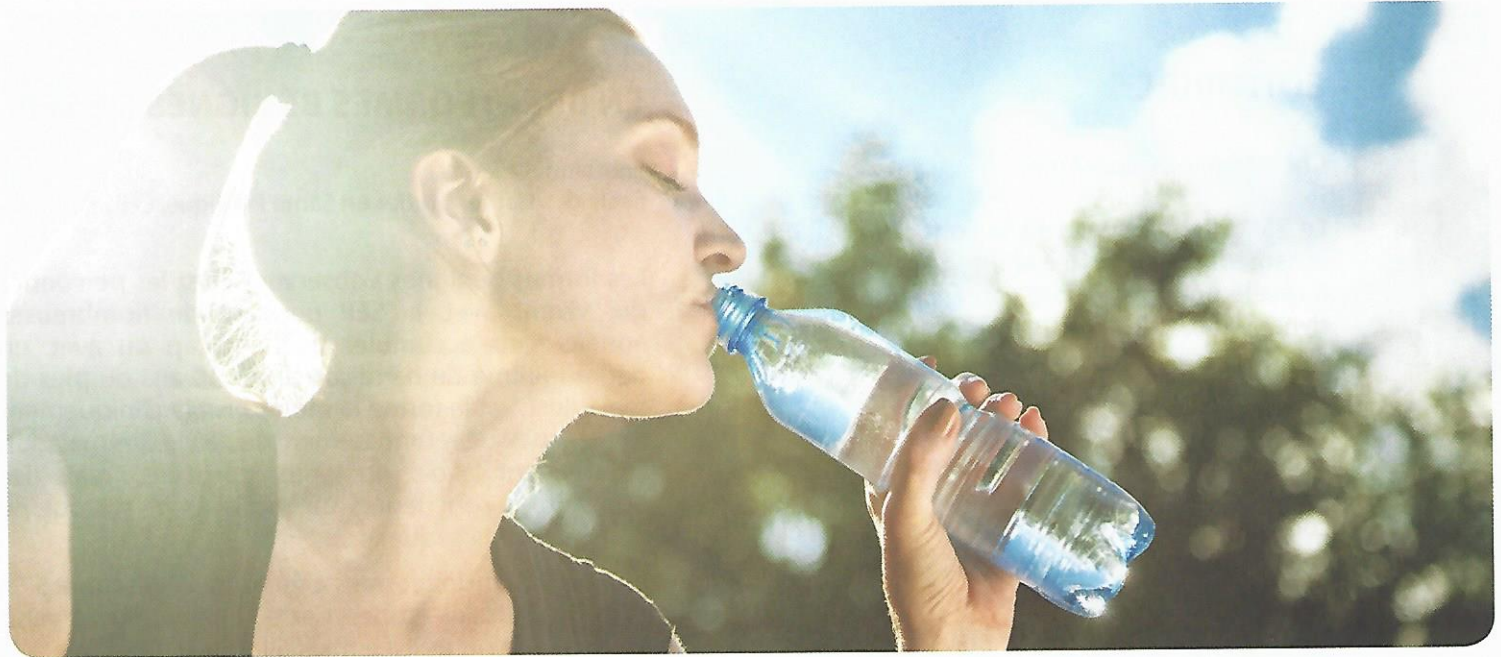


LE POINT SUR...

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET SCLÉROSE EN PLAQUES



En plus d'une susceptibilité génétique indiscutable, des facteurs environnementaux jouent un rôle dans le déclenchement de la sclérose en plaques (SEP).

De multiples études épidémiologiques et sur des modèles animaux ont évalué l'effet des infections virales, de la vitamine D, de l'exposition solaire ou même de la diète et des habitudes de vie sur la prévalence de la SEP. Cet article revoit de manière critique l'état des connaissances en la matière.

