

## COMMENT CONNAÎTRE UNE MALADIE : L'ÉPIDÉMIOLOGIE

### Epidémiologie générale

L'épidémiologie est une discipline médicale étudiant la distribution géographique d'une maladie en répertoriant le nombre de malades existant à une date précise (prévalence) ou le nombre de nouveaux cas observés au cours d'une année civile (incidence). Ces recherches doivent, en principe, nous renseigner sur les facteurs extérieurs, notamment infectieux ou toxiques, responsables d'une maladie.

Les études épidémiologiques de la poliomyélite antérieure aiguë (paralysie infantile) dans les années 50 à 60 avaient permis d'en attribuer la cause à un virus et finalement de mettre au point un vaccin dont l'efficacité a fait disparaître presque totalement cette maladie.

Les mêmes méthodes ont été appliquées dès cette époque à la SEP dans l'espoir d'en découvrir la cause et d'y trouver remède. Ces espoirs ont été malheureusement déçus, mais les études épidémiologiques nous ont cependant apporté certaines informations intéressantes quant à ses origines probables.

La prévalence d'une maladie s'exprime par 100.000 habitants ( $100.000 = 10^5$ ). Dans un pays donné, on considère qu'au-delà de  $50/10^5$  le risque de développer la SEP est élevé, de  $10$  à  $50/10^5$  il est moyen, et en-dessous de  $10/10^5$  il est faible. En gros, le risque est élevé dans le nord de l'Europe, des Etats-Unis et du Canada, ainsi que dans le sud de l'Australie et de la Nouvelle Zélande ; il est modéré dans le sud de l'Europe, des Etats-Unis et du Canada ainsi que le nord de l'Australie et de la Nouvelle Zélande ; il est faible en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud. La prévalence décroît donc du nord au sud dans l'hémisphère nord et du sud au nord dans l'hémisphère sud.

On admet actuellement que la prévalence dans le nord de l'Europe est d'environ  $100/10^5$  et dans le sud de  $50/10^5$ . Cependant la prévalence en Italie s'avère plus élevée : de l'ordre de  $80/10^5$ . Certaines prévalences sont parfois difficilement compréhensibles. C'est ainsi que l'île de Malte, qui n'est qu'à quelques dizaines de kilomètres de la Sicile et donc de l'Italie, et dont la population est de même origine, a une prévalence étonnamment basse ( $6/10^5$ ).

Nous ne disposons pas de renseignements précis concernant l'ancienne URSS mais des estimations réalisées d'après le nombre de cas de SEP observés chez des personnes originaires d'URSS et ayant émigré dans d'autres pays d'Europe situent cette prévalence aux environs de  $60/10^5$ .

En Amérique du Nord, le Canada a une prévalence plus élevée ( $100/10^5$ ) que celle des Etats-Unis ( $70/10^5$ ). Ceci est particulièrement frappant pour la province d'Alberta où elle a été récemment établie à  $216/10^5$  pour les hommes et  $260/10^5$  pour les femmes.

En Amérique du Sud, les prévalences sont estimées respectivement à  $50/10^5$  pour l'Argentine et  $20/10^5$  pour le Brésil, l'Equateur, le Pérou, l'Uruguay et le Vénézuéla, mais des études épidémiologiques plus précises devraient être réalisées.

En Asie, la prévalence est très faible: de 4 à  $6/10^5$  pour le Japon et la Chine. Au Moyen-Orient, elle est plus élevée en Israël ( $40/10^5$ ) que pour les pays avoisinants comme le Liban, la Syrie, l'Iran et l'Irak ( $20/10^5$ ).

En Afrique du Nord, la prévalence dans les pays qui bordent la Méditerranée (Tunisie, Maroc, Algérie, Egypte) est la même que dans l'île de Malte, soit environ  $6/10^5$ , alors que les populations sont d'origines ethniques différentes.

