

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2003

THESE N° 135 / 1

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 109963 8

**SCLEROSE EN PLAQUES ET
EXPOSITION SOLAIRE AVANT L'AGE DE 15 ANS :
ENQUETE CAS-TEMOINS
A CUBA, EN MARTINIQUE ET EN SICILE**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 13 juin 2003

PAR

Caroline VALADE

Née le 24 novembre 1972 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur DUMAS Michel	- Président
M. le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie	- Juge
M. le Professeur PREUX Pierre-Marie	- Juge
M. le Professeur VERGNENEGRE Alain	- Juge
M. le Docteur DRUET-CABANAC Michel	- Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise(C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (SUR)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (SUR)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie (SUR)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (SUR)	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE

MENIER Robert (SUR)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS :

BUCHON Daniel MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE :

BUISSON Jean-Gabriel MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ALAIN Sophie	Bactériologie - virologie - hygiène hospitalière
ANTONINI Marie-Thérèse	Explorations Fonctionnelles Physiologiques
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie - mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des Explorations fonctionnelles
	Anatomie
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction
ESCLAIRE Françoise	Laboratoire d'hématologie
JULIA Annie	Biochimie et génétique moléculaire, chimie des Explorations fonctionnelles
LAPLAUD Paul	Bactériologie - virologie - hygiène hospitalière
	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUNIER Marcelle	Bactériologie - virologie - hygiène hospitalière
PETIT Barbara	Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction
PLOY Marie-Cécile	Rhumatologie
RONDELAUD Daniel	Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de Biologie cellulaire et de la reproduction
VERGNE-SALLE Pascale	
YARDIN Catherine	

A notre Président du jury

Monsieur le Professeur DUMAS Michel

Professeur des Universités en Neurologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre plus profond respect.

A notre jury de thèse

Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie

Professeur des Universités en Dermatologie

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

Professeur des Universités en Santé Publique

Praticien Hospitalier

Vous êtes à l'origine de ce travail que vous avez dirigé, et avez toujours témoigné d'une grande patience devant mes errements. Votre soutien et vos conseils ont été primordiaux.

Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre jury de thèse

Monsieur le Professeur VERGNENEGRE Alain

Professeur des Universités en Epidémiologie – Santé Publique (Epidémiologie - Economie de la santé – Prévention)

Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur DRUET – CABANAC Michel

Praticien Hospitalier

Registre des cancers

Vous avez élaboré le questionnaire qui a servi à cette étude et vous nous avez fait l'honneur de participer à ce jury.
Veuillez trouver dans notre travail le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A mes parents.

A mes grands-parents.

A Hélène, ma soeur et à Yan.

A toute ma famille.

A mes amis :

Nathalie, Sabine

Céline

Serge

Chrystelle

Flo, Anne

Cathy, Jacques

Patty, Olivier, Frank

Valérie

Et à tous les autres.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont accepté de répondre au questionnaire.

La rencontre, en Martinique, de personnes atteintes de sclérose en plaques a été riche en enseignements, et je les remercie de s'être déplacées.

Je remercie d'autant plus vivement les témoins qui ont bien voulu se soumettre aux questions qu'ils n'étaient pas concernés par la maladie

Je remercie toutes celles et ceux qui m'ont facilité la tâche, et qui ont participé directement ou indirectement à ce travail :

A l'Institut d'Epidémiologie neurologique et de Neurologie Tropicale (IENT) de Limoges :

-Marie-Laure Laroche, qui a créé le masque de saisie sur le logiciel de statistiques et a été présente aux différents étapes de cette étude

-Elizabeth Grelier, Marie-France Leproux, Muriel Monthieux qui ont entré les données sur Cuba et la Sicile

-Geneviève Soveran qui a été une interlocutrice de choix.

En Martinique :

-Pr Didier Smadja, chef de service de Neurologie au CHU de Fort-de-France, qui m'a accueilli dans son service et accompagné dans mes démarches

-Dr Philippe Cabre, qui a contacté ses patients et m'a aidé à remplir la partie médicale

-Christine Le Dauphin

-Chrystelle Auroux pour son accueil, son soutien et son dynamisme

-Dr Laurent Rochoy et Dr Catherine Loustaunaud

-Henri et Patricia

-Jean-Claude et Roselyne

-et toutes celles et ceux qui m'ont aidé, notamment dans ma recherche de témoins.

A Cuba et en Sicile :

-Dr Francisco Ruiz et Dr Alessandra Nicoletti

-et ceux et celles que je ne connais pas, mais qui ont participé à cette étude.

**SCLEROSE EN PLAQUES ET
EXPOSITION SOLAIRE AVANT L'AGE DE 15 ANS :
ENQUETE CAS-TEMOINS
A CUBA, EN MARTINIQUE ET EN SICILE**

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	4
I EPIDEMIOLOGIE : GENETIQUE ET ENVIRONNEMENT	5
I - 1 - DISTRIBUTION DE LA SEP	5
I - 1 - 1 - Distribution mondiale générale.....	5
I - 1 - 1 - 1 - Méthodes	5
I - 1 - 1 - 2 - Distribution inégale.....	5
I - 1 - 2 - Distribution selon les races et les ethnies	6
I - 1 - 2 - 1 - Présence de groupes à prévalence originale	6
I - 1 - 2 - 2 - Etudes des migrations	7
I - 1 - 2 - 2 - 1 - Israël	7
I - 1 - 2 - 2 - 2 - Royaume-Uni.....	7
I - 1 - 2 - 2 - 3 - Pays-Bas	8
I - 1 - 2 - 2 - 4 - Hawaii	8
I - 1 - 2 - 2 - 5 - Afrique du Sud	8
I - 1 - 2 - 2 - 6 - Australie	8
I - 1 - 3 - Distribution familiale.....	9
I - 2 - GENETIQUE	11
I - 3 - ENVIRONNEMENT : ROLE PROTECTEUR DU SOLEIL	12
I - 3 - 1 - Données épidémiologiques.....	12
I - 3 - 1 - 1 - SEP et climat au lieu de naissance.....	12
I - 3 - 1 - 2 - SEP et climat au lieu de résidence	13
I - 3 - 1 - 2 - 1 - La Bulgarie	13
I - 3 - 1 - 2 - 2 - L'Australie.....	13
I - 3 - 1 - 3 - SEP et mortalité en fonction du climat	14
I - 3 - 1 - 4 - SEP et professions exposées au soleil ou non	14
I - 3 - 2 - Hypothèses sur les mécanismes protecteurs	16
I - 3 - 2 - 1 - Rappels sur le rayonnement ultraviolet	16
I - 3 - 2 - 2 - Rappels sur la myéline	17
I - 3 - 2 - 3 - Parallèle avec le trouble affectif saisonnier.....	18
I - 3 - 2 - 4 - Hypothèse de la mélatonine.....	18
I - 3 - 2 - 4 - 1 - Rappels sur la sécrétion de mélatonine	18
I - 3 - 2 - 4 - 2 - La mélatonine : constatations et hypothèses.....	19
I - 3 - 2 - 5 - L'hypothèse de la vitamine D.....	19
I - 3 - 2 - 5 - 1 - Rappel sur la synthèse de la vitamine D.....	19
I - 3 - 2 - 5 - 2 - La vitamine D : constatations et hypothèses.....	20
I - 3 - 2 - 6 - Les cellules de Langerhans.....	21
I - 3 - 2 - 7 - Au total	22
II - METHODOLOGIE.....	23
II - 1 - LIEU DE L'ENQUETE.....	23
II - 1 - 1 - Cuba	23
II - 1 - 2 - La Martinique	25
II - 1 - 3 - La Sicile.....	27
II - 2 - TYPE D'ENQUETE	28
II - 2 - 1 - Définitions des cas.....	28
II - 2 - 2 - Définition des témoins	29
II - 2 - 3 - Facteur d'exposition étudié	29
II - 2 - 4 - Appariement	29

	2
II – 3 – DEROULEMENT DE L'ENQUETE	29
II – 3 – 1 – Recrutement des cas.....	29
II – 3 – 2 – Recrutement des témoins	29
II – 3 – 3 – Recueil des données.....	30
II – 4 – TYPE D'ANALYSE.....	31
III – RESULTATS.....	32
III – 1 – VERIFICATION DES CRITERES D'APPARIEMENT	32
III – 2 – ANALYSE DESCRIPTIVE GLOBALE.....	33
III – 2 – 1 – Renseignements médicaux concernant les cas	34
III – 2 – 2 – RENSEIGNEMENTS PERSONNELS.....	35
III – 2 – 3 – Renseignements physiques.....	36
III – 2 – 4 – ANTECEDENTS PERSONNELS	37
III – 2 – 5 – Renseignements familiaux	39
III – 2 – 6 – Lieu de résidence et voyages avant l'âge de 15 ans	40
III – 2 – 7 – Habitudes vestimentaires lors de l'exposition au soleil avant l'âge de 15 ans	41
III – 2 – 8 – Loisirs hors vacances	42
III – 2 – 9 – Pendant les vacances.....	42
III – 2 – 10 – Durant les mois d'avril à septembre	43
III – 2 – 11 – Environnement autour du lieu de résidence	43
III – 3 – ANALYSE UNIVARIEE	44
III – 4 – ANALYSE MULTIVARIEE	45
IV – DISCUSSION	46
IV – 1 – VALIDITE DE L'ETUDE.....	46
IV – 1 – 1 – Les témoins	46
IV – 1 – 2 – Compréhension du questionnaire	47
IV – 1 – 3 – Biais de mémorisation	48
IV – 1 – 4 – Biais liés à l'enquêteur.....	49
IV – 2 – DIFFICULTE D'EXPLOITATION DE CERTAINES QUESTIONS	49
IV – 2 – 1 – Les questions à réponses ouvertes.....	49
IV – 3 – COMMENTAIRE DES RESULTATS ET COHERENCE.....	50
IV – 3 – 1 – Antécédents personnels.....	50
IV – 3 – 2 – Antécédents familiaux	51
IV – 3 – 3 – Exposition solaire avant l'âge de 15 ans.....	52
IV – 4 – AU TOTAL.....	54
IV – 4 – 1 – Constance de l'association.....	54
IV – 4 – 2 – Plausibilité biologique et cohérence avec les hypothèses de départ.....	54
IV – 4 – 3 – Avenir et perspectives.....	55
IV – 4 – 3 – 1 – Propositions	55
IV – 4 – 3 – 2 – Le soleil : effets négatifs et positifs.....	56

CONCLUSION	3
	58
BIBLIOGRAPHIE	59
ANNEXE	63

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire auto-immune chronique caractérisée par des plaques de démyélinisation disséminées dans la substance blanche du système nerveux central. Ses signes neuropathologiques et cliniques sont connus depuis plus d'un siècle, mais sa cause demeure inconnue.

Les études épidémiologiques ont apporté une contribution très importante à l'avancée des connaissances sur la SEP. Elles indiquent qu'il s'agit d'une maladie qui résulte probablement de la combinaison défavorable de facteurs héréditaires et environnementaux..

Les facteurs environnementaux restent à déterminer, mais l'observation de la répartition géographique de la maladie a offert un point de départ à plusieurs auteurs. En effet, la SEP touche principalement les régions du globe à climat tempéré, alors qu'elle est rare dans les régions tropicales et subtropicales. Le climat froid et humide et le mode de vie qui en résulte seraient en corrélation significative avec l'incidence de la SEP. A contrario, ne pourrait-on pas considérer le soleil comme un facteur protecteur de la SEP ? D'autre part, l'étude des déplacements de population semble indiquer que la SEP pourrait relever d'un facteur responsable dont l'intervention se situerait dix ou quinze ans avant les premières manifestations cliniques, donc dans l'enfance ou l'adolescence pour une maladie qui débute chez l'adulte jeune.

Ainsi, l'objet de ce travail était de réaliser une enquête cas-témoins pour essayer d'établir un lien entre l'exposition solaire individuelle avant l'âge de quinze ans et la survenue de la SEP. Cette enquête a été effectuée dans des régions à fort ensoleillement et à prévalence faible et moyenne : Cuba, la Martinique et la Sicile.

I Epidémiologie : génétique et environnement

I – 1 – DISTRIBUTION DE LA SEP

I – 1 – 1 – Distribution mondiale générale

I – 1 – 1 – 1 – Méthodes

La prévalence permet d'estimer le nombre de cas connus à un moment donné au sein d'une population. Son interprétation est délicate car des résultats obtenus avec des sources d'information différentes, dans des pays différents et à différentes périodes sont difficiles à comparer. Des facteurs liés à l'évolution de la médicalisation et des moyens diagnostiques sont également à prendre en compte :

par exemple, un meilleur accès aux soins et l'accroissement du nombre de médecins

l'amélioration des moyens diagnostiques permet aussi de prendre en compte les formes bénignes de la maladie, négligées par les études reposant seulement sur les certificats de décès ou sur les dossiers d'hospitalisation, ce qui augmente donc la prévalence.

Ainsi, l'ensemble des études montre une augmentation de la prévalence de la SEP dans toutes les populations analysées. Par exemple, dans le Minnesota, aux Etats-Unis, celle-ci était de 46/100000 en 1915, puis 108/100000 en 1978 pour atteindre 160/100000 en 1985. D'autre part, des diagnostics de SEP sont faits dans des pays où elle était dite absente (Tunisie, Jordanie).

I – 1 – 1 – 2 – Distribution inégale

L'étude de la prévalence a montré une répartition inégale de la maladie à travers le monde.

L'existence d'un gradient de distribution nord-sud de la SEP a été confirmé par de nombreuses études aussi bien dans l'hémisphère nord (Europe et continent nord-américain) que dans l'hémisphère sud (Australie, Nouvelle-Zélande).

La prévalence a permis ainsi de diviser notamment l'hémisphère nord en fonction de la latitude [1]:

prévalence faible (inférieure ou égale à 5/100000) entre l'équateur et le parallèle 20°

N

prévalence intermédiaire (de 5 à 30/100000) entre les parallèles 20 et 40°N

prévalence forte (supérieure ou égale à 30/100000) entre les parallèles 40 et 65°N

L'interprétation d'un gradient de distribution de la SEP n'est pas univoque. Certains postulent pour la présence d'un facteur environnemental qui s'exprimerait de façon plus importante aux antipodes. Par contre, pour une même latitude, on peut observer des différences de prévalence (exemple : le 44^{ème} parallèle passe par le Minnesota où la prévalence est de 160/100000, et le sud de la France où elle est de 40/100000) [2].

D'autre part, dans un même pays, le risque de SEP dépend de l'origine ethnique : en Afrique du Sud les Afrikaners (d'origine néerlandaise) sont 3 fois plus touchés que les autres groupes ethniques ; en Israël, la prévalence est différente chez les Juifs ashkénazes (d'origine germano-slave) (35,6/100000) et les Juifs Sépharades (d'origine méditerranéenne) (9,5/100000).

Ainsi, la variation de la répartition géographique de la SEP trouve probablement son explication dans l'association d'un facteur environnemental et d'une susceptibilité génétique.

I – 1 – 2 – Distribution selon les races et les ethnies

I – 1 – 2 – 1 – Présence de groupes à prévalence originale

La sclérose en plaques est plus fréquente parmi les populations caucasiennes (d'origine nord-européenne) quel que soit leur lieu de résidence [3].

