

# Sclérose en plaque et nutrition : le point de la littérature

Fayemendy P, Jésus P, Morin B, Sourisseau H, Bonhommo S,  
Deluche E, Desport JC

Unité de Nutrition, CHU Dupuytren, Limoges  
INSERM UMR 1094 NET, Faculté de Médecine, Limoges

- La maladie
- Quels FDR nutritionnels de développer une SEP ?
- Statut nutritionnel et SEP
- Cause de la dénutrition. Les troubles de de la déglutition
- Conséquence de la dénutrition. Escarres ?
- Impact des facteurs nutritionnel lors de la maladie
  - Possibles facteurs aggravants
    - AG saturés d'origine animale
    - Lait
    - Acides gras trans
    - Viande rouge
    - Alcool
  - Possibles facteurs améliorants
    - Acides gras polyinsaturés
    - Vitamine D
    - Restriction calorique
    - Antioxydants
- Conclusion : En pratique

# La Sclérose en plaque

- Maladie démyélinisante chronique, inflammatoire et auto-immune du SNC
- Origine multifactorielle évoquée : susceptibilité génétique, influence de facteurs environnementaux (alimentation, toxique, agents infectieux...)
- 1<sup>ère</sup> cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune

*HAS, 2006; Zalc B, 2014*

- Age de début : 20-40 ans
- Sexe ratio Femme/Homme : 2,6  
*HAS, 2006; Zalc B, 2014; Fromont A, 2012*

- Prévalence : Gradient Nord/Sud
  - Canada : 240/100 000 hab  
*Bech C, 2005*
  - Afrique du Sud : 3/100 000 hab  
*Kies B, 1989*
  - France : **95/100 000 hab**  
*Fromont A, 2012*

- Nombre de cas *MSIF : Atlas 2013*
  - Monde ≈ 2,3 millions
  - Europe ≈ 400 000
  - **France ≈ 90 000**

- Incidence en France *Fromont, 2012*
  - variable selon les régions
  - **6,8/100 000 hab**

# Quels FDR nutritionnels de développer une SEP?

# 1. Obésité/surpoids du jeune adulte

*Hedström AK, 2012*

- Etude cas témoins suédoise (1571 cas / 3371 témoins)
- **IMC > 23 à l'âge de 20 ans : ↗ risque de SEP**

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ca/co*	OR (95% CI)†	OR (95% CI)¤	p	p trend
<b>Total</b>					
<18.5	133/340	0.9 (0.7–1.2)	0.9 (0.7–1.2)	0.5	
18.5–21	475/1138	1.0 (reference)	1.0 (reference)		
21–23	387/900	1.0 (0.9–1.2)	1.1 (0.9–1.2)	0.5	
23–25	300/603	1.2 (1.0–1.4)	1.2 (1.0–1.5)	0.03	
25–27	118/212	1.4 (1.1–1.7)	1.4 (1.1–1.8)	0.02	
27–29	86/97	2.2 (1.6–2.9)	2.2 (1.6–3.0)	1×10 <sup>-6</sup>	
>30	72/81	2.1 (1.5–3.0)	2.2 (1.5–3.0)	9×10 <sup>-6</sup>	2×10 <sup>-10</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ca/co*	OR (95% CI)‡	OR (95% CI)\$	p	p trend

## Munger K, 2009

- Cohortes Nurses' Health Study (n = 121 700) et Nurses' Health Study II (n = 116 671)
- **IMC > 30 à l'âge de 18 ans : ↗ risque de SEP**

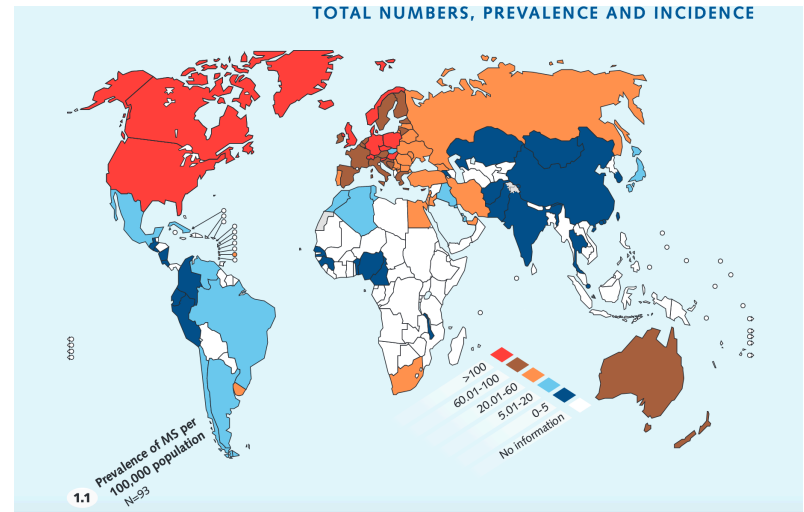
	NHS, cases/ person-years	NHSII, cases/ person-years	Pooled relative risks (95% CI)		
			Age-adjusted	Age-, smoking- adjusted	Multivariate* adjusted
<b>BMI age 18 (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
<18.5	21/292,421	45/231,006	0.94 (0.71-1.24)	0.94 (0.71-1.24)	0.96 (0.73-1.27)
18.5-<21	77/963,413	134/656,714	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
21-<23	55/648,273	84/347,962	1.15 (0.92-1.42)	1.13 (0.91-1.40)	1.13 (0.91-1.40)
23-<25	24/281,999	31/161,737	1.00 (0.74-1.35)	0.97 (0.72-1.31)	0.97 (0.72-1.31)
25-<27	20/130,338	17/72,559	1.51 (0.90-2.52)	1.45 (0.86-2.43)	1.44 (0.87-2.39)
27-<30	8/72,619	16/50,889	1.47 (0.96-2.24)	1.40 (0.92-2.14)	1.40 (0.92-2.14)
<b>≥30</b>	<b>6/45,583</b>	<b>21/39,839</b>	<b>2.41 (1.61-3.60)</b>	<b>2.26 (1.50-3.38)</b>	<b>2.25 (1.50-3.37)</b>
<b>Total</b>	<b>211/2,434,647</b>	<b>348/1,560,707</b>			
<b>p, trend</b>			<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>

## 2. Lieu/mode de vie

- Répartition géographique :

+ de SEP pays occidentaux

*Riccio P, 2015; WHO 2008*



Effet migratoire : *Riccio P, 2015; McLeod J, 2011*

- Migration d'une zone de forte incidence vers une zone de faible incidence avant l'âge de 15 ans → ⚡ risque
- Migration après cet âge ne modifie pas le niveau de risque

→ **Hypothèse : effet des facteurs nutritionnels**

- Éloignement de l'équateur → ⚡ **exposition solaire (vit D)**
- **Régime alimentaire riche** (calories, AG d'origine animale...)
- **Mode de vie sédentaire**