La SEP est pratiquement inconnue chez les Africains de race noire et une douzaine de cas seulement de SEP "probable" ont été publiés pour une population totale de plusieurs dizaines de millions de personnes. Dans les populations blanches vivant en Afrique du Sud, la prévalence est environ le cinquième ( $20/10^5$ ) de celle observée dans leurs pays d'origine (Nord de l'Europe).

En Australie et en Nouvelle Zélande où la population blanche domine, la prévalence est également plus faible qu'en Europe, de l'ordre de  $40/10^5$ . Dans les autres îles de Polynésie, la prévalence est très basse ( $2/10^5$ ).

On considère que le nombre de malades atteints de SEP dans le monde doit se situer entre un million et demi et deux millions, la majorité d'entr'eux vivant en Europe et en Amérique du Nord, c'est-à-dire dans des régions à climat tempéré et à développement socio-économique élevé.

Le facteur le plus important semble cependant être le facteur ethnique. Ces divers territoires sont occupés en effet par des populations de races différentes : l'Europe par des individus de race blanche (caucasienne) ayant ensuite migré en

Amérique du Nord et en Australie ; l'Afrique par la race noire et l'Asie par la race jaune. Il existe donc une prédisposition à développer la SEP différente en fonction de la race, nettement plus marquée dans la race blanche que dans la race jaune et surtout la race noire.

Dans la population blanche des Etats Unis, le risque de développer la SEP est significativement plus élevé chez les personnes ayant des ancêtres scandinaves, notamment suédois. Ces observations sont à l'origine de l'hypothèse selon laquelle la SEP serait apparue pendant le premier millénaire en Scandinavie pour être ensuite disséminée dans le monde en fonction des migrations des Vikings.

Il est en effet curieux de constater que la distribution géographique de la SEP coïncide avec les régions du globe envahies par les Vikings du VIII<sup>e</sup> au XI<sup>e</sup> siècle, c'est-à-dire l'Angleterre, l'Irlande, le nord du bassin méditerranéen, la Russie et même le Moyen-Orient. Il s'avère également que, dans certaines régions, la prévalence de la SEP semble liée à une ascendance Viking de leurs populations. On sait, par exemple, qu'ils ont conquis le royaume de Jérusalem aux XI<sup>e</sup> et XII<sup>e</sup> siècles et s'y sont établis. Les Arabes palestiniens, qui proviennent de cette région et qui ont migré ultérieurement au Koweït ont un taux de prévalence deux fois et demi plus élevé que celui des Arabes de souche koweïtienne pure. De même les Parsis qui vivent en Inde ont un taux de prévalence anormalement élevé pour cette région. En fait, ils constituent un groupe ethnique homogène provenant de Perse, une région qui fut également conquise par les Vikings aux VIII<sup>e</sup> et IX<sup>e</sup> siècles.

La responsabilité des Vikings dans la dissémination de la SEP dans le monde reste, bien sûr, hypothétique. Il semble cependant que leur matériel génétique, en association avec celui des populations auxquelles ils se sont mêlés ont donné naissance au cours des siècles à la susceptibilité ethnique polygénique vis-à-vis de la SEP. Seules des études génétiques moléculaires à l'échelon mondial pourraient cependant confirmer cette hypothèse.

Diverses études épidémiologiques répétées à plusieurs dizaines d'années d'intervalle dans une même région ont montré une augmentation progressive de l'incidence et/ou de la prévalence en SEP. Cette augmentation dans le temps est due en partie à un meilleur diagnostic et une meilleure organisation des soins de santé permettant de détecter plus facilement les malades, mais des études récentes montrent que la SEP est réellement plus fréquente aujourd'hui qu'autrefois.

La valeur d'une étude de prévalence ou d'incidence dépend de la qualité du diagnostic et du fait que tous les malades atteints de SEP ont bien été dépistés dans

une région donnée. La qualité du diagnostic s'est considérablement améliorée ces dernières années grâce à de nouvelles techniques radiologiques et neurophysiologiques. Les études actuelles donnent donc une meilleure idée de la prévalence ou de l'incidence de la SEP. Quant à la détection des malades, elle est d'autant plus performante que le territoire investigué est petit, parce qu'on a davantage de chances d'identifier la quasi totalité des patients. Une étude récente en Belgique sur une population limitée de 250.000 habitants, montre que la prévalence de la SEP dans ce pays est de  $90/10^5$  au moins (0.09 %).