Les Noirs et les Asiatiques sont rarement atteints ; aux Etats-Unis, la SEP est plus rare chez les Noirs et les Asiatiques que chez les Blancs [4].

Plusieurs groupes ethniques semblent résistants à la maladie alors qu'ils résident dans une zone à haut risque : par exemple, les Tziganes en Hongrie, les Lapons en Scandinavie ou bien les populations autochtones de pays colonisés par les Européens (les Amérindiens au Canada, les Aborigènes et les Maoris en Australie et Nouvelle-Zélande) [4].

La SEP est plus fréquente dans le Nord de l'Europe (Scandinavie, Islande, Iles Britanniques) et, aux Etats-Unis, dans l'état du Minnesota, elle est trois fois plus fréquente qu'en France, alors que les deux pays sont sur la même latitude donc à priori dans la même zone à risque. Or, au moins 25 % de la population recensée en 1980 au Minnesota descend d'immigrants scandinaves (contre moins de 5 % dans le reste des Etats-Unis) [4,3].

Selon Poser, les migrations Vikings seraient responsables de la dissémination mondiale de la SEP et pourraient expliquer ces variations [5].

En effet, du VIII^{ème} au X^{ème} siècle, les Scandinaves de Norvège, Suède, et Danemark, qui ont actuellement une forte prévalence de sclérose en plaques, déferlèrent sur l'Europe et

même au-delà. Sous le nom de Varègues, les Suédois occupèrent la vallée supérieure du Dniepr (Nord-Ouest de la Russie, Biélorussie et Ukraine). Ils auraient été employés par l'armée byzantine grâce à laquelle ils se seraient implantés aux Baléares et en Sardaigne (prévalence de 144 pour 100000) notamment. Ils découvrirent l'Islande et le Groenland. Les Norvégiens colonisèrent le Nord de l'Ecosse et l'Irlande. Les Danois s'installèrent dans le Nord-Est de l'Angleterre.

Les Vikings envahirent la Normandie d'où ils partirent au onzième siècle pour conquérir l'Angleterre. Ils fondèrent également des principautés en Italie du Sud et en Sicile (prévalence située entre 45 et 61 et jusqu'à 72 pour 100000 dans la ville de Monréale) . Ils firent des croisades en Palestine, en Syrie, au Liban et se seraient assimilés à la population, ce qui pourrait expliquer la prévalence importante de la SEP chez les Palestiniens du Koweït et le pourcentage important de yeux clairs trouvés chez eux (62 %) [2,5].

I – 1 – 2 – 2 – Etudes des migrations

I – 1 – 2 – 2 – 1 – Israël

Israël est considéré comme un pays intéressant pour les études épidémiologiques sur la SEP parce qu'il possède une bonne structure médicale permettant une évaluation précise de la prévalence et parce que sa population comprend des immigrants venant de régions différentes du monde [6].

En 1962, la sclérose en plaque touche 3 fois plus les immigrants Juifs d'Europe et d'Amérique que les immigrants Juifs d'Afrique et d'Asie[7]. Ces résultats peuvent être expliqués par les différences génétiques entre les Ashkénazes et les Sépharades. Par contre, les sujets émigrant en Israël après l'âge de 15ans conservent le risque vis à vis de la SEP de leur pays d'origine, tandis que les sujets émigrant avant l'âge de 15 ans acquièrent le risque du pays d'accueil [8]. Ce dernier point est en faveur d'un facteur environnemental.

I – 1 – 2 – 2 – 2 – Royaume-Uni

L'Angleterre est également un lieu important d'immigration de part ses relations avec les pays du Commonwealth. Ainsi, Londres accueille des personnes venant d'Asie (Inde, Pakistan), de divers pays d'Afrique , et des Caraïbes [9].

De 1960 à 1972, des études menées à Londres montrent que les immigrants asiatiques, africains et afro-caribéens garde un risque faible de développer une SEP, alors qu'il migre de régions de faible prévalence vers une région de prévalence forte.[10].

Par contre, leurs enfants, nés en Grande-Bretagne de parents immigrés développent une SEP presque aussi souvent que les Britanniques de souche. [11].

I – 1 – 2 – 2 – 3 – Pays-Bas

En 1972, 3 cas de SEP rapportés chez des indonésiens ayant migré au Pays-Bas . L'âge de début de la maladie est de respectivement 17, 23 et 25 ans, soit 7, 9 et 8 ans après leur arrivée[12,13]. Ils ont donc migré avant l'âge de 15 ans pour les deux premiers, et à 17 ans pour le troisième.

I – 1 – 2 – 2 – 4 – Hawaï

Les immigrants étudiés sont d'origine caucasienne (Californie) et asiatique (Japon) :
Les Japonais semblent trouver à Hawaï un environnement défavorable :

- la prévalence est de 2,1/100000 au Japon
- elle est de 6,5 /100000 chez les Japonais nés et élevés à Hawaï.

Les sujets d'origine caucasienne trouvent au contraire un environnement favorable :

- la prévalence est de 29,9/100000 en Californie
- mais elle est de 10,5/100000 s'ils sont nés et élevés à Hawaï [14,4].

I – 1 – 2 – 2 – 5 – Afrique du Sud

En 1960, parmi les sud-africains nés et élevés en Afrique du Sud, il y a, sur un total de 290 cas de SEP probable, 281 cas parmi la population blanche, 3 parmi la population métissée, 6 parmi la population asiatique et aucun parmi les Bantous.

Parmi les blancs sud-africains nés et élevés en Afrique du Sud, ceux de langue anglaise ont 3 fois plus de risque de développer une SEP que ceux de langue afrikaans (descendants des hollandais). Les immigrants venant du Royaume-Uni ont 11 fois plus de risque de développer une SEP que les Afrikaners[9,15].

Par contre, les immigrants d'Europe qui sont arrivés en Afrique du Sud avant l'âge de 15 ans ont 4 fois moins de risque que ceux qui ont émigrés après cet âge [9,16].

Ceci suggère, que la migration pendant l'enfance d'une zone à haut risque vers une zone à faible risque protège le migrant contre la SEP[17].

I – 1 – 2 – 2 – 6 – Australie

La prévalence de la SEP en Australie est fortement corrélée avec la latitude : plus la latitude augmente, plus la prévalence de la SEP augmente. Les migrants venant des îles

Britanniques présentent cette même distribution géographique. Par contre ils ont une prévalence moins importante en Australie que dans leur pays d'origine : ils ont migré d'une zone de forte prévalence vers une zone de prévalence moins importante. Il est à noter également que l'âge de la migration (que ce soit avant ou après 15 ans) n'influence pas les chiffres de la prévalence, ce qui va à l'encontre des études précédentes [18].

I – 1 – 3 – Distribution familiale

Environ 10 à 15% des patients atteints de sclérose en plaques ont un autre membre de leur famille touché par la même maladie [19]. L'analyse des familles multi-cas montre que la SEP ne se transmet pas selon les lois de Mendel. Un modèle impliquant la combinaison de plusieurs gènes exerçant chacun un effet mineur et pouvant agir par des interactions mutuelles est le plus couramment retenu [4].

Le tableau suivant présente la prévalence de la SEP chez les apparentés de patients vivant au Canada où la prévalence est très élevée (100 pour 100000) dans la population générale :

Lien de parenté	SEP
Parent	2,75%
Enfant	2,50%
Fratrie	4,00%
Oncle/Tante	2,00%
Neveu/Nièce	1,50%
Cousins germains	1,75%

Par contre, le risque de développer la maladie parmi les membres des familles de patients adoptés est identique à celui de la population générale. Le fait d'avoir partagé ou non l'environnement d'un malade, avant ou après le début de sa maladie, ne modifie pas le risque de SEP. Les demi-frères et sœurs ont le même risque (environ 2%), qu'ils soient élevés avec le malade ou séparés de lui

Les études de jumeaux constituent une approche classique permettant de faire la part entre facteurs génétiques et environnementaux. Plusieurs études ont été conduites sur des populations européennes et nord-américaines. Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous :

Auteurs	Populations	Jumeaux monozygotes	Jumeaux dizygotes
Bobowick et al.(1978)	Américaine	2/5 (40%)	0/4
Heltberg et al.(1982)	Danoise	4/19 (21%)	1/28 (3,5%)
Kinnunen et al.(1988)	Finlandaise	2/7 (29%)	0/6
Sadovnick et al.(1993)	Canadienne	8 /26 (31%)	2/43 (4,7%)
Mumford et al.(1994)	Britannique	11/44 (25%)	2/61 (3,3%)
Etude française(1992)	Française	1/17 (6%)	1/37 (2,7%)
Total		28/118 (24%)	6/179 (3,3%)

Toutes ces études sauf une (l'étude française) indiquent une plus grande concordance pour la maladie chez les jumeaux monozygotes (de 21 à 40%) que chez les dizygotes. L'étude française a observé un taux de concordance plus faible que les autres études (6%) . Les intervalles de confiance de l'étude française recouvrant ceux des autres études, il est possible que ces résultats ne reflètent qu'une simple variabilité statistique.

Les études de jumeaux prises dans leur ensemble permettent de suggérer qu'il existe un déterminisme génétique de la SEP. Si la SEP était une maladie d'origine uniquement génétique, le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes serait de 100%. Tel n'est pas le cas. Il faut donc en déduire que la maladie est due à l'interaction de facteurs environnementaux et génétiques [19].

I – 2 – GENETIQUE

Dans les populations, la corrélation entre le risque de SEP et la répartition des marqueurs HLA indique que le niveau de prédisposition (ou de résistance) à la SEP est influencé par des facteurs génétiques. Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sont localisés sur le bras court du chromosome 6. Ils font l'objet d'études génétiques dans la SEP depuis 1970. Dans les populations caucasiennes, la présence de l'antigène HLA-DR2 multiplie par 2 le risque de SEP. Dans la population originaire d'Europe du Nord, l'allèle conférant la susceptibilité est DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602. Dans d'autres populations, on observe d'autres haplotypes de prédisposition, différents selon l'ethnie, comme l'haplotype DR4 en Sardaigne. Si le rôle d'HLA dans la prédisposition génétique à la SEP est maintenant bien établi, sa contribution serait modeste, de l'ordre de 10% à 20% de cette prédisposition [4,19].

De très nombreux gènes « candidats » peuvent être soupçonnés impliqués dans la SEP, en raison de leur fonction biologique. Ceux codant pour des protéines impliquées dans la reconnaissance des antigènes (récepteur du lymphocyte T, chaînes des immunoglobulines) ou entrant dans la composition de la myéline ont donné des résultats contradictoires (protéine basique de la myéline).

Une autre méthode d'approche consiste à explorer systématiquement le génome, par criblage anonyme, à la recherche de régions contenant des gènes de susceptibilité à la SEP. D'après 3 études publiées simultanément en 1996, il ne faut pas s'attendre à un gène d'effet majeur (multipliant le risque par plus de 3) dans la SEP. La susceptibilité est donc sous le contrôle de plusieurs gènes ayant chacun un effet minime [19,4].

I – 3 – ENVIRONNEMENT : ROLE PROTECTEUR DU SOLEIL

La SEP apparaîtrait donc comme une maladie à susceptibilité génétique dont les gènes s'exprimeraient lors de conditions environnementales défavorables. A l'inverse il y aurait des facteurs environnementaux favorables.

Les études épidémiologiques évoquées en début de chapitre (I – 1 – Distribution de la sclérose en plaques), ont amené les chercheurs à étudier plus avant ces facteurs environnementaux . Parmi eux, le soleil serait un facteur protecteur comme tendent à le prouver les études épidémiologiques citées ci-dessous . Les explications biologiques qui sont données ensuite en fin de chapitre étayent cette hypothèse.

I – 3 – 1 – Données épidémiologiques

I – 3 – 1 – 1 – SEP et climat au lieu de naissance

En 1960, une étude effectuée parmi une population de vétérans américains permit de montrer une corrélation importante entre la distribution de la SEP en fonction du lieu de naissance des patients et la latitude. Jusqu'alors, la plupart des études portait sur le lieu de résidence des patients et non sur le lieu de naissance. Une forte corrélation entre la prévalence de la SEP en fonction du lieu de naissance et l'accroissement de la latitude a été trouvée.

Une analyse à régression multiple a été faite en utilisant les variables suivantes :

- le taux de SEP
- le degré de latitude nord du lieu de naissance
- la moyenne annuelle des heures d'ensoleillement du lieu de naissance
- la moyenne annuelle de la température du lieu de naissance
- et la moyenne de la radiation solaire en Décembre.

Cette analyse a montré que la meilleure corrélation obtenue était celle entre le taux de SEP et la moyenne annuelle des heures d'ensoleillement, et surtout celle entre le taux de SEP et la radiation solaire du mois de Décembre. La moyenne annuelle de la température n'a pas contribué de façon significative à la régression que ce soit concernant le lieu de naissance ou le lieu de résidence. Une analyse du matériel en fonction du lieu de naissance et du lieu de résidence a montré que la corrélation avec les variables météorologiques est moins marquée pour le lieu de résidence[20].

I – 3 – 1 – 2 – SEP et climat au lieu de résidence

I – 3 – 1 – 2 – 1 – La Bulgarie

En 1987, en Bulgarie, une nouvelle étude montrait une corrélation négative entre la prévalence de la SEP et la durée moyenne annuelle de l'ensoleillement, et entre la prévalence de la SEP et la température moyenne annuelle. Elle montrait également une corrélation positive entre la prévalence de la SEP et les précipitations moyennes annuelles. Cette étude a été réalisée en fonction du lieu de résidence [21].

I – 3 – 1 – 2 – 2 – L'Australie

Une étude a été réalisée en Australie sur différentes variables météorologiques (dont le niveau de radiation des ultra-violets ou UVR) et la prévalence de la sclérose en plaques dans 6 régions différentes du pays : Queensland tropical, Queensland subtropical, Australie Occidentale, Australie Méridionale, Nouvelle – Galles du Sud et Tasmanie. Cette étude fut menée sur des personnes atteintes de SEP au 30 Juin 1980. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	Corrélation	Prévalence
Moyenne annuelle des températures maximum (°C)	-0.93	0.01
Moyenne annuelle du niveau d'UVR (kJ/m2/jour)	-0.91	0.01
Latitude	0.89	0.02
Moyenne annuelle de l'ensoleillement (heures)	-0.87	0.03
Moyenne annuelle des températures minimum (°C)	-0.84	0.04
Moyenne annuelle des précipitations (mm)	-0.54	0.26

Cette étude a montré que la corrélation négative trouvée entre le niveau d'UVR et la prévalence de la sclérose en plaques ($r=-0.91$, $p=0.01$) était plus importante que la corrélation négative observée entre le niveau d'UVR et l'incidence de mélanome malin ($r=0.75$, $p=0.15$ pour les hommes et $r=0.80$, $p=0.10$ pour les femmes) . De plus, il a été montré dans cette étude que l'on pouvait estimer la prévalence de la SEP en fonction du taux de rayonnement ultraviolet [22].

montré dans cette étude que l'on pouvait estimer la prévalence de la SEP en fonction du taux de rayonnement ultraviolet [22].

