

FACTEURS EXTERIEURS POUVANT DECLENCER LA SEP

On considère aujourd'hui que, comme dans le modèle de la souris transgénique, non seulement il faut une prédisposition personnelle génétique et immunitaire à développer la SEP, mais il faut également l'intervention d'un facteur extérieur pour déclencher la maladie.

Agents infectieux

Dans l'état actuel de nos connaissances il semble que les facteurs extérieurs jouant le plus vraisemblablement un rôle dans le développement de la SEP sont des agents infectieux : bactériens ou viraux.

On sait depuis longtemps que le sang et le LCR de malades atteints de SEP contiennent de nombreux anticorps dirigés contre divers virus. Ceci est notamment vrai pour la rougeole, et certains considèrent même que la SEP est une forme particulière ou une complication inhabituelle de cette maladie. S'il en était ainsi, l'éradication quasi complète de la rougeole par les campagnes de vaccination, devrait déjà se traduire par une diminution de l'incidence de la SEP de nos jours, ce qui ne semble pas le cas selon les dernières statistiques officielles des services de santé américains (1991).

Puisque la SEP semble être contractée dans l'enfance, plusieurs enquêtes ont été réalisées concernant des différences dans la fréquence ou la nature des maladies infantiles observées chez des malades SEP par rapport à des personnes saines. On constate que la plupart des patients SEP ont présenté davantage d'affections bactériennes dans l'enfance (otites, sinusites, bronchites, etc...) que les groupes témoins. Sur le plan des affections virales, la SEP s'observe surtout chez des personnes ayant fait la rougeole tardivement (à 6 ou 7 ans), ou la varicelle jusqu'à l'âge de 6 ans. Aucune relation significative n'a été observée pour la rubéole ou les oreillons.

Les virus sont de petites particules de matériel génétique (DNA ou RNA) entourés d'une couche de protéines qui les protège et facilite leur transmission d'un individu à l'autre. Contrairement aux bactéries, un virus n'a pas le matériel nécessaire pour se reproduire et doit le prélever dans la cellule qu'il infecte. Autrement dit, un virus isolé est inerte et ne devient vivant que lorsqu'il se trouve à l'intérieur d'une

cellule. Les virus peuvent entraîner la destruction de la myéline de diverses manières. Ils peuvent interférer avec le fonctionnement de la cellule qui la fabrique et entraîner sa mort. C'est ce qui se passe dans le SIDA où le virus tue les lymphocytes inducteurs (Helper). Dans la SEP, ils n'infectent certainement pas les oligodendrocytes responsables de la synthèse de la myéline, contrairement à ce qui se passe dans la leucoencéphalopathie multifocale progressive. Dans cette maladie, complication fréquente du SIDA, le virus JC (ainsi nommé d'après les initiales du malade chez qui il fut découvert) envahit les oligodendrocytes et en les lésant provoque une destruction secondaire de la myéline. Actuellement on pense plutôt que les virus peuvent enclencher un processus auto-immunitaire contre la myéline parce que leur enveloppe présente des séquences d'acides aminés qui se retrouvent également dans la structure de la PBM. C'est la théorie du mimétisme moléculaire.

La plupart des maladies virales sont de courte durée et se terminent par la neutralisation du virus ou par le décès du patient. Certains virus cependant persistent dans l'organisme pendant de nombreuses années, parfois même toute la vie, soit sous leur forme d'origine, soit sous forme de mutants. Certains d'entre eux peuvent provoquer des lésions cérébrales après un temps de latence variable. C'est ainsi qu'un mutant du virus de la rougeole peut provoquer une affection neurologique grave, la leucoencéphalite sclérosante subaiguë, maladie qui tend à disparaître à la suite des campagnes de vaccination contre la rougeole. Chez l'animal, on connaît des encéphalites associées à une destruction de la myéline qui provoquent des symptômes neurologiques comparables à ceux de la SEP (Visna chez le mouton, virus de Theiler chez la souris, maladie des vaches folles, etc...).