Outre le fait qu'il est impossible d'identifier la totalité des malades, il faut rappeler qu'il est difficile d'évaluer le nombre de personnes porteuses d'anomalies biologiques et radiologiques semblables à celles rencontrées dans la SEP, mais dont le peu de manifestations cliniques ne justifie pas d'entreprendre des investigations paracliniques pour confirmer le diagnostic. Certains estiment qu'ils seraient presque aussi nombreux que les patients chez qui le diagnostic a été posé avec certitude.

Les études de la prévalence de la SEP chez des populations ayant migré dans des régions de risque différent doivent, en principe, permettre de distinguer l'importance des facteurs extérieurs par rapport à celle de la prédisposition génétique. Si, par exemple, un groupe de personnes quitte une zone de faible risque pour séjourner dans une région à très haut risque et que la prévalence n'augmente pas parmi eux, c'est que le facteur génétique l'emporte sur le facteur extérieur. L'interprétation de ce genre d'observations est cependant difficile pour diverses raisons. Cela suppose notamment que les groupes soient homogènes, ce qui n'est pas toujours le cas.

Lors de la création de l'Etat d'Israël, de nombreuses personnes juives ont migré en Moyen-Orient, dans une région de faible risque. On a constaté par la suite que les personnes ayant migré après l'âge de 15 ans conservaient la prévalence du pays d'où elles provenaient. Par contre les personnes ayant migré avant l'âge de 15 ans avaient une prévalence faible correspondant à celle observée en Israël. On en a donc conclu que la SEP était contractée avant l'âge de 15 ans.

On sait qu'il existe deux populations juives différentes, les Ashkénazes (Europe) et les Séfarades (Afrique-Asie). Or le risque de développer des maladies immunitaires, et en particulier la SEP, est plus élevé chez les juifs ashkenazes. Il s'avère que parmi les juifs ayant migré, la majorité de ceux qui l'ont fait à l'âge adulte étaient d'origine ashkénaze tandis que la majorité des enfants ayant migré étaient d'origine séfarique. Certains chercheurs contestent donc l'hypothèse selon laquelle la

SEP serait contractée avant l'âge de 15 ans.

Une nouvelle enquête épidémiologique en Israël concerne la prévalence de la SEP chez les personnes nées de générations ayant migré soit d'Europe ou d'Amérique, soit d'Afrique ou d'Asie.

La prévalence est la plus élevée chez les descendants des immigrants d'origine américaine ou européenne, ce qui souligne le rôle d'un facteur génétique. La prévalence chez les descendants des immigrants d'origine asiatique ou africaine est faible, mais supérieure cependant à celle de leurs parents. Cette observation plaide, au contraire, pour l'existence d'un facteur extérieur favorisant le développement de la SEP en Israël.

Le rôle d'un facteur extérieur ressort également d'une enquête récente en Australie qui confirme l'augmentation progressive de la prévalence du nord vers le sud. Cette différence ne peut s'expliquer en effet par un facteur génétique, la population australienne ayant partout la même origine.

Les études épidémiologiques mettent donc en évidence l'intervention de facteurs génétiques et extérieurs mais sans pouvoir préciser leur importance respective ni surtout leur nature.

Une autre observation épidémiologique est l'existence de "points chauds", de "foyers" de SEP. C'est ainsi que deux îles, les Orkney et les Shetland, ont une prévalence respectivement de 309 et 184/10<sup>5</sup>. Divers foyers ont été signalés également aux Etats-Unis, en Finlande et en Norvège. Il est difficile jusqu'à présent d'expliquer cette concentration particulièrement élevée de SEP dans un endroit précis.