I – 3 – 1 – 3 – SEP et mortalité en fonction du climat

Dans le Dakota du Nord, ce sont les admissions hospitalières pour SEP qui ont été étudiées en fonction des variables climatologiques et météorologiques pendant 3 ans de 1978 à 1980. Des similitudes ont été trouvées entre les admissions hospitalières et la radiation solaire diffuse. C'est-à-dire que les admissions augmentaient lors des périodes d'intense radiation solaire accompagnée d'une humidité relativement haute. Il a été montré qu'une augmentation de la température de 1°C exposait à une exacerbation des symptômes par blocage réversible de la conduction nerveuse [23].

I – 3 – 1 – 4 – SEP et professions exposées au soleil ou non

Une autre étude a servi à explorer la corrélation négative pouvant exister entre la mortalité par SEP et l'exposition au soleil. Deux études cas-témoins basées sur des certificats de décès par SEP et par cancer de la peau (pour contrôle positif) ont été confrontée avec l'estimation de l'exposition solaire dans le cadre de la profession et dans le cadre résidentiel. Cette étude a été menée de 1984 à 1995 dans 24 états des Etats-Unis. Les cas dont la profession était dictée par les effets de la maladie (exemple : travail de bureau pour une personne atteinte de handicaps dûs à la SEP) était exclus.

Le tableau ci-dessous résume les résultats des odd-ratios (OR) (et des intervalles de confiance entre parenthèse) obtenus en fonction de l'ensoleillement du lieu de résidence et du lieu de naissance (les sujets dont les lieux de naissance et de résidence au moment du décès étaient différents furent exclus) et en fonction de la profession (jugée « d'intérieur » ou « d'extérieur ») du patient (décédé des suites d'une SEP ou d'un cancer cutané) :

	Ensoleillement faible	Ensoleillement moyen	Ensoleillement fort
Profession d'intérieur (SEP)	1.0	0.57 (0.48-0.68)	0.54 (0.44-0.66)
Profession d'extérieur (SEP)	0.89 (0.64-1.22)	0.52 (0.38-0.71)	0.24 (0.15-0.38)
Profession d'intérieur (cancer)	1.0	1.08 (0.92-1.26)	1.17 (0.98-1.41)
Profession d'extérieur (cancer)	1.07 (0.85-1.35)	1.42 (1.18-1.71)	1.38 (1.12-1.69)

Les résultats ont donc montré une corrélation négative entre la mortalité par sclérose en plaques et l'exposition au soleil au contraire de la mortalité par cancer de peau [24].

Nous avons vu que la prévalence de la sclérose en plaques augmente au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur, ce qui laissait présager de la présence d'un facteur protecteur dans les régions tropicales et subtropicales . Les dernières études citées permettent d'évoquer plus précisément la nature de ce facteur qui serait donc le soleil. Reste à déterminer par quels mécanismes le soleil serait un facteur protecteur de la sclérose en plaques.

I – 3 – 2 – Hypothèses sur les mécanismes protecteurs

I – 3 – 2 – 1 – Rappels sur le rayonnement ultraviolet

Le spectre solaire est divisé par les physiciens en trois parties :

- les radiations ionisantes qui comportent les rayons cosmiques, tellement puissants qu'ils sont capables de traverser le globe terrestre ; les rayons gamma, qui sont capables d'être concentrés sur une cible vivante et de la détruire ; et les rayons X, assez puissants pour pouvoir traverser en partie le corps humain.
- les ondes hertziennes, qui ne sont pas absorbées par les molécules du corps humain et n'ont pas d'effets biologiques connus : micro-ondes, ondes radar, télé et radio.
- et enfin le rayonnement optique. Celui-ci comprend :
 - le rayonnement ultraviolet, non visible par l'œil humain, divisé en trois zones : UVC de 200 à 280 nm (arrêtés par le quartz), UVB de 280 à 320 nm (arrêtés par le verre) et UVA de 320 à 400 nm (traversant le verre) ;
 - la lumière visible de 400 à 800 nm, que l'œil humain est capable de percevoir, décomposée à travers un prisme ou dans un arc-en-ciel : violet, indigo, bleu, vert, jaune, orange et rouge ;
 - les infrarouges (IR) de 800 à 5000nm qui, étant absorbés par les structures liquides, vont agiter les molécules d'eau et produire de la chaleur.

Le rayonnement électromagnétique émis par le soleil se fait dans toutes les directions et seule une faible partie va atteindre la terre, après avoir « filtré » par l'ozone stratosphérique. Cette couche d'ozone, située entre 15 et 35 km d'altitude, arrête les radiations ionisantes et les rayonnements optiques de très courtes longueurs d'onde (la totalité des UVC et une partie des UVB). C'est un bouclier protecteur essentiel dont les altérations seraient responsables de modifications photoclimatologiques globales pouvant avoir des conséquences sur la santé humaine.

Arrivées au contact de la peau, certaines radiations lumineuses sont plus ou moins absorbées par des molécules cutanées (kératines, mélanines). La majorité des UVB (70%) est arrêtée par la couche cornée, cependant 20% atteignent le corps muqueux et 10% le derme superficiel. La majorité des UVA traverse la couche cornée mais seuls 20 à 30% atteignent le derme profond.

I – 3 – 2 – 2 – Rappels sur la myéline

La myéline est une membrane spécialisée, fabriquée par l'oligodendrocyte, et enroulée par segments le long de certains axones. Dans le système nerveux central (SNC), elle est un constituant essentiel de la substance blanche au niveau de la moelle épinière, de du cerveau et du cervelet. Vue au microscope électronique en coupe transversale, la gaine de myéline apparaît comme une spirale, composée de plusieurs dizaines d'enroulements de membrane dont l'espacement est rigoureusement identique. La myéline joue un rôle comparable à celui d'un isolant électrique, de façon à permettre une conduction rapide de l'influx nerveux. Des canaux sodium et potassium sont concentrés au niveau des interruptions de la myéline : les nœuds de Ranvier, responsables de la conduction saltatoire des potentiels d'action par dépolarisation de la membrane axonale.

Le rôle de la myéline est essentiel au bon fonctionnement de l'axone dont elle maintient également l'intégrité. Sa destruction ou son altération aboutit à des affections neurologiques sévères et très invalidantes, car la démyélinisation d'un axone modifie la répartition d'un axone des canaux sodiques, de sorte que la conduction nerveuse s'en trouve ralentie, voire abolie.

Rôle possible de l'enroulement dans la survenue de la SEP :

La myéline s'enroule autour de l'axone très lentement ce qui expliquerait l'incubation très longue de la maladie : la SEP ne se déclarerait que lorsque la plaque atteint l'axone.

Les nerfs périphériques ne sont pas atteints car leur myélinisation est complète à la naissance. Le nerf optique est le seul nerf crânien atteint et c'est aussi le seul dont la myélinisation n'est pas totale à la naissance[25].

La SEP est relativement rare par rapport à la neuromyéélite optique (NO) qui survient fréquemment dans les zones tropicales. La NO se caractérise par l'évolution simultanée d'une névrite optique bilatérale et d'un syndrome de myélite transverse. La paralysie est brutale, juste précédée ou suivie de peu par l'atteinte optique. Si la NO n'est pas une entité nosologique autonome mais est une variante de la SEP, le facteur qui protège contre la SEP dans les zones à faible prévalence, n'offre plus la même protection contre cette variété.

Les nerfs optiques et les cordons médullaires se myélinisent tôt dans l'enfance et n'auraient ainsi pas le temps d'être exposés au facteur environnemental protecteur. Le risque de développer une SEP est déterminé à 15 ans et c'est aussi l'âge auquel la myélinisation est complète [16,26].

I – 3 – 2 – 3 – Parallèle avec le trouble affectif saisonnier

Le trouble affectif saisonnier (TAS), est caractérisé par une symptomatologie dépressive apparaissant et disparaissant spontanément selon une rythmicité saisonnière, en dehors de tout facteur déclenchant d'ordre psychosocial. Les symptômes débutent en automne ou en hiver et disparaissent au début du printemps ou de l'été. Le mécanisme physiopathologique est encore incomplètement compris, cependant un des traitements du TAS est la luminothérapie. Or, l'action de la lumière artificielle passe par les yeux, et plus précisément par la rétine, alors que l'exposition lumineuse cutanée se révèle inefficace [27,28].

Une étude des paramètres immunologiques mesurés avant et après luminothérapie chez des patients atteints de TAS a montré une corrélation négative entre la dureté de l'automne et de l'hiver et le nombre de cellules natural killers circulant, et une corrélation négative entre le changement d'humeur suivant la luminothérapie et les lymphocytes T-helpers (Th). Ainsi, la lumière transmise par les yeux induit des changements immunologiques [29].

Dans la SEP, la faible luminosité reçue dans les latitudes les plus hautes en comparaison avec celle reçue au niveau de l'équateur, pourrait donc entraîner une vulnérabilité à des virus rencontrés dans l'enfance et participerait au processus physiopathologique de la maladie. De plus, la forte prévalence de SEP dans le nord-ouest des Etats-Unis pourrait être expliquée par la couverture nuageuse qu'il y a sur cette région tout au long de l'année [29].

I – 3 – 2 – 4 – Hypothèse de la mélatonine

I – 3 – 2 – 4 – 1 – Rappels sur la sécrétion de mélatonine

La mélatonine est une neurohormone formée dans l'épiphyse à partir de la N-acétyl sérotonine. Elle est sécrétée uniquement la nuit, selon un rythme circadien. Son profil de sécrétion est relativement constant chez un même individu, avec un accroissement progressif des taux plasmatiques entre 20 Heures et 23 Heures, pour atteindre un pic de sécrétion entre 1 Heure et 5 Heures du matin. Les taux plasmatiques circulant sont très faibles au cours de la journée. La lumière vive exerce une action indirecte sur la sécrétion de mélatonine suivant le schéma suivant : La rétine capte le signal lumineux et transmet l'information au noyau supra-optique de l'hypothalamus antérieur. Celui-ci fait suivre l'information jusqu'à l'épiphyse qui inhibe ainsi la sécrétion de mélatonine [30].

I – 3 – 2 – 4 – 2 – La mélatonine : constatations et hypothèses

La mélatonine stimule la présentation des antigènes, la prolifération des lymphocytes T, la production d'interféron gamma et neutralise l'effet immunosuppresseur des corticoïdes. Or, nous l'avons vu, la sécrétion de mélatonine est inhibée par l'exposition au soleil, au contraire de la mélanine qui, elle, est augmentée. La SEP atteignant peu les sujets à peau colorée, Constantinescu émet l'hypothèse que la mélatonine pourrait jouer un rôle délétère dans le processus auto-immun de démyélinisation [31].

La mélatonine agirait comme antagoniste de l'hormone mélanostimulante (MSH) au niveau des mélanocytes. La MSH, elle, stimule la production de mélanine dans le tissu cutané mais a aussi des propriétés immunosuppressives en inhibant les lymphocytes. Par exemple, dans le modèle animal de l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) que l'on rapproche de la SEP malgré des discordances, la MSH contre les effets de l'interleukine 1 et du lymphocyte T-Helper, ce qui supprime la maladie. Ainsi, la MSH, impliquée dans la pigmentation dans peaux noires pourrait moduler les réponses immunitaires impliquées dans la SEP[31].

L'exposition à une lumière vive inhibe la sécrétion de mélatonine. Inversement, chez le rat, la privation de lumière, non seulement stimule la production de mélatonine, mais agit également sur le thymus en le rendant hypertrophié. Or, la maturation des lymphocytes T se fait sous l'influence du thymus qui influence leur reconnaissance et leur tolérance au Soi et aux antigènes étrangers. Dans d'autres modèles de maladies auto-immunes chez le rat, le traitement par mélatonine stimule l'apparition des symptômes, tandis que l'exposition à la lumière empêche leur apparition. Par contre, le traitement mis en route après le développement des symptômes n'a pas de conséquence. Ce qui peut faire suggérer que la mélatonine soit capable d'avoir une mauvaise influence dans le développement de la maladie, mais à son tout début [32].

Donc, le manque de lumière en agissant sur le thymus induirait une mauvaise influence vis-à-vis du soi et une réaction auto-immune, comme la démyélinisation dans la SEP. De plus, le thymus qui régresse à l'âge adulte, est surtout actif dans l'enfance et l'adolescence, période critique pour la sclérose en plaques [32,33].

I – 3 – 2 – 5 – L'hypothèse de la vitamine D

I – 3 – 2 – 5 – 1 – Rappel sur la synthèse de la vitamine D

Le 7-déhydrocholestérol épidermique (d'origine alimentaire) est transformé, sous l'action des UVB en vitamine D3 ou cholécalférol hormonale. Celle-ci est ensuite

transportée par le sang vers le foie et les reins, la transformant en 1,25-dihydrovitamine D3. Ce métabolite actif est considéré comme une hormone, intervenant certes dans la régulation du métabolisme phosphocalcique (action antirachitique) mais également dans les processus de multiplication et de différenciation cellulaires. La production cutanée de vitamine D3 est dépendante de l'ensoleillement (latitude, saison) et de la pigmentation (les peaux noires nécessitent dix fois plus de temps d'exposition pour en synthétiser la même quantité). Sous nos climats, l'exposition des territoires corporels habituellement découverts pendant 15 minutes deux à trois fois par semaine en été est suffisante pour assurer les besoins en vitamine D d'une peau claire [34].

I – 3 – 2 – 5 – 2 – La vitamine D : constatations et hypothèses

En Allemagne, une étude a montré une très forte corrélation négative entre le taux de vitamine D dosée dans le sang et le nombre moyen de lésions de sclérose en plaques détectées par scanner deux mois après le prélèvement.

La sclérose en plaques, le diabète insulino-dépendant juvénile (DIDJ) et la polyarthrite rhumatoïde (PR) sont trois maladies auto-immunes. Un déficit en vitamine D a été noté chez des patients atteints de SEP ou de PR mais ce déficit était expliqué par la maladie elle-même. Pour la PR, un apport en vitamine D a montré un effet bénéfique dans l'activité de la maladie. Dans le DIDJ, une supplémentation en vitamine D durant l'enfance a été inversement corrélée avec la maladie. En Norvège, les mères d'enfant atteint de DIDJ ont montré qu'elle prenait moins d'huile de foie de morue pendant la grossesse que les mères d'enfant indemne. En Finlande, une étude de cohorte a montré que les enfants qui avaient pris une dose de 2000IU de vitamine D par jour de 0 à 1 an, avaient moins de risque de développer un DIDJ.

Au Japon, des travaux d'épidémiologie moléculaire ont montré qu'une variance dans le gène codant pour le récepteur de la vitamine D augmentait le risque de SEP [35, 36]

Certaines populations du globe sont moins affectées par la SEP que d'autres malgré des latitudes défavorables : exemple les Japonais et les Eskimos. Des différences génétiques peuvent peut-être expliquer ces différences, mais ce sont également des peuples qui consomment beaucoup de poissons, source importante de vitamine D, ce qui compense probablement leur faible exposition au soleil et explique leur faible prévalence de SEP [37].

Dans le modèle animal de l'encéphalomyélite allergique expérimentale, le traitement des souris par la 1,25-(OH)₂-D₃ inhibe complètement l'apparition et la progression de la maladie [35].