VIRUS EPSTEIN-BARR (EBV)

Depuis plus d'un siècle, de nombreux agents infectieux ont été incriminés mais leur rôle dans le déclenchement de la SEP a été chaque fois écarté, sauf pour l'EBV. Il est démontré que quasiment 100 % des personnes atteintes de sclérose en plaques adultes sont infectées par l'EBV contre 96 % des contrôles sains de même âge, différence qui s'amplifie chez les enfants atteints de SEP. Le risque de développer une sclérose en plaques dépend de l'âge auquel la personne est infectée pour la première fois par EBV. Ainsi, une analyse de 19 390 malades SEP et contrôles sains a montré que le risque de SEP est 2,17 fois plus élevé lorsque la primo-infection par EBV a lieu à l'adolescence, se manifestant alors par une mononucléose infectieuse, que lorsque cette primo-infection survient dans la prime enfance. Ainsi, l'adolescence apparaît comme une période critique en ce qui concerne les dérèglements immunitaires liés à la sclérose en plaques.

La plupart des études examinant le lien entre EBV et SEP se sont basées sur des dosages d'anticorps dans le sérum. Des études récentes ont permis de démontrer que des sous-groupes de globules blancs du sang et du liquide céphalorachidien (prélevé par ponction lombaire) des malades au début de leur SEP sont anormalement réactifs contre l'EBV, suggérant que ce virus pourrait jouer **un rôle dans le déclenchement de la maladie**. Toutefois, les mécanismes par lesquels EBV contribuerait à déclencher la SEP restent énigmatiques. Nous pouvons donc à ce

stade affirmer l'existence d'une association entre EBV et SEP, mais **il reste à déterminer si EBV joue un rôle causal ou ne serait qu'un phénomène secondaire**.

VITAMINE D ET EXPOSITION SOLAIRE

La fréquence de la SEP est influencée par la latitude. Ainsi, plus on s'éloigne de l'équateur, vers le Nord ou le Sud, plus la sclérose en plaques est fréquente, ce qui suggère que l'exposition solaire est importante dans la prévention de la sclérose en plaques. Une analyse suédoise a ainsi pu montrer **une diminution du risque de SEP chez les enfants** et adolescents qui pratiquaient beaucoup d'activité de plein air en été. Or la synthèse de la vitamine D dépend en grande partie de l'exposition solaire, ce qui a poussé les chercheurs à explorer le rôle de cette vitamine dans la SEP. En Suisse, 16 % des adolescents sont déficitaires en vitamine D* ; chiffre qui atteint 50 % de la population adulte européenne.

La vitamine D agit à différents niveaux du système immunitaire et a probablement un **rôle stabilisateur**. Testée dans le modèle animal de SEP, la vita-

mine D n'a un effet bénéfique sur le déclenchement ou sur la sévérité de la maladie que si elle est administrée avant ou juste après la naissance des animaux. Mais, aucun effet n'a pu être détecté si ce sont des animaux adultes qui sont traités.

Plusieurs études ont examiné l'effet de la vitamine D sur la survenue de poussées ou sur l'activité de la SEP en imagerie par résonance magnétique (IRM), mais leurs résultats sont discordants. Cependant il faut relever qu'en général les malades atteints de SEP ont un taux de vitamine D plus bas que la population générale. Ainsi, une augmentation de 10 nmol/L du taux de vitamine D serait associée à une diminution de 34 % du risque de SEP pédiatrique. Une supplémentation en vitamine D pourrait être logiquement proposée chez l'enfant, l'adolescent, ou le jeune adulte en début de SEP. Pour d'autres personnes atteintes de sclérose en plaques, un dosage du taux de vitamine D permettra de substituer un manque vitaminique).

Toutefois, il est impératif qu'une substitution en vitamine D se fasse sous contrôle médical afin d'éviter une intoxication en vitamine D, avec des effets délétères sur de multiples organes y compris le système nerveux central.