### 3. Vitamine D : taux bas, faible exposition solaire, défaut d'apport ⇒ ↑ risque

	Etude	Taux Vit D	Exposition solaire	Apport Vit D	Résultats
<b>Grossesse</b>	<u>Munger 2016</u>	X	?	?	<b>Taux &lt; 11 ng/ml : Risque ↑ (descendance)</b> RR = 1,9[1,2-3,01], p = 0,006
<b>Enfants/ Ado</b>	<u>Van der Mei 2003</u>	?	X	?	<b>Exposition solaire (2à 3 h/j) : Risque ↓</b> OR=0,31 [IC=0,16-0,59]
	<u>Munger KL 2006</u>	X	?	?	<b>Taux &gt; 20ng/ml : Risque ↓</b> OR=0,59 [IC=0,36-0,97], p=0,04
<b>Adultes</b>	<u>Munger 2004</u>	?	?	X	- <b>Apport alimentaire : Risque ↓</b> RR=0,67[IC = 0,4-1,2], p<0,03 - <b>Complément (&gt;400 UI/j): Risque ↓</b> RR= 0,59 [IC = 0,38-0,9], p=0,006
	<u>McDowell 2011</u>	?	X	X	- <b>Faible exposition solaire : Risque ↑</b> HR=2,13 [IC=1,2-3,78] - <b>Consommation huile de poisson : Risque ↓</b> HR=0,44 [IC=0,2-0,96]
	<u>Orton 2011</u>	?	X	?	↓ <b>rayonnement UV : ↑ prévalence</b> - UVB moyenne annuelle : r=-0,8 (p<0,001) - UVB moyenne hiver : r=-0,87 (p<0,001)



## 4. Alcool? Résultats contradictoires

- **Massa J, 2013** : Cohorte NHS et NHS II (187 000 patients), 258 cas SEP  
→ Pas d'association entre consommation d'alcool et risque de SEP
- **Hedström AK, 2014** : 2 études cas-témoins **JAMA Neurology**  
EIMS = 745 SEP /1761 témoins - GEMS = 5246 SEP /5874 témoins

	No. of Cases	No. of Controls	OR (95% CI) <sup>a</sup>	P Values
Never drinkers	1358	1113	1 [Reference]	
1-5 drinks/wk <sup>b</sup>	284	227	1.0 (0.8-1.2)	.98
>5 drinks/wk <sup>b</sup>	181	171	0.7 (0.5-0.9)	.002; P for trend .01
Never drinkers	1358	1113	1 [Reference]	
1-3 glasses wine/wk <sup>c</sup>	1732	1691	0.8 (0.8-0.9)	
>3 glasses wine/wk <sup>c</sup>	135	153	0.7 (0.5-0.8)	.001; P for trend .007

→ Consommation d'alcool : ⚡ risque de SEP?

## 5. Consommation de lait ?

- **Butcher J, 1976** : Corrélation positive : production et consommation des produits laitiers / incidence de la SEP  
→ Facteur étiologique?
  - **Malosse D, 1992** : Relation entre prévalence SEP et consommation de produits laitiers bovins, 27 pays
    - SEP/lait de vache liquide → **corrélation très forte**  
(rho = 0,795; p < 0,0001)
    - SEP/fromage → aucune corrélation
- Hypothèse** : le lait de vache liquide **pourrait** contenir des facteurs favorisant l'apparition de la SEP

## 6. Statut en antioxydants ?

- **Hypothèse** : antioxydant **pourraient** éviter l'apparition les lésions neuronales induites par les RL *Riccio P, 2015*
  - *Zang SM,2001* : Cohortes NHS I et II
    - 214 cas étudiés
    - Liaison consommation caroténoïde, VitC, vit E/ risque de SEP?
    - Evaluation : Apports alimentaires – Compléments
- **Pas d'association consommation de vit antioxydantes (alimentation ou compléments)/ risque de SEP**

# Quel est le statut nutritionnel des patients SEP ?

- **Lambert CP, 2002** : 17 SEP (EDSS médian = 4,0) vs 12 témoins. Impédancemétrie  
 → Pas de différence significative de composition corporelle (MM-MG)  
 → Pas de liaison entre composition corporelle (% de MM, % de MG) / score EDSS

- **Khurana SR, 2009** :  
 – 4703 SEP, population témoin →  
 – IMC

	Surpoids*	Obésité*
SEP	42,3 %	20,1 %
Population T	39,6 %	33,1 %

p < 0,0001

\* USA 2012 (H) : Surpoids = 40% ; Obésité = 35%

- **Saka M, 2012** : 37 patients, IMC →

Dénutris**	Normaux	Surpoids	Obèses**
5,4 %	54,1 %	24,3 %	16,2 %

\*\* Turquie 2014 : Dénutrition = 3,5% ; Surpoids = 34,1% ; Obésité = 27,8%

- **Sorgun MH, 2014** : 102 SEP vs 50 témoins (maladies neuro)

Dénutrition si Alb < 35g/L avec CRP normale

→ 11,7 % de dénutris (NS vs contrôle)

→ Pas de liaison dénutrition / score EDSS

# Dénutrition/perte de poids et SEP. Quelles causes?



**Anorexie** (constipation,  
diminution mobilité...)

*Payne A, 2001*

**Modification des  
rythmes de repas**

*Payne A, 2001*

**Troubles fonctionnels et  
posturaux, diminution de la  
mobilité, tremblements**

*Payne A, 2001; Habek M, 2010*

**Effets secondaires  
de certains TTT  
(Natalizumab)**

*Dahdaleh, 2012*

**prises  
alimentaires**

**Orientation vers une  
consommation d'aliments  
peu riches en AG**

*Payne A, 2001. Habek M, 2010*

**Troubles cognitifs**

*Gil Moreno MJ, 2013*

**Troubles de la déglutition**

*Payne A, 2001. Habek M, 2010*

➤ dépenses énergétiques? Modification DER ou DEAP?



# Troubles de la déglutition et SEP

Neurol Sci (2015) 36:671–681  
DOI 10.1007/s10072-015-2067-7



REVIEW ARTICLE

## Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis

Xiao-Li Guan · Hui Wang · Hai-Shan Huang ·  
Ling Meng

- **15** articles retenus (/198)
- **4510** patients
- 12 articles → méthodes d'évaluation **subjectives**
  - grilles de dépistages, questionnaire, test à l'eau
- 4 articles → méthodes **objectives**
  - Radiovidéoscopie de déglutition (3)
  - Fibroscopie ORL (1)



