'environnement. Il sera alors possible de déterminer des sous-groupes de patients ayant soit un risque fort de développer la maladie soit une forme grave de sclérose en plaques, soit des chances plus ou moins grandes de répondre à un traitement donné.

Etudier la génétique de la SEP est donc un pas vers la médecine personnalisée.

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

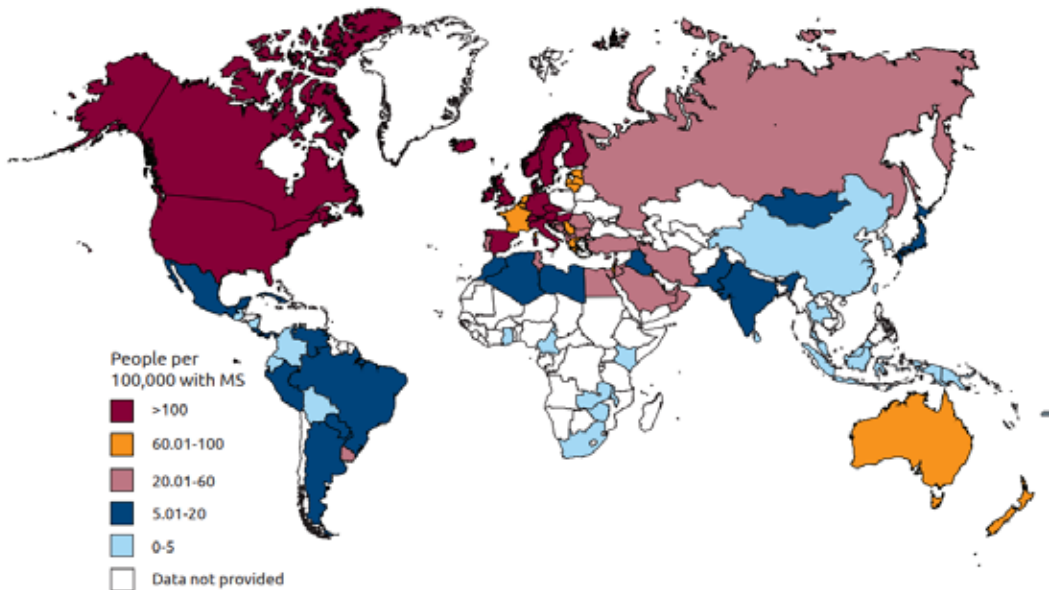


Comme expliqué précédemment, la génétique joue donc un rôle dans le risque de développer une sclérose en plaques mais n'explique pas tout. Le rôle de « l'environnement » au sens large semble important. En témoignent également les variations de fréquence de la SEP sur des zones géographiques restreintes, par exemple le gradient 'sud-ouest – nord-est' observé en France, alors que le patrimoine génétique est très comparable d'une région à l'autre dans notre pays.

PRÉVALENCE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES DANS LE MONDE :

Fortes disparités de la prévalence : plus on s'éloigne de l'équateur et plus la fréquence de la SEP augmente.

PREVALENCE BY COUNTRY (2013)



source : Atlas de la SEP 2013 - MSIF

ÉTUDE DE MIGRATIONS

De nombreux travaux ont été publiés sur le risque de SEP après migration. Une migration d'une zone à risque élevé de cette maladie vers une zone à risque faible réduit le risque de SEP si la migration a lieu avant l'âge de 15 ans. Concernant les migrations d'une zone à risque faible vers une zone à risque élevé, il semblerait que le risque ne soit pas le même selon les générations.

Pour les deux premières générations, il semble qu'il n'y ait pas de risque augmenté, possiblement lié au fait que les individus conservent le mode de vie initial donc conservent leur faible risque. Pour les générations suivantes, le risque augmente, probablement du fait d'une adoption du mode de vie du pays d'accueil. Ce type d'études illustre bien le risque lié à des facteurs environnementaux (lieu de vie, mode de vie...) et suggère en particulier l'influence de ces facteurs dans l'enfance.

THÈSE HYGIÉNISTE

Cette thèse, évoquée il y a plusieurs années, suppose qu'un agent infectieux confère une immunité protectrice lorsqu'il est acquis durant la petite enfance, mais cet effet devient pathogène s'il survient plus tard dans la vie. Une moindre exposition du système immunitaire à divers germes pathogènes dans l'enfance pourrait ainsi entraîner des réactions démesurées à des allergènes bénins.

Cette hypothèse expliquerait l'incidence croissante des affections allergiques et auto-immunes observée ces dernières décennies dans les pays industrialisés.