I – 3 – 2 – 6 – Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans, cellules dendritiques immuno-compétentes présentatrices d'antigènes, représentent environ 5% des cellules épidermiques. Elles forment un réseau pratiquement continu dans l'épiderme et sont responsables d'une des protections immunitaires de l'individu : elles ont la charge de capter un antigène pour le présenter aux lymphocytes TCD4, plus particulièrement de type Th1.

Pour s'opérer, ce processus fait intervenir d'une part, un épitope présenté par les antigènes de classe II du système HLA de la cellule de Langerhans, qui est reconnu par un récepteur de la cellule TCD4, et, d'autre part, des molécules d'adhérence (I-CAMs, intégrines) et des protéines costimulatrices (B7, CD40) exprimées par la cellule de Langerhans.

Les molécules de classe II de la cellule de Langerhans sont codées par les gènes de l'individu et constituent les facteurs de prédisposition de certaines maladies auto-immunes. Dans le cas de la SEP, le peptide immunodominant de la protéine basique de la myéline, ne s'associe qu'à certaines molécules de classe II. La présence de certains haplotypes de classe II trouvés chez les patients ayant une SEP traduit une mauvaise prédisposition génétique qui favorise l'émergence de la maladie. L'absence des haplotypes de classe II de prédisposition chez les sujets de race noire, deviendrait ainsi un des facteurs protecteurs contre la SEP [38].

D'autre part, les UVB pourraient inhiber le recrutement des lymphocytes T autoréactifs et notamment des lymphocytes Th1 spécifiques de l'antigène présenté, en agissant par l'intermédiaire d'au moins 5 facteurs [38]:

- la réduction du nombre de cellules de Langerhans
- la diminution de l'expression par ces cellules des molécules d'adhérence et des protéines co-stimulatrices (B7 et CD40), indispensables à l'activation complète des lymphocytes T
- l'augmentation par les macrophages dermiques et par les cellules de Langerhans de la production de l'interleukine 10 et du recrutement de lymphocytes T producteurs de TGF- β (facteur de croissance) et d'interleukine-4, cytokines inhibitrices des lymphocytes Th1
- la diminution de la production, par ces mêmes cellules, d'interleukine-12, cytokine activatrice des lymphocytes Th1
- la synthèse de vitamine D3 qui inhibe la fonction de présentation d'antigènes par les cellules de Langerhans et la production par ces cellules de cytokines activatrices (interleukine-2, interleukine-12 et interféron-gamma).

I – 3 – 2 – 7 – Au total

Outre le soleil, rappelons que d'autres facteurs environnementaux sont à l'étude et qu'ils pourraient également participer à l'étiologie de la SEP. Citons pour mémoire : l'hypothèse infectieuse, l'hypothèse diététique avec une alimentation trop riche en graisses saturées ou déficitaire en vitamines anti-oxydantes, l'exposition à différents substances toxiques, les radiations ionisantes, les facteurs hormonaux, les traumatismes [39,40].

Dans ce premier chapitre, nous avons vu que plusieurs facteurs (tant épidémiologiques que photo-immunologiques) concouraient à faire du rayonnement solaire un facteur protecteur de la sclérose en plaques.

C'est à partir de ces constatations que l'enquête cas-témoins, que nous allons présenter dans les pages suivantes, a été initiée, afin d'essayer d'établir un lien entre l'exposition solaire individuelle dans l'enfance et la SEP.

II – Méthodologie

II – 1 – LIEU DE L'ENQUETE

II – 1 – 1 – Cuba



Prévalence de la sclérose en plaques à Cuba : $8/10^5$ habitants en 1984 [2].

Rappels géographiques et historiques.

Géographie : L'île de Cuba est située juste en dessous de la latitude 30° nord et entre les longitudes 70 et 90° ouest. Elle s'étend sur 1200 km en longueur et sur 191 km au maximum en largeur. Le pays totalise donc une superficie de $114\,525$ km². L'île est généralement plate, hormis quelques régions de basses montagnes dont la Sierra Maestra, au sud-est, qui culmine au pic Turquino à 1972 m.

Climat : Le climat de Cuba est tropical et humide. Les températures moyennes varient de 20°C en janvier (mois sec et frais) à 27°C en juillet (mois chaud et humide). La saison des pluies s'étend de mai à octobre, et les moyennes des précipitations annuelles s'élèvent à plus de 1320 mm.

Démographie : En 1998, Cuba comptait 11,1 millions d'habitants. L'espérance de vie moyenne est de 75,6 ans. Environ 66% des Cubains sont d'origine espagnole, 22% sont des métis et 12% des Noirs descendants des esclaves amenés dans l'île au XVII^{ème} siècle. Les asiatiques constituent moins de 0,1% de la population. Il n'existe quasiment aucun descendant des Indiens qui habitaient l'île avant sa découverte par Christophe Colomb. Concernant les villes principales, La Havane compte 2 078 000 habitants et Santiago de Cuba 356 000 habitants. L'école est obligatoire et gratuite pour les enfants de 6 à 12 ans, et en 1993, 73,5% des adolescents de 12 à 17 ans étaient scolarisés. Le taux d'alphabétisation était de 95,7% en 1995.

Histoire : Cuba fut découverte par Christophe Colomb en 1492. Elle fut conquise ensuite de 1511 à 1513 par Diego Velázquez. Dès les premiers temps de la colonisation, les esclaves noirs remplacèrent les indiens, exterminés. L'île connut une grande prospérité économique au XVIII^{ème} siècle. En 1880, l'esclavage fut aboli. La république de Cuba fut instituée en 1902, mais resta très dépendante des Etats-Unis (qui avaient pris son contrôle en 1898 à la suite de l'Espagne), jusqu'à l'arrivée de Fidel Castro au pouvoir en 1959.

II – 1 – 2 – La Martinique



La prévalence de la sclérose en plaques en Martinique : 14 /10⁵ habitants en 1997 [2].

Rappels géographiques et historiques :

Géographie : La Martinique, département d'outre-mer de la France, est située dans les Antilles Françaises entre la mer des Caraïbes et l'océan atlantique, au large de la côte nord-est de l'Amérique du Sud. Elle se trouve dans une zone intertropicale (latitude 14°30 Nord et longitude 61°Ouest). Elle s'étend sur 64 km du Nord au Sud et sur 24 km d'Est en Ouest. Sa superficie totale est de 1 128 km². Le Nord est plutôt montagneux. Son point culminant est la Montagne Pelée (1397 m). Le Sud de l'île présente un relief plus modéré, constitué de collines calcaires ou volcaniques.

Climat : Le Nord est donc beaucoup plus humide que le Sud de l'île ,sauf sur la côte sous le vent (côte nord-ouest, caribéenne). Le climat y est tropical avec une température oscillant entre 22 et 30°C. On différencie une saison sèche (« le carême »), de décembre à juin, et une saison humide (« l'hivernage ») de juin à décembre. Ainsi, les indices météorologiques varient selon le Nord ou le Sud. Les données qui suivent en fournissent un exemple.

Les précipitations annuelles moyennes en mm :

- 1464 à Sainte-Anne, dans le sud et au niveau de la mer
- 2052 au Lamentin, dans le centre et au niveau de la mer également
- 4368 à Morne Rouge, dans le Nord et à 450 m d'altitude.

La durée totale moyenne d'insolation en heures :

- 2964 à Sainte-Anne
- 2784 au Lamentin
- 2628 à Saint-Joseph, dans le centre-nord à 230 m d'altitude environ
- 2508 au Morne-Cadets, dans le Nord, au-dessus de Saint-Pierre à 542 m d'altitude.

Données démographiques : En 1999, la Martinique comptait 381 427 habitants dont 94% de sujets noirs (avec un taux de métissage estimé à 30%) , 4,5% de blancs qui se répartissent en békés (descendants des colons, 1,5%) et en métropolitains (3%), et enfin 1,5% d'asiatiques (indiens) [41]. Les amérindiens qui vivaient sur l'île avant sa découverte ont disparu au XVI^{ième} siècle.

Histoire : La Martinique fut découverte par Christophe Colomb en 1502 et contrôlée par la France en 1635. Elle connut également une prospérité économique avec l'importation de centaines d'esclaves africains à partir de 1635. L'esclavage fut aboli en 1848.

II - 1 - 3 - La Sicile



La prévalence de la sclérose en plaques en Sicile : de 45 à 61 pour 10^5 habitants en moyenne, et de 72 pour 10^5 habitants dans la ville de Monreale [2]

Rappels géographiques et historiques

Géographie : La Sicile est la plus grande île de la Méditerranée, avec une superficie de 25 708 km². Le nord de l'île est montagneux, partiellement volcanique, avec l'Etna qui culmine à 3 323m, et assez humide. Le centre et le sud, moins arrosés, sont formés de collines. Quelques petites plaines jalonnent le littoral.

Climat : Le climat est méditerranéen. Les températures oscillent entre 7 et 32°C.

Données démographiques : L'île compte 5 015 280 habitants.

Histoire : Les premiers habitants de la Sicile seraient les Sicules (Asiatiques) et les Sicanes (Ibères). Durant le premier millénaire avant Jésus-Christ, la Sicile a été occupée successivement par les Phéniciens, les Grecs et les Romains. Par la suite, l'île subit les invasions des Ostrogoths et des Vandales (peuples germaniques), des armées de Byzance, des Arabes, et des Normands (en 1061). De 1194 à 1860, elle passa sous le contrôle de différents royaumes, pour être finalement incorporée à l'Italie. Elle reçut un statut d'autonomie en 1948.

II - 2 - TYPE D'ENQUETE

Il s'agissait d'une enquête cas-témoins appariés

II - 2 - 1 - Définitions des cas

Les cas devaient être des patients atteints de sclérose en plaques. Etaient considérés comme présentant une SEP, tous les cas répondant aux critères de Poser. Les patients qui présentaient des atteintes cognitives ont été exclus de l'enquête.

Critères diagnostiques de Poser et al. (1983)[42] :

Catégories de SEP	Poussées antérieures (nombre)	Signes cliniques (nombre)		Atteinte infraclinique*	LCR (BO)
cliniquement définie	2	2			
	2	2	et	1	
définie avec l'aide du laboratoire	2	1	ou	1	+
	1	2			+
	1	1	et	1	+
cliniquement probable	2	1			
	1	2			
	1	1	et	1	
probable avec l'aide du laboratoire	2				+

- * = IRM, potentiel(s) évoqué(s), bilan urodynamique
- BO = bandes oligoclonales

Des examens complémentaires pouvaient être nécessaires pour le diagnostic (ponction lombaire, potentiels évoqués). Le manque d'IRM ne devait pas être un facteur limitant l'inclusion des cas de SEP.

Le score EDSS (pour expanded disability status scale) sert, quant à lui, d'échelle pour évaluer l'évolution de la maladie en termes de sévérité. Cette échelle est graduée de 0 à 10 et ses stades importants sont rappelés ci-dessous :

0 - état normal

4 - difficulté à la marche

- 6 – besoin d'un appui
- 7 – confinement à la maison
- 10 – décès causé par la maladie

II – 2 – 2 – Définition des témoins

Les témoins étaient des individus indemnes de toute pathologie neurologique.

Le choix des témoins devaient donc s'effectuer parmi la population générale chez des individus ayant résidé le plus près possible du lieu de résidence des cas, avec un éloignement maximum de 100 km.

II – 2 – 3 – Facteur d'exposition étudié

Il s'agissait d'étudier l'exposition solaire reçue durant l'enfance et l'adolescence, avant l'âge de 15 ans.

II – 2 – 4 – Appariement

Chaque cas devaient être apparié à 2 témoins sur les critères suivants : sexe, âge (± 5 ans) et lieu de résidence avant l'âge de 15 ans.

II – 3 – DEROULEMENT DE L'ENQUETE

II – 3 – 1 – Recrutement des cas

Les cas ont été recrutés et interrogés dans les centres suivants :

- La clinique de la Sclérose en Plaques, Cienfuegos, Cuba (Dr Cabrera –Gomez)
- Service de Neurologie, Hôpital Provincial Docente Saturno Lora de Santiago de Cuba, Cuba (Dr Ruiz Miyares Francisco et Dr Aguilera Pacheco Osvaldo)
- Service de Neurologie, CHU de Fort-de-France, Martinique, France (Dr Philippe Cabre et Valade Caroline)
- Le centre de la Sclérose en Plaque, Catane, Sicile, Italie (Dr Nicoletti Alessandra)

II – 3 – 2 – Recrutement des témoins

Les témoins ont été recrutés en demandant aux cas de nous fournir les coordonnées d'amis d'enfance habitant près de chez eux, d'anciens camarades de classe.

Quelques patients avaient encore des connaissances mais la plupart n'ont pas pu accéder à notre demande.

Les autres témoins ont donc été recrutés, toujours selon les critères d'appariement, parmi le personnel hospitalier des différents centres d'inclusion, parmi des étudiants, des amis, des collègues.

En ce qui concerne la Martinique : les témoins ont été recrutés parmi le personnel hospitalier, parmi des patients hospitalisés au CHU de Fort-de-France pour d'autres pathologies, également parmi des patients appartenant à la clientèle de 2 médecins généralistes installés sur l'île et parmi des connaissances.

II – 3 – 3 – Recueil des données

Les données ont été recueillies grâce à un questionnaire élaboré à partir d'un autre questionnaire ayant servi à mesurer l'exposition solaire chez des enfants australiens (Harrison *et al.*, Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children. *Lancet*, 1994 ;344 :1529-1532) [43].

Cette étude australienne a porté sur 506 enfants âgés de 1 à 6 ans, dont les parents étaient invités à répondre à un questionnaire. Ils étaient ensuite examinés afin de définir leur phototype et compter leur naevi. Le questionnaire se divisait en plusieurs parties :

- Lieux de naissance des parents et grand-parents et leur origine précise (italienne, irlandaise, aborigène, etc.)
- Adresses de résidences et de vacances année par année
- Temps passé dehors au soleil en semaine et les week-ends, avec possibilité de répondre « jamais, la plupart du temps ou parfois »
- Nombre d'heures passées dehors selon divers endroits : chez lui ; au bord de l'eau (plage, piscine, rivière)
- Sensibilité de la peau au soleil (coups de soleil, intensité du bronzage)
- Fréquence de certaines activités : plage, bateaux, piscine extérieure, jeux extérieurs au soleil
- Utilisation de crème solaire
- Fréquence du port d'une chemise en été et en hiver
- Niveau d'éducation des parents
- Possession d'une piscine, fréquentation des piscines extérieures publiques.

Notre étude reprenait globalement les différentes questions qui ont été regroupées en différents modules :

- Informations médicales concernant uniquement les cas et la sclérose en plaques
- Age, sexe, lieu de résidence et niveau scolaire
- Phénotype (couleur de peau, des yeux et des cheveux)
- Antécédents personnels et familiaux
- Avant l'âge de 15 ans : lieu de résidence, voyages, habitudes vestimentaires, loisirs hors et pendant les vacances, environnement autour du lieu de résidence.

Notre questionnaire reprenait globalement celui de l'étude australienne avec quelques modifications : ajout de questions concernant les antécédents personnels et familiaux, ajout de questions sur les habitudes vestimentaires, séparation des loisirs en 2 catégories (vacances et hors vacances).