Les "épidémies" de SEP posent également un problème. Depuis la deuxième guerre mondiale, on a identifié plusieurs épidémies. L'une d'entre elles, la plus spectaculaire, concerne les îles Faroe dont la population est en majorité d'origine scandinave. Avant la guerre on ne connaissait pas de cas de SEP aux îles Faroe. Après l'occupation de l'île par les troupes britanniques (1940-1944), on a constaté l'apparition de cas cliniques de SEP chez certains habitants de l'île. On a donc établi un rapport entre l'apparition de la SEP et l'occupation de l'île par les troupes britanniques. Des études épidémiologiques successives aboutissent à l'hypothèse que des soldats, porteurs du facteur extérieur responsable de la SEP mais ne présentant aucun signe clinique, ont transmis ce facteur aux habitants des îles Faroe âgés de 11 à 45 ans après un contact d'au moins deux ans. La majeure partie des habitants "contaminés" n'ont pas développé de signe clinique mais quelques-uns, âgés de 11 à

45 ans, ont développé la SEP et constitué la première épidémie (1942-1945). Parmi eux, ceux qui avaient de 13 à 26 ans ont transmis à leur tour le facteur contagieux à d'autres habitants âgés de 11 à 45 ans, au sein desquels s'est développée une deuxième épidémie (1952-1963). Le même processus s'est alors répété donnant lieu à une troisième (1964-1975) et une quatrième épidémie (1980-1991). Il semblerait donc que la maladie puisse être transmise par des personnes non symptomatiques âgées de 13 à 26 ans, après un contact d'au moins deux ans. On en a également déduit que l'âge à partir duquel un individu devient susceptible d'être contaminé est de 11 ans. A noter que chaque vague d'épidémie est moins importante que la précédente.

Malheureusement, malgré de nombreuses recherches il n'a pas été possible jusqu'à présent de tirer des conclusions valables quant au facteur extérieur responsable de cette contamination et susceptible de transmettre la SEP. Incidemment certains ont suggéré que celle-ci pouvait se faire par des transfusions sanguines, mais des études statistiques n'ont pas confirmé cette hypothèse.

Une autre épidémie concerne l'Islande, également occupée par les troupes britanniques pendant la dernière guerre mondiale et où, pendant et immédiatement après cette occupation, l'incidence de la SEP a été doublée, pour revenir à son taux normal par la suite.

Une épidémie a également été signalée dans une toute autre région, l'île de Key West dans le sud de la Floride. Entre 1972 et 1986, 30 nouveaux cas de SEP ont été rapportés dans cette région à faible incidence. Cette épidémie s'est terminée brusquement en 1986. A cette occasion des mesures ont été prises pour améliorer un environnement jusqu'alors peu salubre. Une enquête menée en 1992 conclut que le facteur extérieur responsable est vraisemblablement un virus (celui de la varicelle de préférence à celui de la rougeole) disséminé par les oiseaux sauvages, particulièrement les mouettes.

## **Etudes familiales**

On sait depuis Charcot que lorsqu'il existe un malade SEP dans une famille, il n'est pas exceptionnel de trouver d'autres personnes également atteintes. On a prêté une attention toute particulière ces derniers temps à ce problème car l'étude de ces cas peut nous apporter des informations intéressantes sur la cause de la maladie. Ces observations portent donc sur des familles où existent plusieurs cas de SEP (familles multiplex) et sur des paires de jumeaux dont l'un au moins est atteint.

La comparaison des taux de concordance (c'est-à-dire la mesure dans laquelle si l'un des jumeaux est atteint, l'autre l'est également) entre les vrais (homozygotes) et les faux (hétérozygotes) jumeaux donne une idée de l'influence des facteurs génétiques dans l'apparition de la maladie. Les vrais jumeaux partagent en effet la totalité de leur patrimoine génétique tandis que les faux jumeaux n'ont en commun que la moitié, tout comme des frères et soeurs.

L'étude des taux de concordance entre des faux jumeaux ou entre les divers membres d'une famille nous informe davantage sur l'importance des facteurs d'environnement et des facteurs non héréditaires.