Ces dernières années les rétrovirus ont été les candidats favoris au titre de facteur extérieur déclenchant la maladie. La découverte dans certains pays tropicaux d'une affection de la moelle donnant des symptômes similaires à ceux de la SEP, provoquée par un rétrovirus de la famille du SIDA (le virus HTLV-I), a soulevé l'enthousiasme des partisans de l'origine virale de la SEP qui ont suggéré que le virus impliqué dans la SEP serait un parent de ce rétrovirus. Cette hypothèse purement théorique a fait l'objet de vives polémiques mais a été infirmée par la suite.

Des agents infectieux particuliers ont également été soupçonnés de déclencher la SEP : les virus lents ou "prions". Ce sont de petites particules de protéines, ayant un caractère infectieux et qui se distinguent des virus parce qu'ils n'ont pas d'ADN ou d'ARN spécifiques. On comprend donc difficilement comment ils arrivent à se reproduire et ce point n'a pas encore été éclairci de façon satisfaisante.

Les maladies à prions les plus connues chez l'homme sont la maladie de

Creutzfeldt-Jakob (démence présénile rapidement évolutive) et le Kuru dont la transmission se faisait chez les indigènes de la tribu cannibale de Kore en Nouvelle Zélande par ingestion rituelle de cerveaux humains. Ces maladies sont caractérisées par une longue période d'incubation, une atteinte du SNC (notamment des neurones) et enfin la localisation des prions dans les membranes cellulaires les rendant vulnérables aux attaques du système immunitaire.

Certains ont donc émis l'hypothèse selon laquelle la SEP serait provoquée par un prion non encore identifié. Les arguments ne sont cependant pas très convaincants et une des objections majeures est qu'il n'existe pas de réaction du système immunitaire décelable dans le LCR dans les maladies à prions.

Cette hypothèse est d'autant moins probable que des études toutes récentes montrent que ce groupe de maladies est en fait associé à une mutation d'un gène (appelé gène prion) qui encode une protéine particulière. Cette mutation entraîne des modifications transmissibles de cette protéine qui devient capable de provoquer la maladie de Creutzfeldt Jakob et vraisemblablement le Kuru.

De même que l'on peut écarter l'hypothèse d'un gène particulier, responsable de la SEP, on peut donc dire aujourd'hui que l'on n'a pas découvert jusqu'à présent le "virus de la SEP" et qu'il n'existe vraisemblablement pas. Des expériences innombrables ont été réalisées depuis un demi siècle pour tenter de transmettre ce virus hypothétique à divers animaux et, faut-il le rappeler, même à l'homme ! Des recherches minutieuses en microscopie électronique n'ont permis de mettre en évidence dans le cerveau de malades SEP que des virus banaux, que l'on peut retrouver également dans d'autres affections neurologiques. En laboratoire, l'injection d'extraits de tissu cérébral ou de LCR de malades SEP dans des cultures de tissu n'a pas permis jusqu'à présent de cultiver un virus particulier. A signaler une publication récente faisant état d'un virus inconnu jusqu'à présent, isolé de cellules appartenant aux enveloppes du cerveau (méninge) recueillies dans le LCR d'un malade SEP, cultivé dans des cellules humaines de même groupe tissulaire et reconnu par des anticorps présents dans le sérum et le LCR de 60 % des patients SEP. Cependant cette reconnaissance existe également chez 10 % des personnes saines. L'aspect du virus en microscopie électronique le rattache au groupe des rétrovirus.

Alimentation

Les habitudes alimentaires ont fait l'objet de nombreuses publications

concernant notamment la consommation de viandes ou de lait. Les conclusions de ces études sont basées sur la similitude de la répartition géographique entre la SEP et celle de la consommation de certains aliments. Elles n'ont cependant aucune valeur statistique.