L'étude australienne a montré, entre autre, une association significative entre le nombre moyen d'heures passées au soleil quotidiennement et le nombre de naevi : par exemple, un enfant qui passait en moyenne plus de 4 heures par jour au soleil avait 3 fois plus de naevi qu'un enfant qui ne passait qu'1 heure au soleil.

II – 4 – TYPE D'ANALYSE

L'ensemble des données recueillies a été saisi à l'Institut d'Epidémiologie neurologique et Neurologie Tropicale de Limoges avec le logiciel Epi Info 6.04.

L'analyse de l'association entre la SEP (ou l'absence de SEP) et l'exposition solaire avant l'âge de 15 ans a fait appel :

-à l'analyse descriptive

-au calcul de l'odds-ratio (OR) et de son intervalle de confiance (IC^{95%}) dans le cadre d'une analyse univariée

-à une analyse multivariée par régression logistique pas à pas descendante incluant toutes les variables dont le degré de significativité était inférieur à 0,25.

Cette analyse a été réalisée avec le logiciel Statview 5 .0 (SAS Institute, Cary, USA).

III – Résultats

III – 1 – VERIFICATION DES CRITERES D'APPARIEMENT

Les cas et les témoins devaient être du même sexe, du même âge (± 5 ans) et avoir eu le même lieu de résidence avant l'âge de 15 ans.

150 triplets (1 triplet étant constitué par 1 cas et 2 témoins) répondaient à ces critères.

15 triplets n'étaient pas appariés sur le sexe.

27 doublets (1 doublet étant constitué par 1 cas et 1 témoin) répondaient à ces critères.

L'appariement par le lieu de résidence avant l'âge de 15 ans est représenté dans le tableau ci-dessous en fonction du type de région, c'est-à-dire : ville, campagne, bord de mer, bord de rivière ou montagne.

Tableau I : Critères d'appariement des cas et des témoins

Critères d'appariement	Cas	Témoins
Age (ans)	40,3 \pm 10,2	40,1 \pm 10,3
Sexe (%)		
féminin	80	75
masculin	20	25
Lieu de résidence avant l'âge de 15 ans (%)		
ville	54,9	58,8
montagne	34,2	35
bord de mer	6,2	5,1
bord de rivière	2,1	0
montagne	2,6	1

III – 2 – ANALYSE DESCRIPTIVE GLOBALE

Le chapitre suivant concerne la description des réponses données au questionnaire et suit globalement le plan de ce dernier :

- renseignements médicaux (concernant les cas),
- renseignements personnels,
- renseignements physiques-phénotypes,
- antécédents personnels,
- antécédents familiaux,
- lieu de résidence et voyages avant 15 ans
- habitudes vestimentaires avant 15 ans
- loisirs hors vacances
- activités en vacances
- fréquence globale de l'exposition au soleil
- environnement autour du lieu de résidence.

Les variables pertinentes pour lesquelles nous avons trouvé des différences significatives seront reportées dans le chapitre III – 3 .

Le tableau suivant montre le nombre de cas et le nombre de témoins par pays

Tableau II : Répartition des cas et des témoins selon le pays

Répartition par pays	Cas	Témoins
Cuba	95	169
Sicile	50	100
Martinique	48	69
Total	193	358

III - 2 - 1 - Renseignements médicaux concernant les cas

193 personnes atteintes de sclérose en plaques (cas) ont répondu à la première partie du questionnaire, dont les réponses sont résumées dans le tableau ci-dessous.

A noter que l'âge moyen au moment du diagnostic de la SEP était de $31,9 \pm 9,8$ ans.

Tableau III : Répartition des cas selon les formes d'atteinte de la sclérose en plaques

Renseignements médicaux	Cas
Forme de sclérose en plaques selon les critères de Poser:	
cliniquement définie	89%
cliniquement probable	11%
Forme d'évolution de la maladie:	
rémittente sans séquelle	28%
rémittente avec séquelles	46%
rémittente secondairement progressivement	21%
progressive d'emblée	5%
Score EDSS moyen au moment de l'interrogatoire	$3,4 \pm 2,0$
Symptômes lors de la première crise:	
névrite optique	46%
atteinte motrice d'un membre	59%
atteinte sensitive	5%
troubles oculomoteurs	22%
troubles sphinctériens	18%
troubles psychiatriques	1%
troubles vestibulaires ou cochléaires	32%
autres	

III – 2 – 2 – Renseignements personnels

Quelques questions (n° 10 à 13) étaient destinées à l'estimation de l'environnement social des sujets : statut marital, niveau scolaire et statut social. Les réponses sont résumées dans le tableau ci-dessous avec le degré de significativité correspondant aux différences entre les cas et les témoins.

Tableau IV : Analyse descriptive de l'échantillon d'après les renseignements personnels

Renseignements personnels	Cas	Témoins	p
Age moyen (ans) au moment de l'enquête	40,2±10,2	40,1±10,3	NS
Age moyen de la puberté (ans)	12,8±2,3	12,5±1,8	NS
Statut marital (%)			
mariés	62	58	NS
célibataires	23	27	NS
veufs	12	3	NS
divorcés	13	12	NS
Niveau scolaire (%)			
jamais été à l'école	1	1	NS
primaire	19	8	NS
secondaire	52	49	NS
universitaire	28	42	<0,0001
Statut social (%)			
classe défavorisée	8	3	NS
classe moyenne	90	94	NS
classe supérieure	2	3	NS

III – 2 – 3 – Renseignements physiques

Les renseignements physiques étaient destinés à évaluer de façon très globale le type et le phototype, dans des pays, et plus particulièrement Cuba et la Martinique, où les événements historiques ont entraîné un taux de métissage important.

Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau V : Phénotypes des cas et des témoins

Description physique	Cas (%)	Témoins (%)	p
Couleur de la peau			NS
blanche	57	62	
noire	22	20	
métisse	20	17	
jaune	1	1	
Couleur des cheveux			0,02
bruns	55	44	
châtains	39	49	
blonds	4	6	
roux	2	1	
Couleur des yeux			NS
noirs	20	24	
marrons	69	65	
bleus	1	4	
verts	10	7	

III – 2 – 4 – Antécédents personnels

A la question 16 « Antécédents personnels de maladies neurologiques », 10 témoins (soit 2,8%) ont répondu oui. Parmi les maladies ou symptômes cités, nous avons retrouvé l'épilepsie, la migraine, la lipothymie, la paralysie faciale. Parmi les cas, outre les antécédents de sclérose en plaques, nous avons noté 1 encéphalite virale. Certains enquêteurs ayant retenus la sclérose en plaques comme antécédents neurologiques chez les cas, et d'autres non, nous n'avons pas reporté les résultats dans le tableau V ci-dessous.

A la question 18 « Antécédents personnels de maladies de la peau », 18 cas (soit 9%) et 12 témoins (soit 3%) ont répondu oui. Les maladies citées sont très variables. Pour les cas, nous avons retrouvé : alopecie, chloasma, dermatite ou eczéma (8 cas), herpes, mycose, psoriasis, verrue, vitiligo. Parmi les témoins, nous avons retrouvé : acné, dermatite ou eczéma (5 témoins), psoriasis, verrue.

A la question 20 « Antécédents personnels de maladies auto-immunes », 12 cas (soit 6%) et 6 témoins (soit 2%) ont répondu oui. Nous avons retrouvé parmi les cas, 2 asthmes, 2 dysthyroïdies, 2 rhumatismes articulaires aigus, 1 uvéite . Parmi les témoins , nous avons noté 1 polyarthrite rhumatoïde, 3 diabètes insulino-dépendants, 1 érythème noueux et 1 dysthyroïdie.

A la question 22 « Antécédents personnels de cancer de la peau », 8 cas (soit 2,235%) ont répondu oui, mais tous les témoins ont répondu non. Les localisations n'ont pas été répertoriées.

A la question 24 « Avez-vous présenté des maladies durant l'enfance ? », 146 cas (soit 78%) et 264 témoins (soit 75%) ont répondu oui. Les maladies citées à la question 25 n'ont pas été répertoriées de part leur grande diversité.

A la question 26 « Vaccinations durant l'enfance ? », 170 cas (soit 89%) et 323 témoins (soit 91%) ont répondu oui. Les vaccinations n'ont pas été répertoriées, la plupart des personnes ne les connaissant pas.

A la question 28 « Avez-vous été vacciné durant l'enfance contre l'hépatite B ? », 4 cas (soit 2%) et 9 témoins (soit 3%) ont répondu oui. L'âge de vaccination pour les cas était en

moyenne de $10,0 \pm 5,4$ ans et pour les témoins de $13,0 \pm 9$ ans . Mais aucune différence significative entre les cas et les témoins n'a été trouvée sur cette question.

Les résultats obtenus à ces différentes questions sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau VI : Distribution des antécédents personnels selon les cas et les témoins

Antécédent(s) personnel(s)	Cas (%)	Témoins (%)	p
de maladies de la peau	9	3	0,03
de maladies auto-immunes	6	2	0,01
de cancer de la peau	0	2	0,055
de maladies durant l'enfance	78	75	NS
Vaccinations durant l'enfance	89	91	NS
Vaccination contre l'hépatite B durant l'enfance	2	3	NS

III – 2 – 5 – Renseignements familiaux

Les questions 30 à 35 concernant les lieux de naissance des parents et des grands-parents n'ont pu être prises en compte à cause de la très grande variabilité des réponses, difficiles à codifier.

Pour la même raison, les membres de la famille (ex : frère, nièce, cousin, grand-mère etc.) atteints de sclérose en plaques, de maladies neurologiques , ou de maladies auto-immunes n'ont pas été pris en compte.

Par conséquent, le tableau ci-dessous ne résume que les questions auxquelles les réponses étaient soit « oui » soit « non ».

Tableau VII : Répartition des antécédents familiaux selon les cas et les témoins

Antécédents familiaux	Cas (%)	Témoins (%)	p
de sclérose en plaques	14	6	0,0015
de maladies neurologiques	27	22	NS
de maladies auto-immunes	21	6	<0,0001

III – 2 – 6 – Lieu de résidence et voyages avant l'âge de 15 ans

Les résultats des questions 49 à 53 n'ont pas montré de différence significative entre les réponses des cas et des témoins, et ont pu servir dans la vérification des critères d'appariement. Ils sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau VIII : Lieu de résidence et voyage avant l'âge de 15 ans.

Lieu de résidence et voyage avant l'âge de 15 ans	Cas (%)	Témoins (%)	p
Lieu de résidence avant l'âge de 15 ans			
ville	55	59	NS
campagne	34	35	NS
bord de mer	6	5	NS
bord de rivière	2	0	NS
montagne	3	1	NS
ont toujours vécu dans la même région	86	90	NS
Conditions météorologiques du lieu de résidence			
en hiver			
souvent ensoleillé	96	96	NS
rarement ensoleillé	4	4	NS
en été			
souvent ensoleillé	98	98	NS
rarement ensoleillé	2	2	NS
ont voyagé durant l'enfance	13	13	NS

III – 2 – 7 – Habitudes vestimentaires lors de l'exposition au soleil avant l'âge de 15 ans

Pour évaluer les habitudes vestimentaires lors de l'exposition au soleil avant l'âge de 15 ans, 5 questions ont été posées aux cas et aux témoins, avec 5 possibilités de réponses pour chacune d'entre elles : les résultats sont répertoriés dans les 5 tableaux ci-dessous.

Tableau IX : Habitudes vestimentaires lors de l'exposition au soleil avant l'âge de 15 ans

Variabiles	Cas (%)	Témoins (%)	p
Port de lunettes			NS
toujours	8	7	
souvent	8	8	
parfois	12	9	
rarement	3	10	
jamais	69	66	
Port d'un chapeau ou d'une casquette			0,0007
toujours	8	2	
souvent	9	5	
parfois	10	17	
rarement	7	14	
jamais	66	62	
Port de chemises ou de tee-shirts à manches longues			0,002
toujours	5	1	
souvent	5	3	
parfois	13	12	
rarement	15	18	
jamais	62	66	
Port de pantalons			0,0004
toujours	16	5	
souvent	13	12	
parfois	23	26	
rarement	11	26	
jamais	37	31	
Torse nu et en short lors des loisirs			0,01
toujours	31	37	
souvent	28	33	
parfois	12	7	
rarement	6	4	
jamais	23	19	

III – 2 – 8 – Loisirs hors vacances

Le tableau ci-dessous résume les réponses données aux questions 59 à 64. La liste détaillée des sports nautiques et des autres sports extérieurs n'a pas été répertoriée.

Tableau X : Facteurs rendant compte du rayonnement solaire reçu lors des loisirs hors vacances avant l'âge de 15 ans

Facteurs	Cas (%)	Témoins(%)	p
Piscine extérieure chez les parents	0,5	1,4	NS
Pratique de la natation (piscine extérieur)	16,7	26,6	0,02
Pratique des sports nautiques	5,7	6,2	NS
Pratique d'autres sports extérieurs	40,3	54,1	0,007

III – 2 – 9 – Pendant les vacances

Les questions 65 à 70 concernaient l'environnement des sujets pendant les vacances, pour évaluer les différences de rayonnement solaire reçu entre les cas et les témoins. Les réponses sont répertoriées dans le tableau ci-dessous.

Tableau XI : Facteurs déterminant le rayonnement solaire reçu durant les vacances avant l'âge de 15 ans

Facteurs	Cas (%)	Témoins (%)	p
Lieu des vacances			0,0003
ville	24	18	
campagne	37	27	
bord de mer	36	53	
bord de rivière	1	1	
montagne	2	1	
Conditions météorologiques du ou des lieux de vacances			NS
souvent ensoleillé	93	98	
rarement ensoleillé	7	2	
Pratique des sports nautiques pendant les vacances	14	37	<0,0001
Pratique de la pêche pendant les vacances	14	21	0,07
L'exposition au soleil entraînait des coups de soleil	36	24	0,002

III – 2 – 10 – Durant les mois d'avril à septembre

Ce paragraphe concerne les questions 71 à 75 du questionnaire.

La durée moyenne de l'exposition au soleil par jour et en heures en semaine a été estimée à :

- 6,1 ± 4,0 heures pour les cas et

- 7,7 ± 3,7 heures pour les témoins.

La durée moyenne de l'exposition solaire par jour et en heures les week-ends a été estimée à :

-5,7 ± 3,7 heures pour les cas et

-6,8 ± 3,4 heures pour les témoins.

Tableau XII : Fréquence de l'exposition au soleil avant l'âge de 15 ans

Durant les mois d'avril à septembre	Cas (%)	Témoins (%)	p
Fréquence de l'exposition au soleil en général			0,02
jamais	3	2	
rarement	16	8	
1 ou 2 fois par mois	6	6	
3 ou 4 fois par semaine	17	22	
tous les jours	58	62	
Fréquence de l'exposition au soleil en semaine			<0,0001
jamais	4	2	
rarement	30	27	
tous les jours	66	71	
Fréquence de l'exposition au soleil les week-ends			0,0009
jamais	4	1	
rarement	36	27	
tous les jours	60	72	

III – 2 – 11 – Environnement autour du lieu de résidence

Ce paragraphe concerne les questions 76 à 80. Le type d'usine n'a pas été répertorié et les 2 dernières questions n'ont pas été prises en compte par manque d'information.