**Table 2** Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis using subjective screening methods

References	Country	Study design	Sample size (n)	Mean age (year)	Disease subtype	Diagnostic method	Disease disability (mean)	Disease duration (mean years)	Prevalence (n/N)
Shibasaki et al. [10]	UK	Cross-sectional	264	40.5	NA	Coding sheet contained history and physical findings	NA	10.3	23.1 % (61/264)
Hartelius and Svensson [3]	Sweden	Cross-sectional	203	>55 years: 58 %	NA	22 questionnaire tools	NA	>10 years: 70 %	33 % (67/211)
Abraham et al. [33]	USA	Cross-sectional	525	45	NA	One page dysphagia screening questionnaire	EDSS 5.2 (SD = 2.1)	NA	43 % (225/525)
Thomas and Wiles [1]	UK	Cross-sectional	79	44	NA	A 26 part questionnaire Drink 150 ml of water	EDSS 6 Barthel 15	11.8	43 % (34/79)
De Pauw et al. [34]	Belgium	Cross-sectional	308	50	RR-MS: 32 % (99) PP-MS: 22 % (67) SP-MS: 46 % (142)	Johns Hopkins Swallowing Center	EDSS 6.5	17	29 % (89/308)
Poorjavad et al. [32]	Iran	Cross-sectional	101	34	RR-MS: 74.3 % (75) PP-MS: 6.9 % (7) SP-MS: 18.8 % (19)	Northwestern dysphagia patient check sheet	EDSS 2.26	5.9	31.7 % (32/101)
Chauvet et al. [17]	France	Cross-sectional	150	NA	NA	DYMUS questionnaire	NA	NA	44 % (67/150)
Levinthal et al. [31]	USA	Cross-sectional	218	47.6	RR-MS: 70.6 % (154) PP-MS: 4.1 % (9) SP-MS: 11.0 % (23) Unsure: 14.7 % (32)	Rome III questionnaire MD Anderson dysphagia inventory	MSIS-29 70.9	13.3	21.1 % (46/218)
Solaro et al. [29]	Italy	Cross-sectional	1,875	43.34	RR-MS: 69 % (1,294) PP-MS: 7 % (131) SP-MS: 24 % (450)	DYMUS questionnaire	EDSS 3.3	11.42	31.3 % (587/1,875)

**36%**

**(IC95% 31-42%)**

**Table 2** continued

References	Country	Study design	Sample size (n)	Mean age (year)	Disease subtype	Diagnostic method	Disease disability (mean)	Disease duration (mean years)	Prevalence (n/N)
Sales et al. [8]	Brazil	Cross-sectional	100	42.5	RR-MS: 66 % (66) PP-MS: 18 % (18) SP-MS: 16 % (16)	DYMUS questionnaire	EDSS 3.0	8	58 % (58/100)
Alfonsi et al. [18]	Italy	Prospective cohort	26	44.25	RR-MS: 34.6 % (9) PP-MS: 30.8 % (8) SP-MS: 34.6 % (9)	DYMUS questionnaire	EDSS 4.7	NA	76.9 % (20/26)
Danesh-Sani et al. [30]	Iran	Cross-sectional	500	44.65	NA	A standard neurological examination Expanded Disability Status Scale	NA	0-7 year 63.2 % >7 year 36.8 %	26.6 % (118/500)

NA not available, RR-MS relapsing remitting MS, PP-MS primary progressive MS, SP-MS secondary progressive MS, DYMUS Dysphagia in Multiple Sclerosis, EDSS Extended Disability Status Score, MSIS-29 The Multiple Sclerosis Impact Scale, SD standard error

**36%**

(IC95% 31-42%)

**Table 3** Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis using objective measurements (clinical or instrument)

References	Country	Study design	Sample size (n)	Mean age (year)	Disease subtype	Diagnostic method	Disease disability (mean)	Disease duration (mean years)	Prevalence (n/N)
Wiesner et al. [38]	Switzerland	Cross-sectional	18	47	NA	the clinical and videofluoroscopic (VFSS)	EDSS 6.2	NA	55.6 % (10/18)
Terré-Boliart et al. [39]	Spanish	Cross-sectional	23	NA	NA	the clinical and videofluoroscopic (VFSS)	EDSS 7.4	NA	83 % (19/23)
Fernandes et al. [11]	Brazil	Cross-sectional	120	38.5	RR-MS: 65.8 % (79) PP-MS: 5 % (6) SP-MS: 29.2 % (35)	the clinical and videofluoroscopic (VFSS)	EDSS .5	NA	90 % (108/120)
Alfonsi et al. [18]	Italy	Prospective cohort	26	44.25	RR-MS: 34.6 % (9) PP-MS: 30.8 % (8) SP-MS: 34.6 % (9)	FESS	EDSS 4.7	NA	53.8 % (14/26)

**81%**

(IC95% 67-94%)

NA not available, RR-MS relapsing remitting MS, PP-MS primary progressive MS, SP-MS secondary progressive MS, VFSS videofluoroscopic swallow study, FESS fiber endoscopic evaluation of swallowing

## Facteurs favorisants

### 1. Evolution longue de la maladie

*Thomas FJ, 1999; Poorjavad M, 2012; De Pauw A, 2002; Prosiegel M 2004; Pasquinelli S, 2008*

### 2. Sévérité du handicap et de l'atteinte fonctionnelle (score EDSS)

*Thomas FJ, 1999. Poorjavad M, 2012*

### 3. Atteinte des fonctions cérébelleuses

*Thomas FJ, 1999; Poorjavad M, 2012; Calacagno P, 2002; Prosiegel M, 2004*

Interventions proposées → PEC pluridisciplinaire *Pasquinelli S, 2008*

- **Adaptation:** textures /positionnement/environnement  
*Calacagno P, 2002; Prosiegel M, 2004*
- **Nutrition artificielle?**
  - NE selon stade de dénutrition/ sévérité des troubles *Pasquinelli S, 2008*  
→ gastrostomie

# Retentissement de la dénutrition : Escarres ?

- **Prévalence ?**
- **FDR** (immobilisation, altération de la compo corporelle...) ?
- **Prise en charge : *Williams CM, 1988***
  - 10 patients SEP porteurs d'escarres
  - Statut en Zinc et fer → déficitaires
  - Suggestion d'un dépistage et d'une supplémentation en plus de la couverture des besoins protéino-énergétiques

**CNO spécifique avec Arg ?**

# Impact des facteurs nutritionnels lors de la maladie

## Facteurs aggravants ?

Acides gras saturés d'origine animale ?

Acides gras trans ?

Viande rouge ?

Lait ?

Sel ?

Alcool ?



↗ Inflammation

Evolution de la maladie



↘ Inflammation

## Facteurs améliorants ?

Acide gras polyinsaturés ?

Vitamine D ?

Restriction calorique ?

Antioxydants ?

