

# CAUSES ET FACTEURS DE RISQUES DANS LA SEP



LES FACTEURS DE RISQUE DE CETTE MALADIE SONT ENCORE MAL CONNUS.

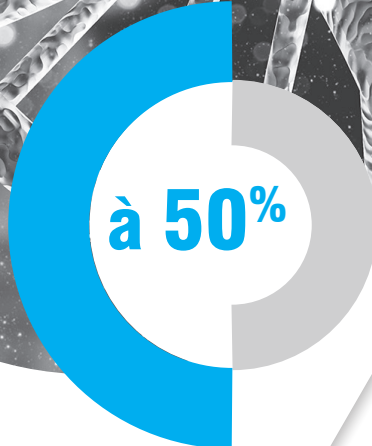
MÊME SI LA SEP N'EST PAS À PROPREMENT PARLÉ UNE MALADIE HÉRÉDITAIRE, SON **DÉVELOPPEMENT EST**

**MULTIFACTORIEL :**

SOUS L'INFLUENCE DE FACTEURS

↳ **GÉNÉTIQUES** ET

↳ **ENVIRONNEMENTAUX.**<sup>1</sup>



Susceptibilité **GÉNÉTIQUE**<sup>1</sup>



Facteurs **ENVIRONNEMENTAUX**<sup>1</sup>

7000041362 - 03/2023

1. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>

# CAUSES ET FACTEURS DE RISQUES DANS LA SEP

## LA SUSCEPTIBILITÉ GÉNÉTIQUE

Un individu peut avoir une prédisposition génétique à la sclérose en plaques lorsqu'il est porteur de plusieurs variants génétiques.<sup>1</sup>

Malheureusement, à ce jour, aucun marqueur génétique ne peut être associé avec certitude au développement d'une SEP.

Mais il est à noter que le variant HLA-DRB1\*15:01 a été associé au développement de la maladie et se trouve lié au surrisque le plus important.

Mais sa présence n'est pas spécifique à la SEP.<sup>5</sup>

## EXISTENCE DE NOMBREUSES VARIATIONS GÉNÉTIQUES PARTICULIÈRES

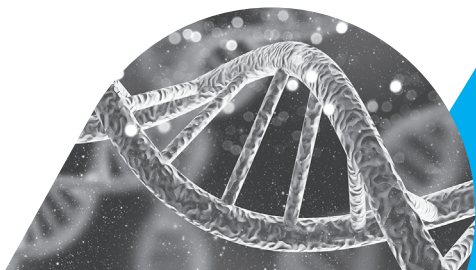
### ↳ CHAQUE VARIANT ISOLÉ = FAIBLE RISQUE<sup>1</sup>

Mais si, chez une même personne, **association de plusieurs variants génétiques** :

### ↳ RISQUE AUGMENTÉ DE DÉVELOPPER LA MALADIE<sup>1</sup>



**PLUS DE 200 VARIATIONS ASSOCIÉES À LA SEP, EN PARTICULIER SUR LE LOCUS DU SYSTÈME HLA. <sup>1</sup>**



## FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX\*

### ↳ GÉOGRAPHIE ET VITAMINE D

Le principal facteur environnemental est **le climat**, en particulier le **niveau d'ensoleillement**.

L'influence des facteurs environnementaux explique la **répartition non-uniforme de la maladie sur la planète** : avec une fréquence qui augmente **lorsque l'on s'éloigne de l'équateur**.<sup>1</sup>

### ↳ VIRUS D'EPSTEIN-BARR (EBV)

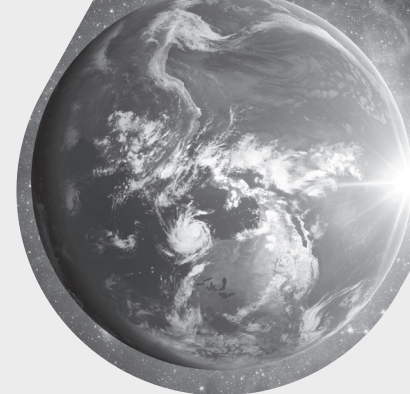
Une étude récente (Ascherio *et al.* Science, janvier 2022) confirme que le virus EBV est **un facteur fort** pour déclencher la maladie.<sup>2</sup>