Tableau XIII : Facteurs évaluant l'environnement autour du lieu de résidence avant l'âge de 15 ans

Environnement autour du lieu de résidence avant l'âge de 15 ans	Cas (%)	Témoins (%)	p
Existence d'usines à proximité du lieu de résidence	10	11	NS
Le brouillard était fréquent	5	5	NS

III – 3 – ANALYSE UNIVARIEE

D'après les résultats précédents, nous avons gardé les résultats significatifs (degré de significativité ou $p < 0,05$) associés à la SEP, en reportant l'odds-ratio et son intervalle de confiance dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIV : Analyse univariée de l'association entre différentes variables (dont les variables de l'exposition solaire) et la SEP

Variables significatives	OR	IC^{95%}	p
<u>Variables augmentant le risque de SEP (OR>1) :</u>			
Avoir des antécédents familiaux de SEP	5,1	1,9 – 13,7	0,0011
Avoir des antécédents familiaux de maladies autoimmunes	4	2,3 – 7,0	<0,0001
Avant l'âge de 15 ans:			
<u>Variables augmentant le risque de SEP (OR>1) :</u>			
Avoir porté une chemise lors de l'exposition au soleil	3,5	1,7 – 7,2	0,0009
Avoir porté un chapeau lors de l'exposition au soleil	2,7	1,5 – 4,7	0,0009
Avoir porté un pantalon lors de l'exposition au soleil	2,4	1,5 – 3,6	0,0002
L'exposition au soleil entraînait des coups de soleil	1,8	1,2 – 2,7	0,003
<u>Variables diminuant le risque de SEP (OR<1) :</u>			
Avoir été exposé au soleil en moyenne 1H de plus par jour les week-ends	0,91	0,86 – 0,96	0,0009
Avoir été exposé au soleil en moyenne 1H de plus par jour en semaine	0,86	0,82 – 0,91	0,0001
Avoir été torse nu et en short lors de l'exposition au soleil	0,6	0,40 – 0,96	0,0341
Avoir pratiqué des sports extérieurs lors des loisirs	0,6	0,4 – 0,8	0,0044
Avoir pratiqué la natation en extérieur lors des loisirs	0,5	0,3 – 0,8	0,0021
Avoir passé ses vacances à la mer	0,5	0,4 – 0,8	0,0011
Avoir pratiqué les sports nautiques lors des vacances	0,2	0,1 – 0,2	<0,0001

Ce tableau se lit de la façon suivante : par exemple : avoir des antécédents familiaux de SEP augmentait de 5,1 fois le risque d'avoir soi-même une SEP

III – 4 – ANALYSE MULTIVARIEE

Une analyse multivariée par régression logistique a ensuite été effectuée en retenant les variables les plus significativement associées à la SEP, ajustées sur l'âge, le sexe, le niveau scolaire et le centre d'inclusion. La régression a permis de retenir 5 facteurs qui sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau XV : Analyse multivariée de l'association entre les variables les plus significativement associées à la SEP, ajustées sur l'âge, le sexe, le niveau scolaire et le centre d'inclusion.

Variabes les plus significatives	OR	IC	p
Augmentant le risque de SEP (OR>1) :			
Antécédents familiaux de SEP	4,80	1,50 – 15,10	0,008
Avoir porté un pantalon lors de l'exposition au soleil	1,90	1,10 – 3,20	0,0167
Diminuant le risque de SEP (OR<1) :			
Avoir été exposé au soleil en moyenne 1H de plus par jour en semaine	0,90	0,85-0,98	0,0105
Avoir été exposé au soleil en moyenne 1H de plus par jour les week-ends	0,93	0,87-0,99	0,0393
Avoir pratiqué les sports nautiques lors des vacances	0,23	0,13-0,40	<0,0001

IV – Discussion

Les résultats étaient donc en faveur d'un rôle protecteur de l'exposition solaire avant l'âge de 15 ans dans la sclérose en plaques. Reste à discuter la validité de cette enquête et à en commenter les résultats.

IV – 1 – VALIDITE DE L'ETUDE

Les critères d'appariement entre les cas et les témoins (Tableau I : sexe, âge et lieu de résidence avant l'âge de 15 ans) ont été respectés.

Les principaux biais éventuels que nous avons pu identifier concernent les témoins, la compréhension du questionnaire avec possibilité de biais de mémorisation et les biais liés aux enquêteurs.

IV – 1 – 1 – Les témoins

Lors de l'analyse, nous avons noté que les témoins étaient allés plus souvent à l'université que les cas (42% des témoins contre 28% des cas), cette différence étant significative ($p < 0,0001$).

Ce phénomène a probablement son origine dans le recrutement des témoins. En effet, lors de la préparation de l'enquête, il avait été demandé aux patients d'essayer de contacter d'anciens camarades de classe ou des voisins de leur lieu de résidence dans leur enfance et leur adolescence. Malheureusement, peu de patients ont pu répondre positivement à cette requête, la plupart d'entre eux n'ayant plus de contact avec les personnes qu'elles côtoyaient à cette époque ou bien.

Ainsi, les enquêteurs ont du avoir d'autres recours pour trouver des témoins potentiels, tout en respectant les critères d'appariement. L'un de ces recours a été d'interroger des membres du personnel hospitalier, des étudiants. Implicitement, ces témoins avaient donc un niveau scolaire supérieur au baccalauréat.

Par contre, nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant les statuts sociaux : la majorité de l'échantillon se situait dans une classe sociale moyenne. Une classe sociale est plus difficile à évaluer qu'un niveau scolaire, si l'on reste dans des considérations subjectives et que l'on ne s'appuie pas sur des critères précis (revenu annuel par exemple) qui pourraient d'ailleurs être délicats à demander à des personnes venues répondre dans un cadre médical.

Reste que la différence de niveau scolaire entre les cas et les témoins amène plusieurs questions.

Les études universitaires débutent après la fin de la période sur laquelle nous avons enquêté c'est-à-dire après 15 ans, mais se pourrait-il que les témoins, plus exposés au soleil dans leur enfance et leur adolescence aient été prédisposés à faire des études, et comment ces 2 facteurs auraient-ils été liés ?

Les témoins qui ont fait des études, avaient peut-être un environnement social favorable (les parents) qui les a poussé à faire des études et qui leur a donné plus d'opportunité pour partir en vacances et faire des sports nautiques.

Mais, si l'on part du principe que les personnes qui ont réussi à intégrer une université étaient plus studieuses, avec par conséquent plus de temps passé à la maison à faire le travail scolaire, on voit mal comment ils ont réussi à être plus exposé au soleil. Malgré tout, rien ne prouve que les personnes qui ont intégré des universités étaient forcément plus studieuses que les autres.

Ces tentatives d'éclaircissement ne peuvent de toute façon que rester empiriques et mériteraient d'être étayées par des analyses relevant du domaine de la sociologie.

Nous devons tout de même terminer ce paragraphe en soulignant le fait que cette variable concernant le niveau scolaire a été prise en compte dans l'analyse multivariée par régression logistique.

IV – 1 – 2 – Compréhension du questionnaire

Lors de l'enquête en Martinique, nous avons remarqué que certaines personnes oubliaient au fil de l'interrogatoire que les questions concernaient la période de l'enfance et de l'adolescence et répondaient en se basant sur leurs vies actuelles.

Cela nous a obligé à rappeler, quand cela était nécessaire, que les questions concernaient bien cette période.

Nous pouvons en déduire que les erreurs pouvant être liées à un biais de compréhension ont pu être évitées puisque les explications ont été données tout le long de l'interrogatoire. D'autre part, les personnes concernées étaient aussi bien des cas que des témoins. Cela n'a donc probablement pas affecté les résultats.

Il est à noter cependant que ce « souci » remarqué en Martinique n'a pas été ressenti par les enquêteurs de Sicile et de Santiago de Cuba et que nous ne disposons pas à l'heure actuelle de l'avis des enquêteurs de Cienfuegos.

Ceci souligne d'ailleurs l'importance de confronter les expériences de chacun concernant le déroulement de cette enquête dans les différents pays.

Un autre problème pouvant être soulevé à propos de la compréhension, mais qui ne découle, encore une fois, que de l'expérience du questionnaire en Martinique, concerne certains termes et, en particulier, le terme « exposition ». En effet, certains items concernaient l'exposition au soleil avec, par exemple, les questions 54 à 58 : « Habitudes vestimentaires quand vous étiez exposé au soleil », et les questions 71 à 75 traitant de la quantification de « l'exposition au soleil ». Il est apparu que, parfois, les personnes interrogées comprenaient « exposition » en terme d'exposition volontaire telle que l'on peut la concevoir aujourd'hui avec la mode du bronzage et non pas en terme d'exposition passive telle que les jeux quotidiens peuvent entraîner. Mais, le fait d'avoir remarqué ces différences de compréhension a impliqué une notification immédiate, pour faire en sorte, que toutes les personnes répondant aux questionnaires parlaient de la même chose.

Encore une fois, ceci était valable aussi bien pour les cas que pour les témoins.

Si cette constatation s'avérait être un problème après concertation avec les autres enquêteurs, elle pourrait aider à modifier l'énoncé de certaines questions afin de minimiser le risque d'interprétation.

IV – 1 – 3 – Biais de mémorisation

Le questionnaire s'intéressant à l'enfance et à l'adolescence, il est évident qu'il fait appel aux souvenirs.

Cependant, il n'y a pas de raison de penser que la qualité des souvenirs concernant l'exposition au soleil durant l'enfance et l'adolescence soit différente selon les cas ou les témoins.

Parmi les patients atteints de sclérose en plaques, étaient exclus ceux dont la diminution des fonctions cérébrales ou mentales ne leur aurait pas permis de répondre de façon fiable.

Dans notre échantillon, le score EDSS moyen était de $3,4 \pm 2$ pour des cas âgés en moyenne de $40,3 \pm 10,2$ ans. L'échelle EDSS (pour Expanded Disability Status Scale) établie par Kurtzke en 1983 traduit le handicap du patient selon le degré d'atteinte de différents paramètres fonctionnels (PF) : fonctions pyramidale, cérébelleuse, du tronc cérébral, fonction sensitive, transit intestinal et fonction urinaire, fonction visuelle ou optique, fonction cérébrale ou mentale et autres fonctions. Un score de 3,5 correspond à un patient parfaitement ambulatoire mais avec un handicap modéré pour un PF et un handicap minime pour 1 ou 2 autres PF, ou un handicap modéré pour 2 PF ou un handicap minime pour 5 PF. Un score de $3,4 \pm 2$ ne peut donc pas rendre compte particulièrement de l'état de la fonction mentale.

Mais rappelons que les questions étant posées par un enquêteur, celui-ci aurait été à même de ne pas retenir une personne dans l'échantillon si celle-ci avait montré des difficultés à se remémorer les faits.

IV – 1 – 4 – Biais liés à l'enquêteur

Dans cette étude, il n'y a pas d'insu. Les enquêteurs savaient à l'avance si les personnes interrogées étaient des cas ou des témoins. Nous pouvons donc toujours se demander si l'administration du questionnaire a eu lieu de façon strictement identique quelle que soit la catégorie de la personne interrogée.

Connaissant ce piège, nous pouvons penser que les enquêteurs ont tenté de l'éviter.

IV – 2 – DIFFICULTE D'EXPLOITATION DE CERTAINES QUESTIONS

IV – 2 – 1 – Les questions à réponses ouvertes

Variété des réponses

Toutes les questions à réponses ouvertes ont offert des sources importantes d'information, mais, en raison du nombre de questionnaires rendus (551) et par conséquent

du nombre important de réponses différentes, elles ont été difficiles à exploiter statistiquement.

Pour illustrer ce fait, nous pouvons revenir sur le début du questionnaire qui concerne les renseignements personnels et familiaux avec, par exemple, les questions 16 et 17 « Antécédent(s) personnel(s) de maladies neurologiques ? Et si oui, quelle(s) maladie(s) ? » ou les questions 24 et 25 « Avez- vous présenté des maladies durant l'enfance ? Et si oui, la ou lesquelles ? ». Les réponses données ont été trop diverses pour être regroupées et codées.

Manque d'information

En reprenant l'exemple des questions 24 ou 25, nous avons noté que la plupart des personnes interrogées se souvenaient d'avoir été malade durant leur enfance ou leur adolescence, mais ne savait pas exactement de quoi il s'agissait. Il y avait donc un risque de confusion entre, notamment, les différentes maladies infantiles.

D'autre part, à propos des questions 38 à 41 sur les antécédents familiaux de maladies neurologiques ou auto-immunes, il s'est avéré que, la plupart du temps, les personnes concernées ne connaissaient pas le nom des maladies impliquées.

IV – 3 – COMMENTAIRE DES RESULTATS ET COHERENCE

Notre étude a montré que les témoins s'étaient plus exposés au soleil dans leur enfance et que le soleil pouvait donc être un facteur protecteur de la sclérose en plaques. Nous avons à déterminer maintenant si les résultats obtenus sont en cohérence avec les connaissances sur le sujet et avec les hypothèses biologiques impliquées.

IV – 3 – 1 – Antécédents personnels

En ce qui concerne les antécédents personnels (tableau VI), nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les cas et les témoins sur les questions des maladies, des vaccinations en général et de la vaccination contre l'hépatite B durant l'enfance. Ces résultats sont en cohérence avec les connaissances en la matière : à ce jour, les études épidémiologiques n'ont pas réussi à montrer un lien de cause à effet entre la vaccination et les maladies auto-immunes [44], ni à isoler un agent microbien qui pourrait être impliqué dans ce

mécanisme [42]. Ce dernier point n'exclut cependant pas l'hypothèse d'un antigène qui interviendrait dans l'enfance dans l'initiation de la SEP [38]. En effet, une infection virale banale, comme celles que présentent souvent les jeunes enfants, pourrait entraîner par réaction immunitaire une rupture de la barrière hémato-encéphalique et participer à l'endommagement de la myéline[45]. Mais cette infection étant bénigne cliniquement, elle ne retiendrait pas particulièrement l'attention [46]. Cela renforce l'idée d'un facteur protecteur tel que l'exposition solaire qui modulerait les réactions immunitaires contre certains antigènes [38] et va aussi dans le sens d'une immunosuppression systémique induite par les radiations UV [47].

Par contre, nous avons montré que les cas avaient, de façon significative, plus d'antécédents de maladies de la peau (9% contre 3% des témoins) et de maladies auto-immunes (6% contre 2% des témoins), ce qui va également dans le sens du mécanisme immunomodulateur du soleil. En effet, l'exposition solaire participe certainement à l'amélioration de certaines dermatoses (psoriasis, eczéma) [34].

En ce qui concerne les maladies auto-immunes, nous savons que le diabète insulino-dépendant (DID) a une distribution géographique comparable à celle de la SEP, augmentant au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur. De plus la supplémentation en vitamine D diminue le risque de diabète insulino-dépendant juvénile [36]. Sachant que la synthèse de la vitamine D dépend de l'exposition solaire, on peut imaginer que les cas qui présentaient une SEP et un DID, n'ont peut-être pas bénéficié du soleil comme facteur protecteur de ces 2 maladies [48].