# Pourquoi réguler l'inflammation?

## Hypothèse :

- Alimentation → favorise ou régule négativement l'inflammation  
*Erridge C, 2007; Ghanim H, 2009; Margioris A, 2009; Riccio P, 2015*
- Lésions actives de SEP liées à inflammation *Kutzelnigg A, 2014*
- Association significative entre inflammation et neurodégénérescence  
*Frischer JM, 2009; Lassmann H, 2013*

→ Impact sur ce processus → limitation de l'évolution des lésions

# Facteurs aggravants



# AG saturés d'origine animale

THE LANCET

- **Swank RL, 1950**

**Suggestion lien AG saturés d'origine animale / évolution délétère SEP**

- **Swank RL, 1990** →

- 144 SEP, suivi 34 ans
- Intervention = régime pauvre en AGS
- 2 groupes : diète stricte (<20g) vs diète élargie (>20g)
- **détérioration clinique**
- **décès**

	Good dieters	Poor dieters
<i>Minimum disability (grade 1)</i>		
Number (M:F)	23 (14:9)	6 (3:3)
Mean (SD) age (yr)	31.0 (8.4)	30.8 (7.3)
Mean (SD) duration of MS	31.0 (5.8)	25.9 (7.1)
Before trial	2.4 (2.1)	3.5 (2.4)
Diet period	28.6 (5.0)	22.8 (5.0)
Mean (SD) final neurological grade [change]	1.9 (2.2) [0.9]	5.3 (1.6) [4.3]
Deaths		
All causes	5 (21%)	5 (83%)
MS only	1 (5%)	4 (80%)
Mean lipid intake		
Fats	17.1 (2.4)	35.7 (11.5)
Oils	16.3 (4.3)	11.0 (2.2)
<i>Moderate disability (grade 2)</i>		
Number (M:F)	25 (9:16)	33 (16:17)
Mean (SD) age (yr)	31.8 (9.3)	34.4 (8.2)
Mean (SD) duration of MS (yr)	32.0 (7.2)	28.0 (9.0)
Before trial	4.9 (5.2)	5.3 (4.6)
Diet period	27.1 (6.8)	22.7 (8.0)
Mean (SD) final neurological grade [change]	3.6 (2.4) [1.6]	5.3 (1.3) [3.4]
Deaths		
All causes	10 (40%)	25 (76%)
MS only	8 (34%)	16 (66%)
Lipid intake		
Fats	15.4 (3.4)	46.1 (17.0)
Oils	18.2 (3.5)	10.2 (4.1)
<i>Severe disability (grades<sup>3-5</sup>, mean 3.21 [0.4])</i>		
Number (M:F)	24 (7:17)	33 (17:16)
Mean (SD) age (yr)	34.2 (10.2)	37.1 (7.5)
Mean (SD) duration of MS (yr)	33.8 (9.5)	29.9 (10.7)
Before trial	6.2 (7.10)	10.4 (7.8)
Diet period	27.6 (8.5)	19.5 (9.6)
Mean (SD) final neurological grade [change]	4.0 (1.8) [0.8]	5.6 (1.0) [2.4]
Deaths		
All causes	8 (33%)	28 (85%)
MS only	5 (21%)	25 (83%)
Lipid intake		
Fats	15.8 (2.6)	36.5 (10.5)
Oils	18.1 (7.9)	10.5 (6.9)

p = 0,0001

p = 0,0005

p = 0,0001

# Consommation de sel

- **Farez MF, 2015**

- 70 SEP RR, suivi 2 ans
- Mesure excrétion urinaire
- ↗ consommation de sel → ↗ taux de poussées et lésions T2 IRM

	IRR	95% CI	p Value
<i>IRR of exacerbation (univariate model)</i>			
Sodium intake (g/day)			
<2	1 (baseline)	–	–
2–4.8	2.56	1.3 to 4.9	0.005
>4.8	3.37	1.5 to 9.55	0.001

	IRR	95% CI	p Value
<i>CUA in MRI (univariate model)</i>			
Sodium intake (g/day)			
<2	1 (baseline)	–	–
2–4.8	2.68	1.4 to 4.9	0.002
>4.8	3.56	1.7 to 7.55	0.001

- Etudes interventionnelles : Modèle animal

Encéphalopathie Auto-immune Expérimentale

*Kleinewietfeld M, 2013; Wu C, 2013*

- Cellules Th17 : développement de l'EAE
- Haute concentration de sel → Activation cellules Th17 + cytokines pro inflammatoires IL 23

# AG Trans ?

- *margarine et autres graisses traitées (hydrogénée) végétales*
- *viande et les produits alimentaires provenant des ruminants*
- *aliments frits / friture*



• **Okada Y et al, 2013** : Apport alimentaire d'AGT

→ ↗ inflammation intestinale

→ ↗ régulation positive de cytokines pro inflammatoires

• **Riccio P, 2015** : **Suggestion** d'une effet délétère dans la SEP par médiation de l'inflammation

→ **Pas d'étude observationnelle ni d'intervention**

→ **Pas de preuve clinique**

# Viande rouge ?

- **Riccio P, 2015** : Plusieurs **hypothèses** de l'action délétère
  - **Joosen A, 2010** :
    - Fer héminique nitrosylé → formation de composés endogènes mutagènes
  - **Williams R, 2012** :
    - Sites de l'inflammation de la SEP → Dépôts de fer anormaux (proinflammatoire?)
  - **Stenson WF, 2014**
    - Acide arachidonique précurseur pro inflammatoires (PG, TX, Leucotriène)

→ Pas d'étude observationnelle ni interventionnelle

→ Pas de preuve clinique

# Lait ?

- **Riccio P, 2004; Riccio P, 2015** : Etude des protéines de la membrane des globules gras du lait.
  - Protéine (Butérophylène = BTN) → structure similaire à auto Ag (MOG) participant à la pathogénèse des lésions SEP
  - Modèles expérimentaux : comportements identiques BTN/MOG
  - **Hypothèse** : l'éviction du lait de vache entier **pourrait** être bénéfique (privilégier lait écrémé ?)
- **Ashtari F, 2013** : Les allergènes du lait jouent-ils un rôle dans la SEP ?
  - Enquête cas témoins (48/48)
  - Recherche d'allergie par dosage IgE spécifiques

→ Pas ≠ significative

→ Pas de preuve clinique

# Alcool ?

- **Weiland TJ, 2014**

- 2469 SEP
- Relation consommation d'alcool/ Qualité de vie - degré d'invalidité (auto-questionnaire) - rechutes
- **Consommation modérée (< 15 g/semaine) = ↗ QdV et ↘ incapacité (p < 0,001)**
- Pas d'association alcool/ taux de rechutes ou activité clinique
- **A confirmer par cohortes prospectives...**

- **Riccio P, 2015**

- **Hypothèse** = action délétère par modulation positive de l'inflammation
- **Mais pas de preuve clinique**

# Facteurs améliorants

# Acides gras polyinsaturés

**Hypothèse** : Médiation de l'inflammation neurologique par AGPI n-6 et n-3

## 1. Etudes d'intervention : in vitro, modèle animal

- **Liuzzi GM, 2007**
  - Régime pauvre en graisse + n-3 chez le rat
  - Inhibition de l'expression MMP-9, médiateur de l'inflammation neurologique
  
- **Mehta LR, 2009 ; Riccio P, 2015**
  - AGPI = médiateurs de l'inflammation
  - ↘ l'activation des cellules immunitaires impliquées dans SEP par n-3