Plusieurs agents infectieux ont été étudiés dans la sclérose en plaques et le virus Epstein Barr semble montrer l'association la plus robuste avec le risque de sclérose en plaques. On peut également évoquer le rôle de parasites intestinaux comme les helminthes puisqu'il a été montré que l'existence d'une infection helminthique durant l'enfance protège contre le développement d'affections auto-immunitaires telles que la sclérose en plaques.

A SAVOIR :
LES HELMINTHES
Ce sont des vers parasites ou non de l'homme et de certains mammifères.

VIRUS EPSTEIN-BARR ET MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE

L'association entre le virus Epstein-Barr (famille des virus de l'herpès) et le risque de SEP a été retrouvée de manière constante dans toutes les études. Une méta-analyse publiée en 2013 a ainsi estimé que le risque était multiplié par 4 environ. On estime qu'environ 100% des cas de SEP sont positifs à ce virus, mais 95% des contrôles le sont aussi car ce virus est très fréquent en population. La SEP est très rare chez les 5% de personnes qui sont séronégatives.

De plus, le risque de SEP est plus élevé lorsque la primo-infection a lieu chez les adolescents ou les adultes que si elle survient chez les bébés. Cette infection par EBV chez les adolescents est ce qu'on appelle la mononucléose infectieuse, pour laquelle une méta-analyse de 2010 a montré un risque de sclérose en plaques multiplié par deux environ.

A SAVOIR :
MÉTA-ANALYSE
Revue exhaustive de la littérature scientifique.

TABAGISME

Une méta-analyse de 2011 a montré une multiplication du risque de SEP par 1.5 environ chez les fumeurs. Le lien, bien que modeste, semble avéré et retrouvé dans la quasi-totalité des études. Quelques études ont également montré le risque probable lié au tabagisme passif. Une bouffée de cigarette contient environ 1017 oxydants ainsi que de nombreux éléments carcinogènes et mutagènes. A l'heure actuelle, on ne sait pas bien lesquels et combien sont associés au risque de sclérose en plaques. Pour la cigarette électronique, il n'y a pas d'étude disponible à ce jour, mais les composants sont différents de la cigarette et, a priori, moins nocifs.

ENSOLEILLEMENT ET VITAMINE D

Une des premières hypothèses du fait des différences géographiques dans la fréquence de la SEP liées à la latitude est le niveau d'ensoleillement. En effet, plus on s'éloigne de l'équateur et moins l'ensoleillement est élevé, ce qui signifie que le nombre de cas de SEP augmente au fur et à mesure que le niveau d'ensoleillement diminue. Ceci se vérifie au niveau de la France métropolitaine. On retrouve les régions à plus forte prévalence dans les zones les moins ensoleillées. Cette même étude montre qu'il existe une corrélation



forte entre le niveau d'ensoleillement et le niveau de vitamine D et l'on retrouve le même classement des régions françaises. En effet, les rayons solaires restent la principale source de vitamine D.

Dans la recherche du risque de SEP lié au déficit en vitamine D, il est primordial de s'assurer que les dosages de vitamine D sont effectués avant le début de la maladie, pour ne pas attribuer à tort une augmentation du risque. En effet, si on s'intéresse au comportement des personnes ayant une SEP vis-à-vis du soleil, il s'avère que la maladie peut diminuer l'exposition et ainsi engendrer une baisse du niveau de vitamine D. Il a été montré que les femmes vivant dans des zones à fort ensoleillement pendant l'enfance (5-15 ans) avaient une diminution du risque de SEP de moitié ; que le temps passé dehors en été ou en hiver aux âges 5-15 ans n'étaient pas associés au risque de SEP, mais qu'un faible temps passé dehors en été aux âges 5-15 ans dans les zones à faible ensoleillement était associé à une multiplication par 2 du risque de SEP. Cette étude a aussi montré que les comportements vis-à-vis de l'exposition au soleil changeaient au cours du temps et avec l'âge chez les patients. A l'âge de 50 ans, les patients SEP rapportent environ 60% moins de temps passé dehors que les sujets témoins (sans SEP). Ceci a des implications importantes en termes de méthodes : si les patients passent moins de temps dehors, leurs taux de vitamine D vont être moins élevés et il est donc important de considérer des dosages antérieurs au début de la maladie pour étudier le lien entre vitamine D et risque de SEP. Sinon on mesure la conséquence de la SEP et non un facteur de survenue.