## **Les jumeaux**

Ces recherches ont pris une valeur toute particulière depuis que l'on dispose de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cet examen, en effet, permet de détecter les "porteurs sains", c'est-à-dire des personnes qui présentent des plaques visibles à l'IRM mais qui n'ont jamais eu de troubles cliniques. Ces personnes sont porteuses de la maladie sans l'exprimer.

Ces études ont débuté il y a une dizaine d'années et dans la statistique la plus récente, les patients ont plus de 50 ans, c'est-à-dire un âge au-delà duquel il est peu probable que la maladie n'ait pas encore eu le temps de se développer. Il en ressort que sur 100 paires de vrais jumeaux dont l'un a la SEP, dans 30 cas l'autre l'a également. Pour les faux jumeaux par contre, la concordance n'est que de 4 %, c'est-à-dire voisine du risque familial (5 %). Cette étude confirme ce que les travaux précédents avaient mis en évidence, à l'exception d'une enquête française dans laquelle le risque chez les vrais jumeaux n'est pas supérieur à celui des faux jumeaux ni d'une famille SEP.

Il est difficile d'expliquer cette discordance entre les résultats scandinaves, américains ou canadiens et ceux de l'étude française. L'hypothèse actuelle serait qu'en France l'influence des facteurs génétiques est moins importante que celle des facteurs extérieurs ou que cette discordance est due à une méthodologie différente.

On admet actuellement que la différence de susceptibilité à développer la maladie entre les jumeaux monozygotes d'une part et les jumeaux dizygotes ou les membres d'une même famille d'autre part, est significative et permet d'affirmer que le facteur génétique joue un rôle important.

Lorsque des jumeaux ont tous deux la SEP, ils ont tendance à commencer la maladie au même âge, ce qui semble indiquer que l'âge de début de la maladie est partiellement sous contrôle génétique. Par contre, les observations de frères et soeurs non jumeaux ayant tous deux débuté la maladie au même âge, reflètent l'intervention possible d'un facteur extérieur.

## **Le risque familial**

Les patients atteints de SEP s'inquiètent fréquemment du risque couru par les membres de la famille proche, spécialement leurs enfants ou leurs frères et soeurs. Environ 10 à 15 % des patients ayant la SEP connaissent en effet un autre cas dans leur famille proche.

Les études de familles multiplex ont montré que le risque de développer la maladie y est plus élevé que dans la population générale où le risque est estimé à 0.1 % dans notre pays (forme sporadique).

S'il s'agit d'une malade, le risque le plus élevé concerne sa fille ou sa soeur et il se situe aux environs de 5 %, c'est-à-dire 50 fois plus élevé que dans la population.

S'il s'agit d'un malade, le plus grand risque concerne également sa fille (5 %) ou son frère (4 %). Cependant, même multiplié par 50, ce risque reste relativement faible puisqu'il multiplie un pourcentage de départ déjà très bas dans une population globale.

Pour le reste des membres de la famille, le risque se situe entre 2 et 3 %. Il faut enfin tenir compte des personnes porteuses de la maladie qui ne présentent pas de symptômes, détectées par l'IRM, qui permet d'en découvrir environ 10 % parmi les membres de la famille apparemment non touchés.

A signaler que dans une famille, contrairement à ce qui avait été suggéré autrefois, l'ordre des naissances n'influence pas le risque de développer la SEP, autrement dit ce risque est le même pour les enfants plus âgés que pour les plus jeunes.

Les formes familiales ne présentent pas de caractéristiques cliniques particulières. L'âge de début, les formes rémittentes ou progressives, la fréquence des poussées, etc... ne diffèrent pas des formes sporadiques.