## 2. Etudes cliniques d'intervention

Essais randomisés double aveugle	n SEP Durée	Interventions	Critère évalués	Résultats
<u>Milar 1973</u>	75 24 m	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet n-6 vs n-9</li> <li>2 groupes</li> </ul>	Progression handicap	Pas d'effet
			Taux de rechutes	Tendance à ↓ - NS
			Sévérité rechutes	Tendance à ↓ - NS
<u>Bates 1977</u>	134 24 m	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet n-6 vs n-9</li> <li>4 groupes, doses variables</li> </ul>	Progression handicap	Pas d'effet
			Taux de rechutes	Pas d'effet
			Sévérité rechutes	Pas d'effet
<u>Bates 1978</u>	104 24 m	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet n-6 vs n-9</li> <li>4 groupes, doses variables</li> </ul>	Progression handicap	Pas d'effet
			Taux de rechutes	Pas d'effet
			Sévérité rechutes	n-6 = 23 g : Tendance à ↓ - NS
<u>Paty 1978</u>	76 30 m	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet n-6 vs n-9</li> <li>2 groupes</li> </ul>	Progression handicap	Pas d'effet
			Taux de rechutes	Pas d'effet
			Sévérité rechutes	Pas d'effet
<u>Bates 1989</u>	292 24 m	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet n-3 (EPA+DHA) vs n-9</li> <li>2 groupes</li> </ul>	Progression handicap	Tendance à ↓ - NS
			Taux de rechutes	Tendance à ↓ - NS
			Sévérité rechutes	Tendance à ↓ - NS
<u>Weinstock-Gutman 2005</u>	31 12 m	<ul style="list-style-type: none"> <li>Effet régime pauvre en MG (15%) + n-3 (EPA+DHA) vs n-9</li> <li>2 groupes</li> </ul>	Etat clinique à 6 mois	Effet positif - p = 0,005
			Fatigue à 6 mois	Effet positif - p = 0,005
			Rechutes	Aucun effet

# Vitamine D

## 1. Etudes cliniques épidémiologiques : statut vitaminique/ progression de la maladie ?

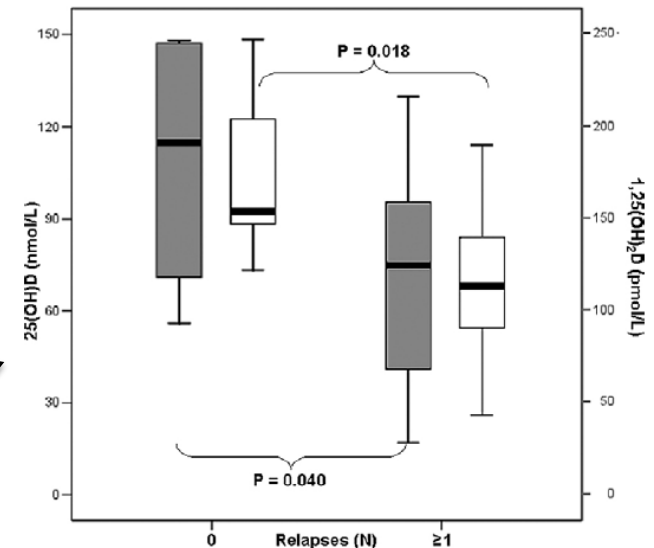
- *Smolders J, 2008*

- 265 SEP, suivi 2 ans (activité clinique)
- Mesure taux 25(OH)vit D et 1,25(OH)<sub>2</sub>vit D

→ Patients sans poussée: Taux + élevés

→ ↗ 4ng/ml de 25(OH)vit D = ↘ risque de poussée  
(p = 0,0017)

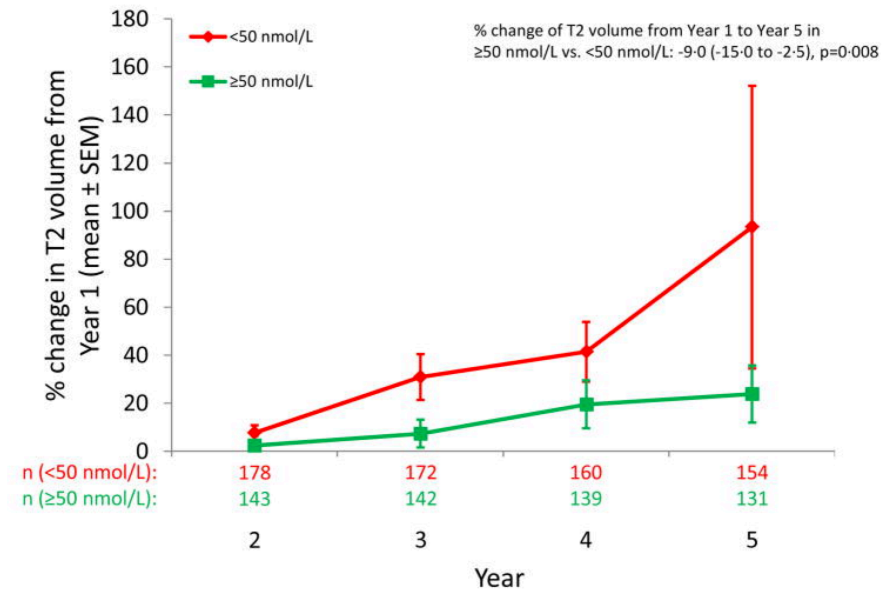
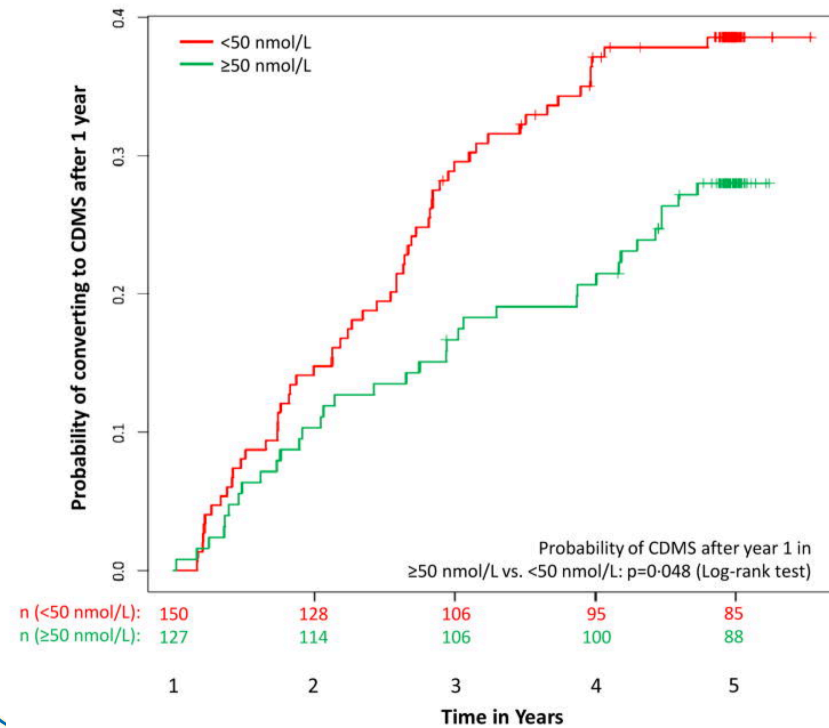
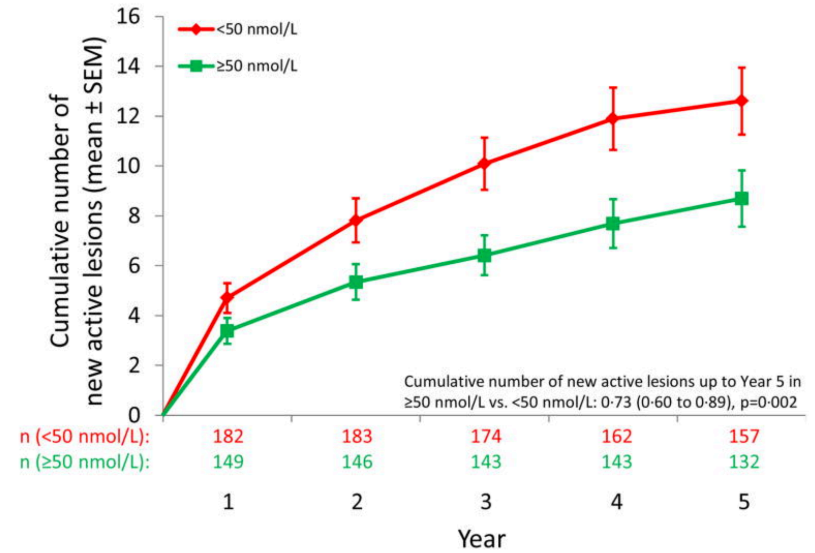
→ Corrélation taux bas 25(OH)vit D / score EDSS élevé



