

Rôle des facteurs génétiques et environnementaux

Pourquoi moi ?

Dr Géraldine ANDRODIAS

Médecin coordonnateur
Réseau Rhône-Alpes SEP
Lyon

Dr Olivier CASEZ

Praticien Hospitalier
Neurologue
CHU de Grenoble - Alpes



Journée Rhônalpine – Lyon, 8 octobre 2016

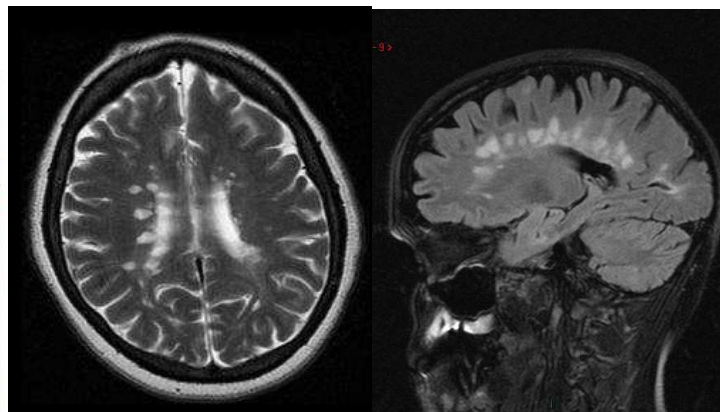
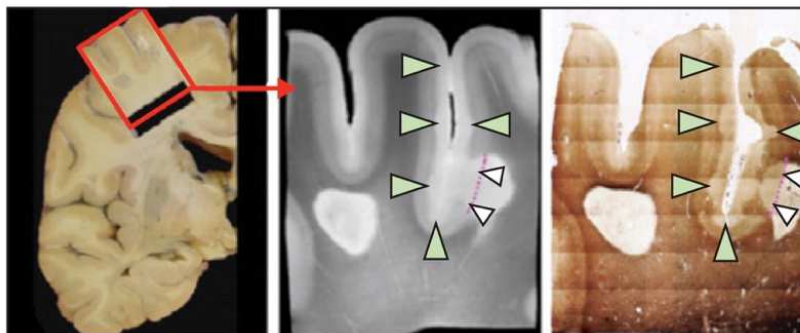
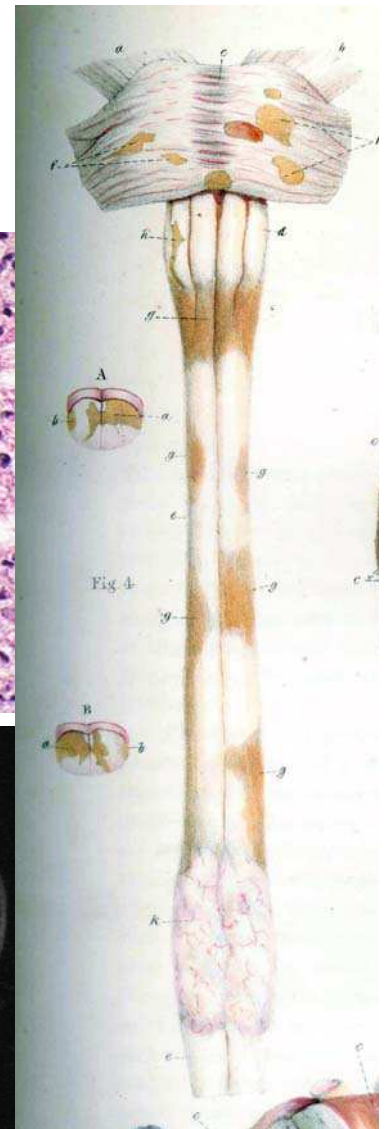
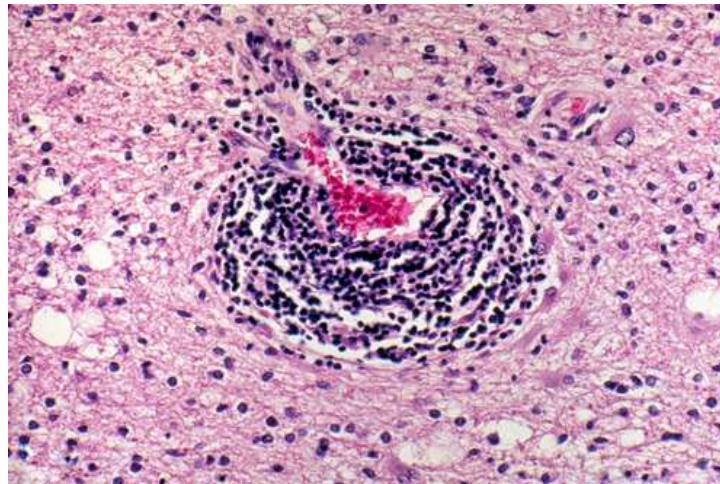
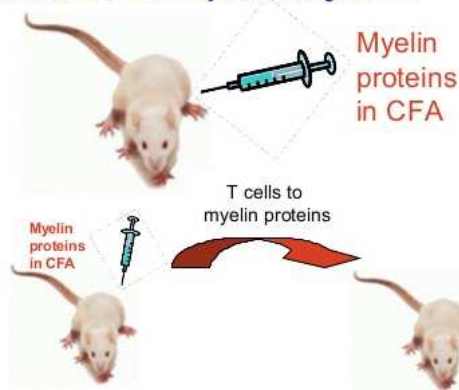
Mieux connaître la Sclérose en Plaques

- **Comment ?**

- Données de biopsies cérébrales, biologie, imagerie
- Modèle animaux (encore imparfaits actuellement)

Experimental Autoimmune Encephalomyelitis

1. **Active EAE** - induced with myelin proteins or peptides in Complete Freund's Adjuvant.
2. **Adoptive EAE** - induced by T cell transfer from mice immunised for active EAE.
3. **Myelin TCR Transgenic** - Develop Spontaneous EAE.



Mieux connaître la Sclérose en Plaques

- **Comment ?**

- Données de biopsies cérébrales, biologie, imagerie
- Modèle animaux (encore imparfaits actuellement)
- Observation des patients +++
 - Suivi en consultation : difficile (variabilité, imprévisibilité)
 - Suivi de population de patients = **épidémiologie**

→ Description **d'associations « non fortuites »**

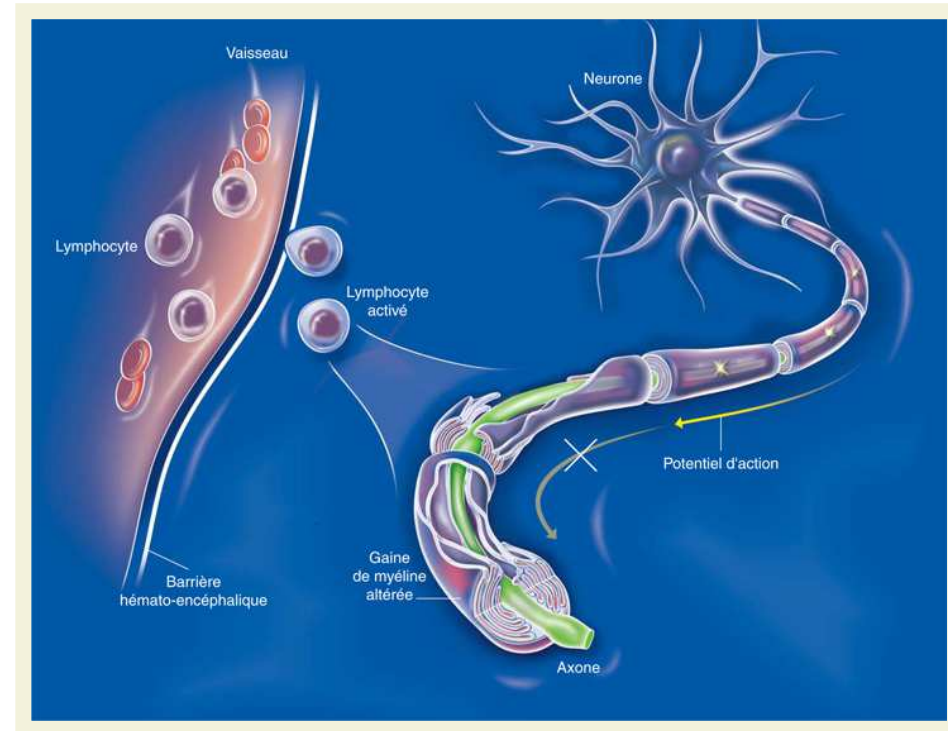
→ Formulation **d'hypothèses sur cause(s) de la pathologie**

→ Formulation **d'hypothèses sur** éléments modifiant son évolution

Validées ensuite grâce à un retour vers les patients et les modèles animaux

Qu'est ce que la SEP?

- Maladie auto-immune
 - Dérèglement du système immunitaire
 - Atteinte de la myéline (inflammation) du cerveau et de la moelle



Hypothèses dans la SEP

- Pour quelles raisons pourrait-il se tromper?

- Dérégulé de base?

- Propension à se dérégler?



Génétique

- Dérégulé par l'extérieur?



Environnement



A LA RECHERCHE DES CAUSES GÉNÉTIQUES ET ENVIRONNEMENTALES!

Apport des études épidémiologiques

Que nous disent les études épidémiologiques sur la sclérose en plaques ?

- Répartition homme / femme inéquitable
- Etudes familles : cas familiaux, cas jumeaux
- Répartition mondiale inéquitable
- Attention : association constatée $\neq$ cause!

