HAL
open science

Évolution de la sclérose en plaques chez les Antillais d'outre-mer et de Métropole

Aymeric de Vilmarest

To cite this version:

Aymeric de Vilmarest. Évolution de la sclérose en plaques chez les Antillais d'outre-mer et de Métropole. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02076068

HAL Id: dumas-02076068

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02076068

Submitted on 21 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD

Année 2018

N°2018ANTI0346

EVOLUTION DE LA SCLEROSE EN PLAQUES CHEZ LES ANTILLAIS D'OUTRE-MER ET DE METROPOLE

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 5 Octobre 2018

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Aymeric DE VILMAREST

Directeur de thèse

M. le Professeur Philippe CABRE

Jury

Mme. le Professeur Annie LANNUZEL..... Présidente
M. le Professeur Philippe CABRE……..... Examinateur
M. le Professeur Bertrand DE TOFFOL..... Examinateur
M. le Professeur Harold MERLE..... Examinateur

Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Bruno HOEN	**Maladies Infectieuses** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Pascal BLANCHET	**Chirurgie Urologique** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
André-Pierre UZEL	**Chirurgie Orthopédique et Traumatologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Pierre COUPPIE	**Dermatologie** CH de CAYENNE
Thierry DAVID	**Ophtalmologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Suzy DUFLO	**ORL – Chirurgie Cervico-Faciale** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Eustase JANKY	**Gynécologie-Obstétrique** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
François ROQUES	**Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire** CHU de FORT- DE - FRANCE
Jean ROUDIE	**Chirurgie Digestive** CHU de FORT- DE - FRANCE
Jean-Louis ROUVILLAIN	**Chirurgie Orthopédique** CHU de FORT- DE – France
André CABIE	**Maladies Infectieuses** CHU de FORT- DE - FRANCE

Philippe CABRE	**Neurologie** CHU de FORT- DE - FRANCE
Raymond CESAIRE	**Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie** CHU de FORT- DE - FRANCE
Maryvonne DUEYMES-BODENES	**Immunologie** CHU de FORT- DE - FRANCE
Régis DUVAUFERRIER	**Radiologie et imagerie Médicale** CHU de FORT- DE - FRANCE
Annie LANNUZEL	**Neurologie** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Louis JEHEL	**Psychiatrie Adulte** CHU de FORT- DE - FRANCE
Mathieu NACHER	**Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention** CH de CAYENNE
Guillaume THIERY	**Réanimation** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Magalie DEMAR - PIERRE	**Parasitologie et Infectiologue** CH de CAYENNE
Vincent MOLINIE	**Anatomie Cytologie Pathologique** CHU de FORT-DE-FRANCE
Philippe KADHEL	**Gynécologie-Obstétrique** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Michel DEBANDT	**Rhumatologie** CHU de FORT- DE - FRANCE
Jeannie HELENE-PELAGE	**Médecine Générale** CHU de POINTE-A-PITRE / Cabinet libéral
Karim FARID	**Médecine Nucléaire** CHU de FORT- DE – France

Mehdi MEJDOUBI	**Radiodiagnostic et imagerie Médicale** CHU de FORT- DE - FRANCE
Rémi NEVIERE	**Physiologie** CHU de FORT- DE - FRANCE
Christian SAINTE-ROSE	**Radiodiagnostic et imagerie Médicale** CHU de FORT- DE - FRANCE
Sébastien BREUREC	**Bactériologie & Vénérologie** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Félix DJOSSOU	**Maladies infectieuses et tropicales** CH de CAYENNE
Nicolas VENISSAC	**Chirurgie thoracique et cardiovasculaire** CHU de FORT- DE - FRANCE

Professeurs associés des Universités - Praticiens Hospitaliers

Harold MERLE	**Ophtalmologie** CHU de FORT- DE - FRANCE

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Christophe DELIGNY	**Médecine Interne** CHU de FORT- DE - FRANCE
Jocelyn INAMO	**Cardiologie** CHU de FORT- DE - FRANCE
Fritz-Line VELAYOUDOM	**Endocrinologie** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	**Nutrition** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Narcisse ELENGA	**Pédiatrie** CH de CAYENNE
Moana GELU-SIMEON	**Gastroentérologie hépatologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

TABUE TEGUO Maturin	**Gériatrie et Biologie du vieillissement** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
BACCINI Véronique	**Hématologie** CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale

Franciane GANE-TROPLENT	**Médecine générale** Cabinet libéral les Abymes

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

BANCEL Paul	**ORL/Chirurgie maxillo faciale** CHU de POINTE-A-PITRE
BLAIZOT Romain	**Dermatologie** CH de CAYENNE
BUTORI Pauline	**Ophtalmologie** CHU de POINTE-A-PITRE
DARCHE Louis	**Chirurgie Digestive et Viscérale** CHU de FORT-DE-FRANCE
DEBBAGH Hassan	**Chirurgie thoracique** CHU de FORT-DE-FRANCE
DURTETTE Charlotte	**Médecine interne** CHU de FORT-DE-FRANCE
GUERIN Meggie	**Parasitologie et Mycologie** CH “Andrée ROSEMON” de CAYENNE
HENNO Florent	**Anesthésie-Réanimation** CHU de POINTE-A-PITRE
JEREMIE Jean-Marc	**Psychiatrie** CHU de FORT-DE-FRANCE
LEFEVRE Benjamin	**Maladies infectieuses** CHU de POINTE-A-PITRE
MONFORT Astrid	**Cardiologie** CHU de FORT-DE-FRANCE

MOUREAUX Clément	**Urologie** CHU de POINTE-A-PITRE
PARIS Eric	**Réanimation** CHU de POINTE-A-PITRE
PIERRE-JUSTIN Aurélie	**Neurologie** CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
POUY Sébastien	**Cardiologie** CHU de FORT-DE-FRANCE
RENARD Guillaume	**Chirurgie Orthopédique** CHU de FORT-DE-FRANCE
SYLVESTRE Emmanuelle	**Maladies Infectieuses** CHU de FORT-DE-FRANCE
TRAMIER Ambre	**Gynécologie-Obstétrique** CHU de POINTE-A-PITRE

Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale

BONIFAY Timothée	**Médecine Générale** CHU de CAYENNE, Croix Rouge
CARPIN Jamila	**Médecine Générale** Cabinet du Dr GANE-TROPLENT
NIEMETZKI Florent	**Médecine Générale** CH « Andrée Rosemon » de CAYENNE/Cabinet
PLACIDE Axiane	**Médecine Générale** CHU de FORT-DE-FRANCE, Cabinet

Professeurs EMERITES (au 31/08/2019)

ARFI Serge	**Médecine interne** CHU de FORT- DE – FRANCE
JEAN-BAPTISTE Georges	**Rhumatologie** CHU de FORT- DE - FRANCE

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Cabre, directeur de thèse

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre réactivité, votre esprit critique et vos encouragements surtout dans les derniers mois.