IV – 3 – 2 – Antécédents familiaux

Dans notre enquête, les cas avaient, de façon significative, plus d'antécédents familiaux de SEP (Tableau VII), ce qui est en accord sur ce que nous savons sur la distribution familiale de la SEP : 10 à 15% des patients atteints de SEP ont un autre membre de leur famille atteint par la maladie [2]. Dans notre étude, 14% des cas avaient un membre de leur famille atteint contre 6% des témoins, avec un OR à 5,1 ($IC^{95\%}=1,9 - 13,7$ et $p=0,0011$) (Tableau XIV).

D'autre part, les cas avaient également plus d'antécédents familiaux de maladies auto-immunes : 21% contre 6% des témoins (OR=4 ; $IC=2,3 - 7,0$; $p<0,0001$) (Tableau XIV), ce

qui est aussi en accord avec l'aspect génétique de la maladie. En Sardaigne, une étude a montré que les familles dans lesquelles il y avait des cas de SEP, avaient plus de risque d'avoir également des cas de DID [49].

IV – 3 – 3 – Exposition solaire avant l'âge de 15 ans

Habitudes vestimentaires, coups de soleil

Nous avons trouvé une association entre les habitudes vestimentaires durant les loisirs pendant l'enfance et la SEP : avoir porté une chemise, un chapeau, un pantalon augmentait le risque de développer une SEP, alors qu'avoir été torse nu et en short diminuait ce risque. Ces habitudes traduisent un certain comportement face au soleil et montrent globalement que les témoins se protégeaient moins et s'exposaient plus.

Par contre, ce sont les cas qui avaient eu le plus de coup de soleil dans leur enfance, avec une association au risque de SEP augmentée de 1,8 fois (IC=1,2 – 2,7 ; p=0,003). Ceci est cohérent dans la mesure où, s'exposant globalement moins au soleil, les cas ont acquis une photoprotection mélanique moins performante que celle des témoins dans leur enfance et étaient donc plus sujets aux coups de soleil. A noter que cette différence ne peut être expliquée par le phototype naturel des personnes interrogées puisque les cas et les témoins avaient la même couleur de peau (Tableau V).

Loisirs

Lors de leurs loisirs, les témoins ont pratiqué plus souvent la natation en extérieur et ont fait plus de sport en extérieur que les cas, ont passé plus souvent leurs vacances à la mer, durant lesquelles ils pratiquaient plus les sports nautiques, toutes ces activités diminuant le risque de SEP (Tableau XIV). Ces différences sont d'autant plus intéressantes que notre étude s'est déroulée dans 3 îles, et que la proximité de la mer était la même pour tous.

Les jeux d'eau semblent donc avoir été des facteurs protecteurs. Le rayonnement solaire que reçoit notre peau varie en fonction de nombreux facteurs : l'heure du jour, la saison, la latitude, l'altitude, la couverture nuageuse, la pollution atmosphérique et la réflexion par la surface des sols qui va s'ajouter à l'ensoleillement direct diffusé par le ciel.

Ainsi, le sable rétrodiffuse 15 à 25% des rayonnements solaires, l'eau de mer en mouvement 20%, l'eau calme d'une piscine 10% et l'herbe 0,5 à 4%. Une personne qui est à la mer, nage ou fait des sports nautiques recevra donc plus de rayonnements UV qu'une personne qui se trouve à la campagne. De plus, la sensation de rafraîchissement cutané que procure l'environnement aquatique (par exemple, en bateau, le vent et les projections d'eau) fait augmenter le temps passé au soleil [34].

Nous pouvons ajouter que l'estimation des activités de nos sujets durant leurs loisirs et leurs vacances était pertinente puisque c'est durant ces périodes qu'ils reçoivent la majorité des rayonnements solaires reçus en un an. Ainsi, en Europe du Nord, nous savons qu'un enfant reçoit en moyenne 150 DEM (dose érythématogène minimale) réparties comme suit : 30 à l'école, 90 pendant les loisirs et 30 pendant les vacances avec les parents [34]. Notre étude ne se situait pas sous les mêmes latitudes, mais nous pouvons penser que les enfants scolarisés dans une même région, reçoivent durant la journée passée à l'école les mêmes doses de rayonnements UV.

Quantification de l'exposition solaire

Les résultats reportés dans le tableau XII indiquent que les témoins estimaient s'être exposés au soleil de façon plus quotidienne que les cas, ce qui est cohérent avec tous les résultats trouvés jusqu'ici dans notre enquête. Avoir été exposé au soleil en moyenne 1H de plus par jour que ce soit la semaine ou les week-ends diminuait le risque de SEP (OR=0,91 ; IC=0,86 – 0,96 ; p=0,0009 pour les week-ends et OR=0,86 ; IC=0,82 – 0,91 ; p=0,0001) (Tableau XIV).

Régression logistique

Au final, 5 variables ont été retenues comme étant les plus significatives de cette étude : les antécédents familiaux de SEP augmentant de 4,76 fois le risque de SEP ; avoir été exposé 1H de plus par jour en semaine et les week-ends, avoir été jambes nues lors des loisirs (ne pas avoir porté de pantalon) et avoir pratiqué les sports nautiques pendant les vacances diminuait ce risque. Les jambes nues et les sports nautiques représentant les risques les plus faibles (l'OR étant respectivement de 0,40 et 0,23) et pouvant être considérés comme représentatifs d'un certain mode de vie (habitudes vestimentaires et activités de vacances). Ces derniers points mériteront certainement une attention particulière si d'autres études de ce type sont menées à l'avenir.

IV – 4 – AU TOTAL

Toutes les questions qui concernaient l'exposition solaire durant l'enfance ont donc montré que les témoins s'étaient plus exposés que les cas, et que cette exposition était un facteur protecteur de la SEP.

IV – 4 – 1 – Constance de l'association

L'enquête dont il est sujet ici était la première jamais menée cherchant un lien entre SEP et exposition solaire individuelle. Par conséquent, il n'y a pas vraiment de comparaison possible avec des enquêtes identiques. Rappelons cependant que nos résultats sont cohérents avec d'autres études évoquées dans la première partie de ce travail, études qui ont montré un lien entre la SEP et les radiations solaires sur 3 continents : aux Etats-Unis, il a été démontré que plus la moyenne de l'ensoleillement augmentait au lieu de naissance, plus le risque de SEP diminuait [20], même chose en Bulgarie [21] et en Australie [22] mais au lieu de résidence.

IV – 4 – 2 – Plausibilité biologique et cohérence avec les hypothèses de départ

Toutes ces études ont poussé les chercheurs à s'interroger sur les mécanismes qui pourraient être impliqués et que nous avons également évoqués dans la première partie. L'existence de ceux-ci atteste de la cohérence de notre enquête et renforcent l'hypothèse du rôle protecteur du soleil. Rappelons-les brièvement : les UVB inhiberaient le recrutement des lymphocytes Th1, cellules clés dans le processus de démyélinisation, en diminuant l'expression des marqueurs de membranes des cellules de Langerhans, des molécules d'adhérence et des molécules de costimulation B7, en augmentant la production de cytokines inhibitrices des lymphocytes Th1 et en diminuant celle des cytokines activatrices .[38]

IV – 4 – 3 – Avenir et perspectives

Cette première enquête cas-témoins mérite d'être reproduite dans d'autres populations, sur d'autres continents, pour renforcer le lien de causalité aperçu ici.

IV – 4 – 3 – 1 – Propositions

Nous devons débattre également sur la nécessité d'améliorer le questionnaire ou non. D'ores et déjà, notre expérience sur le déroulement de l'enquête en Martinique nous amène à soumettre quelques propositions qui seront à discuter :

- limiter le nombre de questions à réponses ouvertes
- faire remplir le questionnaire par les personnes sans avoir à les rencontrer. Par exemple, en ce qui concerne les témoins, laisser des questionnaires à remplir par des patients hospitalisés dans différents services, ce qui supprimerait l'éventuel biais lié à l'enquêteur, mais malheureusement nous priverait de la richesse des rencontres.
- demander l'adresse du lieu de résidence avant l'âge de 15 ans pour optimiser les critères d'appariement.
- adapter la dernière partie du questionnaire nommée « durant les mois d'avril à septembre » selon la latitude. En effet, en Martinique ces mois correspondent à la saison pluvieuse et est à cheval sur une période scolaire et une période de vacances, ce qui peut donner des difficultés à répondre clairement.
- estimer le nombre d'heures passées au soleil plus précisément, les dernières questions (74 et 75) formulées telles qu'elles le sont rendant compte d'un créneau.
- préciser le terme « exposition solaire », en rappelant que ce n'est pas forcément une exposition solaire volontaire. Dans le questionnaire australien sur les nævus mélanocytaires et le soleil [43], il y avait des exemples donnés avec le terme « être au soleil », « jouer dehors ».
- rappeler tout au long du questionnaire qu'il s'agit de l'exposition solaire avant l'âge de 15 ans, si le questionnaire est laissé à remplir par les sujets.
- demander les âges précis de survenue de certaines maladies dites infantiles (rougeole, varicelle), mais cela impliquerait sûrement la consultation du carnet de santé ou du dossier médical, puisque, dans notre échantillon, les personnes ne se souvenaient en général pas de cela.

D'autre part, le rôle du soleil ne se limitant probablement pas à la protection des individus contre la SEP, ce questionnaire pourrait être utilisé dans l'étude d'autres pathologies : la polyarthrite rhumatoïde, le diabète insulino-dépendant, l'asthme sachant que pour cette pathologie, une étude a montré une relation inverse entre la SEP et l'asthme [50].

IV – 4 – 3 – 2 – Le soleil : effets négatifs et positifs

Les effets délétères du soleil sont connus et les expositions exagérées peuvent s'accompagner d'accidents aigus tels que le coup de soleil, la photosensibilisation et/ou de phénomènes s'inscrivant dans le long terme tels que l'héliodermie (ou vieillissement cutané photo-induit), les problèmes oculaires (cataracte, dégénérescence maculaire) et la carcinogénèse (mélanomes malins, épithéliomas).

Cependant, les radiations ultraviolettes ont également des effets bénéfiques importants à rappeler :

- synthèse de la vitamine D
- effets pigmentogènes
- utilisation dans le traitement de nombreuses pathologies :
 - en dermatologie : psoriasis, para psoriasis en plaques et lymphomes, dermatite atopique, photodermatoses, vitiligo, lichen plan, prurits ;
 - en oncologie : photothérapie dynamique dans les cancers cutanés superficiels, photochimiothérapie extracorporelle dans les lymphomes cutanés ;
 - en pédiatrie : photothérapie de l'ictère néonatale par la lumière bleue ;
 - en psychiatrie : photothérapie par la lumière visible dans la dépression saisonnière ;
- effets immunosuppresseurs locaux et systémiques, diminution des réactions d'hypersensibilité.

Il est donc nécessaire de connaître les risques d'expositions solaires exagérées et d'adapter son comportement en fonction de son phototype. A l'inverse, il ne faut pas oublier les bienfaits du soleil et tomber dans l'excès inverse qui consisterait à éviter le soleil à tout prix [51].

Les médicaments utilisés dans la SEP (notamment les interférons β 1a et 1b) visent à obtenir une immuno-modulation ou une immuno-suppression. Or, le rayonnement solaire a montré qu'il avait ces propriétés. En conséquence, peut-on imaginer utiliser ces propriétés dans le traitement curatif ou préventif des rechutes de SEP ? [38].

Conclusion

La sclérose en plaques est l'affection déficitaire chronique la plus fréquente de l'adulte jeune. Son étiologie est inconnue mais pourrait être la rencontre de facteurs exogènes, infectieux ou autres, et de facteurs endogènes tels que la susceptibilité génétique individuelle. Cette rencontre serait à l'origine des processus inflammatoires et auto-immuns impliqués dans la maladie, mais ne pourrait aboutir en la présence d'un facteur environnemental protecteur : le rayonnement solaire.

Les résultats de notre enquête, première enquête menée sur le lien entre l'exposition solaire individuelle avant l'âge de 15 ans et la sclérose en plaques, sont en faveur de cette hypothèse en montrant que les témoins s'étaient plus exposés au soleil que les patients atteints de sclérose en plaques.

Nous avons tenté de prouver la cohérence de cette étude en prenant en compte les facteurs de confusion et les biais possibles, en évoquant les précédentes études épidémiologiques sur le sujet, et en prenant acte des effets immunosuppresseurs connus du rayonnement solaire qui rendent plausibles les résultats.

L'impact de cette étude sera renforcé par sa reproduction dans d'autres populations et sur d'autres continents.

Ainsi, nous pourrions progresser dans la connaissance de cette maladie et peut-être aider aux avancées thérapeutiques.

Bibliographie

- 1 – Kurtzke J. – Epidemiology of multiple sclerosis (chapter 9), in Vinken P, Brun G, (Eds) Handbook of clinical neurology, vol 3, Amsterdam North Holland Publishing, 1985,p. 259-287
- 2 – Pugliatti M., Sotgiu S., Rosati G. – The worldwide prevalence of multiple sclerosis – Clinical Neurology and Neurosurgery , 2002, 104, p.182-191
- 3 – Granieri E., Casetta I., Tola MR., *et al* – Multiple sclerosis : does epidemiology contribute to providing etiological clues ? – 1993, 115(suppl.), p.16-23
- 4 – Le Page E., Yaouanq J. – Physiopathologie, épidémiology et génétique de la SEP – Neuro-Psy , 2000 (sept.-oct.), 15, 4, p. 171-176
- 5 – Poser M. - Viking voyages : the origin of multiple sclerosis ? An essay in medical history. Acta Neurol Scand, 1995, suppl.161, p.11-22
- 6 – Kahana E., Zilber N. – Pitfalls in multiple sclerosis : the israeli experience – Neuroepidemiology, 1996, 15, p.229-238
- 7 – Alter M., Halpern L., Kurland LT., *et al* - Multiple sclerosis in Israel : prevalence among immigrants and native inhabitants – Arch Neurol, 1962, 7, p.253-263
- 8 – Alter M., Kahana E., Loewenson R. – Migration and risk of multiple sclerosis – Neurology, 1978, 28, p.1089 –1093
- 9 – Dean G. – Epidemiology of multiple sclerosis – Neuroepidemiology, 1984, 3, p.58-73
- 10 – Dean G., McLoughlin H., Brady R., *et al* – Multiple sclerosis among immigrants in Greater London – Br. Med. J., 1976, 861-864
- 11 – Elian M., Dean G. – Multiple sclerosis among the United-Kingdom-born children of immigrants from the West Indies – Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatrie, 1987, 50, p.327-332
- 12 – Kurtzke JF. – Geography in multiple sclerosis – J. Neurol., 1977, 215, p.1-26
- 13 – Dassel H. – Discussion on the epidemiology of MS – Amsterdam, North-Holland, 1972, EJ Field, TM Bell and PR Carnegie (eds), Multiple Sclerosis. Progress in Research, p.241-242
- 14 – Alter M., Okihiro M., Rowley W., *et al* – Multiple sclerosis among Orientals and Caucasians in Hawaii – Neurology, 1986, 36,p.1386-1399
- 15 – Dean G. – Annual incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in white South-African and in white immigrants to South Arica – Br.med.J., 1967, 724-730
- 16 – Dean G., Kurtzke JF. – On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South-Africa, Br.med.J., 1971, 725-729
- 17 – Acheson ED. – Epidemiology of multiple sclerosis – Br.Med.Bull., 1, 33,1977, p.9-14