Arguments pour une part génétique

- Cas familiaux $\approx$ 10% des situation
- Risque fonction de la « proximité » du patrimoine génétique

Arguments pour une part génétique

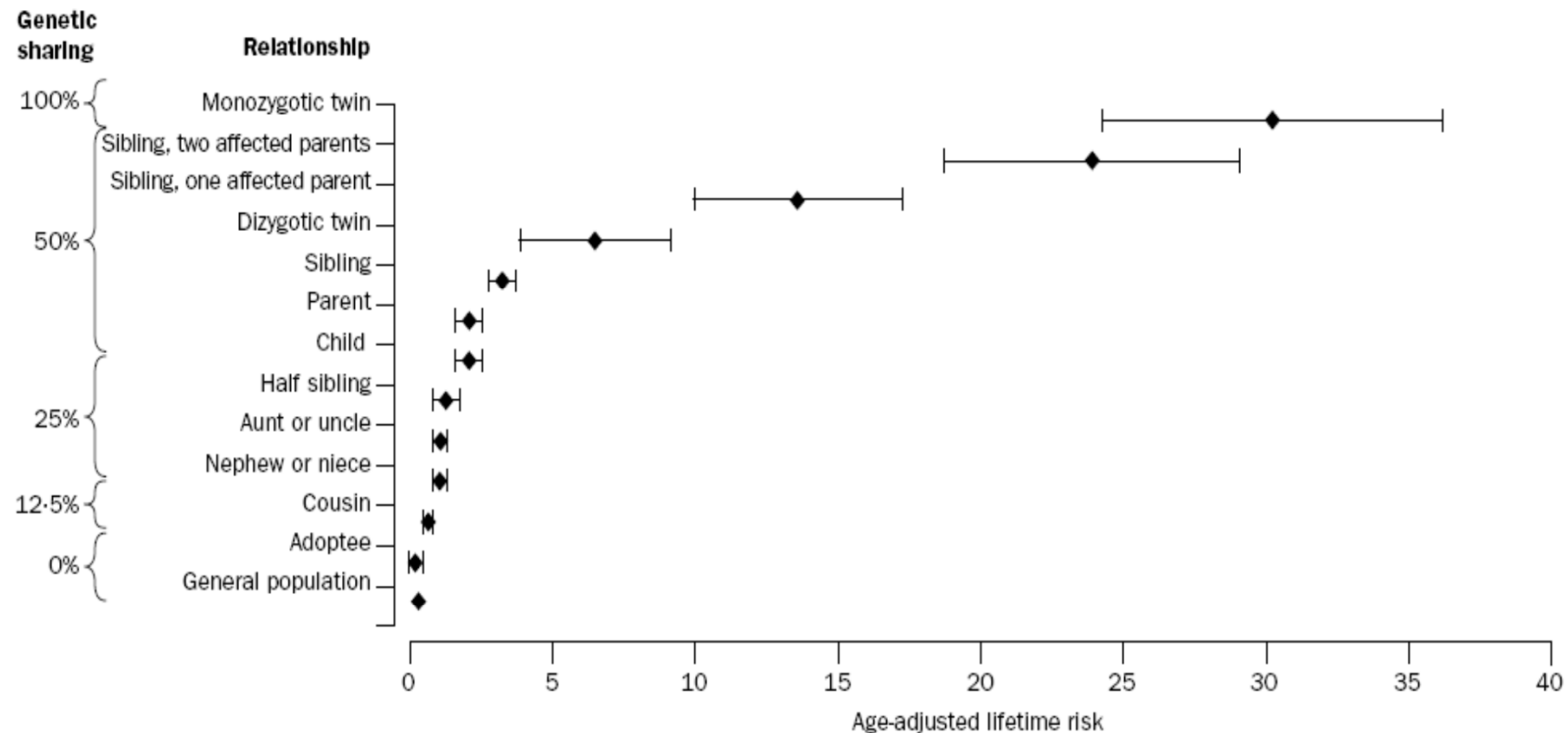
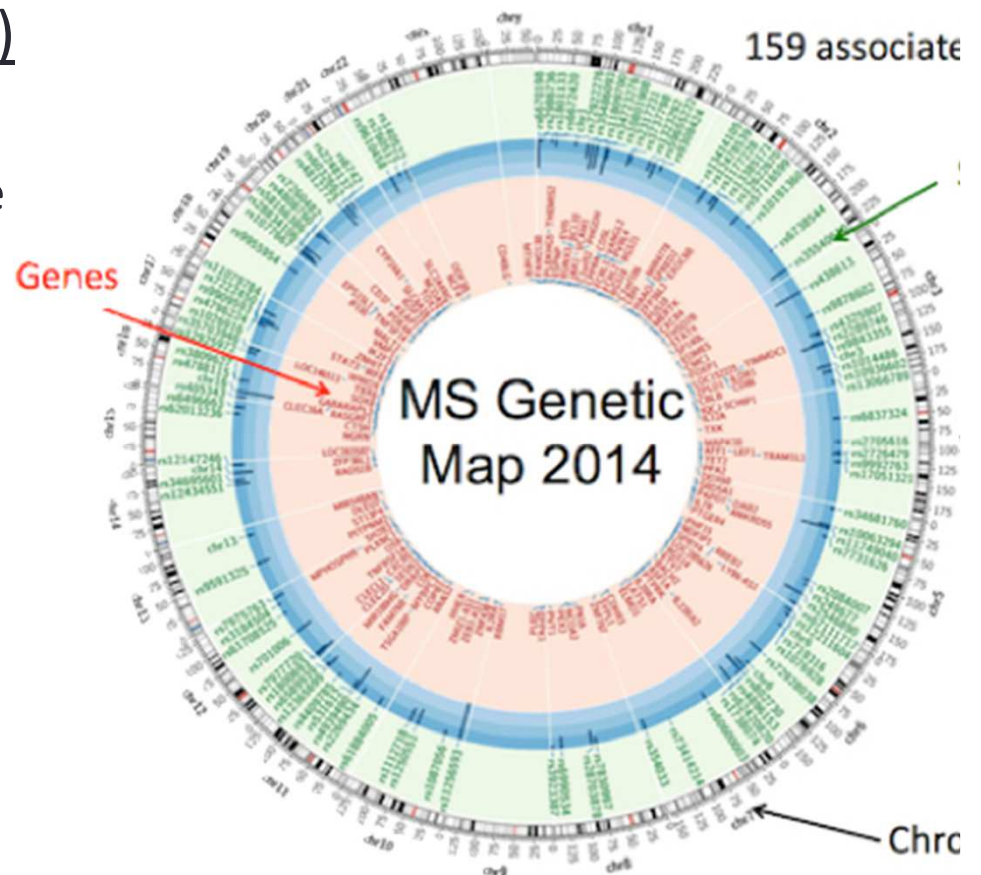


Figure 3: **Recurrence risks for multiple sclerosis in families**

Age adjusted recurrence risks for different relatives of probands with multiple sclerosis. Pooled data from population based surveys. Estimated 95% CIs are shown (kindly prepared by Simon Broadley).

Y a t il une cause génétique à la SEP?

- Etudes pangénomiques (GWAS)
 - Retrouve sous type HLA
 - Candidats tous impliqués dans une des étapes du fonctionnement du système immunitaire
- Gènes **associés** à une survenue plus fréquente de la SEP
- Gènes **associés** à une sévérité plus grande de la SEP



→ Il y a une **part** génétique

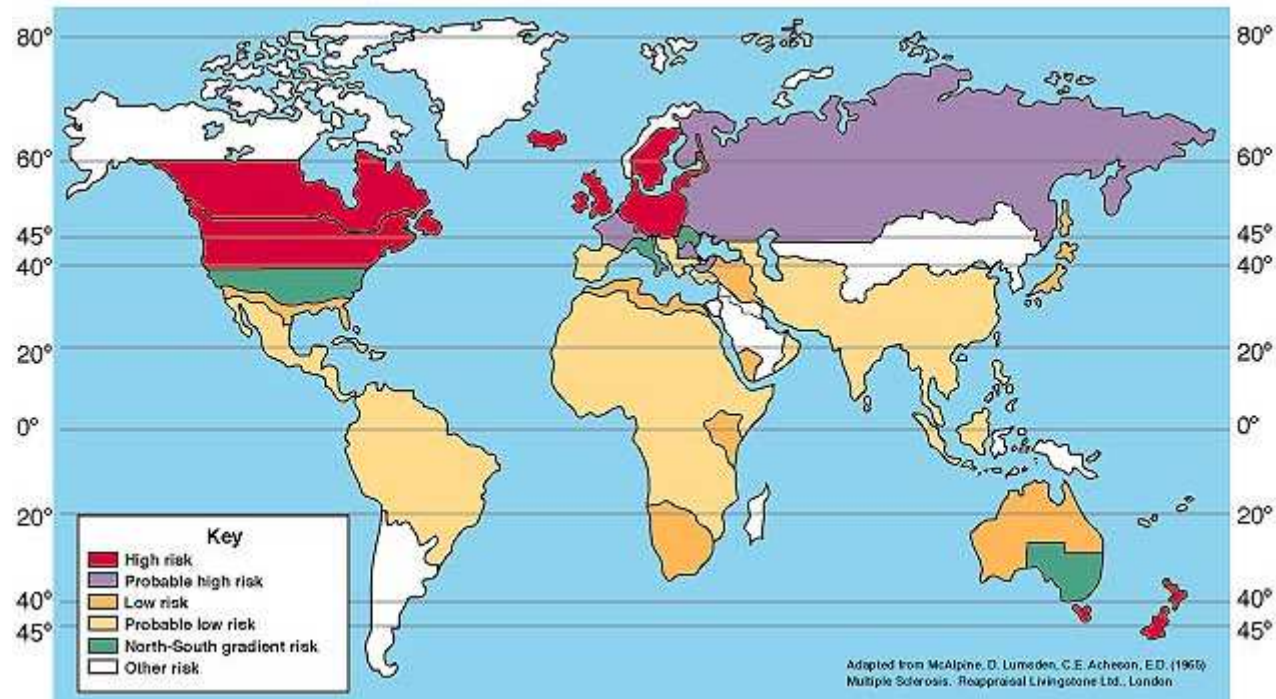
- Votre patrimoine va constituer un terrain favorable ou défavorable à la survenue d'une SEP
 - Gène présent $\neq$ maladie
 - Maladie $\neq$ gène présent
- Vous ne transmettez qu'une moitié du patrimoine de vos enfants
- Il y a donc qq chose d'autre!