Vous m’avez fait découvrir la neurologie aux Antilles avec toutes ses spécificités. Vous avez fait naître en moi le goût de l’inflammatoire. Je n’oublierai pas vos magistrales présentations cliniques, notamment sur la neuromyélite optique.

Je garde en mémoire ces soirées de longs échanges whatsapp sur notre conception commune de l’organisation durant la période napoléonienne.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Lannuzel, présidente de jury

Vous avez accepté sans hésiter de présider ce jury de thèse.

Vous m’avez encadré et fait partager vos connaissances durant mes années d’études.

Vous étiez présente tout au long de mon internat, que ce soit aux Antilles ou en métropole.

Veuillez trouver ici l’expression de ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur DE TOFFOL

Vous me faites l'honneur de juger ce travail en acceptant de venir en Martinique depuis la Guyane.

Je n'aurai pas eu l'occasion de venir travailler dans votre service durant mon internat mais je n'oublierai pas votre disponibilité.

Veuillez recevoir l’expression de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur MERLE

Vous me faites l’honneur d’apporter votre expérience à la critique de ce travail en participant à mon jury de thèse.

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez apporté à mon travail et vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail
Les équipes des services de neurologie de la Pitié Salpêtrière et de Fort-de-France et en particulier Louise-Laure MARIANI, Elisabeth MAILLART, Céline LOUAPRE et Paola GALLI. A tous les neurologues qui ont participés avec intérêt à cette étude. L'équipe de la DRCI du CHU de Fort-de-France pour ses analyses statistiques. A Sara pour son aide précieuse dans la mise en page.

A Monsieur le Professeur PICO
Vous m'avez transmis votre passion pour la neurologie.
Vous m'avez guidé dans mes choix d'internat.
Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A l'ensemble des services de neurologie qui ont contribué à ma formation en neurologie : Versailles, Pointe-A-Pitre, Fort-De-France, le Kremlin-Bicêtre, la Fondation Rothschild et la Pitié Salpêtrière.

Les semestres passent des rencontres restent
Je pense en particulier à : Aimée, Louise-Laure, Adeline, Marine, Fayçal, Emeline, Stéphanie, Marion, Marie, Quentin, Souraya et Juliette.

A mes parents
Pour votre soutien indéfectible, votre présence durant toutes ces années qui n'ont pas toujours été faciles.
Pour avoir toujours cru en moi.
Pour m'avoir encouragé sans cesse sur cette voie qui aboutit ce jour.
Un immense merci pour votre amour.

A mes frères et sœur : Aude, Geoffroy et Thibault
Pour votre présence.
Pour avoir supporté mes humeurs et ces heures de silence durant les révisions.

A mes grands-parents
Pour votre soutien sans fin et votre fierté communicative.

A ma belle-famille
Pour votre présence et vos encouragements réguliers.

A tous mes amis de longue date

A ma femme Alix

Merci d'être présente à chaque instant.

Tu as supporté mes sauts d'humeur et m'as activement aidé dans la rédaction de ce travail. Un immense merci pour tes relectures et tes corrections orthographiques.

Merci de m'avoir suivi outre-atlantique.

Je t'aime d'un amour éternel.

A notre fille Dauphine

Merci pour ta sagesse, ta joie de vivre si communicative. Tu as su être le « bébé exemplaire » durant cette rédaction.

Tu embellis chaque jour nos journées.

Nous sommes tellement fiers de toi et t'aimons d'un amour infini.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 2
LISTE DES TABLEAUX 12
TABLE DES FIGURES 13
LISTE DES ABREVIATIONS 14
INTRODUCTION 16
1. Généralités 17
1.1. Epidémiologie 17
1.2. Manifestation clinique : hétérogénéité et imprévisibilité 19
1.3. Physiopathologie 20
1.3.1. Anatomopathologie 20
1.3.2. Immunologie 20
1.4. Facteurs prédisposants 22
1.4.1. Facteurs environnementaux 22
1.4.2. Facteurs génétiques 23
1.5. Pronostics 24
1.6. Traitements 25
2. Evolution des critères diagnostiques de la SEP 26
3. Handicap dans la SEP 28
3.1. Handicap chez la population caucasienne atteinte de SEP 28
3.2. Handicap chez la population d'ascendance africaine atteinte de SEP 31
4. Emergence de la SEP aux Antilles françaises 34
4.1. Epidémiologie descriptive 34
4.2. Causes de l'émergence de la SEP aux Antilles françaises 35
5. BUMIDOM - Migration de la population antillaise 36
5.1. Histoire d'une politique migratoire 36
5.2. Emergence d'une population antillaise métropolitaine 37
6. Hypothèses : la migration modifie l'évolutivité de la SEP 39
METHODES 40
1. Présentation de l'étude 41
2. Informatisation des données : EDMUS 42
3. Recueil de données 43
3.1. Fiche minimale EDMUS 43
3.2. Antécédents migratoires 44
4. Méthode statistique 45

RESULTATS 47
1. Description générale de la cohorte 48
1.1. Données démographiques et cliniques 48
1.2. Données évolutives sur le handicap 51
2. Etude des facteurs de prédiction du handicap conduisant à l'EDSS 3 et 6 53
2.1. Analyse univariée 53
2.2. Analyse multivariée 57
3. Etude des facteurs de prédiction du handicap conduisant à un MSSS sévère 58
3.1. Répartition du MSSS chez les antillais atteints de SEP 58
3.2. Régression logistique 59
3.3. Analyse multivariée 60
DISCUSSION 62
1. Validation de l'hypothèse nulle 63
2. Hypothèses explicatives 64
2.1. Susceptibilité inflammatoire et atrophie cérébrale 64
2.2. Susceptibilité humorale 65
2.3. Susceptibilité environnementale 65
2.3.1. Influence latitudinale 65
2.3.2. Influence de la vitamine D 66
2.3.3. Influence du lieu d'acquisition 66
2.3.4. Effet générationnel 67
2.4. Susceptibilité génétique 68
2.5. Susceptibilité épigénétique 69
3. Conséquences thérapeutiques 70
4. Points Forts 70
5. Points Faibles 72
CONCLUSION 74
ANNEXES 76
BIBLIOGRAPHIE 82
SERMENT D'HIPPOCRATE 94
RESUME 95

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques de populations d'origine caucasienne atteintes de SEP selon quatre auteurs 30

Tableau 2 : Comparaison de la gravité de la sclérose en plaques chez les patients américains d'origine africaine et caucasienne par tranches de 5 ans de la durée de leur maladie (73).....32

