

Pourquoi dit-on que la sclérose en plaques est une maladie multifactorielle ?

C'est une maladie **multifactorielle** dans laquelle des facteurs propres à l'individu (facteurs génétiques) et des facteurs environnementaux (exposition au soleil, tabac, obésité...) interviennent.

■ **Facteurs génétiques : cf. chapitre « sep et génétique »**

■ **Facteurs environnementaux**

Différents facteurs environnementaux influencent le développement de la sclérose en plaques. Le facteur climatique en particulier le niveau d'ensoleillement la répartition de la maladie à travers le monde n'est pas uniforme. Il existe un gradient de latitude Nord-Sud dans l'hémisphère nord et un gradient sud-nord dans l'hémisphère sud.

Le gradient augmentant avec l'éloignement de l'équateur ; il existe des zones de haute prévalence c'est-à-dire le nombre de cas enregistrés de la maladie supérieur à 100 % 1 000 habitants dans les pays comme la Scandinavie l'Écosse l'Europe du Nord le Canada et le nord des États-Unis de prévalence moyenne autour de 50 à 100 patients pour 100 000 habitants au sud des États-Unis en Europe centrale de l'Ouest des zones de basses prévalence moins de 5 patients pour 100 000 habitants autour de la Méditerranée et au Mexique.

Des travaux portant sur les populations migrantes entre les zones de prévalence de la maladie suggèrent qu'il existe une étape-clé au moment de l'adolescence très schématique : pour les individus qui migrent après l'âge de 15 ans, le risque de la région d'origine est inscrit dans les gènes ; ceux qui migrent avant l'âge de 15 ans acquiert le risque de la région d'arrivée comme si l'exposition environnementale au moment de l'adolescence déclençait un événement décisif plusieurs années avant le début clinique de la maladie.

■ Ensoleillement et Vitamine D

Les personnes qui vivent dans des régions où le taux d'ensoleillement est faible présentent des taux de vitamine D faibles dans le sang car il est connu que l'exposition au soleil favorise la production de Vitamine D par la peau à partir d'un dérivé du cholestérol.

La Vitamine D peut également être apportée par l'alimentation ou de suppléments alimentaires.

La Vitamine D joue de nombreux rôles dans l'organisme :

- protection des os ;
- régulation du système immunitaire.

Les populations des régions peu ensoleillées ont donc plus de risque de développer la maladie.

Les personnes atteintes de SEP sont-elles issues d'un milieu social spécifique ?

Le taux de SEP serait plus élevé chez les personnes de niveaux socio-économiques moyen ou supérieur.

Le lien n'est pas établi.

La SEP serait également plus répandue dans les populations urbaines que dans les populations rurales.

■ Y a-t-il des groupes ethniques plus touchés que d'autres ?

La Sclérose en Plaques est présente chez tous les grands groupes ethniques mais il semblerait qu'elle soit plus fréquente chez les personnes à la peau blanche.

Le taux d'incidence le plus élevé est enregistré parmi les blancs du nord de l'Europe et ceux d'autres pays où vivent des populations d'ascendance nord européenne (Canada ; États-Unis ; Australie ; Nouvelle-Zélande).

Mais la maladie n'est pas très répandue parmi les blancs d'Afrique du Sud, du Nord de l'Australie et du sud des États-Unis.

Ceci laisse supposer que le groupe ethnique n'est pas le seul facteur contribuant au développement de la maladie.

A *contrario*, la SEP est rare chez les asiatiques et les noirs d'origine africaine même si quelques cas existent parmi ces populations.

La SEP est également rare chez les Inuits, les Amérindiens et les Lapons même si certains d'entre eux vivent depuis de nombreuses décennies dans les régions à risque élevé.

Une personne sur 330 est atteinte d'une sclérose en plaques en Amérique du Nord et dans le nord de l'Europe.

Le risque d'être atteint de cette maladie pour les personnes habitants ces régions est donc de 0,3 pour 100.

Le nombre de cas de SEP a considérablement augmenté au cours du ^{XXI}^e siècle par rapport au siècle dernier dans la population générale.

■ Existe-t-il des SEP familiales ?

Le facteur de risque augmente lorsqu'une personne de la famille est touchée et varie selon de degré de proximité.

S'il s'agit d'une sœur ou de la mère le risque s'élève à 3 pour 100 (contre 0,3 pour 100 dans la population générale).

S'il s'agit d'une demi-sœur le risque est de 1,5 pour 100.

Le cas des jumeaux est un peu différent. S'il s'agit de faux jumeaux le risque est le même que pour un frère ou une sœur. S'il s'agit de vrais jumeaux le risque s'élève alors à 30 pour 100.

Plus les gènes de deux membres d'une même famille se ressemblent plus le risque d'être atteint de la même maladie est élevé.

■ Les enfants des personnes atteintes de SEP sont-elles plus à risque ?

Les filles seraient un peu plus à risque que les fils.

Les enfants des hommes atteints de SEP seraient moins touchés que ceux des femmes atteintes.

■ La piste infectieuse ?

Les scientifiques cherchent depuis longtemps une origine infectieuse à la sclérose en plaques.

Cette infection provoquerait un dérèglement du système immunitaire qui se mettrait à attaquer les gaines de myéline plutôt que les agents pathogènes.

Cette hypothèse est très étudiée car d'autres affections proches de la SEP atteignent également la substance blanche (zone du cerveau constitué d'axones). Il s'agit par exemple de la leuco encéphalopathie multifocale progressive ou encore de l'encéphalopathie subaiguë à VIH sont d'origine virale.