MÉLATONINE

Au-delà de l'ensoleillement et du niveau de vitamine D, une nouvelle hypothèse est avancée depuis peu : le rôle de la mélatonine. La production de la mélatonine est liée au rythme circadien c'est-à-dire à la longueur respective du jour et de la nuit. Pendant les jours les plus courts, c'est-à-dire en hiver, ses niveaux sont plus élevés. Une étude a montré qu'il y avait moins de poussées de SEP en automne-hiver et qu'il existait une corrélation significative avec des taux de mélatonine plus élevés. Cette nouvelle hypothèse demande à être testée dans d'autres études.

MOIS DE NAISSANCE

Plusieurs études ont montré un lien entre le risque de SEP et le mois de naissance, avec un excès de SEP pour les naissances en avril comparativement aux autres mois. Ceci suggère que l'exposition in utero c'est-à-dire l'exposition indirecte du fœtus pendant la grossesse pourrait influencer le risque de SEP ultérieurement. Les naissances en avril correspondent à une grossesse pendant l'hiver et donc là encore à une potentielle moindre exposition au soleil et donc à un risque élevé de déficit en vitamine D.

OBÉSITÉ

Plusieurs travaux ont montré une association significative entre un indice de masse corporelle (IMC) élevé pendant l'enfance, donc la présence d'une obésité,



et un risque accru de développer une SEP ultérieurement. Néanmoins, une étude a aussi montré que si l'IMC est élevé pendant l'enfance mais ne l'est plus à 20 ans, alors le risque de SEP n'était plus augmenté. Donc c'est peut-être plutôt l'adolescence qui serait la période critique.

ALIMENTATION ET MICROBIOTE

Un faisceau d'arguments suggère que le microbiote, un écosystème complexe dans l'intestin distal, pourrait être impliqué dans la maturation et la fonction du cerveau par un système de communication bidirectionnel neuro-hormonal, connu sous le nom d'axe cerveau-intestin.

A l'âge adulte, 1 012 micro-organismes coexistent, et leur fonction est, entre autres, de défendre notre système contre la colonisation par des pathogènes plus dangereux en produisant des substances anti-microbiennes et limiter la pénétration des bactéries.

Bien que les preuves soient pour l'instant assez faibles, il y a quelques données suggérant que le microbiote intestinal pourrait être impliqué dans l'apparition de maladies auto-immunes humaines,

telles que les maladies inflammatoires de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde et le diabète sucré de type I.

A ce jour, aucun régime alimentaire n'a montré son rôle protecteur ou délétère vis-à-vis du risque de sclérose en plaques. Des études épidémiologiques à large échelle, en parallèle avec des recherches animales seront nécessaires pour déterminer le rôle éventuel des habitudes alimentaires pendant la gestation, l'enfance ou l'âge adulte sur le risque de SEP.

STATUT SOCIO-ÉCONOMIQUE

A ce jour, il est difficile de conclure sur un éventuel lien entre le niveau socio-économique et le risque de SEP. En effet, certaines études ne retrouvent pas d'association, d'autres montrent un risque accru de sclérose en plaques pour un



niveau socio-économique élevé et d'autres encore démontrent l'inverse, c'est-à-dire un risque accru de SEP pour un niveau socio-économique bas.

L'hétérogénéité des résultats est potentiellement liée à la diversité des mesures concernant le niveau socio-économique : niveau d'études, niveau de revenu, soit du patient lui-même soit des parents, ce qui rend compliqué la vision globale. De plus, les études ne prenaient pas toujours en compte les autres facteurs de risque connus de la sclérose en plaques, comme le tabagisme ou l'IMC, facteurs que l'on sait être liés au niveau socio-économique.

POLLUTION DE L'AIR

A ce jour, il n'a pas été démontré de lien clair entre la survenue de la maladie et l'exposition à des polluants, notamment les particules fines (PM2.5 et PM10), l'ozone (O₃) ou le dioxyde de soufre (NO₂).

En revanche, il est possible qu'une exposition à ces polluants augmente le risque de poussée. Les études menées demandent confirmation dans d'autres contextes d'études.

URBANISATION

L'obésité, le tabagisme, le niveau socio-économique reflètent possiblement des facteurs liés au degré d'urbanisation des pays. Une étude grecque a d'ailleurs montré un lien entre urbanisation croissante et augmentation de l'incidence de

la sclérose en plaques chez les femmes, sans identifier précisément « quoi » dans l'urbanisation : pollution de l'air, mode de vie, sédentarité, alimentation, obésité, tabagisme...