Tableau 3 : Comparaisons de caractéristiques démographiques et cliniques des populations d'origine afro-américaine et caucasiennes atteintes de SEP selon différents auteurs 33

Tableau 4 : Incidence de la SEP et de la NMO aux Antilles françaises du 1/7/1992 au 31/6/2007 (88) 35

Tableau 5 : Rapport de la migration des natifs des DOM âgés de 18 à 79 ans en 2010 ..37

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et cliniques de l'ensemble de la population afro-caribéenne atteinte de SEP selon les antécédents migratoires.....50

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients insulaires et non-insulaires atteints de SEP 51

Tableau 8 : Caractéristiques du handicap des patients d'origine afro-caribéennes selon leur antécédents migratoires (ND = délai d'obtention de l'EDSS non disponible) 52

Tableau 9 : Caractéristiques du handicap des patients d'origine afro-caribénnes selon le phénotype de SEP au début de la maladie (ND = délai d'obtention de l'EDSS non disponible) 53

Tableau 10 : Analyse univariée de Kaplan-Meier décrivant les facteurs prédictifs dans le délai d'apparition du handicap EDSS 3 54

Tableau 11 : Analyse univariée de Kaplan-Meier estimant le temps nécessaire à l'obtention du score EDSS 6 depuis le début de la maladie selon des caractéristiques cliniques.....55

Tableau 12 : Modèle prédictif multivarié du temps écoulé entre le début de la maladie et l'atteinte de l'EDSS 3 57

Tableau 13 : Modèle prédictif multivarié du temps écoulé entre le début de la maladie et l'atteinte de l'EDSS 6 58

Tableau 14 : Analyse logistique univariée avec une dichotomie du MSSS (bénin / sévère, seuil à 9,6) 60

Tableau 15 : Analyse logistique multivariée avec une dichotomie du MSSS (sévère / bénin, seuil à 9,6) 61

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence mondiale de la SEP pour 100000 habitants (8) 18

Figure 2 : Les différents modes évolutifs de la Sclérose en Plaques.....19

Figure 3 : Activation de lymphocytes au sein d'un ganglion lymphoïde (19).....22

Figure 4 : Pyramide des âges des « Nés » et « Originaires » des DOM résidant en France métropolitaine en 2011 38

Figure 5 : Diagramme de flow présentant la cohorte de patients sélectionnés selon les critères d'inclusion 48

Figure 6 : Répartitions des antillais insulaires et non insulaires atteints de SEP selon les sixtiles et les critères bénin ou sévère du score MSSS.....59

LISTE DES ABREVIATIONS

AA: Afro-Américain

AC: Afro-Caribéen

ACM: Afro-Caribéen Migrant

ACNM: Afro-Caribéen Non Migrant

ADN: Acide Désoxyribo Nucléique

AF : Antilles françaises

AI: Patients insulaires

ANI : Patients non-insulaires

ANT: Agence Nationale pour l'insertion et la protection des Travailleurs d'outre-mer

APA: Patients natifs métropolitains ayant déclaré la SEP après avoir migré aux Antilles

APM: Patients natifs antillais ayant déclaré la SEP après avoir migré en métropole

AVA: Patients natifs métropolitains ayant déclaré la SEP avant de migrer aux Antilles

AVM: Patients natifs antillais ayant déclaré la SEP avant de migrer en métropole

BHE: Barrière Hémato-Encéphalique

BUMIDOM: Bureau pour le développement des Migrations dans les DOM

CIS: Syndrome Cliniquement Isolé

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNAMS: Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

DIS: Dissémination Spatiale

DIT: Dissémination Temporelle

EAD: Encéphalomyélite Aigüe Disséminée

EAE: Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale

EBV: Epstein Barr Virus

EDMUS: European Database Multiple Sclerosis

EDSS: Expanded Disability Status Scale

FM: Patients ayant toujours vécu en France métropolitaine

GCIP: Couche Plexiforme Interne

HDAC2 : Histone désacétylase 2

HLA: Antigène Leucocytaire Humaine

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

LCR: Liquide Céphalo-Rachidien

LT: Lymphocyte T

MAGNIMS: Magnetic Imaging In Multiple Sclerosis

MBP: Protéine Basique de la Myéline

MSA: Mutualité Sociale Agricole

MSSS: Multiple Sclerosis Severity Scale

MTR: Transfert de Magnétisation Cérébrale

NA: Nord-Africain

NMO: NeuroMyélite Optique

OCT: Tomographie par Cohérence Optique

OFSEP: Observatoire Français de la Sclérose En Plaques

P1 : Première poussée

P2 : Deuxième poussée

PEV: Potentiel Evoqué Visuel

PP: Primaire Progressive

RNFL: Fibres Nerveuses de la Rétine

RR: Récurrente Rémittente

SB: Substance Blanche

SEP: Sclérose En Plaques

SEPc : SEP classique

SEPos : SEP optico-spinale

SF: Signes Fonctionnels

SG: Substance Grise

SNC: Système Nerveux Central

TCM: lymphocytes T Mémoires centraux

TE: lymphocytes T effectueurs

INTRODUCTION

1. Généralités

1.1. Epidémiologie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique multifactorielle, inflammatoire puis dégénérative, dys-immunitaire du système nerveux central (SNC) avec terrain génétique favorisant. Elle affecte plus de 2 millions de personnes à travers le monde. Il s'agit de la pathologie neurologique responsable d'un handicap d'origine non traumatique chez l'adulte jeune la plus fréquente (1), avec une large prédominance féminine (2 à 4,5 fois plus de femmes que d'hommes) (2) et un pic d'incidence à l'âge de 30 ans (3). Elle peut être responsable à long terme d'un handicap physique et/ou de troubles cognitifs impactant la vie quotidienne sur le plan social, familial et professionnel (4). Les coûts directs et indirects sont estimés en moyenne entre 8500 et 54 000 US$ par patient et par an aux Etats-Unis, dont ¼ concerne les coûts indirects (5). En France, le coût direct moyen s'élève environ à 10 000 euros par patient et par an (6), ce qui fait de la SEP un enjeu de santé publique majeur.

En 1975, Kurtzke met en évidence un gradient Nord-Sud. Il définit alors trois zones de prévalence différentes (7) :

- Une zone de haute prévalence (plus de 30/100 000 habitants) au nord de l'Amérique et de l'Europe, en Nouvelle-Zélande et au sud de l'Australie.
- Une zone de moyenne prévalence (entre 5 et 30/100 000 habitants) au sud de l'Amérique et de l'Europe ainsi qu'au Nord de l'Australie.
- Une zone de faible prévalence (moins de 5/100 000 habitants) en Asie, en Amérique du Sud et en Afrique.