- **Ascherio A, 2014**

- 465 SEP, interféron B
- Suivi 5 ans (activité clinique/IRM)
- Mesure taux 25(OH)vit D

→ **taux < 20 ng/mL = FDR progression**



## **2. Etudes d'intervention - Modèle animal :**

Encéphalopathie Auto-immune Expérimentale (EAE)



***Lemire JM, 1991 ; Cantorna MT, 1996*** : Souris EAE

- **Carence** en  $1,25(\text{OH})_2\text{vit D}$  :
  - **Manifestation des symptômes d'EAE**
  
- **Administration de vit D** :
  - **Prévention de la progression des symptômes**
  
- **Arrêt de l'administration** :
  - **Reprise de la progression de la maladie**

→ Suggestion du rôle immunomodulateur de la vit D

### 3. Etudes bio-cliniques d'intervention



#### *Burton JM, 2010*

- 49 SEP, 2 groupes randomisés, suivi 1 an
- Intervention : 40 000 UI/j (puis 10 000 UI/j) vit D + 1200 mg/j de Ca vs placebo
- Évaluation clinique/bio

#### → Clinique → tendance à amélioration

- Taux annuel de poussées modérément ↘ (NS)
- Proportion de patients sans poussée plus élevé (NS)
- Evolution – rapide de l'EDSS (NS)

#### → Biologique → ↘ activation/prolifération cellules T (p = 0,002)

- **Stein MS, 2011**

- 23 SEP, 2 groupes randomisés, suivi 6 mois
- Intervention : vit D 6 000 UI/j **vs** 1 000 UI/j
- Évaluation radiologique/clinique
  - Radiologique : nbre ou taille des lésions : **NS**
  - Clinique : **haute dose** → **EDSS + élevé (p = 0,05), + de rechutes (p = 0,04)**

- **Kampman MT, 2012**

- 78 SEP, 2 groupes randomisés, suivi 96 semaines
- Intervention 20 000 UI/semaine vs placebo
  - bio : ↗ taux de vit D
  - clinique : **aucun effet** (taux annuel de poussée, EDSS, fatigue)

## ***Pierrot-Dessilligny, 2012***

- 156 SEP en 1ère ligne de ttt, avec taux bas de vit D (49 nmol/L)
- Intervention : Vit D 3010 UI/j
- Comparaison des paramètres cliniques et biologique avant et pendant intervention
  - bio : ↗ taux de vit D
  - clinique :
    - relation inverse taux d'incidence des rechute/taux de vit D (p<0,0001)
    - ↗ 4 ng/mL du taux vit D = ↘ risque de rechute de 13,7 %

**En somme : Résultats ambigus... Intérêt probable, à confirmer**

# Restriction calorique (RC) ?

- **Riccio P, 2015 :**
  - **hypothèse** : apport calorique élevé et riche en glucides raffinés → ↗ molécules pro-inflammatoires et RL
  - La RC ( ↘ apport ou jeune intermittent) **pourrait** avoir un effet positif sur l'évolution SEP par réduction du métabolisme oxydatif
- **Fontan- Lozano A, 2008 :** modèle cellulaire
  - RC → favorise plasticité neuronale et résistance au stress oxydatif
- **Piccio L, 2008 :** modèle animal EAE
  - Souris EAE : RC de -40% **vs** alimentation riche
    - ↘ inflammation, démyélinisation, lésions axonales

→ Pas d'étude clinique d'intervention, pas de preuve



# Antioxydants ?

- **Riccio P, 2015**

**Hypothèse** : lutte contre le stress oxydatif → ↘ lésions neuronales

- **Boosalis MG, 2008**

Sélénium pourrait jouer un rôle → dépister la carence, supplémentation systématique?

- **Socha K, 2014**

– Cas/témoin (101/63)

– Mesure de la concentration de Se, activité Glutathion Peroxydase (GPx), statut antioxydants totaux (SAT)

→ SEP = ↘ tous les paramètres : Se ( $p < 0,01$ ), GPx ( $p < 0,05$ ), SAT ( $p < 0,01$ )