Que nous disent les études épidémiologiques sur la sclérose en plaques ?

- Répartition homme / femme inéquitable
- Etudes familles : cas familiaux, cas jumeaux
- Répartition mondiale inéquitable

La latitude

Répartition mondiale inégale du risque de SEP



→ risque plus élevé dans pays de « haute latitude » (pays tempérés)
que ce soit dans l'hémisphère nord ou sud

La latitude

PAPER

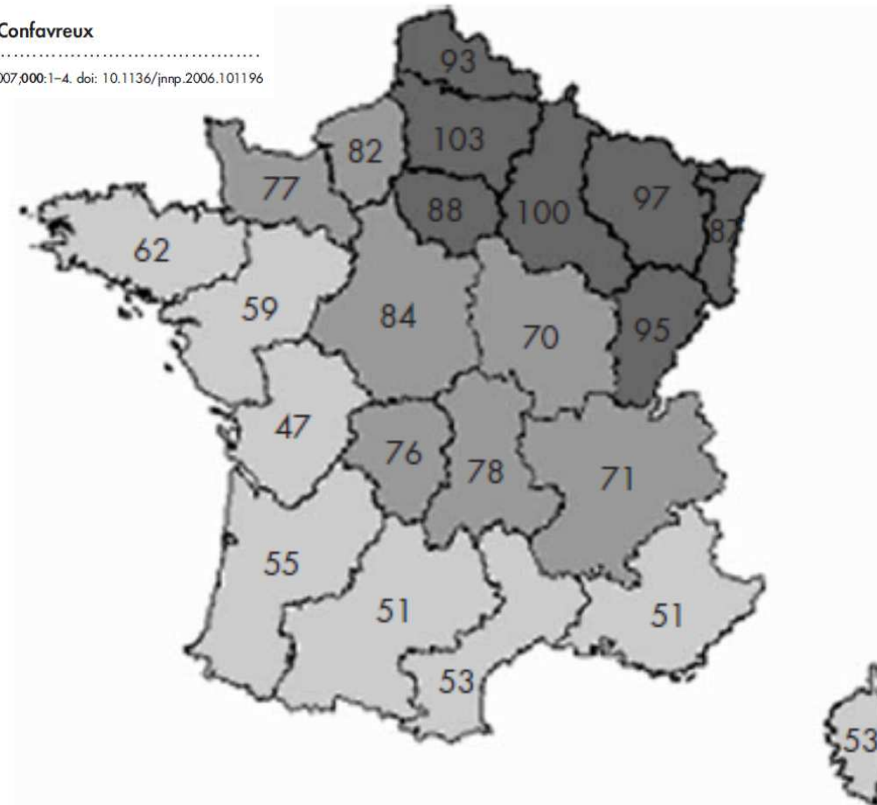
Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers

Sandra Vukusic, Vincent Van Bockstael, Sophie Gosselin, Christian Confavreux

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;000:1-4. doi: 10.1136/jnnp.2006.101196



Christian
Confavreux



La prévalence de la SEP est environ 2 fois moins élevée en PACA que dans le Nord Pas de Calais

L'exposition solaire

Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France

S.-M. Orton, PhD

L. Wald, PhD

C. Confavreux, MD

S. Vukusic, PhD

J.P. Krohn, MSc

S.V. Ramagopalan, PhD

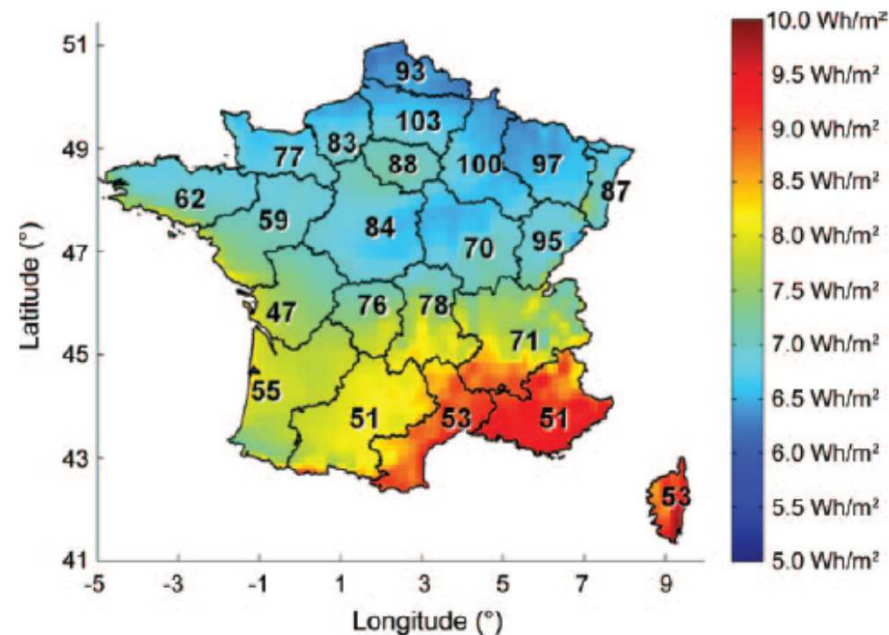
B.M. Herrera, PhD

A.D. Sadovnick, PhD

G.C. Ebers, MD, FMedSci

Neurology® 2011;76:425-431

Figure 1 Annual mean ultraviolet B (Wh/m²) radiation in France



La prévalence de la SEP est corrélée au degré d'exposition aux UVB.

L'exposition solaire

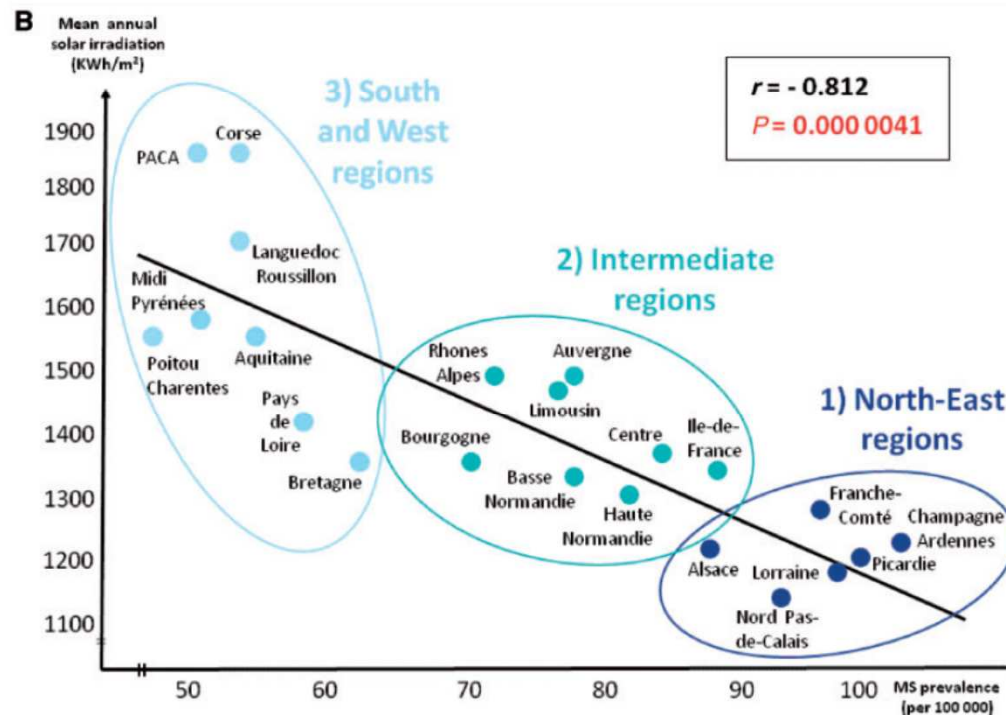
BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

REVIEW ARTICLE

Brain 2010; 133; 1869–1888

Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis?

Charles Pierrot-Deseilligny¹ and Jean-Claude Souberbielle²



La prévalence de la SEP est corrélée au degré d'exposition aux UVB.