Des études récentes révèlent une augmentation de la prévalence et de l'incidence de la SEP dans le monde (8) (**Figure 1**). Cette modification de l'épidémiologie se télescope avec les révisions des critères diagnostiques, l'amélioration de l'accès aux soins et le développement de nouvelles molécules responsables d'une augmentation de l'espérance de vie (3).

Actuellement, le gradient de latitude pour la prévalence est préservé au sein des pays de l'hémisphère Nord alors que le gradient de latitude pour l'incidence ne semble plus perdurer en Europe et en Amérique du Nord, mais persiste en Australie et en Nouvelle-Zélande. L'incidence de la SEP rémittente (RR) chez les femmes

augmente particulièrement ; celle-ci est associée à une augmentation du sex-ratio dans les zones géographiques situées au Nord du 45ème parallèle nord, motivant les études épidémiologiques à se concentrer sur l'évolution du mode de vie des femmes (2,3). A l'inverse, chez les hommes, la SEP se développe préférentiellement sous une forme progressive et à un âge plus tardif.

Le gradient Nord-Sud de prévalences décrit par Kurtzke se retrouve en Europe et situe la France en position intermédiaire (7). En France, les prévalences régionales varient selon ce même gradient. En effet, des études à partir des données de la Caisse National d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMS) ou de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) révèlent un taux de prévalence plus élevé dans le Nord-Est que dans le Sud-Ouest de la France (9,10). Au 31 Octobre 2004, selon les données de la CNAMS (soit 87% de la population française), la prévalence nationale était de 94,7 pour 100 000, avec une proportion féminine de 130,5/100 000 et masculine de 54,4/100 000. L'incidence nationale à la même date était de 7,5/100 000, avec une proportion féminine de 10,4/100 000 et masculine de 4,2/100 000 (9).

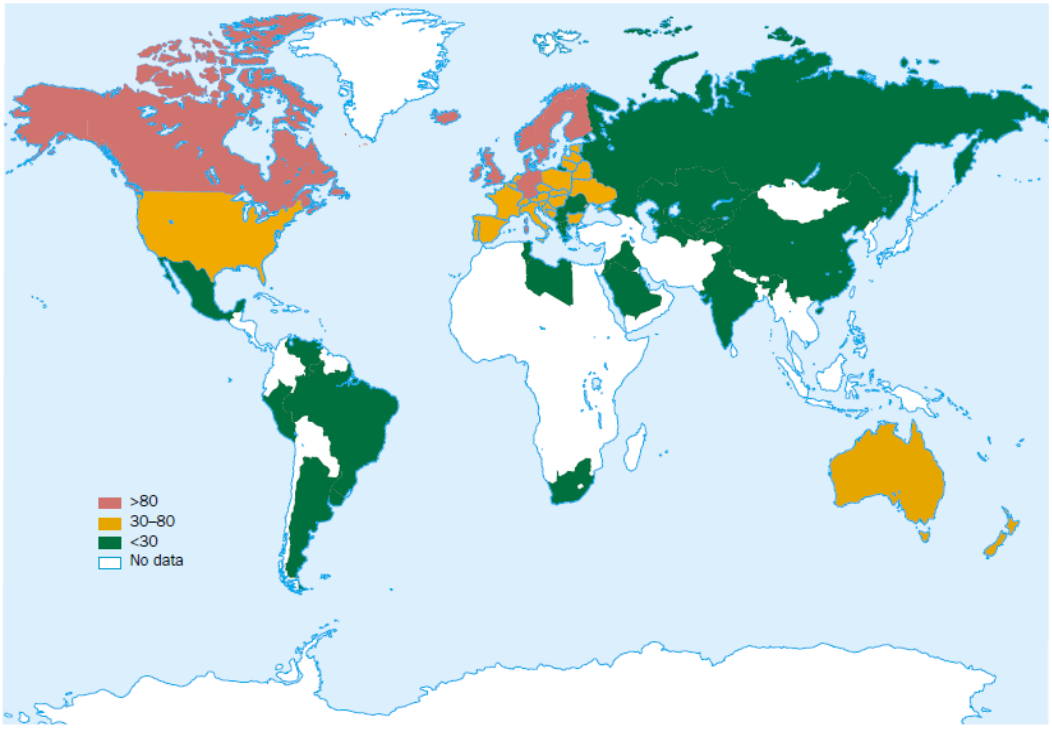


Figure 1 : Prévalence mondiale de la SEP pour 100000 habitants (8)

1.2. Manifestation clinique : hétérogénéité et imprévisibilité

L'expression de la SEP dépend en partie du nombre et de la localisation des lésions inflammatoires démyélinisantes et axonales qui peuvent toucher le cerveau, les nerfs optiques, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière.

Deux événements cliniques peuvent être observés :

- La poussée, qui se définit par l'apparition de symptômes neurologiques ou par l'aggravation de signes préexistants, durant plus de vingt-quatre heures, en dehors de tout contexte fébrile, à plus d'un mois de la dernière poussée (11).
- La progression, qui se définit par l'aggravation des symptômes neurologiques durant au moins six mois.

La forme évolutive initiale est principalement constituée de la forme RR (85%) (12). Celle-ci se caractérise par l'apparition de poussées s'installant sur quelques jours, pouvant durer plusieurs semaines et dont la récupération peut être totale ou incomplète. Ces poussées inflammatoires disséminées dans le temps et dans l'espace sont difficilement prévisibles.

Dans 50% des cas, la SEP RR évolue en forme secondairement progressive (13). Cette phase est caractérisée par l'aggravation continue de symptômes neurologiques. Des poussées peuvent se surajouter aux formes d'emblée ou secondairement progressives.

L'évolution initiale peut également être Primaire Progressive PP (10 à 15%). Les symptômes neurologiques s'aggravent de façon continue et irréversible (**Figure 2**).

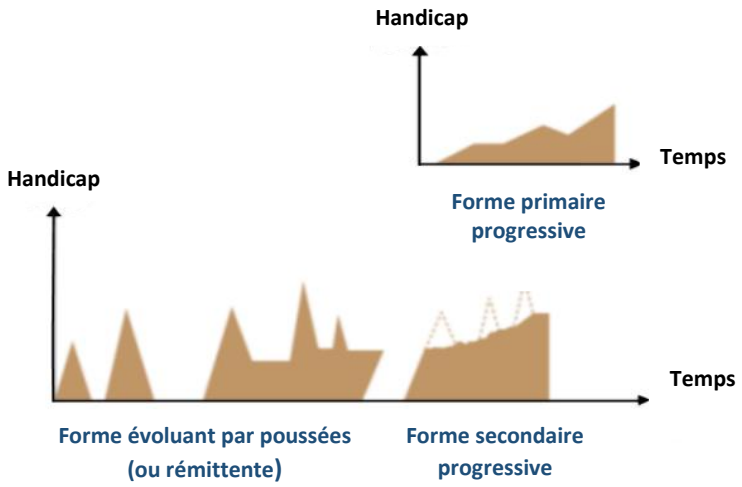


Figure 2 : Les différents modes évolutifs de la Sclérose en Plaques

L'hétérogénéité des présentations cliniques initiales se poursuit également à des stades plus tardifs de la maladie. L'atteinte prédomine volontiers sur les fonctions motrices ou sensitives (14). Les troubles cognitifs liés à la SEP peuvent également être sévères et survenir à tout stade de la maladie, quelle que soit la forme évolutive, et ce, dès les premières années. Ils apparaissent dans 40-60 % des cas au cours de l'évolution de la SEP (15).