AUTRES FACTEURS QUI N'ONT PAS MONTRÉ D'EFFET

D'autres facteurs ont été étudiés comme possibles facteurs de risque de la sclérose en plaques, mais les résultats étaient négatifs. Il s'agit notamment des vaccins (diphtérie, tétanos, grippe, BCG, rougeole, oreillons, rubéole, polio, fièvre typhoïde, hépatite B), des amalgames dentaires, des antécédents chirurgicaux (amygdalectomie, adénoïdectomie, lésions traumatiques), des allergies ou de l'eczéma.





INTERACTIONS ET PRÉVENTION

Un certain nombre de facteurs de risque de la sclérose en plaques ont à ce jour été identifiés. On peut se poser la question de savoir si leurs effets sont indépendants ou possiblement conjoints.

Une étude australienne incluant HLA-DR15, la mononucléose infectieuse, le niveau de vitamine D, l'exposition au soleil (mesure cutanée) et le statut tabagique, a montré que pour chaque facteur ajouté, le risque était multiplié par 2 et donc que les risques se cumulent. De plus, un certain nombre d'interactions ont été démontrées. Par exemple, le risque associé à la mononucléose infectieuse est nettement plus important chez les personnes HLA-DR15. De même, l'effet du tabagisme passif sur le risque de SEP est accentué chez les personnes HLA-DRB1*15+ et HLA-A*02-. Cela montre encore une fois la complexité de connaître le risque de développer la SEP en fonction des paramètres présents ou absents et de leur complémentarité/action conjointe.

UNE PRÉVENTION DE LA SEP EST-ELLE POSSIBLE ?

Les facteurs de risque identifiés ici sont issus d'études épidémiologiques observationnelles, mais les mécanismes expliquant comment ces facteurs participent au développement de la SEP ne sont pas toujours connus et rendent difficile la possibilité de prévenir la maladie.

En conclusion, est-il possible d'agir sur différents facteurs environnementaux :

- **Virus Epstein-Barr** : une prévention est peu envisageable dans la mesure où 90 à 95% de la population est positive au virus,
- **Tabagisme** : la réponse est oui, mais l'effet du tabac sur le risque de SEP est modeste et le tabagisme constitue déjà une cible de prévention pour bien des pathologies,
- **Niveau d'ensoleillement et temps passé dehors** : oui, promouvoir le temps passé dehors ne peut être que bénéfique, notamment dans l'enfance, sans compter les autres effets indirects sur la santé, tels que l'augmentation de l'exercice physique, la diminution du temps passé sur les écrans, etc.
- **Vitamine D** : il ne semble pas raisonnable à ce jour de promouvoir une supplémentation systématique de la population en vitamine D, le niveau de preuve étant insuffisant. Promouvoir le temps passé dehors pourrait contribuer à augmenter le niveau de vitamine D.

- **Alimentation** : oui, lutter contre l'obésité chez les enfants et les adolescents ne peut être que bénéfique vis-à-vis de la SEP mais aussi de la santé en général, et c'est aussi déjà une cible de prévention en France. Il n'existe pas de raison vis-à-vis du risque de SEP de ne pas appliquer les conseils adressés à la population générale, à savoir : « ne pas manger trop gras, trop sucré, trop salé ».

Pour conclure, les centaines d'études menées dans le monde ont permis de progresser sur les facteurs liés au risque de SEP et ont conforté la vision de «maladie plurifactorielle». Certains facteurs génétiques de SEP sont communs à d'autres maladies auto-immunes et il semble que ce soit le cas pour des facteurs de risque environnementaux, comme le tabac pour la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde.

Malgré ces progrès, l'équation conduisant à la présence de la SEP chez un individu n'est pas connue à ce jour... il s'agit d'une combinaison complexe des facteurs environnementaux et génétiques.

On peut penser que l'état des connaissances continuera d'augmenter à l'avenir, notamment par l'apport des études en épigénétique, c'est-à-dire sur les mécanismes moléculaires qui modulent l'expression du patrimoine génétique en fonction du contexte (donc de l'environnement).

L'épigénétique décrit l'ensemble des mécanismes moléculaires au niveau du génome et de la régulation de l'expression des gènes qui peuvent être influencés par l'environnement et l'histoire individuelle ainsi qu'être potentiellement transmissibles d'une génération à l'autre.

Fondation ARSEP - 14 rue Jules Vanzuppe - 94200 Ivry sur Seine
WWW.ARSEP.ORG

copyright : Fondation ARSEP, photos : Fotolia.com, Pixabay, Stockvault - serv. communication mai 2018