La vitamine D

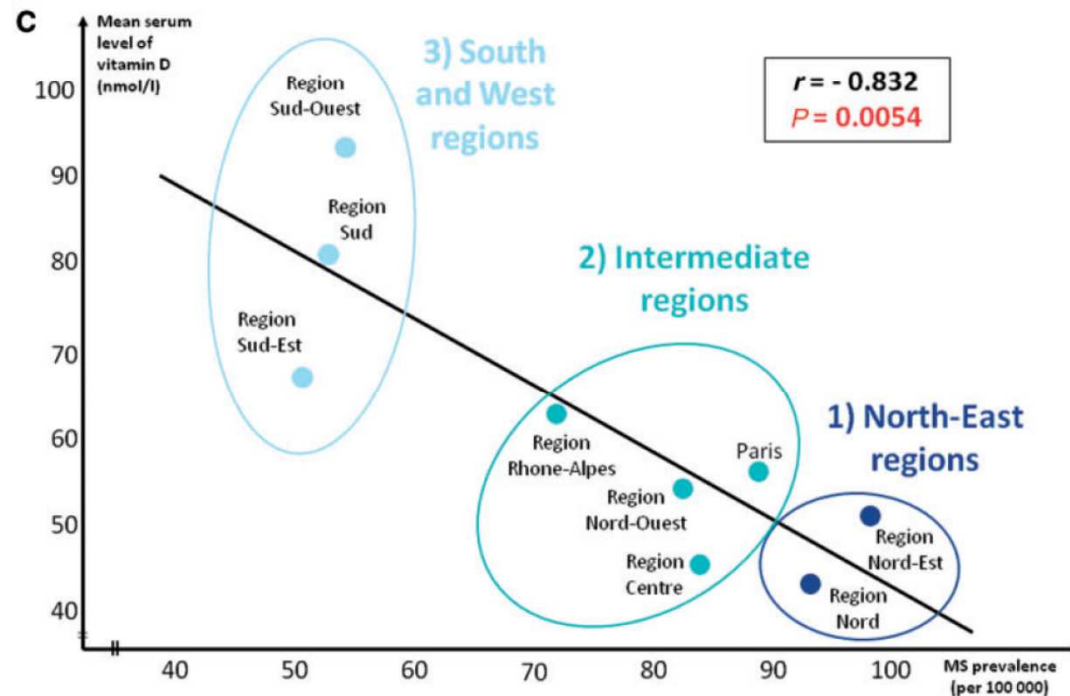
BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

REVIEW ARTICLE

Brain 2010; 133; 1869–1888

Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis?

Charles Pierrot-Deseilligny¹ and Jean-Claude Souberbielle²



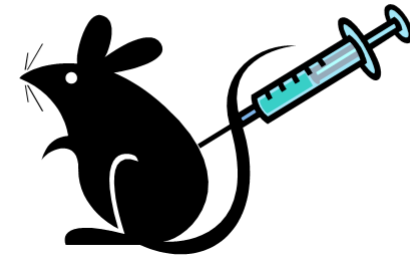
La prévalence de la SEP est corrélée au taux sérique de vitamine D.

Vitamine D et SEP

Rationnel biologique

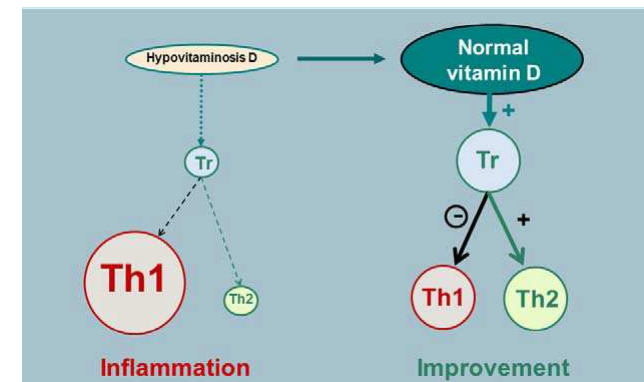
- Double origine : alimentaire (faible) et synthèse au niveau de la peau sous l'action des rayons ultraviolets du soleil

- Rôle dans la prévention et le traitement de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (**modèle animal de SEP**)



- **Action immunomodulatrice** de la vitamine D :

- Rétablit la balance Th1/Th2
- Favorise les mécanismes anti-inflammatoires, stimule les lymphocytes T régulateurs...
- Diminue l'action des cellules pro-inflammatoires (lymphocytes B et T, macrophages...), le taux de cytokines pro-inflammatoires (IL17)...



Pierrot-Deseilligny, Ther Adv Neurol Disord 2013

Journée Rhônealpine – Lyon, 8 octobre 2016

La vitamine D

Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis

K.L. Munger, MSc; S.M. Zhang, MD, ScD; E. O'Reilly, MSc; M.A. Hernán, MD, DrPH; M.J. Olek, DO; W.C. Willett, MD, DrPH; and A. Ascherio, MD, DrPH

NEUROLOGY 2004;62:60–65

Grandes études prospectives de cohorte chez les infirmières américaines

Nurses'Health Study I (92.253 femmes suivies entre 1980 et 2000)

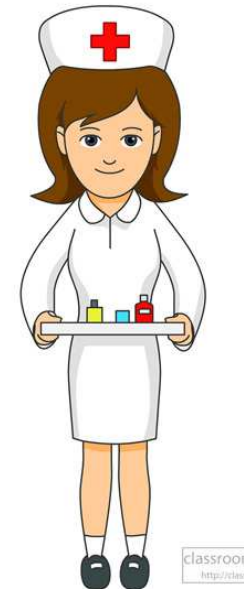
Nurses'Health Study II (95.310 femmes suivies entre 1991 et 2001).

Enquête alimentaire prospective. Estimation de :

- l'apport total de vitamine D
- l'apport de vitamine D d'origine alimentaire
- l'apport de vitamine D par des suppléments

173 diagnostics de SEP après l'entrée dans la cohorte

Résultat : diminution du risque de SEP en cas d'apport de vitamine D par suppléments ≥ 400 UI/jour.



La vitamine D

ORIGINAL CONTRIBUTION

Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis

Kassandra L. Munger, MSc

Lynn I. Levin, PhD, MPH

Bruce W. Hollis, PhD

Noel S. Howard, MD

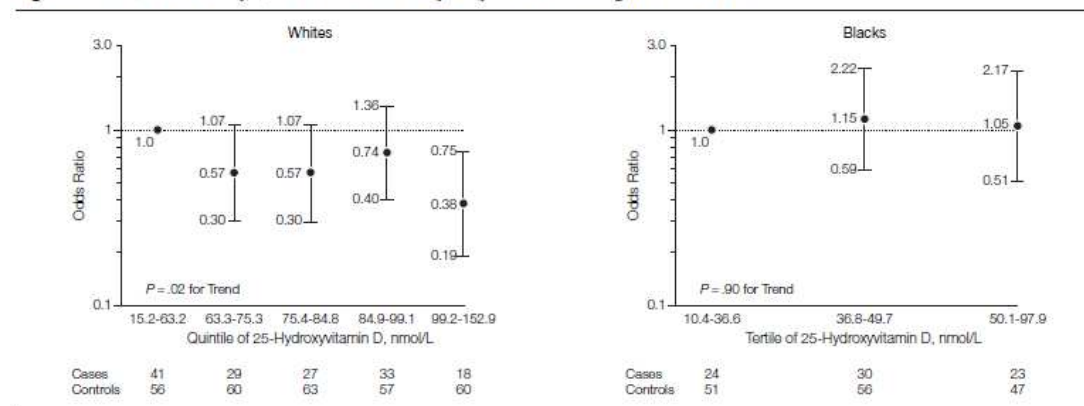
Alberto Ascherio, MD, DrPH

Cohorte de 7 millions de militaires américains ayant du sérum stocké.

257 SEP, chaque cas apparié à 2 contrôles par âge, sexe, race/ethnie, dates de prélèvements



Figure. Odds Ratios of MS by Quantile of Serum 25-Hydroxyvitamin D Among Whites and Blacks



Error bars indicate 95% confidence intervals.

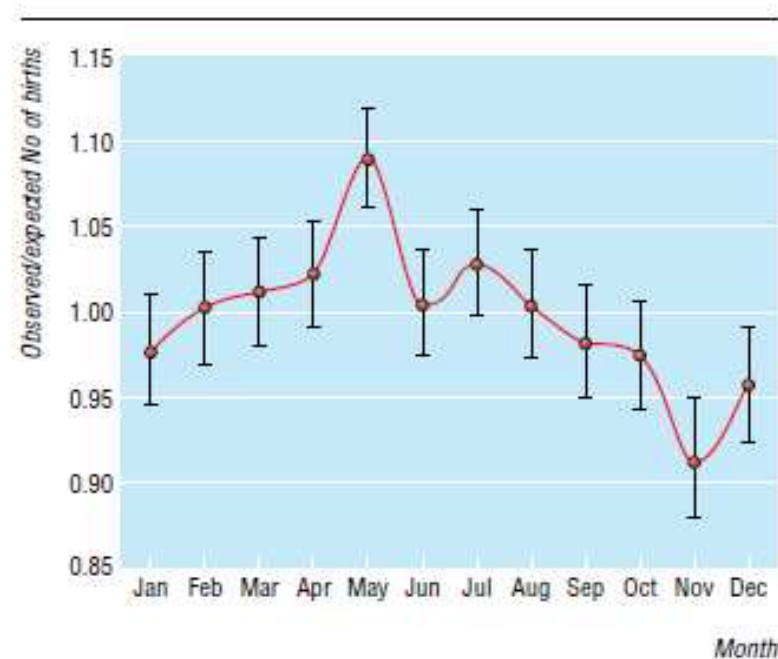
Résultat : diminution du risque de SEP lorsque le taux sérique de vitamine D est supérieur à 99 nmol/l

Le mois de naissance ?

Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study

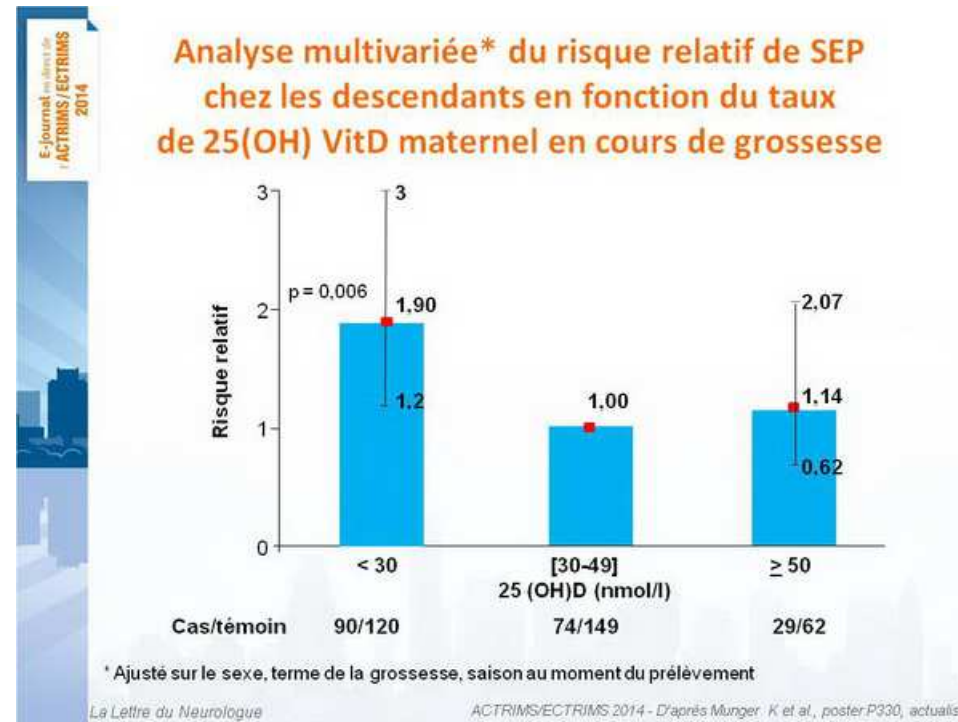
Cristen J Willer, David A Dymment, A Dessa Sadovnick, Peter M Rothwell, T Jock Murray, George C Ebers for the Canadian Collaborative Study Group

BMJ 2005;330:120.



Résultat : le risque de SEP est plus élevé chez les individus nés en mai et plus faible chez ceux nés en novembre (et inversement dans l'hémisphère sud...)

Rôle de l'exposition in utero à la vitamine D ?



- ☐ 193 patients SEP dont les mères faisaient partie d'une cohorte finlandaise de grossesses
- ☐ Sérums des mères disponibles, 70% collectés au cours du premier trimestre
- ☐ Comparés à des contrôles

Résultat : le risque de SEP est environ 2 fois plus élevé en cas de déficit en vitamine D chez la mère pendant la grossesse

La vitamine D influence-t-elle l'évolution de la SEP ?

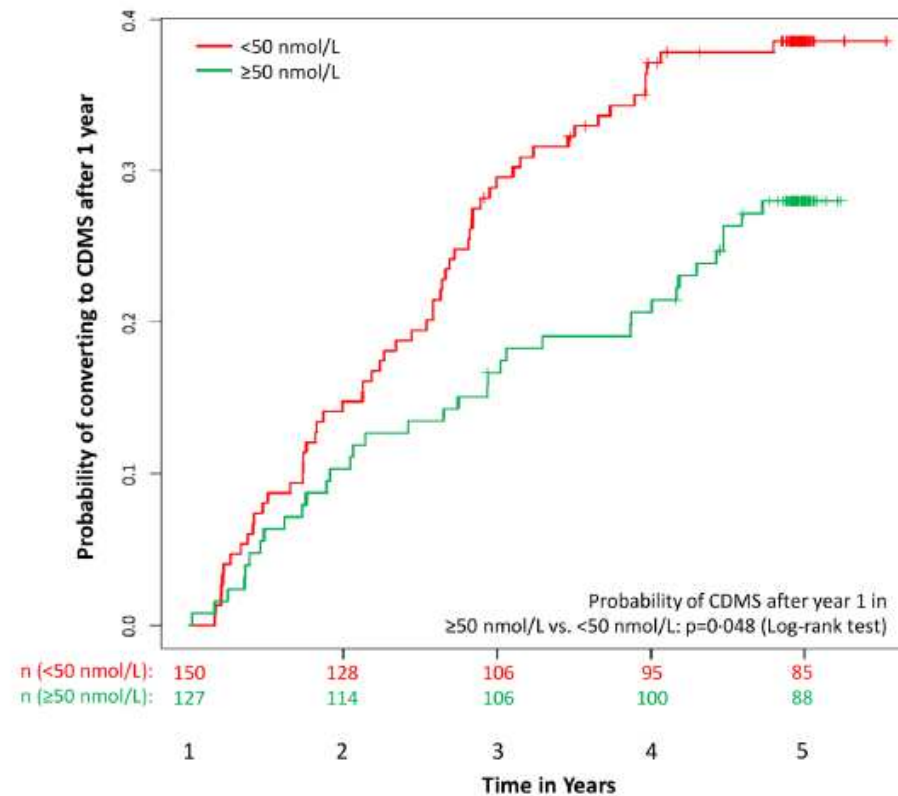
JAMA Neurol. 2014 March ; 71(3): 306–314. doi:10.1001/jamaneurol.2013.5993.

Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression

Alberto Ascherio, MD, DrPH¹, Kassandra L. Munger, ScD¹, Rick White, MSc², Karl Köchert,

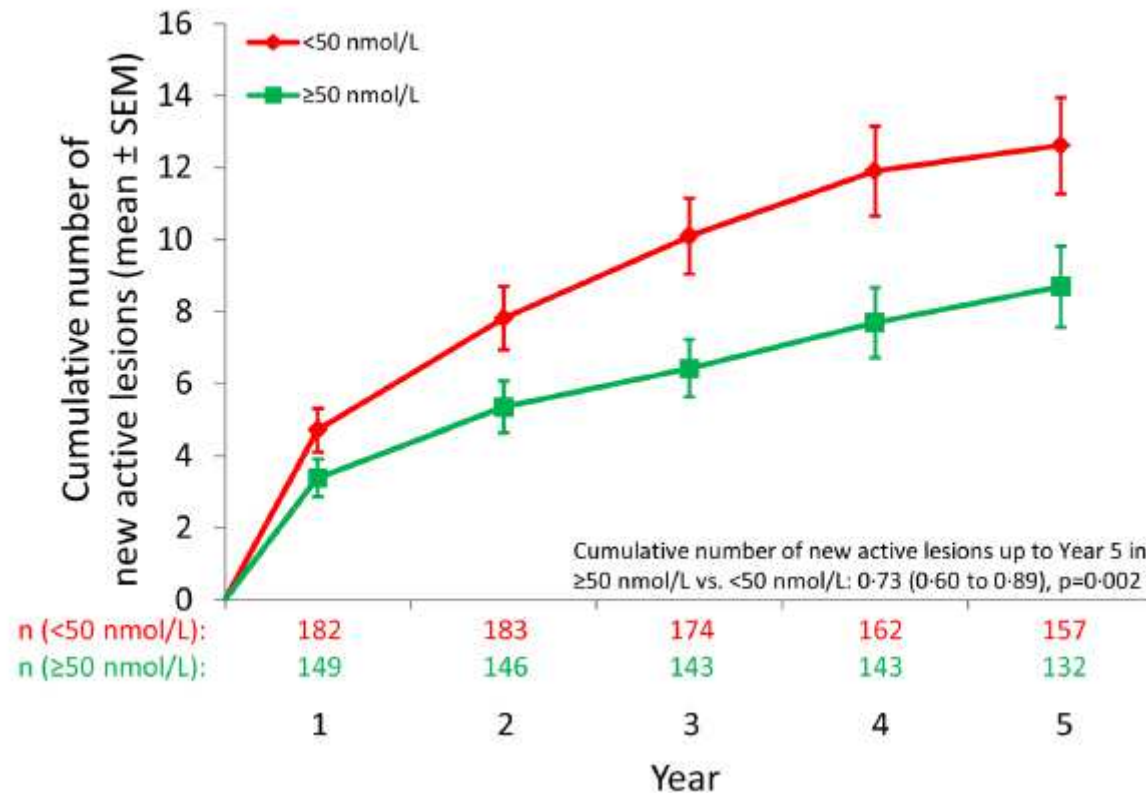
- ❑ Extension de l'étude BENEFIT = patients traités par IFN B1b
- ❑ Mesure des taux sériques de vitamine D
- ❑ Critères d'évaluation : taux de poussées, nouvelles lésions IRM, progression...

La vitamine D influence-t-elle l'évolution de la SEP ?



Diminution du risque de présenter un 2^e épisode si taux de vitD >50 nmol/l

La vitamine D influence-t-elle l'évolution de la SEP ?



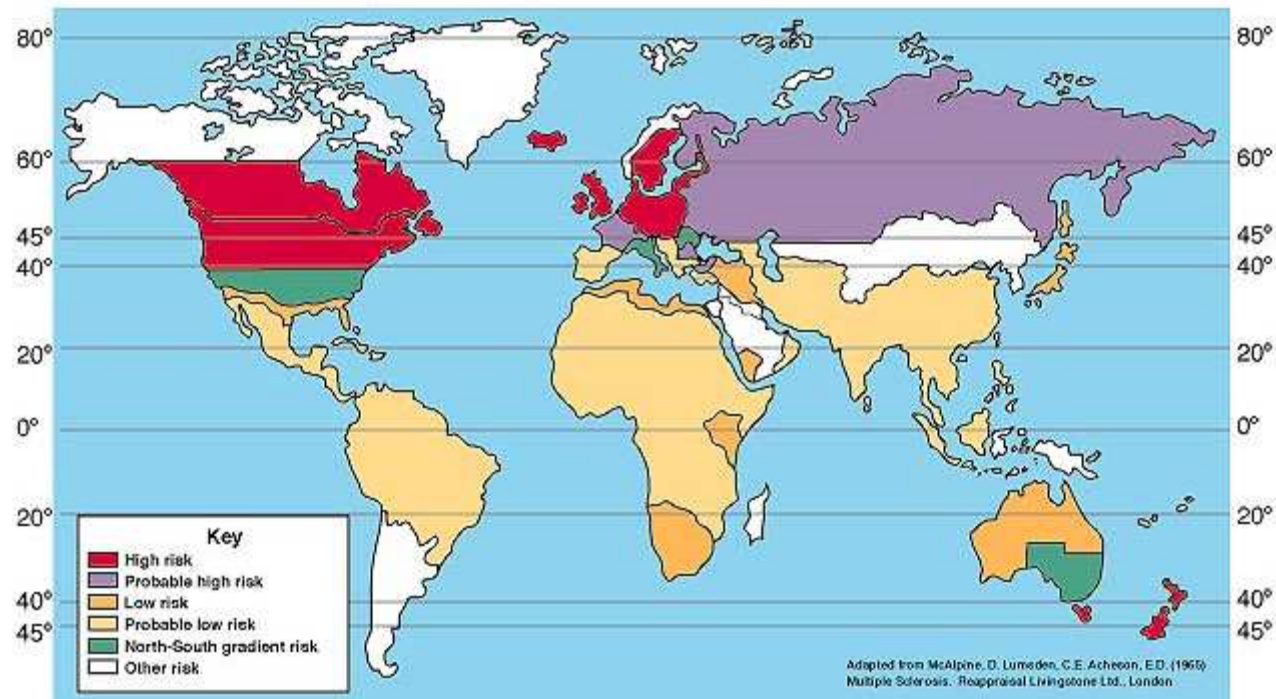
Diminution du risque de présenter des lésions « actives » à l'IRM si taux de vitD > 50 nmol/l

Intérêt d'une supplémentation systématique en vitamine D ?