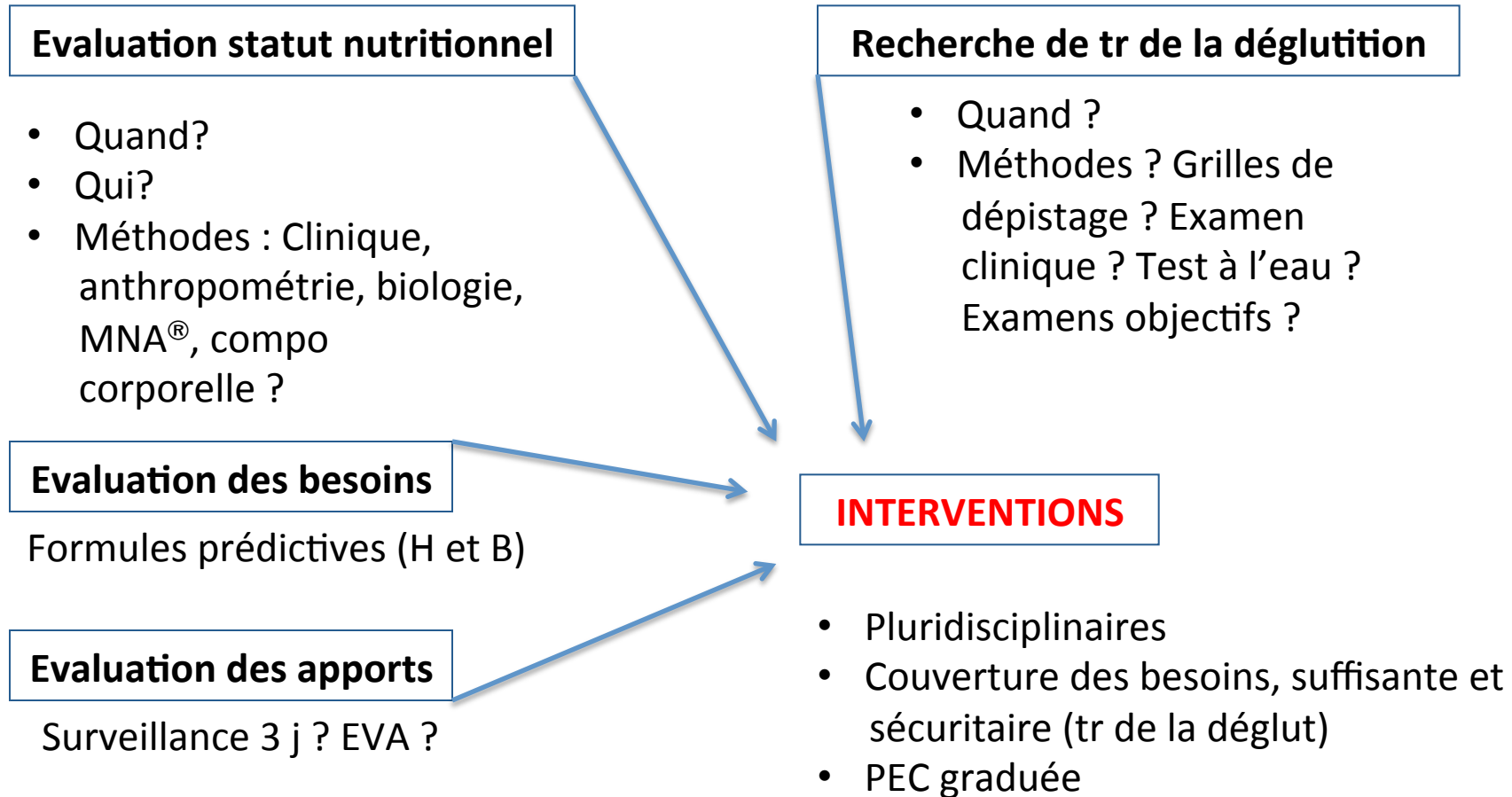
→ Etude clinique d'intervention?

**Conclusion : en pratique**

# En pratique : Cinétique de PEC

**Pas de recommandation**

*Pasquinelli S, 2008*



# Conseils pratiques : Pas de recommandation claire!

## 1. Augmenter l'apport en vitamine D?

ANC	
0 - 1 an	400 UI/j
1 - 70 ans	600 UI/j
> 70 ans	800 UI/j

Source	Apport
Huile de foie de morue (1 cuillère à soupe)	2040 UI
150 g de saumon cuit	540 UI
150 g maquereau cuit	520 UI
150 g de sardines en conserve	405 UI
150 g d'anguille cuite	300 UI
1 jaune d'œuf	25 UI

- **Taux cible vit D ?** Valeurs optimales non consensuelles (population générale) :
  - *Institute of medicine* : > 20 ng/mL (50 nmol/L)
  - *Endocrine Society* : > 30 ng/mL (75 nmol/L)
  - *Dörr J, 2013* : 30 à 40 ng/mL (75 à 100 nmol/L)
  - *Souberbielle JC, 2010* : 30 à 40 ng/mL (75 à 100 nmol/L)
  
- **Supplémentation?** *Schoindre Y, 2012*
  - Dosage systématique de la 25 (OH) vitD
  - Privilégier la vitamine D3 : 100 000 UI toutes les 2 semaines 4 à 8 semaines selon bilan initial, puis 100 000 UI tous les 3 mois
  - Dosage taux 3 mois après fin du TTT initial + réadaptation

## 2. Privilégier les AGPI, n-3?



Source EPA+DHA (portion pour 3g)
150 g de saumon de l'Atlantique
180 g de hareng
180 g de saumon rose en conserve
120 g de maquereau de l'Atlantique
300 g de sardines
300 g de truite arc-en-ciel (élevage)
390 g de thon blanc en conserve

Source végétale d'Oméga 3
Huile et graines de lin
Huile de colza
Huile et graines de chanvre
Noix, huile de noix
Huile et germe de blé

### 3. ↘ consommation d'AG saturés?

Sources d'AG saturés	Solution de rechange
Viandes grasses, charcuteries	Viandes blanches, poisson, légumineuses...
Fromages, crème fraîche	Fromage ou crème 20% de MG
Beurre	Margarine non hydrogénée
Huile de palme, de coco...	Huile d'olive, colza, noix
Friture	Cuisson au four ...

### 4. Manger peu salé?



## 5. Manger moins?

- Lutte vs surpoids et obésité
- Effet de la RC sur inflammation ?

## 6. Manger + d'aliments d'origine végétale et diversifier...

→ Alimentation diversifiée  
et équilibrée





**Merci de votre  
attention**



# Références

- Ascherio A, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurology*. 2014 ; 71: 306–314
- Ashtari F et al. Cow's milk allergy in multiple sclerosis patients. *J Res Med Sci*. 2013;18(Suppl 1):S62-5.
- Bates D et al. Trail of polyunsaturated fatty acids in non-relapsing multiple sclerosis. *British Medical Journal*. 1977;2(6092):932–3.
- Bates D et al. A double-blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1989;52(1):18–22.
- Beck C et al. Regional variation of multiple sclerosis prevalence in Canada. *Mult Scler*. 2005;11 :516-519.
- Boosalis MG. The role of selenium in chronic disease. *Nutr Clin Pract*. 2008 ;23(2):152-60.
- Butcher J. The distribution of multiple sclerosis in relation to the dairy industry and milk consumption. *N Z Med J*. 1976;83(566):427-30.
- Burton JM et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(23):1852-9.
- Calcagno P et al. Dysphagia in multiple sclerosis - prevalence and prognostic factors. *Acta Neurol Scand*. 2002 ;105(1):40-3.
- Cantorna MT et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci*. 1996 ;93:7861-4.
- Dahdaleh D et al. Breathlessness, night sweats, and weight loss on natalizumab. *Lancet*. 2012 ;380(9843):726-7.
- De Pauw A et al. Dysphagia in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(4):345-51.
- Dörr J, Döring A, Friedmann P. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualized vitamin D supply? *EPMA J*. 2013.
- Erridge C et al. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: Evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 86: 1286–1292.
- Fontán-Lozano A et al. Molecular bases of caloric restriction regulation of neuronal synaptic plasticity. *Mol Neurobiol*. 2008;38(2):167-77.
- Farez MF et al. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015.
- Frischer JM et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009 ; 132: 1175–1189.
- Fromont A. Epidémiologie de la sclérose en plaque en France. *Médecine humaine et pathologie*. Université de Bourgogne, 2012. *En ligne* : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00959610/document>
- Ghanim H et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells following a high-fat high-carbohydrate meal: Implications for insulin resistance. *Diabetes Care*. 2009; 32: 2281–2287.
- Guan XL et al. Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2015;36(5):671-81.