1.3. Physiopathologie

1.3.1. Anatomopathologie

La SEP se caractérise par des lésions de démyélinisation ou « plaques » au sein de la substance blanche (SB) et de la substance grise (SG) du SNC. Cette démyélinisation des fibres nerveuses est responsable d'une altération de la conduction de l'influx nerveux (16). Des lésions axonales irréversibles peuvent être observées précocement au moment de la formation de la lésion démyélinisante, ou favorisées par la démyélinisation prolongée lorsque les processus de réparation myélinique sont insuffisants. Il est désormais bien établi que la progression du handicap dans la SEP est fortement liée à la présence de lésions axonales et l'étendue de ces lésions est influée par le degré d'inflammation (17). D'autre part, les atteintes de la SG corticale et profonde sont fortement corrélées au handicap physique et cognitif. Les infiltrats inflammatoires lésionnels contiennent principalement des cellules T, des cellules B et des macrophages ou microglies activés, centrés par une veine (18).

1.3.2. Immunologie

Les multiples lésions de la SB du SNC résultent d'un processus auto-immun responsable d'une infiltration du SNC par des cellules inflammatoires mononuclées (LT, macrophages, plasmocytes). Ce mécanisme débuterait dans les organes lymphoïdes périphériques par une auto-activation des cellules T CD4+ naïves et T CD8+ naïves reconnaissant l'antigène présenté par les molécules HLA de classe II au sein des cellules dendritiques anormalement activées. Les lymphocytes T CD4+ activés peuvent se différencier en cellules T helper : Th1, Th2, Th17 ou en cellules T régulatrices : CD4 reg, CD8 reg (19,20). (**Figure 3**)

Les LT CD4+ de phénotype Th1 et Th17 sont les principaux « chefs d'orchestre » qui orientent le caractère délétère de la réponse immunitaire dans le SNC. Les cellules Th1 régulent la présentation des antigènes et l'immunité cellulaire. Les cellules Th17 produisent des interleukines qui augmentent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et la migration des autres cellules T à travers cette dernière. Les lymphocytes Th1 et Th17 pénètrent à travers la BHE et présentent une activité myélinotoxique directe et indirecte sur les oligodendrocytes qui synthétisent la myéline dans le SNC.

Par ailleurs, des lymphocytes T mémoires centraux (TCM) auto-réactifs sont présents dans les ganglions lymphatiques et occupent une place incontournable dans la physiopathologie de la SEP : 90% des lymphocytes retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients sont des lymphocytes TCM donnant naissance à la majorité des lymphocytes Th17. Ils rejoignent le SNC via la circulation sanguine et les vaisseaux leptoméningés et se différencient en lymphocytes T effecteurs (TE) à la suite d'une nouvelle stimulation antigénique des cellules microgliales.
Les lymphocytes B auto-réactifs contribuent à présenter l'antigène et les LT CD8+ interviennent également par leur effet cytotoxique. L'ensemble de la stimulation lymphocytaire serait permise par l'insuffisance de lymphocytes T régulateurs (LTreg).

L'inflammation chronique au sein du SNC est permise par l'action de l'immunité innée qui produit des cytokines (IL17, Interférons gamma, TNFalpha) et recrute des astrocytes sécrétant des chimiokines, des granulocytes-macrophages et des facteurs de croissance cellulaire. La microglie s'auto-renouvelle ainsi et inhibe la remyélinisation par activation astrocytaire.

Les lymphocytes Th1, Th17 ont donc des rôles pro-inflammatoires alors que les lymphocytes Th2 et Treg ont des rôles anti-inflammatoires. (19,20).

L'efficacité du Rituximab (anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 exprimé sur les cellules B) démontre indirectement l'implication des Lymphocytes B dans la SEP. En revanche, l'inefficacité de l'Ustekinumab (anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 12 et 23 permettant la différentiation de Th1 et Th17) démontre que les cellules T n'agissent pas seules dans la SEP.

Les causes de ce processus auto-immun sont encore mal connues mais des infections répétées pourraient être à l'origine de stimulation des récepteurs de LT

provoquant la rupture de tolérance périphérique aux antigènes du soi dont les antigènes myéliniques et non myéliniques (21).