- La plupart des études sont en cours : SOLAR, CHOLINE, D-lay MS (CHU de Nîmes, Prof. Eric Thouvenot)
- 1 étude positive récente sur la qualité de vie (Ashtari et al., Neurol Res Oct 2016)
- **Pas de preuve d'efficacité thérapeutique à ce jour**

D'autres facteurs environnementaux peuvent-il être impliqués ?

Répartition mondiale inégale du risque de SEP



La théorie hygiéniste

❑ Etudes épidémiologiques :

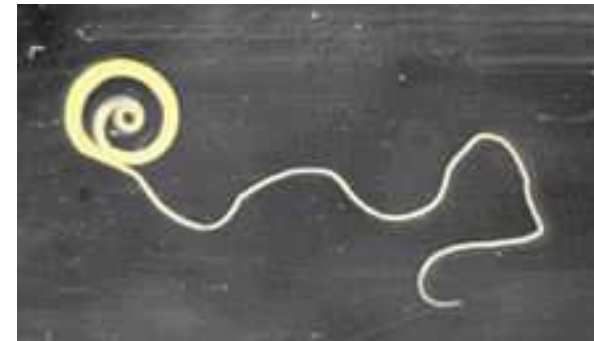
- amélioration des conditions d'hygiène ces 50 dernières années
- ↓ **du taux d'infections**
- ↑ **du risque de maladies auto-immunes** et d'allergies

❑ Rôle protecteur (immunorégulateur ?) de certaines infections

- Exemple des **helminthes** = parasites intestinaux
- Pays à fort taux d'infestation = faible prévalence de la SEP
- Eradication → augmentation de la prévalence de la SEP
- Chez un individu, traitement antiparasitaire → aggravation de la SEP

La théorie hygiéniste... mise en pratique

- Etude en cours : TRIOMS (Berlin)
- Parasites : *Trichuris suis* = nématode du porc
 - Non pathogène pour l'homme
 - Essais encourageants dans maladies inflammatoires intestinales
- 50 patients adultes avec SEP rémittente ou CIS
- Sans traitement de fond
- 2500 œufs tous les 15 jours pendant 12 mois vs placebo
- Analyse de la progression des plaques de SEP en IRM
 - Nombre de lésions
 - Lésions actives
- Mesure du taux de poussées



Le microbiote intestinal (ex « flore intestinale »)

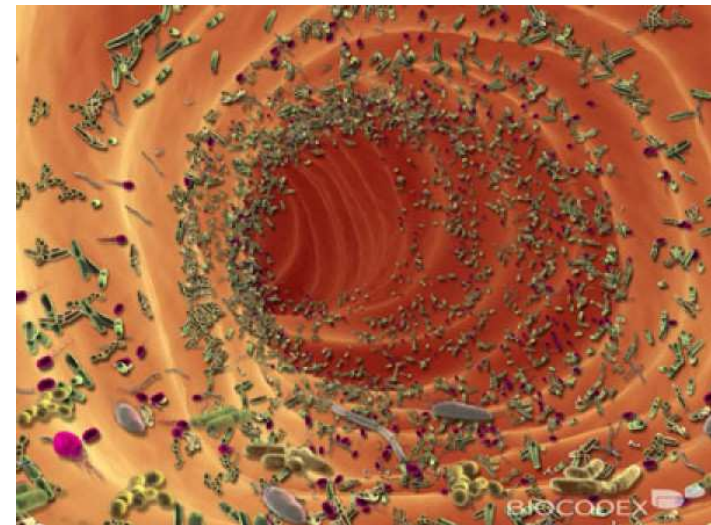
- **Définition :** organismes commensaux du tube digestif (bactéries et parasites) qui vivent en symbiose et interagissent avec l'hôte selon un mode “gagnant-gagnant”

- **Quelques chiffres :**

- 8 m de long / 200 m²
- 100 000 milliards de bactéries / 2 kgs
- 200 millions de neurones

- **Interactions hôte-environnement**

- **Digestion** des nutriments et des fibres
- **Défense** contre la colonisation par agents pathogènes
- **Maturation/ régulation du système immunitaire**
- Rôle avéré dans maladie de Crohn, diabète de type I



Le microbiote intestinal

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls

PLOS ONE

Received: 19 April 2016
Accepted: 03 June 2016
Published: 27 June 2016

Jun Chen¹, Nicholas Chia^{2,3}, Krishna R. Kalari¹, Janet Z. Yao², Ma M. Mateo Paz Soldan⁴, David H. Luckey⁶, Eric V. Marietta⁷, Patri Xianfeng Chen¹, Brian G. Weinshenker⁴, Moses Rodriguez^{4,6}, Orli Heidi Nelson², Joseph A. Murray^{6,7} & Ashutosh K. Mangalam^{6,8}

RESEARCH ARTICLE

Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to *Clostridia* XIVa and IV Clusters

Sachiko Miyake^{1,2*}, Sangwan Kim^{3*}, Wataru Suda^{3*}, Kenshiro Oshima³, Masakazu Nakamura¹, Takako Matsuoka¹, Norio Chihara¹, Atsuko Tomita¹, Wakiro Sato¹, Seok-Won Kim^{3,4}, Hidetoshi Morita², Masahira Hattori^{3*}, Takashi Yamamura^{1*}

Différence de répartition des espèces entre patients SEP et sujets sains
= *dysbiose* ?

Le rôle du sel dans l'alimentation ?

- Le sodium est connu comme modulateur de l'activité des lymphocytes Th17
- Les régimes riches en sel aggravent l'évolution de la maladie dans les modèles animaux
- Prévalence de la SEP plus élevée dans pays "occidentaux"

JNNP Online First, published on August 28, 2014 as 10.1136/jnnp-2014-307928

Multiple sclerosis

RESEARCH PAPER

Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis

Mauricio F Farez,¹ Marcela P Fiol,¹ María I Gaitán,¹ Francisco J Quintana,² Jorge Correale¹

70 patients SEP RR

Suivi pendant 2 ans

Clinique, IRM, analyse d'urines

Table 2 Association between sodium intake and exacerbation rate in a regression analysis

	IRR	95% CI	p Value
<i>IRR of exacerbation (univariate model)</i>			
Sodium intake (g/day)			
<2	1 (baseline)	—	—
2–4.8	2.56	1.3 to 4.9	0.005
>4.8	3.37	1.5 to 9.55	0.001
<i>IRR of exacerbation (adjusted model)</i>			
Sodium intake (g/day)			
<2	1 (baseline)	—	—
2–4.8	2.75	1.3 to 5.8	0.008
>4.8	3.95	1.4 to 11.2	0.01
Age (1-year increment)	0.992	0.96 to 1.02	0.59
Gender (male)	1.09	0.49 to 2.42	0.82
Disease duration (1-year increment)	0.99	0.98 to 1.01	0.08
Vitamin D (1 ng increase)	1	0.96 to 1.04	0.85
Smoking (smoker)	1.13	0.56 to 2.28	0.73
BMI (1 unit increase)	0.97	0.87 to 1.07	0.58
Treatment (immunosuppressant vs immunomodulators/untreated)	1.46	0.79 to 2.73	0.22

BMI, body mass index; IRR, incidence rate ratio.

L'obésité

OBÈSITÉ
1 ADO SUR 3 EN SURPOIDS
EN EUROPE



MULTIPLE
SCLEROSIS
JOURNAL

MSJ

Original Research Paper

Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk

AK Hedström, T Olsson and L Alfredsson

Multiple Sclerosis Journal
2016, Vol. 22(7) 878–883
DOI: 10.1177/
1352458515603798
© The Author(s), 2015.
Reprints and permissions:
[http://www.sagepub.co.uk/
journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

- 1586 patients SEP / 2800 contrôles
- IMC (indice de masse corporelle) à 10 et 20 ans

Augmentation du risque relatif de développer une SEP x 2.1

en cas d'obésité à 20 ans

Rôle du tabac

- Risque de développer une SEP x 1.5
- Maladie plus agressive
 - Deuxième poussée, forme progressive, handicap
 - Aspects IRM
- Quel toxique (a priori pas la nicotine)?
- Quel(s) mécanisme(s)?