- Gil Moreno MJ et al. Neuropsychological syndromes in multiple sclerosis. *Psicothema*. 2013;25(4):452-60.
- Habek M et al. Nutrition in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 ;112(7):616-20.
- HAS 2006. La sclérose en plaque. *En ligne* : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024\\_sclerose-guide\\_sans\\_lap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024_sclerose-guide_sans_lap.pdf)
- Hedström AK et al. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler*. 2012;18:1334–1336.
- Hedström AK et al. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):300-5.
- Kampman MT et al. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial. *Mult Scler*. 2012;18(8):1144-51.
- Kies B. An epidemiological study of MS in Cape Town, South Africa. *Neurology India*. 1989 ; 37: 278.
- Khurana SR, et al. The prevalence of overweight and obesity in veterans with multiple sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 88 (2009), pp. 83–91.
- Kleinewietfeld M et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. 2013; 496: 518–522.
- Kutzelnigg A et al. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014 ; 122: 15–58.
- Lambert CP et al. Body composition in ambulatory women with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002 ;83(11):1559-61.
- Lemire JM et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest*. 1991 (87):1103-7.
- Lassmann H. Relapsing-remitting and primary progressive MS have the same cause(s)—The neuropathologist’s view. *Multiple Sclerosis*. 2013 ; 19: 266–267.
- Liuzzi GM et al. Inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids on MMP-9 release from microglial cells-implications for complementary multiple sclerosis treatment. *Neurochemical Research*. 2007 ; 32(12): 2184–2193.
- Malosse D. Correlation between milk and dairy product consumption and multiple sclerosis prevalence: a worldwide study. *Neuroepidemiology*. 1992;11(4-6):304-12
- Massa J. Caffeine and alcohol intakes have no association with risk of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 2013 ; 19: 53–58.
- Margioris A et al. Fatty acids and postprandial inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2009 ;12: 129–137.
- McDowell TZ et al. Sun exposure, vitamine D intake and progression to disability among Veterans with progressive multiple sclerosis. *Neuro Epidemiol*. 2011 ;(37):52-7.
- McLeod J et al. Migration and multiple sclerosis in immigrants to Australia from United Kingdom and Ireland: A reassessment. I. Risk of MS by age at immigration. *Journal of Neurology*. 2011; 258: 1140–1149.
- Mehta LR et al. Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in multiple sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology*. 2009 ; 5: 82–92.
- Millar JH et al. Double-blind trial of linoleate supplementation of the diet in multiple sclerosis. *British Medical Journal*. 1973;1(5856):765–8.
- Multiple sclerosis international federation. Atlas of MS 2013. *En ligne* : <http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/>

- Munger KL et al. Vitamine D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 (62): 60-5.
- Munger KL et al. Serum 25 hydroxyvitamine D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 ; (296): 2832-8.
- Munger KL et al. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. 2009;73:1543–1550.
- Munger KL et al. Vitamin D Status During Pregnancy and Risk of Multiple Sclerosis in Offspring of Women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA Neurol*. 2016 ; 73(5):515-519.
- Okada Y et al. Trans fatty acids in diets act as a precipitating factor for gut inflammation? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 28: 29–32
- Orton SM et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology*. 2011 (76):425-431.
- Paty DW. Double-blind trial of linoleic acid in multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1983;40(11):693–4.
- Pasquinelli S et al. Nutritional assessment and malnutrition in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2008;29 Suppl 4:S367-9.
- Payne A. Nutrition and diet in the clinical management of multiple sclerosis. *J Hum Nutr Diet*. 2001;14(5):349-57.
- Piccio L et al. Chronic calorie restriction attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Leukocyte Biology*. 2008 ; 84: 940–948.
- Pierrot-Deseilligny C et al. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012 ; 5(4):187-98.
- Poorjavad M ,et al. Oropharyngeal dysphagia in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 ;16(3):362-5.
- Prosiegel M et al. Dysphagia and multiple sclerosis. *Int MS J*. 2004 Apr;11(1):22-31.
- Riccio P. The proteins of the milk fat globule membrane in the balance. *Trends in Food Science and Technology*. 2004 ; 15: 458–461.
- Riccio P et al. Nutrition facts in multiple sclerosis. *ASN Neuro*. 2015 ; 18 :7(1).
- Saka M et al. Nutritional status and anthropometric measurements of patients with multiple sclerosis. *Saudi Med J*. 2012 Feb;33(2):160-6.
- Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE. Vitamin D and autoimmunity. Second part: clinical aspects. *Rev Med Interne*. 2012 (33): 87-93.
- Smolders J et al. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008 Nov;14(9):1220-4.
- Socha K et al. Dietary habits and selenium, glutathione peroxidase and total antioxidant status in the serum of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Nutr J*. 2014;13:62.
- Sorgun MH et al. Is malnutrition a problem for multiple sclerosis patients? *J Clin Neurosci*. 2014 ;21(9):1603-5.
- Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM. Vitamine D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, auto-immunity and cancer: recommandations for clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2010 (9):709-15
- Stein MS et al. A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77(17):1611-8.

- Stenson WF et al. The universe of arachidonic acid metabolites in inflammatory bowel disease: Can we tell the good from the bad? *Current Opinion in Gastroenterology*. 2014; 30: 347–351.
- Swank RL. Multiple sclerosis: a correlation of its incidence with dietary fat. *Am J Med Sci*, 1950 ; 220 : 421.
- Swank RL et al. Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet*. 1990 ; 336(8706):37-9.
- Thomas FJ, Wiles CM. Dysphagia and nutritional status in multiple sclerosis. *J Neurol*. 199 ; 246(8):677–682.
- Van der Mei IA et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ*. 2003 ;327(7410):316.
- Weiland TJ. The association of alcohol consumption and smoking with quality of life, disability and disease activity in an international sample of people with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014; 336: 211–219.
- Weinstock-Guttman B et al. A randomized study of low-fat diet with omega-3 fatty acid supplementation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Neurology*. 2002;58:A461–2
- Williams M et al. Iron and zinc status in multiple sclerosis patients with pressure sores *Eur J Clin Nutr*. 1988 ; 42 : 321–328.
- Williams R et al. Pathogenic implications of iron accumulation in multiple sclerosis. *Journal of Neurochemistry*. 2012; 120: 7–25.
- World Health Organization & Multiple Sclerosis International Federation Atlas. *Multiple sclerosis resources in the world 2008*. Geneva: World Health Organization. [http://www.who.int/gate2.inist.fr/mental\\_health/neurology/Atlas\\_MS\\_WEB.pdf](http://www.who.int/gate2.inist.fr/mental_health/neurology/Atlas_MS_WEB.pdf).
- Wu C., (2013) Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* , 2013; 496: 513–517.
- Zalc B. Sclérose en plaque. *En ligne* : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>
- Zhang SM et al. Intakes of carotenoids, vitamin C, and vitamin E and MS risk among two large cohorts of women. *Neurology*. 2001;57(1):75-80.