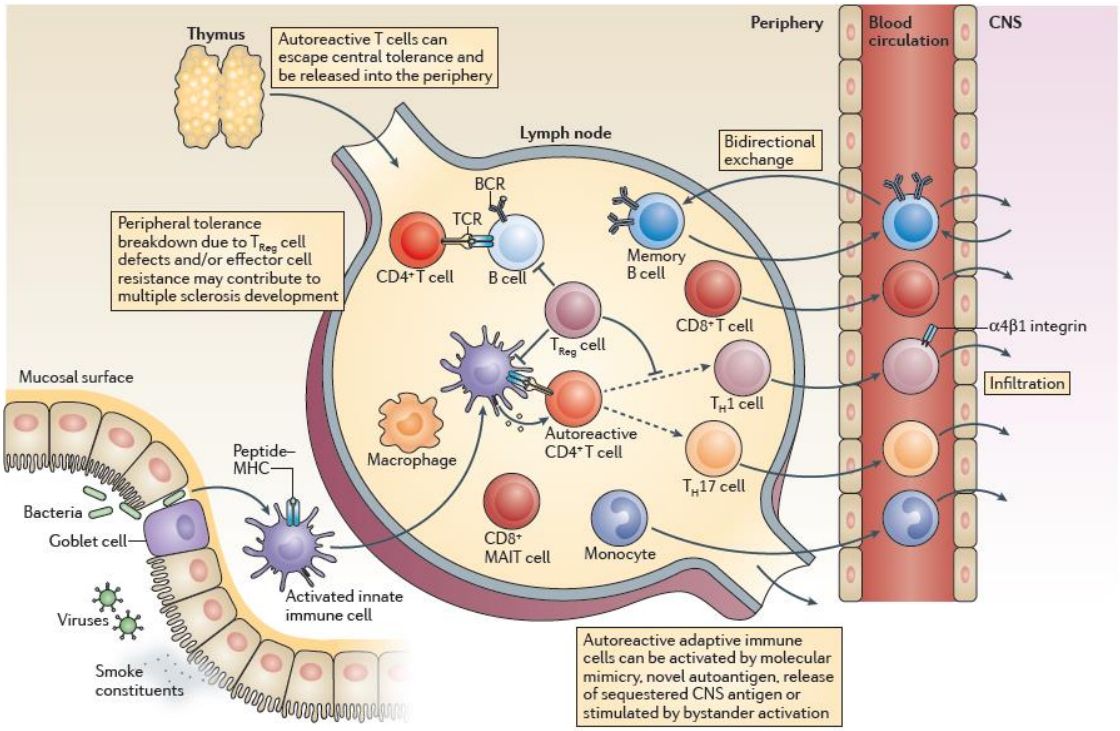


Figure 3 : Activation de lymphocytes au sein d'un ganglion lymphoïde (19)

1.4. Facteurs prédisposants

1.4.1. Facteurs environnementaux

En raison de l'inégale répartition de la SEP dans le monde ainsi que des différences phénotypiques et ethniques observées, de nombreuses études ont cherché à déterminer l'imputabilité de facteurs environnementaux dans la survenue de la maladie. L'Infection par Epstein Barr Virus (EBV) RR= 2,3 [1,7-3,0] (22) et le tabac OR= 1,51 [1,22-1,87] (23–25) sont corrélés à la survenue de la SEP. En revanche, l'exposition au soleil OR 0,32 [0,11-0,88] (26), l'irradiation moyenne annuelle en rayonnement ultra-violets de type B (27) et le taux de vitamine D sont inversement corrélés à la prévalence de la SEP (28). Ces facteurs environnementaux ne peuvent expliquer à eux seuls la survenue de la maladie. Cependant, l'association d'une ou de plusieurs de ces actions environnementales et d'un terrain génétique favorable pourrait conduire au dysfonctionnement immunitaire responsable de l'inflammation du SNC.

1.4.2. Facteurs génétiques

Des études épidémiologiques familiales ont démonté que le risque de développer une SEP augmente de 20% avec le degré d'apparenté. De même, le risque de récurrence passe de 25% chez les jumeaux monozygotes à 3% chez les dizygotes. L'agrégation familiale observée provient donc davantage d'un patrimoine génétique prédisposant que d'un environnement commun (29) mais le phénotype de la maladie ne peut être uniquement déterminé par les polymorphismes génétiques. Aucune mutation n'a été identifiée à ce jour pour expliquer cette agrégation familiale mais de nombreux variants génétiques ont pu être mis en évidence grâce aux techniques de génotypage haut débit.

L'héritabilité génétique de la SEP est sous l'influence de l'interaction de variants génétiques (30), dont la quasi-totalité code pour des protéines impliquées dans des processus immunitaires. La prédisposition génétique à la SEP est expliquée majoritairement par le locus codant pour les antigènes leucocytaires humains (HLA) (Odds Ratio voisin de 2), localisé sur le bras court du chromosome (6p21) dans la région du Complex Majeur d'Histocompatibilité (CMH). L'haplotype HLA DRB1*15-01-DQB1*0602 serait responsable d'une augmentation de la sévérité de la SEP par majoration du nombre de lésions T2 inflammatoires responsables d'une diminution du volume cérébral et des performances cognitives (29).

De récentes études d'association (Génome Wide Association Studies) ont révélé certains gènes de susceptibilité à la SEP non-CMH, tels que BCL1015, CD8618, CXCR514, IL2RA16 et IL2RA17 (31). D'autre part, un des variants du gène CYP27B1 conduit à la perte de fonction de l'enzyme CYP27B1 chargée de convertir la 25 hydroxy-vitamine D en sa forme biologiquement active et confirme l'influence environnementale de la vitamine D.

La découverte croissante de ces gènes de susceptibilité génétique impliqués dans l'évolution de la SEP nous permet de supputer de son origine dysimmunitaire sans en modifier encore la prise en charge médicale.

1.5. Pronostics

Ce n'est pas tant l'apparition des poussées que le degré d'atteinte axonale dégénérative qui influence significativement la progression de la maladie vers un handicap irréversible. (32,33). En revanche, certains facteurs sont prédictifs d'une évolution rapide vers un handicap irréversible, tels que des poussées fréquentes et prolongées, un faible intervalle de temps entre les deux premières poussées, une mauvaise récupération de l'épisode initial (moteur, sphinctérien ou du tronc cérébral), un âge de début tardif, le sexe masculin ou l'importance de la charge lésionnelle à l'IRM au cours des cinq premières années (32–36).

L'échelle de handicap EDSS (Expanded Disability Status Scale) est l'outil usuel de choix pour le suivi du handicap dans la SEP. Elle tient compte du périmètre de marche et de l'aide à la marche (**Annexe 1**) (37), ainsi que de sept scores fonctionnels (SF) à l'examen neurologique : score pyramidal, sensitif, cérébelleux, tronc cérébral, sphinctérien, visuel et cognitif. La cotation va de 0 à 10 selon le degré de sévérité de la maladie. L'EDSS 3 correspond à un handicap modéré dans un SF, l'EDSS 6 correspond à la nécessité d'une aide unilatérale constante ou intermittente pour parcourir environ 100 mètres et l'EDSS 8 correspond à une mobilité réduite en fauteuil roulant.

Dans les formes RR, la précocité de l'âge d'apparition de la maladie est un facteur prédictif négatif de progression de l'invalidité jusqu'à l'EDSS 3. A l'inverse, dans les formes progressives, l'âge de début n'influence pas l'évolution de l'invalidité (38). D'autre part, une présentation polysymptomatique est fortement associée à un plus mauvais pronostic chez les patients souffrants de SEP PP.

Le passage en phase secondairement progressive ne semble pas non plus influencé par le nombre de poussées cliniques (13,39). En revanche, le faible intervalle de temps entre chaque poussée durant les deux premières années augmente la probabilité de conversion en SEP secondairement progressive (RR= 1,1 p=0,003) (13).

Sur une étude longitudinale, l'absence d'activité clinique et radiologique à deux ans de la première poussée est significativement corrélée à l'absence d'évolution de la maladie à 7 ans (40). D'autre part, la majeure partie des lésions encéphaliques et médullaires progressent de façon cliniquement silencieuse mais compromettent le

pronostic à long terme. L'évolution de la maladie pourrait ainsi être déterminée dès les premières années par ces facteurs clinico-radiologiques.