Rôle du tabac

- Risque de développer une SEP x 1.5
 - Maladie plus agressive
 - Deuxième poussée, forme progressive, handicap
 - Aspects IRM
 - Quel toxique (a priori pas la nicotine)?
 - Quel(s) mécanisme(s)?
-
- **Intérêt du sevrage** (en plus des aspects cardiovasculaires et pulmonaires) ++ sur rythme d'aggravation de la maladie

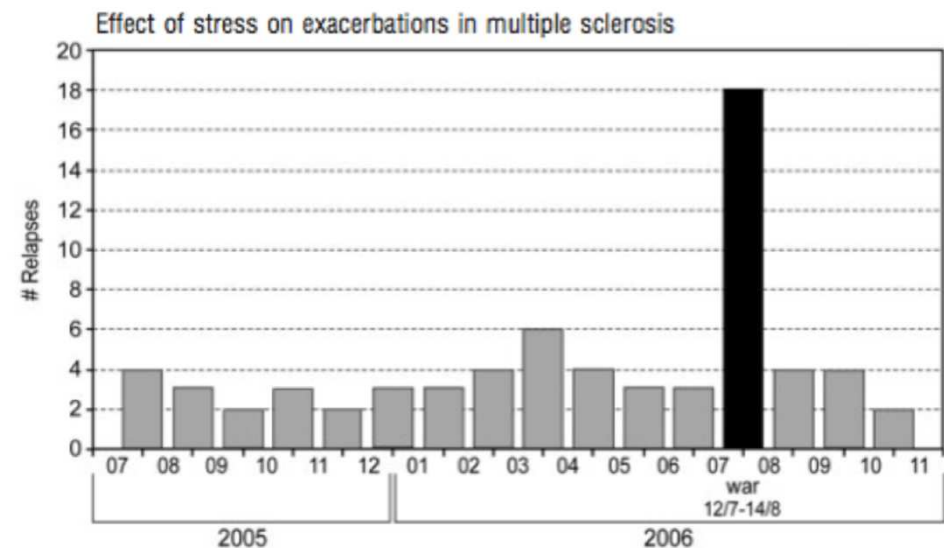
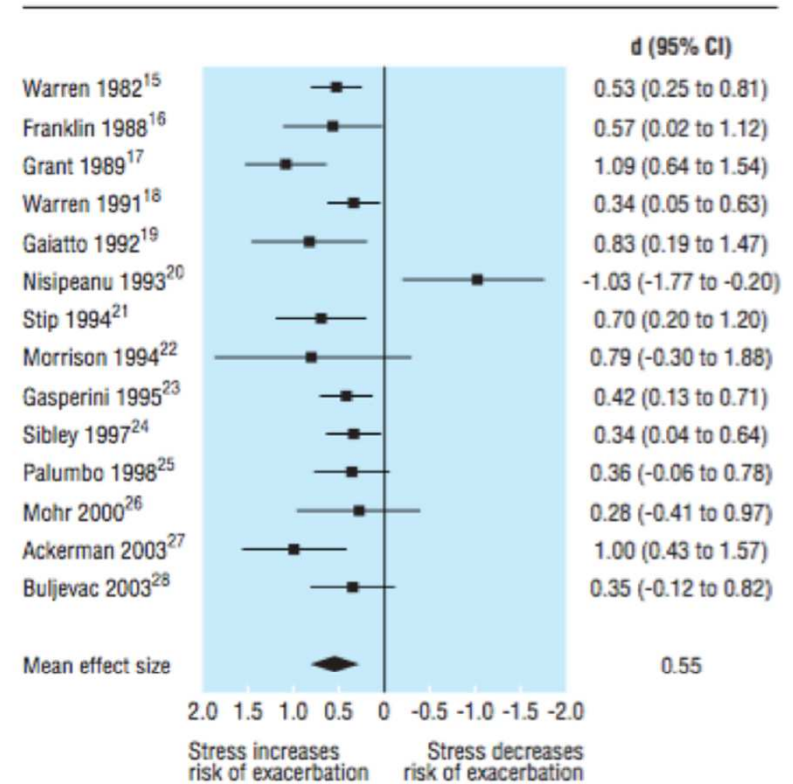


Le Stress

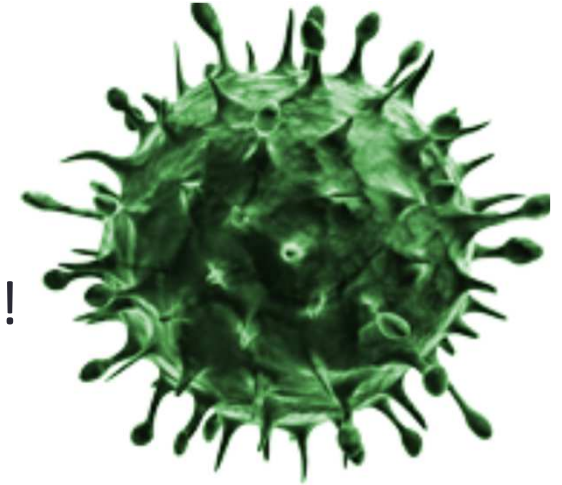
- Fréquemment rapporté
- Difficultés pour définir le stress
- Difficultés pour le mesurer
- Variabilité

Stress

- Stress chronique
- Stress aigu
- Problème de méthodologie



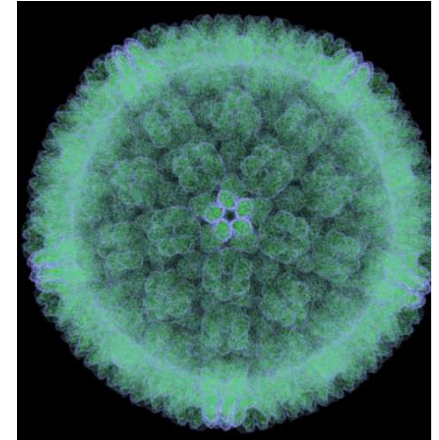
Virus



- Incriminés de longue date, Jamais condamnés!
 - Rougeole, herpès (HHV6), EBV, MSRV
- Apparition saisonnière des poussées?
 - Virus = gâchette?
 - Virus = cause?
- Hypothèses avancées
 - Problème de récepteurs lymphocytes : Mimétisme, deux récepteurs
 - Problème de dégâts collatéraux ou de dégâts chroniques lors d'une réaction immunitaire normale

Virus - le cas de l'EBV

- EBV = virus de la mononucléose infectieuse
 - 100% des patients vs 95-98% de la population générale
 - Différence beaucoup plus nette chez les enfants SEP
 - Virus qui persiste dans le corps humain
- Risque x 4
- Mécanismes ?
 - Mimétisme, dégats chroniques?
 - Association avec un autre virus (MSrV)