## **Les formes conjugales**

Les formes conjugales, c'est-à-dire les couples où l'homme et la femme ont tous deux développé la SEP après le mariage, sont très rares. Le suivi de ces personnes et de leur famille peut apporter des renseignements intéressants concernant les causes de la maladie parce que leurs enfants partagent à la fois le même patrimoine génétique et le même environnement. Une enquête vient de montrer que le risque de développer la SEP chez les enfants issus de formes conjugales est plus élevé (6,8 %) que dans les formes familiales (5 %). Des analyses détaillées permettent de conclure que ce risque résulte essentiellement d'un facteur génétique transmis à part égale par les parents et de façon homogène. Aucun argument ne permet d'incriminer l'intervention d'un facteur extérieur. Incidemment, le risque de présenter une SEP pour un enfant adopté dès son jeune âge dans une famille où l'un des parents est atteint de SEP, n'est pas plus important que celui observé dans une population normale.

## **Incidence selon le sexe**

Les études épidémiologiques montrent que, dans tous les pays où elle existe, la SEP est plus fréquente chez les femmes. On observe de légères différences entre certains pays, la proportion "Femmes/Hommes" (F/H) est la plus élevée en Nouvelle Zélande (F/H : 2,5/1) et la plus basse en Europe (F/H : 1,5/1). On admet que le rapport moyen est de 2/1.

Dans une étude portant sur des familles où à la fois un parent et un enfant ont la SEP, on a noté que la concordance la plus fréquente était mère-fille, ensuite père-fille, mère-fils et exceptionnellement père-fils. Il existe donc une transmission préférentielle chez les filles et le rapport F/H parmi les descendants de parents-enfants concordants est plus élevé (4.4/1) que chez les parents (2,4/1). De même dans les études de jumeaux, les paires de sexe féminin sont plus fréquentes.

Très curieusement, on a constaté que les hommes atteints de SEP ont davantage de filles. Cette tendance semble bien liée à la maladie puisqu'elle ne s'observe qu'après son début, et pas avant. Un taux élevé de testostérone étant connu comme favorisant la naissance de mâles chez les mammifères, on a émis l'hypothèse que les stress psychologiques, provoqués par la maladie, entraîneraient une réduction du taux de cette hormone chez l'homme et donc une descendance mâle plus faible.

Le déséquilibre de répartition de la SEP entre les sexes reste inexpliqué jusqu'à

présent. Une chose est certaine cependant, c'est que sa transmission n'est pas liée aux chromosomes sexuels. On pense plutôt que les chromosomes contrôlant la transmission de la reconnaissance du soi et du non-soi (complexe majeur d'histocompatibilité "CMH" ou HLA en anglais) sont davantage responsables. De nombreuses affections en effet, notamment les maladies auto-immunes, sont associées à certains groupes HLA. C'est ainsi que les groupes HLA A, B et C (dits classe I) s'observent surtout dans les maladies immunitaires plus fréquentes chez l'homme (arthrite ankylosante par exemple) et le groupe D (dit classe II) dans celles observées plus souvent chez la femme (myasthénie, SEP, etc...).

Dans nos populations le groupe HLA-DR2 (classe II), spécifiquement responsable de la programmation du système immunitaire, est plus souvent représenté chez les femmes en général et les patients atteints de SEP en particulier, ce qui suggère que ce groupe pourrait être un facteur de prédisposition.

D'autre part, dans une population normale, les réactions immunitaires sont plus marquées chez la femme et caractérisées par une réponse plus rapide, plus longue et plus importante. On vient de découvrir par exemple que la production d'un des médiateurs chimiques responsable d'un état d'hyperimmunité (interféron-gamma) est toujours plus élevée chez la femme.

L'épidémiologie nous a donc appris que la SEP est une maladie survenant chez des personnes génétiquement prédisposées, mises en contact avec un facteur extérieur probablement infectieux. Elle partage avec les maladies immunitaires neurologiques la notion d'une influence génétique dans leur développement, ce qui n'est pas le cas pour les affections dégénératives, comme le Parkinson, où le risque n'est pas plus élevé chez les jumeaux homozygotes.

Pour comprendre les principaux facteurs dont la convergence fait qu'une personne développe la SEP, il faut donc rappeler comment se constitue notre patrimoine génétique et ce qu'est l'immunité.