La progression du handicap est indépendante des antécédents cliniques liés à la maladie une fois qu'un seuil clinique d'invalidité irréversible est atteint (33,38,41). Cette progression pourrait se faire en deux temps : une première période au bout de laquelle l'EDSS 3 est atteint, puis une seconde entre l'atteinte de l'EDSS 3 et de l'EDSS 6, indépendante de la durée initiale de la première phase (13,33,38). Ceci expliquerait pourquoi l'Alemtizumab qui réduit de 90% les nouvelles lésions IRM prenant le gadolilium et de façon concomitante les nouvelles poussées ne réduit pas pour autant la progression continue du handicap une fois passé un certain seuil de sévérité (42). Il y a donc bien une dissociation entre la charge inflammatoire observée et l'évolution du handicap passé un certain stade. La réduction de l'inflammation et du risque de poussée précoce est donc l'enjeu majeur de la prise en charge thérapeutique dès le début de la maladie.

1.6. Traitements

Depuis les années 1990, des traitements immuno-modulateurs de première ligne tels que les interférons béta 1a ou 1b (43) et l'acétate de glatiramère (44) ont modifié l'histoire naturelle de la SEP. En effet, ils ont permis de réduire la fréquence des poussées de 30% ainsi que la composante inflammatoire à l'IRM. Depuis 2014, le Tériflunomide et le Diméthyl Fumarate peuvent également être proposés. Si les critères de dissémination spatiale (DIS) et dissémination temporelle (DIT) sont remplis, ils peuvent être prescrits dès la première poussée (45).

Des traitements de deuxième ligne sont disponibles en cas d'échec des premiers et en présence d'une forme sévère de SEP RR. Celle-ci est définie par la survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associée à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale (une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de Gadolinium) (46). Parmi les traitements de deuxième ligne, on recense le Natalizumab (anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité alpha 4 de l'intégrine, molécule d'adhésion des lymphocytes) depuis 2004 (47) et le Fingolimod (antagoniste des récepteurs sphingosine-1-phosphate) depuis 2011 (48). Ces traitements peuvent être également prescrits pour de rares formes de SEP d'emblée agressives.

Malgré le défaut de prise en charge par la solidarité nationale française, l'Alemtuzumab (anticorps monoclonal recombinant humanisé anti-CD52) réduit également de façon significative le nombre de poussées chez les patients présentant une forme sévère de SEP en cas d'échec des traitements de seconde ligne (42).

La Mitoxantrone (agent anti néoplasique s'intercalant avec l'ADN) est également une alternative en cas de SEP sévère rémittente ou secondairement progressive depuis 2003 (49). Les cyclophosphamides à forte dose et la greffe autologue de moelle osseuse restent des traitements de dernier recours.

La corticothérapie intraveineuse ou orale à forte dose (50) réduit de manière significative la durée des poussées sans modifier l'évolutivité de la SEP à long terme (16,51). En cas de poussées sévères, les échanges plasmatiques peuvent également être proposés.

2. Evolution des critères diagnostiques de la SEP

Face aux progrès réalisés dans la compréhension de la SEP et grâce au développement des outils paracliniques, les critères diagnostiques de SEP se sont affinés au cours du temps, permettant un diagnostic de plus en plus précoce, sensible et spécifique.

En 1868, Charcot est le premier à proposer une triade diagnostique clinique réunissant tremblement d'intention, nystagmus et dysarthrie pour décrire la « sclérose en plaques disséminées » (52).

En 1965, Schumacker propose d'analyser la dissémination spatio-temporelle des lésions cliniques pour établir le diagnostic de SEP (11).

En 1983, Poser distingue la SEP « définie » et « probable », reposant sur des critères cliniques et paracliniques qui incluent les données du LCR. Sur le plan clinique, la SEP nécessite deux poussées distinctes et la preuve clinique d'un dysfonctionnement neurologique au moins bifocal. La poussée est définie par la survenue de symptômes neurologiques, persistants plus de 24 heures, et séparés d'au moins un mois d'un épisode antérieur (53) (**Annexe 2**).

En 2001, les critères de Mc Donald conservent la notion de DIS et DIT en y incluant l'IRM, permettant ainsi le diagnostic de SEP au stade précoce de syndrome

cliniquement isolé (CIS) (54). L'utilisation de critères de DIS et DIT radiologiques a ainsi multiplié par trois le nombre de SEP diagnostiquées à ce stade précoce (55) (**Annexe 2**).

Le diagnostic de SEP repose alors sur trois critères :

- La dissémination spatiale :

Les manifestations de la maladie doivent correspondre à deux lésions distinctes du SNC a minima. Cela induit le respect des critères de Barkhof (56), en remplissant trois des quatre sous-critères suivants (**Annexe 3**) :

  - 9 lésions T2 ou une lésion se réhaussant après injection de Gadolinium
  - Au moins 3 lésions périventriculaires
  - Au moins une lésion juxta-corticale
  - Au moins une lésion infratentorielle

- La dissémination temporelle :

Elle nécessite une IRM cérébrale de contrôle réalisée au moins trois mois après le début des symptômes, sur laquelle une lésion se rehausse après injection de Gadolinium ou une nouvelle lésion T2 n'existant pas sur l'IRM de référence y est retrouvée.

- L'inflammation :

Elle est mise en évidence lorsqu'une synthèse intrathécale d'IgG est observée en analyse de LCR. Elle se traduit par un index d'IgG augmenté (supérieur à 0.70), soit par la présence de bandes oligoclonales d'IgG en immunofixation (57).

En 2005, un délai de 30 jours devient suffisant pour la réalisation d'une IRM de contrôle nécessaire aux critères de DIT (58). De même, les critères de DIS sont modifiés, accordant plus d'importance à l'imagerie médullaire : une lésion médullaire peut désormais se substituer au sous-critère de lésion sous-tentorielle et/ou se substituer à une des lésions encéphaliques pour le sous-critère du nombre total de lésions. Ceci augmente la sensibilité du diagnostic sans en modifier la spécificité (59) notamment au sein de la population asiatique dont un sous-type de SEP est à prédominance optico-spinale (SEPos) avec peu de lésions sous-tentorielles (60) (**Annexe 2**).

En 2010, le groupe MAGNIMS (Magnetic Imaging In Multiple Sclerosis) définit l'existence d'une DIS par la présence d'une lésion T2 dans au moins deux des quatre sites suivants : juxtacortical, périventriculaire, infra-tentoriel et moelle épinière.