En sus d'activer la production de vitamine D, il semblerait que les Rayons UltraViolet (RUV) en tant que tels seraient impliqués. Ainsi, une exposition insuffisante aux RUV durant l'enfance serait un facteur de risque indépendant de la vitamine D de développer une SEP. Les RUV ont montré un effet régulateur sur le système immunitaire du modèle animal en stabilisant la maladie, mais cet effet est transitoire et réversible après l'arrêt des RUV. Les variations saisonnières affectent également l'exposition aux RUV. Ainsi, diverses études ont étudié le mois de naissance comme un facteur de risque SEP, avec des résultats contradictoires. Même si une analyse récente révèle un risque plus élevé chez les natifs du printemps et diminué chez les natifs d'automne, attribuant cette observation à l'exposition aux RUV et aux taux maternels de vitamine D, ce résultat n'a pas été confirmé par d'autres groupes de chercheurs.

MICROBIOTE INTESTINAL

La colonisation intestinale débute à la naissance et, dès l'âge de 1 an, des milliards de micro-organismes, totalisant plus de 1 000 espèces différentes coexisteront dans nos intestins. Notre intestin abrite donc un écosystème hautement complexe. Une des fonctions de ce microsysteme, appelé microbiote, est de nous défendre contre la colonisation de bactéries dangereuses par la production active de substances antimicrobiennes. De façon intrigante, des études récentes suggèrent que le

microbiote aurait une influence significative sur la maturation et le fonctionnement de notre cerveau. Des chercheurs ont pu montrer qu'il n'est pas possible d'induire la maladie chez des souris libres de tout agent microbien intestinal. Mais, si ces mêmes souris sont colonisées par certaines bactéries, la maladie se déclarera. Même s'il n'y a encore aucune certitude, on suspecte que le microbiote intestinal pourrait être impliqué dans le déclenchement d'affections auto-immunes comme les maladies inflammatoires intestinales, l'arthrite rhumatoïde, le diabète de type I et peut-être donc la SEP.

ABSORPTION DE SEL, OBÉSITÉ ET TABAGISME

La quantité de sel absorbée quotidiennement dépasse souvent de loin nos besoins physiologiques. L'absorption élevée de sel est un facteur de risque reconnu pour les affections cardio-vasculaires. Des expériences préliminaires semblent montrer qu'une consommation élevée de sel favoriserait l'inflammation dans le modèle animal de sclérose en plaques. Qu'un régime pauvre en sel diminuerait l'activité de la SEP est une hypothèse qu'il reste encore à démontrer.

Les enfants et adolescents obèses auraient un risque plus élevé de développer ultérieurement une SEP. Comme mécanismes sont invoqués l'abaissement de Vitamine D et un phénomène lié à l'obésité, une inflammation chronique provoquée par la leptine, une hormone pro-inflammatoire générée par les cellules graisseuses.

Enfin, le tabagisme est un facteur de risque avéré pour différentes maladies auto-immunes, dont la sclérose en plaques. La fumée de tabac contient environ 1 017 oxydants par bouffée, ainsi que des carcinogènes et des mutagènes. La fumée cause une irritation pulmonaire, un stress oxydatif et une réponse inflammatoire dans les cellules des poumons. Il est possible que des cellules immunitaires soient alors stimulées et migrent dans le système nerveux central, contribuant à la SEP. Le tabagisme non seulement augmente le risque de développer une sclérose en plaques, mais augmenterait aussi les poussées. Arrêter de fumer est donc une action concrète que les personnes atteintes de SEP peuvent réaliser.

Une meilleure connaissance des effets des facteurs environnementaux sur la sclérose en plaques permettra certainement de développer des mesures ou des thérapies adjuvantes aux traitements immunomodulateurs utilisés aujourd'hui.

Dr Myriam Schlupe - Médecin adjoint, PD & MER et Pr Renaud du Pasquier, membre du CMS Fondation ARSEP et chef du service neurologie, dépt des Neurosciences cliniques, CHUV, Lausanne.
Publié en février 2016 dans "Forte", magazine de la Société suisse de SEP.

* Un niveau sérique de 25(OH)VitD <50 nmol/L (20 ng/mL) est défini comme un déficit en vitamine D.

Un niveau sérique 25(OH)VitD <75 nmol/L (30 ng/mL) est défini comme une insuffisance en vitamine D.