### ↳ MICROBIOTE ET OBÉSITÉ

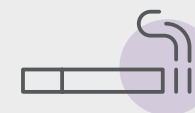
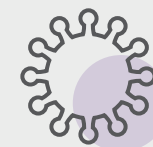
Un déséquilibre du microbiote est observé chez les patients SEP, favorisant **les phénomènes inflammatoires**.<sup>3</sup>

### ↳ TABAC

Le tabac, comme facteur environnemental, constitue un facteur de risque dans la SEP.<sup>4</sup>



SeP



1. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>

2. [https://www.arsep.org/fr/actualites/epstein\\_barr\\_virus\\_et\\_sclerose\\_en\\_plaques.html](https://www.arsep.org/fr/actualites/epstein_barr_virus_et_sclerose_en_plaques.html)

3. Mowry EM, Glenn JD. The Dynamics of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis in Relation to Disease. *Neurol Clin* 2018; 36, 185-196.

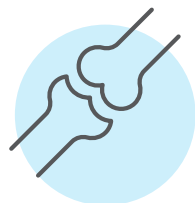
4. Vandebergh M and Goris A. Smoking and multiple sclerosis risk : a mendelian randomization study. *J Neurol.* 2020;267(10):3083-91.

5. A. Balcerac. Génétique de la sclérose en plaques et recherche de l'héritabilité manquante. *Neurologies.* 2020;23:230

\*Liste non exhaustive

# FACTEUR ENVIRONNEMENTAL : VITAMINE D

LE PRINCIPAL FACTEUR ENVIRONNEMENTAL EST LE CLIMAT, EN PARTICULIER LE NIVEAU D'ENSOLEILLEMENT.



APPORTS **SUFFISANTS** EN VITAMINE D



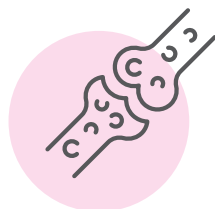
**BONNE SANTÉ OSSEUSE<sup>1</sup>**



Risque réduit de développer une SEP ou **activité clinique réduite dans les SEP établies<sup>2</sup>**

## INTÉRÊT DE LA SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D

**EFFET BÉNÉFIQUE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉROSE EN PLAQUES<sup>2</sup>**



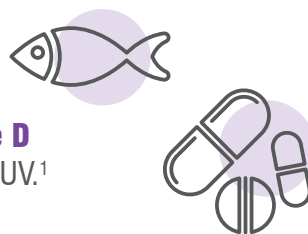
APPORTS **INSUFFISANTS** OU CARENCE EN VITAMINE D



**DÉFAUT DE MINÉRALISATION OSSEUSE<sup>1</sup>**



Moindre immunomodulation contre certaines pathologies auto-immunes comme la SEP<sup>2</sup>



Synthèse de **vitamine D** par la peau grâce aux UV.<sup>1</sup>

Sinon, apports par :

- ↳ Certains **aliments** (poisson gras marin, huile de foie de morue, saumon, hareng, thon, sardine...)
- ↳ **Supplémentation** sur prescription



SeP



## SEP ET **VITAMINE D**

Des études expérimentales montrent que la vitamine D possède un **effet immunomodulateur** : notamment une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée.

Cette immunomodulation semble bénéfique pour certaines **pathologies auto-immunes**, comme la sclérose en plaques.<sup>1</sup>

Des **taux élevés de vitamine D** semblent associés à un **risque réduit de développer une sclérose en plaques**, ainsi qu'à une **activité clinique réduite dans les SEP établies** (risque de poussée réduit, réduction de l'activité de la maladie).<sup>2</sup>

# FACTEUR ENVIRONNEMENTAL : VIRUS D'EPSTEIN-BARR (EBV)

UNE ÉTUDE RÉCENTE (ASCHERIO *ET AL.* SCIENCE, JANVIER 2022) CONFIRME QUE LE VIRUS EBV EST UN FACTEUR FORT POUR DÉCLENCHER LA MALADIE.<sup>1</sup>

## QU'EST-CE QUE L'EBV ?

- ↳ L'EBV (virus Epstein-Barr) est responsable de la mononucléose infectieuse.
- ↳ Quels que soient l'âge et les symptômes présents au moment de l'infection, le virus persiste ensuite dans l'organisme durant toute la vie, le plus souvent à l'état latent (sans symptômes qui perdurent)