Une étude récente a mis à profit une publication de la Food and Agriculture Organization des Nations Unies concernant les habitudes alimentaires dans divers pays, pour tenter de mettre en évidence des corrélations entre l'usage de certains produits et la prévalence de la SEP. Parmi de nombreux aliments étudiés, trois seulement montrent une corrélation significative : la margarine, le café et la viande fumée. On imagine difficilement les mécanismes biochimiques par lesquels la margarine ou le café favoriseraient le développement de la SEP. Par contre, l'association avec la consommation de viandes fumées a été observée dans une autre étude et on suspecte la présence de nitrophénol d'être un facteur favorisant.

Mercurure

Il y a quelques années, la presse, et même la Société Américaine de la SEP, ont suggéré que la maladie pouvait être due à une intoxication par le mercure, notamment libéré par les plombages dentaires. Le mercure est en effet toxique pour la myéline et l'on se souvient de l'épidémie d'affections neurologiques graves provoquées au Japon (maladie de Minamata) chez des personnes ayant consommé du poisson contaminé par des sels de mercure déversés dans la mer par des industries chimiques. Récemment, divers dérivés du mercure ont été dosés dans le cerveau de patients décédés de SEP mais aucune teneur anormale n'a été décelée.

Facteurs climatiques

Plusieurs études ont également tenté de mettre en rapport la prévalence de la SEP avec divers facteurs climatiques (radiations cosmiques, température moyenne, altitude, exposition solaire, longueur moyenne des jours, etc...) sans aboutir à aucune conclusion significative.

Fer

Une concentration anormalement élevée de fer a été observée dans le cerveau

de patients SEP notamment à la périphérie des plaques. Cette anomalie est sans doute liée aux réactions inflammatoires et immunitaires locales, plutôt qu'à une anomalie du métabolisme du fer associée à la SEP. Une telle anomalie n'a en effet jamais été mise en évidence jusqu'à présent. Par contre, le fer joue un rôle important dans le fonctionnement des lymphocytes et intervient dans la synthèse de substances toxiques (radicaux libres et peroxydes) libérées au niveau d'une lésion cérébrale quelle qu'en soit l'origine.

Vitamine B12

On sait que la vitamine B12 est nécessaire pour la fabrication d'une myéline normale et pour maintenir son intégrité. Les enfants nés avec une déficience congénitale en vitamine B12 présentent de graves troubles neurologiques. A l'IRM, on observe chez eux des zones de démyélinisation qui peuvent s'améliorer sous traitement par vitamine B12.

L'anémie pernicieuse est une maladie due à une carence en vitamine B12 qui provoque des troubles neurologiques caractérisés par une paralysie des jambes et des troubles de sensibilité. Ceux-ci sont dus à une destruction de la myéline au niveau des voies (cordons) conduisant les influx moteurs et sensitifs, d'où le nom de "sclérose combinée". Assez curieusement sa répartition géographique est semblable à celle de la SEP. De plus les groupes HLA souvent associés à l'anémie pernicieuse sont les mêmes que dans la SEP. Cette affection fut autrefois confondue avec la SEP avant que nos techniques diagnostiques ne soient devenues plus performantes.

On a observé récemment des patients atteints de SEP certaine chez qui existait un déficit important en vitamine B12, et on pense qu'il ne s'agit pas d'une simple coïncidence. Inversement certains malades ont été considérés sur le plan clinique comme atteints de SEP mais le diagnostic a dû être corrigé à la suite de la mise en évidence d'un déficit en vitamine B12.

Le rôle de la vitamine B12 dans la SEP est donc loin d'être clair, mais s'il existe, il est sans doute mineur. En tout cas, de grandes quantités de vitamine B12 ont été prescrites aux malades SEP, pendant de nombreuses années, sans aucun succès, au point qu'elle a même été utilisée comme placebo dans certaines études thérapeutiques.