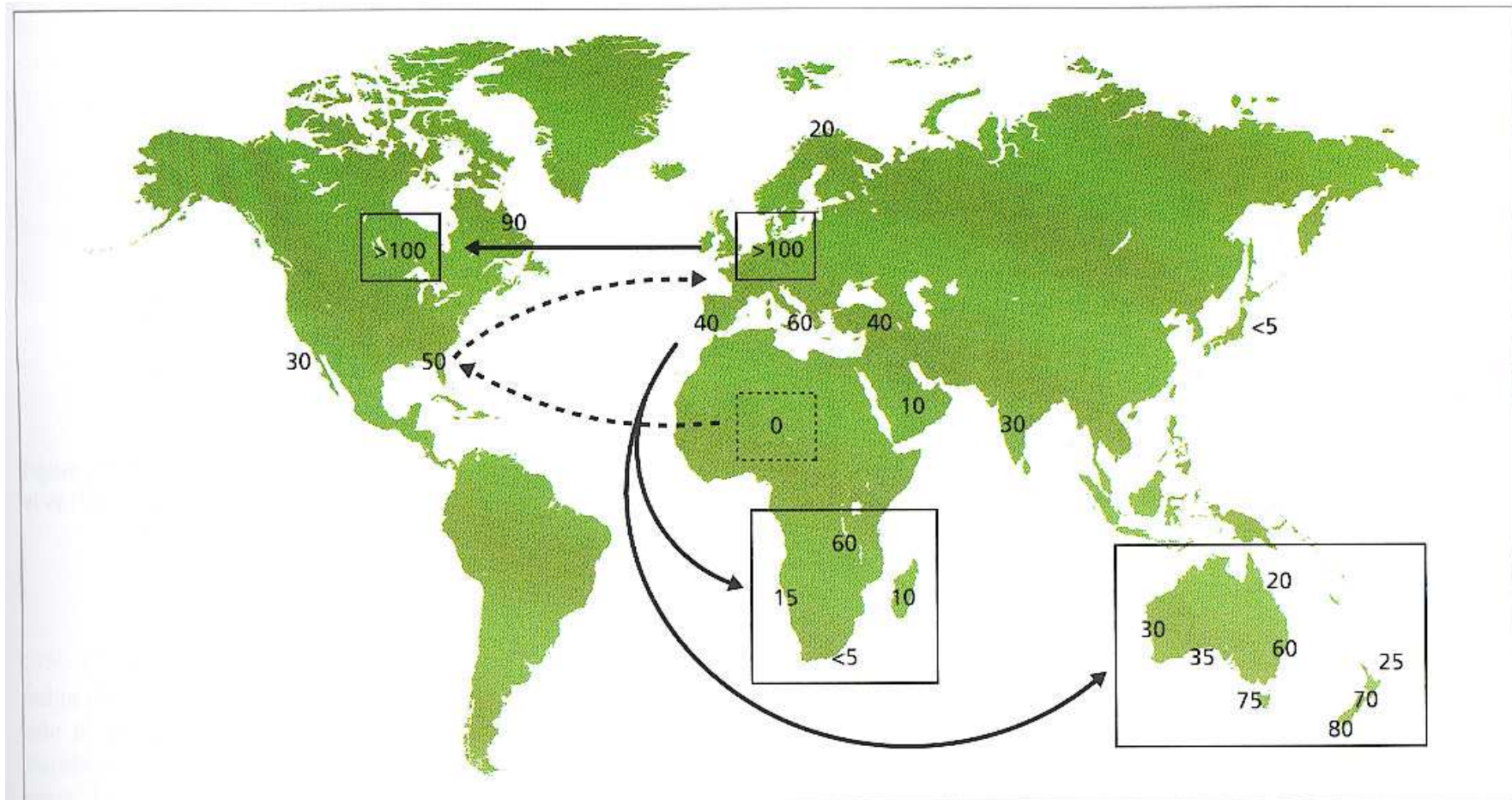
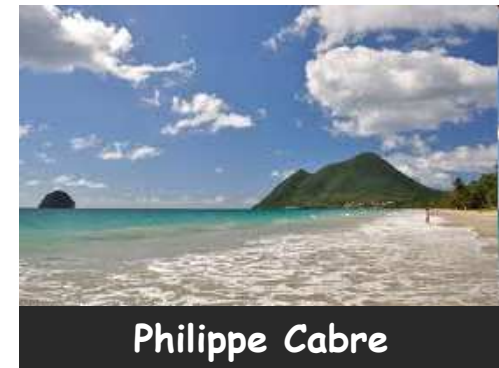
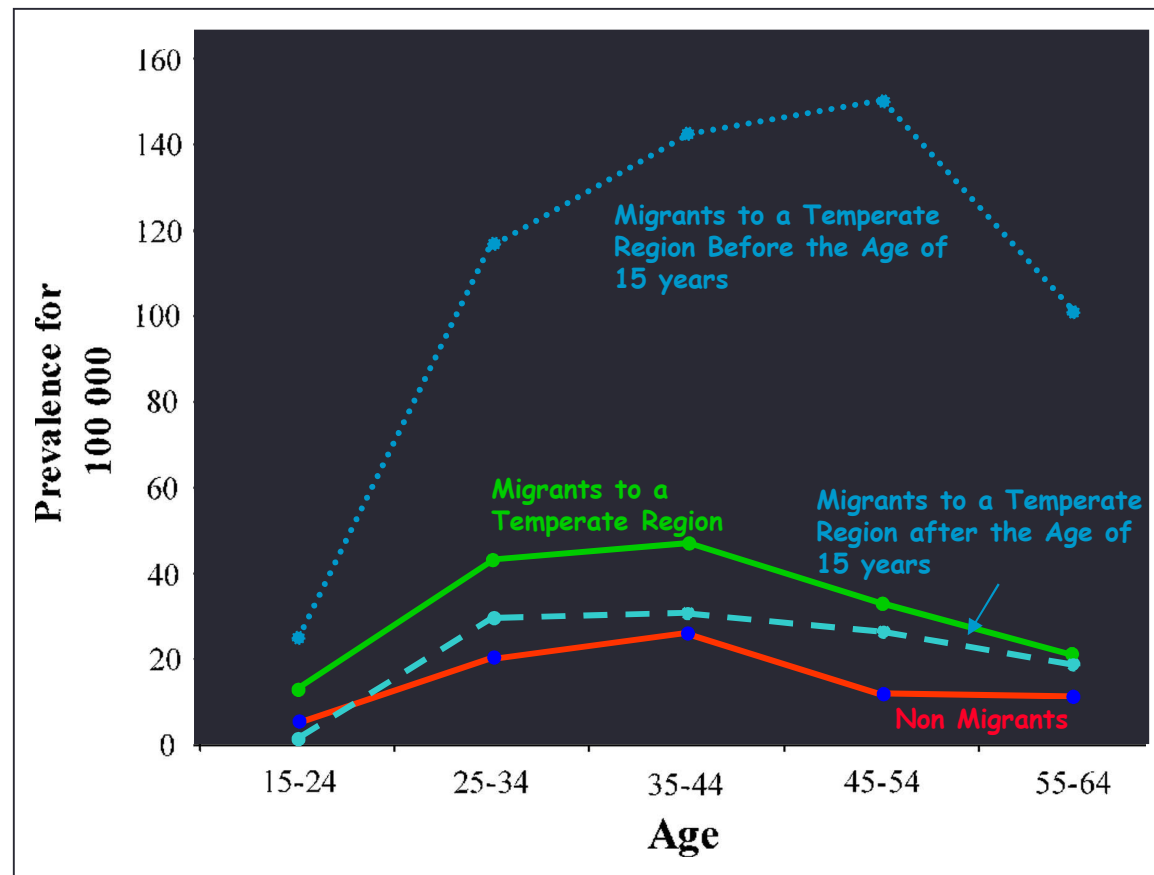


Figure 2.5 Summary of epidemiological patterns in multiple sclerosis. Figures are estimates for prevalence. Solid lines with arrows represent migration vectors of northern Europeans. Open lines with arrows represent migration routes of Africans to the Caribbean and Mississippi delta and to the United Kingdom. In South Africa the numbers refer to English-speaking whites migrating as adults (60), English-speaking whites migrating as children (15), Afrikaners (10) and mixed race individuals (<5), as estimated in the mid-1980s.



Age-Specific Prevalence of MS in French West Indies

per 100.000 inhabitants, West Indian population, 31 December 1999

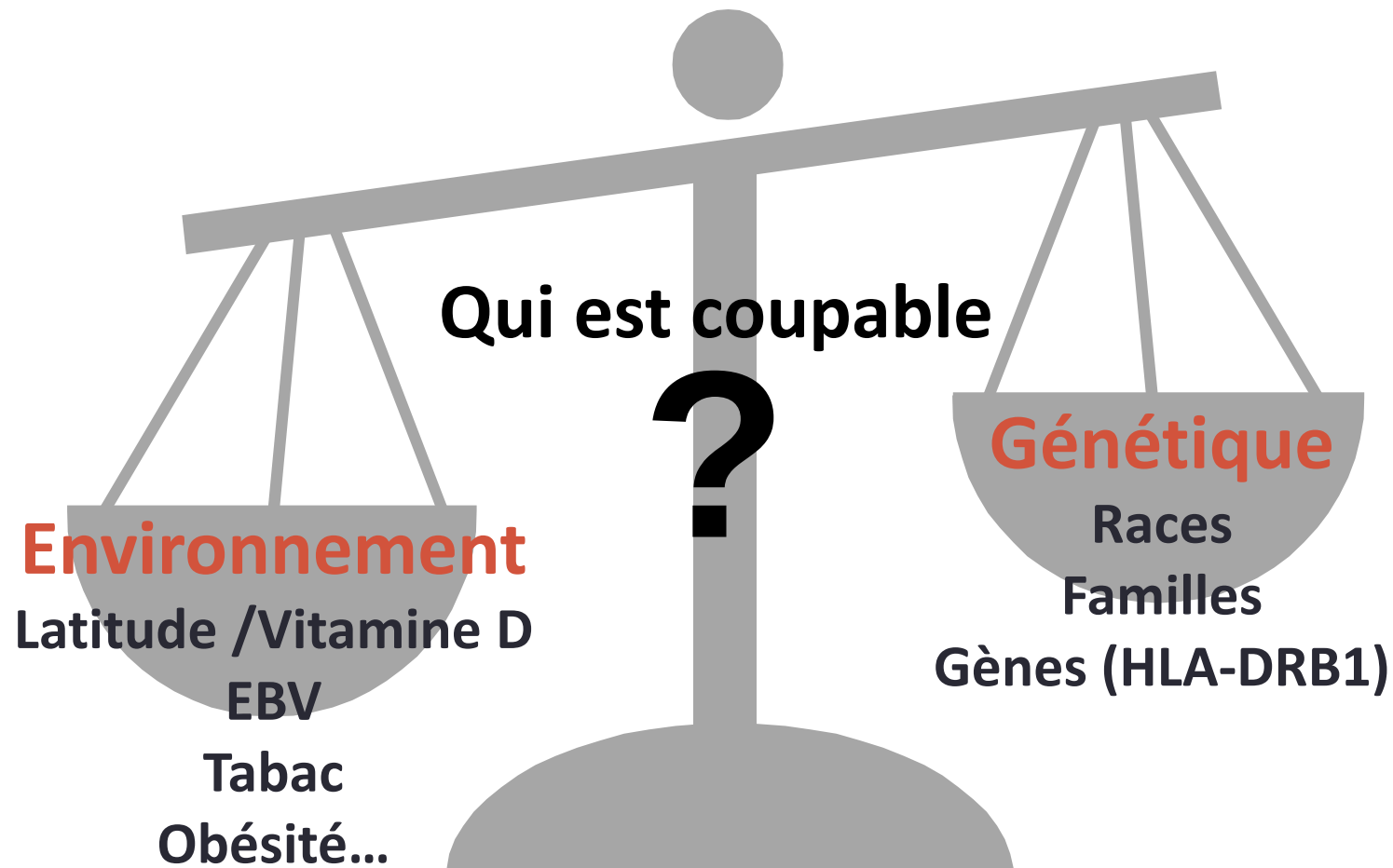
Il n'y a pas UNE cause de SEP

La susceptibilité à développer une SEP est probablement liée à une **interaction complexe** entre :

- une susceptibilité génétique et
- l'exposition à différents facteurs d'environnement

qui agissent principalement au cours de l'enfance ou l'adolescence.

La SEP : une maladie multifactorielle



Y a-t-il des moyens de prévention ?

- **Certains :** ne pas fumer !
- **Probables :**
 - Favoriser l'activité physique
 - Lutter contre le surpoids (dans l'enfance et l'adolescence)
 - Limiter le sel dans l'alimentation
 - Donner une supplémentation en vitamine D (à qui ? quand ?)
- **Possibles :**
 - Probiotiques ?
 - Vaccination contre l'EBV ???