- 18 – Hammond SR., English DR., McLeod G. – The age-range of risk of developing multiple sclerosis. Evidence from a migrant population in Australia – *Brain*, 2000, 123, p.968-974
- 19 – Lyon-Caen O ; Clanet M ; - La sclérose en plaques – Paris : John Libbey Eurotext , 1997 – 144p.
- 20 – Acheson ED., Bachrach F., Wright FM. – Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis – *Acta. Psych. Neurol. Scand.*, 1960, 35, suppl.147, p.132-147
- 21 – Kalafatova O. – Geographic and climatic factors and multiple sclerosis in some districts of Bulgaria – *Neuroepidemiology*, 1987, 6, p.116-119
- 22 – van der Mei I., Ponsonby AL., Blizzard L., Dwyer T. – Regional variation in multiple sclerosis. Prevalence in Australia and its association with ambient ultraviolet radiation – *Neuroepidemiology*, 2001, 20, p.168-174
- 23 – Laborde JM., Dando W., Teetzen ML. – Climate, diffused solar radiation and multiple sclerosis – *Soc. Sci. Med.*, 1988, 27, 3, p.231-238
- 24 – Freedman M., Dosemeci M., Alavanja MCR. – Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation : a case-control study based on death certificates – *Occup. Environ. Med.*, 2000, 57, p.418-421
- 25 – Cosnett JE. – The incubation period of multiple sclerosis – *Med. Hypotheses*, 1980, 6, p. 73-76
- 26 – Cosnett JE. – Multiple sclerosis and neuromyelitis optica in tropical and subtropical countries – *Med. Hypotheses*, 1981, 7, p.61-63
- 27 – Wehr TA., Schwerer FG., et al – Eye versus skin phototherapy of seasonal affective disorder – *Am. J. Psychiatry*, 1987, 144, p.753-757
- 28 – Rosenthal NE., Sack DA. – Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy – *Arch. Gen. Psychiatry*, 1984, 41, p.72-80
- 29 – Rosen LN., Livingstone R., Rosenthal NE. – Multiple sclerosis and latitude : a new perspective on an old association – *Med. Hypotheses*, 1991, 36, p.376-378
- 30 – Mahe V., Chevalier JF. – Role de l'horloge biologique en pathologie humaine – *La presse médicale*, 1995, 24, p.1041-1046
- 31 – Constantinescu CS. – Melanin, melatonin, melanocyte-stimulating hormone, and susceptibility to autoimmune demyelination : a rationale for light therapy in multiple sclerosis – *Med. Hypotheses*, 1995, 45, p.455-458
- 32 – Hutter CDD., Laing P. – Multiple sclerosis : sunlight, diet, immunology and aetiology – *Med. Hypotheses*, 1996, 46, p.67-74

- 33 – Hutter C. – On the causes of multiple sclerosis – *Med. Hypotheses*, 1993, 41, p.93-96
- 34 – Jeanmougin M. – Peau et soleil – *Encycl. Med. Chir., Cosmétologie et dermatologie esthétique*, 50-060-A-10, 2000, 8p.
- 35 – Hayes CE. – Vitamine D : a natural inhibitor of multiple sclerosis – *Proceedings of nutrition society*, 2000, 59, p.531-535
- 36 – Ponsonby AL., McMichael A., van der Mei I. – Ultraviolet radiation and autoimmune disease : insights from epidemiological research – *Toxicology*, 2002, 181-182, p.71-78
- 37 – Craelius W., Newby NA. – Multiple sclerosis, sunlight, and indoor pets – *The Lancet*, 1977 Sep 10, 2, 8037, p.565
- 38 – Dumas M., Jauberteau-Marchan MO. – The protective role of Langerhans' cells and sunlight in multiple sclerosis – *Med Hypotheses*, 2000, 55, 6, p.517-520
- 39 – Casetta I., Granieri E. – Prognosis of multiple sclerosis : environmental factors – *Neurol Sci*, 2000, 21, p.S839-S842
- 40 – Carlyle IP. – Multiple sclerosis : a geographical hypothesis – *Med Hypotheses*, 1997, 49, p.477-486
- 41 – Monplaisir N., Valette I., Lepage V., et al – Study of HLA antigens of the Martinican population – *Tissue Antigens*, 1985 Jul, 26, 1, p.1-11
- 42 – Confavreux C., Gignoux L. – Sclérose en plaques – *La revue du praticien*, 2002, 52, 5, p.529-538
- 43 – Harrison SL., MacLennan R., Speare R., Wronski I. – Sun exposure and melanocytic naevi in young Australian children – *Lancet*, 1994, 344, 8936, p.1529-1532
- 44 – Offit PA., Hackett CJ. – Addressing parents' concerns : do vaccines cause allergic or autoimmune diseases ? – *Pediatrics*, 2003, 111,3, p.653-659
- 45 – Fazakerley JK., Walker R. – Virus demyelination – *J Neurovirol*, 2003, 9, 2, p.148-164
- 46 – Poser CM., Brinar VV. – Multiple sclerosis 2001 – *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2002, 104, p.165-167
- 47 – Termorshuizen F. Garssen J., Norval M., et al – A review of studies on the effects of ultraviolet irradiation on the resistance to infections : evidence from rodent infection models and verification by experimental and observational human studies – *Int Immunopharmacol*, 2002, 2, 2-3, p.263-275
- 48 – Green MHL., Petit-Frère C., Clingen PH., et al – Possible effects of sunlight on human lymphocytes – *Journal of Epidemiology*, 1999, 9, suppl.6, p.S48-S57
- 49 – Marrosu MG., Cocco E., Lai M., et al – Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy : a cohort study – *Lancet*, 2002, 27, 359, 9316, p.1461-1465

50 – Tremlett HL., Evans J., Wiles CM. – Asthma and multiple sclerosis : an inverse association in a case-control general practice population – QJM, 2002, 95, 11, p.753-756

51 – Luca RM., Ponsonby AL. – Ultraviolet radiation and health : friend and foe – MJA, 2002, 177, p.594-598

ANNEXE :

Questionnaire utilisé dans l'enquête

« Exposition solaire - SEP »
Enquête cas-témoins

A ne remplir que pour les cas

a) Date de début de la maladie : / __: __/ __: __/ __: __: __/

b) Forme selon les critères de Poser (*Cliniquement définie = 1 ; Cliniquement probable = 2*) / __/

c) Forme d'évolution de la maladie / __/
(*Rémitente sans séquelle = 1 ; Rémitente avec séquelles = 2 ; Rémitente II^{ème} progressive = 3 ; Progressive = 4*)

d) Score EDSS au moment de l'interview : / __/

Symptômes lors de la 1^{ère} crise : (*Oui = 1 ; Non = 2*)

e) Névrite optique / __/

f) Atteinte motrice d'un membre / __/

g) Atteinte sensitive / __/

h) Troubles oculomoteurs / __/

i) Troubles sphinctériens / __/

j) Troubles psychiatriques / __/

k) Troubles vestibulaires ou cochléaires / __/

l) Autres signes / __/

m) Si oui, préciser :

.....

N° identifiant /__ : __ / / __ : __ / / __ : __ : __ /

- 22) Antécédent(s) personnel(s) de cancer(s) de la peau ? (Oui = 1 ; Non = 2) / __ /
- 23) Si oui, quelle(s) localisation(s) :
- 24) Avez vous présenté des maladies durant l'enfance ? (Oui = 1 ; Non = 2) / __ /
- 25) Si oui, la ou lesquelles
- 26) Vaccination(s) durant l'enfance ? (Oui = 1 ; Non = 2) / __ /
- 27) Si oui, la ou lesquelles
- 28) Avez vous été vacciné durant l'enfance contre l'hépatite B ? (Oui = 1 ; Non = 2) / __ /
- 29) Si oui, à quel âge avez vous eu la 1^{ère} injection ? / __ : __ / ans

Renseignements familiaux :

Lieu de naissance

- 30) Mère :
- 31) Grand mère maternelle :
- 32) Grand père maternel :
- 33) Père :
- 34) Grand mère paternelle :
- 35) Grand père paternel :
- 36) Antécédents familiaux de sclérose en plaques ? (Oui = 1 ; Non = 2) / __ /
- 37) Si oui, quel(s) membre(s) de la famille :
- 38) Antécédents familiaux de maladies neurologiques ? (Oui = 1 ; Non = 2) / __ /
- 39) Si oui, quelle(s) maladie(s) :
- 40) Antécédents familiaux de maladies auto-immunes ? (Oui = 1 ; Non = 2) / __ /
- 41) Si oui, quelle(s) maladie(s) :

Avant l'âge de 15 ans :

- 42) Lieu de résidence : / __ /
(Ville = 1 ; Campagne = 2 ; Bord de mer = 3 ; Bord de rivière = 4 ; Montagne = 5)
- 43) Si vous résidiez à la montagne, indiquer l'altitude : / __ : __ : __ / mètres
- 44) Avez vous toujours vécu dans la même région ? (Oui = 1 ; Non = 2) / __ /
- 45) Si non, préciser les autres lieux de résidence :
- 46) Si non préciser la durée de résidence dans la région : / __ : __ / années

N° identifiant / __:__/ __:__/ __:__:__/

47) Si non, préciser l'âge depuis lequel vous avez habité dans la région ? /__:__/ années

Conditions météorologiques du lieu de résidence :

48) En hiver : (Souvent ensoleillé = 1 ; Rarement ensoleillé = 2) /__/

49) En été : (Souvent ensoleillé = 1 ; Rarement ensoleillé = 2) /__/

Voyage durant l'enfance :

50) Avez vous voyagé à l'étranger : (Oui = 1 ; Non = 2) /__/

51) Si oui, dans quel(s) pays (séjour > 2mois) :
.....

52) Si oui, préciser la durée totale : /__:__:__/ mois

53) Si oui, préciser l'âge de ce ou ces voyage(s) ?

Habitudes vestimentaires quand vous étiez exposé au soleil :

(Oui toujours = 1 ; Oui souvent = 2 ; Parfois = 3 ; Rarement = 4 ; Jamais = 5)

54) Portiez vous des lunettes de soleil ? /__/

55) Portiez vous un chapeau ou une casquette ? /__/

56) Portiez vous des chemises ou des tee-shirts à manches longues ? /__/

57) Portiez vous des pantalons ? /__/

58) Lors de la pratique de vos activités de loisirs, étiez vous torse nu et en short ? /__/

Loisirs hors vacances :

59) Vos parents possédaient-ils une piscine extérieure ? (Oui = 1 ; Non = 2) /__/

60) Avez vous pratiqué la natation (piscine extérieure) ? (Oui = 1 ; Non = 2) /__/

61) Avez vous pratiqué des sports nautiques ? (Oui = 1 ; Non = 2) /__/

62) Si oui, le ou les quel(s) ?
.....

63) Avez vous pratiqué d'autres sports d'extérieur : (Oui = 1 ; Non = 2) /__/

64) Si oui, le ou les quel(s) ?
.....

Pendant les vacances :

65) Lieu de vos vacances: /__/
(Ville = 1 ; Campagne = 2 ; Bord de mer = 3 ; Bord de rivière = 4 ; Montagne = 5)

66) Les conditions météorologiques du ou des lieux de vacances étaient : /__/
(Souvent ensoleillées = 1 ; Rarement ensoleillées = 2)

67) Indiquer le ou les mois pendant lesquels ou vous partiez habituellement en vacances :

68) Durant ces vacances, pratiquiez vous des sports nautiques : (Oui = 1 ; Non = 2) /_/_/

69) Durant ces vacances, pratiquiez vous la pêche : (Oui = 1 ; Non = 2) /_/_/

70) L'exposition au soleil, entraînait-elle des coups de soleil ? (Oui = 1 ; Non = 2) /_/_/

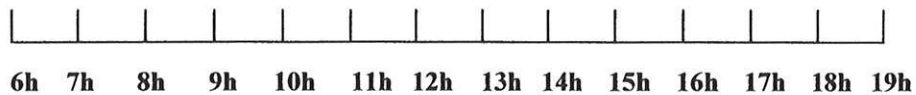
Durant les mois d'avril à septembre :

71) Etiez vous exposé au soleil ? /_/_/
(Jamais = 1 ; Rarement = 2 ; 1 ou 2 fois par mois = 3 ; 3 ou 4 fois par semaine = 4 ; Tous les jours = 5)

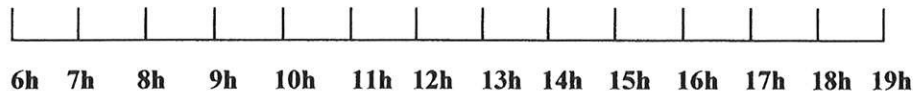
72) Durant les jours de la semaine ? (Jamais = 1 ; Rarement = 2 ; Tous les jours = 3) /_/_/

73) Durant les jours du week-end ? (Jamais = 1 ; Rarement = 2 ; Tous les jours = 3) /_/_/

74) Entre quelles heures étiez vous exposez au soleil pendant les jours de semaine (hors week-end) ?



75) Entre quelles heures étiez vous exposez au soleil pendant les jours de week-end ?



Environnement autour du lieu de résidence :

76) Existait-il des usines à proximité de votre résidence ? (Oui = 1 ; Non = 2) /_/_/

77) Si oui, quel(s) type(s) d'usine(s) ?

78) Le brouillard était-il fréquent ? (Oui = 1 ; Non = 2) /_/_/

79) Quel était le degré de pluviométrie de la région du sujet enquêté ? /__:__:/

80) Quel était l'index UVB de la région du sujet enquêté ? /__:__:/

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

**SCLEROSE EN PLAQUES ET
EXPOSITION SOLAIRE AVANT L'AGE DE 15 ANS :
ENQUETE CAS-TEMOINS
A CUBA, EN MARTINIQUE ET EN SICILE**

RESUME :

L'étiologie de la sclérose en plaques (SEP) est inconnue. Les études épidémiologiques pourraient être en faveur d'un rôle protecteur du soleil avant l'adolescence.

Les mécanismes impliqués seraient immunosuppresseurs par une inhibition du recrutement des lymphocytes Th1 résultant notamment d'une atteinte des cellules de Langerhans épidermiques et de l'augmentation de la synthèse de vitamine D.

Pour évaluer le rôle du soleil dans la SEP, nous avons effectué une enquête cas-témoins à Cuba, en Martinique et en Sicile, et utilisé un questionnaire permettant d'évaluer l'exposition solaire avant l'âge de 15 ans. Les résultats ont montré que les cas (n=193) s'étaient moins exposés au soleil que les témoins (n=358), et que les variables traduisant une exposition solaire plus importante étaient associées à un risque plus faible de SEP.

Il s'agit de la première enquête cas-témoins sur ce thème, et ses résultats seront à confirmer par des études ultérieures similaires dans d'autres pays.

DISCIPLINE : MEDECINE GENERALE

MOTS-CLES : Sclérose en plaques ; Epidémiologie ; Enquête cas-témoins ; Environnement ; Soleil ; Facteur protecteur

Faculté de Médecine – 2, rue du Dr Marcland – 87025 LIMOGES CEDEX