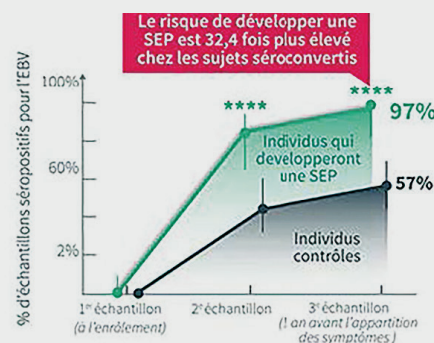
**90% DES ADULTES SONT INFECTÉS PAR EBV DANS LE MONDE**



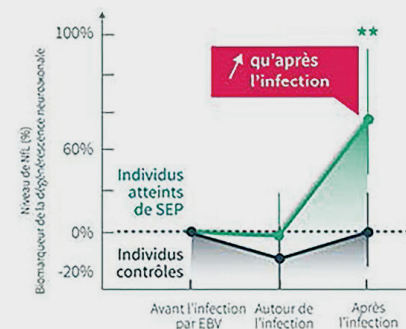
## SCLÉROSE EN PLAQUES : LE RÔLE DÉCLENCHANT DU VIRUS EPSTEIN-BARR CONFIRMÉ

Extraits des résultats d'un suivi longitudinal mené entre 1993 et 2013 sur une cohorte de plus de 10 millions de militaires américains

Taux de séroconversion pour l'EBV



Relation temporelle entre l'infection et la SEP



- Infection nécessaire mais pas suffisante pour déclencher une SEP. D'autres facteurs, comme la susceptibilité génétique, entrent en jeu.
- Mécanismes moléculaires non encore établis.
- Ouvertures thérapeutiques :
  - Vaccin ?
  - Traitement antiviral précoce ?
  - Thérapeutiques ciblant les lymphocytes B infectés ?

K. Bjornevik et al., Science 10.1126/science.abc8222 (2022) ; W. H. Robinson, L. Steinman, Science 10.1126/science.abm7930 (2022).

DANS CETTE ÉTUDE, IL A ÉTÉ OBSERVÉ **UN RISQUE AUGMENTÉ DE DÉVELOPPER UNE SEP DE X 32 CHEZ LES PATIENTS CONTRACTANT L'EBV**. SON RÔLE DANS LE DÉCLENCHEMENT DE LA MALADIE EST ASSOCIÉS AUX AUTRES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.

CETTE DÉCOUVERTE DONNE DE NOUVELLES PISTES DE RECHERCHE TELLE QUE **LA VACCINATION CONTRE L'EBV DANS L'ENFANCE**, QUI POURRAIT PERMETTRE DE **DIMINUER L'INCIDENCE DE LA MALADIE OU DE LA FAIRE DISPARAITRE**.

1. [https://www.arsep.org/fr/actualites/epstein\\_barr\\_virus\\_et\\_scle-rose\\_en\\_plaques.html](https://www.arsep.org/fr/actualites/epstein_barr_virus_et_scle-rose_en_plaques.html)  
2. Bjornevik et al. Science Vol 375, Issue 6578

# FACTEUR ENVIRONNEMENTAL : MICROBIOTE

## LE MICROBIOTE INTESTINAL<sup>1,2</sup>

- ↳ Le tube digestif étant initialement stérile, le microbiote se constitue dès la naissance et **évolue durant toute la vie**, sous l'influence de différents facteurs comme les aliments, l'hygiène, l'environnement ou la prise de médicaments.
- ↳ Localisé dans **l'intestin grêle** et **le côlon**.
- ↳ Écosystème formé de **plusieurs milliards de bactéries, virus** et **champignons**.
- ↳ **Composition unique** d'une personne à l'autre.