Dans la SEP de nombreux virus ont été soupçonnés tour à tour comme celui de la rage, de l'herpès, de la rubéole, de la rougeole, de la varicelle. Certaines bactéries comme *Chlamydia pneumoniae* a également été suspecté.

Le virus de la mononucléose infectieuse ou Epstein Barr est également mis en cause.

À ce jour la piste infectieuse n'est donc qu'une hypothèse.

La SEP affecte 2,5 millions de personnes dans le monde.

Son incidence (ou risque) et son expression (phénotype) résultent de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux.

L'origine ethnique ainsi que le lieu de vie dans le monde induisent une combinaison de ces deux facteurs (génétiques et environnementaux).

S'il y a migration d'un groupe ethnique il se produit un bouleversement de la combinaison et il est alors facile d'apprécier à quel point l'origine géographique détermine le phénotype de la maladie (ou expression).

Par contre l'ancienneté de la migration est d'une importance primordiale car lors de la migration, le patrimoine génétique s'expose successivement à deux environnements alors que dès la génération suivante l'environnement sera celui du lieu d'accueil.

■ Deux types de SEP sont classiquement décrits

- **La forme optico spinale** qui affecte les nerfs optiques avec une atteinte bilatérale et des séquelles visuelles et la moelle épinière.

Cette forme est plus répandue en Asie.

Le score EDSS évolue rapidement ; l'âge de début est plus tardif.

- **La forme occidentale** ou disséminée dont les premières manifestations sont essentiellement sensitives, un score EDSS plus lent à évoluer.

15 % des SEP occidentales sont progressives d'emblée.

Cette forme est plus répandue en Europe et aux USA.

À l'échelle mondiale, la SEP s'exprime presque toujours de la même manière à l'exception de la forme optico spinale dont l'incidence diminue avec l'occidentalisation des modes de vie.

L'évolution de la forme dite occidentale est variable selon les ethnies et les aires géographiques.

Grossièrement, sous le 30^e parallèle, l'évolution semble plus rapide mais la géographie n'explique pas tout puisque par exemple chez les descendants des populations africaines ayant migrés aux États-Unis, il persiste une sévérité plus grande de la maladie malgré une

exposition très ancienne à l'environnement occidental et un certain métissage avec les populations d'origine européenne.

Des travaux à venir permettront de préciser quels variants génétiques (propre à chaque groupe ethnique) ont un effet sur l'expression de la maladie.

La relation entre Vitamine D, son lien avec l'exposition solaire et la SEP ont fait l'objet ces 20 dernières années d'un grand nombre d'études qui ont apporté des arguments assez solides pour suggérer que l'hypovitaminose D puisse être un facteur environnemental déterminant du développement et ou de l'évolution d'une SEP.

L'hypovitaminose D est très répandue dans les pays de moyennes et hautes latitudes de l'hémisphère nord du fait d'un faible taux d'ensoleillement.

Dans la SEP la vitamine D joue un rôle immuno-modulateur bénéfique dans la composante inflammatoire de la maladie.

La SEP est une affection dysimmunitaire dans laquelle de nombreux facteurs de risques génétiques et environnementaux ont été identifiés comme pouvant interagir pendant la première partie de la vie.

À l'heure actuelle il semble défini que la latitude, l'ensoleillement et le statut en Vitamine D influencent les risques de SEP.

Chez les patients SEP il a été démontré au cours de nombreuses études immunologiques que la Vitamine D avait divers effets immunomodulateurs bénéfiques vis-à-vis de la composante inflammatoire.

Les taux sanguins de la Vitamine D des patients SEP sont généralement bas dès le stade du syndrome cliniquement isolé avec une tendance à encore diminuer au fur et à mesure que la maladie évolue par manque de mobilité.

Pour l'instant, les données rapportées sont peu concluantes quant à prouver l'existence d'un effet de la vitamine sur la composante dégénérative de la SEP en particulier dans les formes progressives ou secondairement progressives.

Actuellement, quel que soit le type de SEP, le lieu de vie et les habitudes de vie en cas de carence en Vitamine D il n'est pas dénué de sens de supplémenter le patient même si le bénéfice neurologique n'est pas formellement démontré.

Toutefois de nombreuses incertitudes persistent comme le fait que rien n'indique que la supplémentation en Vitamine D confère sur le plan immunologique les mêmes effets que la synthèse naturelle de celle-ci.

La sclérose en plaques n'est pas une maladie héréditaire.

Cependant, il existe des facteurs génétiques favorables à son développement, c'est-à-dire que la maladie se développe chez des sujets génétiquement prédisposés après exposition à des facteurs environnementaux.

Ainsi, plusieurs membres d'une même famille peuvent être touchés.

Le risque de développer une SEP se situe entre 0,1 % et 0,2 % dans la population générale.

Dans le cadre de jumeaux monozygote (vrais jumeaux) le risque que les deux soient atteints est de 25 à 30 %.

Dans le cas de jumeaux dizygotes (faux jumeaux) ce risque n'est que d'environ 5 %.

Près de 20 % des patients ont au moins un apparenté atteint.

Le risque pour un homme ou une femme atteinte d'une SEP de transmettre sa maladie à son enfant est bien moindre que le risque d'avoir un enfant porteur d'une malformation quelconque.

La génétique dans le déclenchement de la maladie est juste un cofacteur.

Une prédisposition génétique à la sclérose en plaques résulte de l'association de plusieurs variants génétiques, chacun d'entre eux ayant un faible effet sur le risque de développer la maladie.