Solvants organiques

Il y a une dizaine d'années, des auteurs ont rapporté que dans la région de Florence la SEP était plus fréquente chez les cordonniers et les fabricants de chaussures. Ils ont suggéré que cette susceptibilité plus élevée était due à l'emploi de solvants organiques. Depuis lors, plusieurs études dont une toute récente, n'ont pas confirmé cette hypothèse. Non seulement il n'existe pas davantage de malades SEP chez les travailleurs ayant utilisé des solvants pendant des années avant l'apparition de la maladie, mais les caractéristiques cliniques sont exactement les mêmes qu'ils aient ou non travaillé avec des solvants.

Iode

Chez l'animal, une déficience de la glande thyroïde dans le jeune âge peut entraîner un manque de fabrication de la myéline. On a postulé que les enfants élevés avec du lait de vaches nourries de fourrage pauvre en iode, ont une carence en acides gras essentiels, composants importants de la myéline. Par contre, le fait que la SEP soit moins fréquente au Japon serait dû à ce que les prairies y sont fertilisées avec des engrais fabriqués à partir d'algues marines riches en iode qui se retrouve donc en quantité suffisante dans le lait de vache.

Sélénium

Le sélénium est un anti-oxydant qui protège les acides gras essentiels de l'attaque des radicaux libres, les rendant ainsi plus disponibles pour la fabrication de la myéline. En Europe, certains prétendent que la SEP est plus fréquente dans les régions dont le sol est pauvre en sélénium. Ceci n'a pas été confirmé aux Etats-Unis. L'administration prolongée de sélénium a des malades atteints de SEP n'a pas modifié l'évolution de la maladie.

Vitamine D

La répartition géographique de la SEP coïncide curieusement avec celle d'autres maladies comme le rachitisme, le cancer de la prostate et du colon, les caries dentaires, la maladie de Parkinson. Certains chercheurs ont conclu qu'il devait y avoir un facteur diététique commun, responsable d'une plus grande fréquence de ces maladies, en l'occurrence un trouble du métabolisme de la vitamine D.

Il est vrai que la vitamine D agit sur le système immunitaire en exerçant une immunodépression, et qu'elle s'est montrée efficace pour prévenir l'EAE. Les auteurs avancent divers arguments plaidant pour un effet protecteur de la vitamine D dans ces diverses maladies, et en particulier dans la SEP. Les personnes vivant dans les régions du nord reçoivent moins de soleil et synthétisent moins de vitamine D, ce qui expliquerait la fréquence plus élevée de ces maladies chez elles. A noter que les lymphocytes ont moins de récepteurs pour la vitamine D chez la femme, ce qui leur assurerait une moins bonne protection contre la SEP. Cette hypothèse est à la base de régimes riches en huiles de poisson (et donc en vitamine D) proposés par certains dans le traitement de la SEP. Elle reste purement spéculative.

Calcium

Certains sels de calcium (hydroxyapatites) peuvent provoquer une dégénérescence du SNC. D'autre part, les ions calcium et magnésium interviennent dans la synthèse des transmetteurs chimiques sécrétés par les lymphocytes. Une étude récente a dosé le calcium dans des cerveaux de malades SEP et a trouvé des concentrations légèrement plus élevées que dans des cerveaux normaux. Il est difficile cependant de préciser le rôle éventuel du calcium dans la SEP à partir de ces observations.

L'allaitement

Selon une enquête récente, les patients atteints de SEP ont été nourris au sein moins longtemps qu'une population normale. Ceci suggère un effet protecteur de l'allaitement prolongé vis-à-vis de la SEP. Il est vrai que le lait maternel contient plus d'acides poly-insaturés que le lait de vache et de ce fait favorise une meilleure synthèse de la myéline. D'autre part, on sait que le lait maternel contient des substances agissant sur le système immunitaire qui sont transmis à l'enfant et qui peuvent le protéger contre certaines agressions. Même si certains suggèrent que l'incidence de la SEP a tendance à augmenter de nos jours, parce que l'allaitement prolongé est de plus en plus rare dans notre société, cette hypothèse reflète une fois de plus nos difficultés à identifier le facteur extérieur favorisant le développement de la SEP.