## PRINCIPALES FONCTIONS<sup>1,2</sup>

- ↳ **Digestion des aliments**
- ↳ Favorise le fonctionnement du **système immunitaire intestinal**
- ↳ Rôle de **barrière** protectrice

## DANS LA SEP

Un déséquilibre du microbiote est observé chez les patients SEP, pouvant favoriser les **phénomènes inflammatoires**<sup>4</sup> et interagir avec le **neuro-développement**<sup>3</sup> :

- ↳ Lien entre composition du microbiote et développement neuronal ou myélinisation
- ↳ Déséquilibre du microbiote associé à l'apparition de pathologie auto-immunes

## COMMENT AGIR SUR LE MICROBIOTE ?

- ↳ **Nutrition**
- ↳ **Prise de probiotiques : demander conseil à son médecin ou à son pharmacien**

SeP

CÔLON

INTESTIN GRÊLE

1. Inserm. Microbiote intestinal (flore intestinale). Une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>.  
2. Freedman SN, Shahi SK, Mangalam AK. The "Gut Feeling": Breaking Down the Role of Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2018; 15, 109-125.  
3. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews* 2019; 99, 1877-2013.  
4. Mowry EM, Glenn JD. The Dynamics of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis in Relation to Disease. *Neurol Clin* 2018; 36, 185-196.

# FACTEUR ENVIRONNEMENTAL : TABAC

LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX, COMME LE TABAC, CONSTITUENT UN FACTEUR DE RISQUE DANS LA SEP.<sup>1</sup>

## LA FUMÉE DE CIGARETTE<sup>2</sup> :

- ↳ Irrite les poumons
- ↳ Pourrait conduire à une inflammation chronique
- ↳ Contient des composants neurotoxiques

## POTENTIELS

### MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES<sup>2,3</sup>



Les conséquences immunologiques de la fumée de cigarette reposent sur 2 faits : l'établissement d'un **environnement inflammatoire** et la **stimulation des lymphocytes autoréactifs**.

Ces phénomènes peuvent avoir un impact négatif sur le nombre de lésions visibles à l'IRM et donc l'évolution de la maladie.

Notamment, le tabac contient des composants riches en radicaux libres qui peuvent affecter la viabilité des cellules au niveau de la barrière hémato-encéphalique, facilitant l'entrée des cellules immunitaires dans le SNC.<sup>6</sup>

La fumée de cigarette agit également au niveau cellulaire du système immunitaire, provoquant le développement de protéines inflammatoires et un impact sur l'expression des gènes.<sup>3</sup>



## FUMER EST UN FACTEUR DE RISQUE

- ↳ Augmentation du risque de **développer une SEP**<sup>1,2</sup>
- ↳ Augmentation du risque de **progression de la SEP**<sup>1,2</sup>



## TABAC ET QUALITÉ DE VIE



Une étude récente mesurée à l'aide de questionnaires spécifiques, a montré que les patients SEP fumeurs présentaient une augmentation de la fatigue et de la dépression, en comparaison aux non-fumeurs.<sup>4</sup>

## RÔLE DU TABAGISME PASSIF



Une étude danoise a montré que chez des femmes non-fumeuses l'exposition au tabagisme passif, dans la tranche d'âge 10-19 ans, était liée à une augmentation du développement de la SEP.<sup>5</sup>

CONTRAIREMENT AUX FACTEURS GÉNÉTIQUES, IL EST POSSIBLE D'AGIR SUR LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX COMME LE TABAC !



**SI VOUS AVEZ BESOIN D'AIDE POUR ARRÊTER DE FUMER, N'HÉSITÉZ PAS EN PARLER AVEC VOTRE MÉDECIN.**

1. Vandebergh M and Goris A. Smoking and multiple sclerosis risk: a mendelian randomization study. J Neurol. 2020;267(10):3083-91.  
2. Arnett B. Multiple sclerosis and smoking. Am J Med. 2020;133(7):783-8.  
3. Nishanth K. et al. Role of smoking in the pathogenesis of multiple sclerosis: a review article. Cureus. 2020;12(8):e9564.

4. Kahrman T et al. Associations between smoking and walking, fatigue, depression, and health-related quality of life in persons with multiple sclerosis. Acta Neurol Belg. 2020. doi: 10.1007/s13760-020-01341-2.  
5. Oturai DB, et al. Exposure to passive smoking during adolescence is associated with an increased risk of developing multiple sclerosis. Mult Scler. 2021;27(2):188-97.  
6. Rosso. Association between cigarette smoking and multiple sclerosis