En cas de syndrome du tronc cérébral ou de la moelle épinière, les lésions symptomatiques sont exclues des critères et ne contribuent pas au dénombrement des lésions. De même, une DIT est définie lors de l'apparition d'une nouvelle lésion T2 ou d'une lésion prenant le contraste sur l'IRM de contrôle sans délai minimum, ou lors de l'existence sur une même IRM de lésions se rehaussant par le gadolinium et de lésions ne se rehaussant pas (61). Les données du LCR ne sont plus prises en compte, réduisant la possibilité d'éliminer des diagnostics différentiels (valeur prédictive négative 88%) (62) (**Annexe 2**).

En 2017, un comité d'experts modifie les critères de « Mc Donald 2010 » afin d'accélérer le processus diagnostique, tout en en limitant les erreurs (63). Chez les patients présentant un CIS typique pour lesquels une DIS est démontrée sur le plan clinique ou à l'IRM, un LCR positif permet d'établir le diagnostic de SEP. Il n'y a plus de distinction entre lésion symptomatique et asymptomatique à l'IRM pour les critères de DIS et DIT chez les patients présentant un syndrome supratentoriel, infratentoriel ou médullaire. Une lésion corticale peut désormais se substituer à une lésion sous-corticale pour le critère de DIS (64) (**Annexe 2**).

Les critères diagnostiques de la forme d'emblée progressive imposent une année de maladie et deux des trois critères suivants :

- DIS cérébrale : au moins une lésion T2 dans une des zones suivantes : péri-ventriculaire, juxta-corticale ou infratentorielle
- DIS moelle épinière : au moins deux lésions T2 dans la moelle épinière
- LCR positif

3. Handicap dans la SEP

3.1. Handicap chez la population caucasienne atteinte de SEP

D'importantes cohortes de patients d'origine caucasienne ont été décrites dans le monde notamment au Canada et en France métropolitaine. Dans chacune de ces études la répartition par sexe et par âge est similaire (13,16,32,38). La proportion de patients présentant une SEP d'évolution RR au début de la maladie varie de 78 à 87,6% (16,38,65,66). La plupart de ces études ont été réalisées auprès de populations n'ayant reçu aucun traitement visant à réduire l'évolutivité de la maladie.

Dans la cohorte de patients bretons, certains ont été traités et leurs résultats étaient similaires à ceux qui n'avaient pas reçu de traitement (38) (**Tableau 1**).

D'après plusieurs études, le délai médian entre le début de la maladie et l'atteinte irréversible dans les formes RR est de 10 ans pour le score EDSS 3 (13,38), de 11,4 ans pour le score EDSS 4 (16), de 18 à 23,1 ans pour le score EDSS 6 (13,16,38) et de 28 ans d'évolution pour le score EDSS 8 (13). Les formes progressives ont un handicap plus précoce ; le score EDSS 6 est alors atteint en 4.5 à 10 ans quelle que soit la durée moyenne de suivi de la maladie (16,38,65).

Le délai moyen entre les deux premières poussées est de 3,8 ans dans les formes SEP RR. Par ailleurs, les femmes ont une progression de la maladie plus lente et sont donc plus âgées à l'EDSS 3 et à l'EDSS 6 que les hommes (33,38,65).

Il s'écoule environ 15 ans avant que ne survienne la phase secondairement progressive. Après 28 ans d'évolution, 66% des SEP Rémittentes se sont converties en secondairement progressives (13).

L'hétérogénéité des présentations cliniques initiales varie en fonction de la forme évolutive de la SEP (1,67).

Les symptômes de 1876 patients ont été analysés dans l'étude présentée par Leray :

- Dans la forme rémittente, la symptomatologie initiale était : atteinte des voies longues (45%), névrite optique (26%), combinaison de symptômes multiples (14%), atteinte du tronc cérébral (14%).
- Dans la forme progressive, la symptomatologie initiale était : atteinte des voies longues (76%), combinaison de symptômes multiples (21%), névrite optique (2%), atteinte du tronc cérébral (0,6%).

Dans la majorité des cas, la symptomatologie de la première poussée est plus volontiers sensitive. Des poussées du tronc cérébral peuvent influencer la précocité du handicap vers un EDSS 6 et 8 (13). Une fois le diagnostic posé, l'espérance de vie est d'au moins 25 ans et le décès n'est généralement pas lié à la SEP (1).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et démographiques de populations d'origine caucasienne atteintes de SEP selon quatre auteurs

Auteurs	**Leray** (38)			**Confavreux** (39)			**Weinshenker** (65)			**Scalfari** (13)
Phénotypes	**Totale**	**RR**	**PP**	**Totale**	**RR**	**PP**	**Totale**	**RR**	**PP**	**RR**
Nombre de patients (%)	2054	1609 (78)	445 (22)	2021	1562 (85)	282 (15)	1099	884 (81)	205 (19)	806
Sexe ratio (F/M)	2.3	2.67	1.41	1.8	NR	NR	1.9	NR	NR	2.1
Durée de la maladie, ans Moyenne (SE)	12.8 ± 9.4	13.1 ± 9.8	11.4 ± 7.9	11 ± 10	NR	NR	11.9 ± 0.3	NR	NR	24,4 (0,36)
Age de début ans, Moyenne (SE)	31.4 ± 9.8	29.5 ± 8.8	38.5 ± 10.1	NR	NR	NR	30.5 ± 0.3	NR	NR	28,5 (0,31)
Premiers symptômes (%)										
Sensoriel	NR	NR	NR	NR	NR	NR	498 (45.4)	NR	NR	438 (54,3)
Tronc cérébral	218 (11,6%)	216 (14.3%)	2 (0.6%)	159 (9%)	NR	NR	141 (12.9)	NR	NR	167 (20,7)
Moteur	NR	NR	NR	NR	NR	NR	220 (20.1)	NR	NR	145 (17,9)
Cérébelleux	NR	NR	NR	NR	NR	NR	145 (13.2)	NR	NR	51 (6,3)
Névrite Optique	404 (21.5%)	367 (26.2%)	7 (1.9%)	335 (18%)	NR	NR	188 (17.2)	NR	NR	174 (21,5)
Voie longue seule	962 (51.3%)	686 (45.3%)	276 (76.0%)	964 (52%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Polysymptomatique	292 (15.6%)	214 (14.1%)	78 (21.5%)	386 (21%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Temps médian, années										
EDSS 3	7.4 (6.9-7.9)	10.0 (9.4-10.6)	2.0 (1.8-2.2)	NR	NR	NR	7.6 ± 0.4	NR	1.4 ± 0.1	10
EDSS 4	NR	NR	NR	NR	11.4 (10.5-12.3)	0	NR	NR	NR	NR
EDSS 6	18 (16.8-19.2)	21.7 (20.6-22.9)	10.0 (9.1-10.9)	NR	23.1 (20.1-26.1)	7.1 (6.3-7.9)	14.9 ± 0.3	NR	4.5 ± 0.3	18
EDSS 7	NR	NR	NR	NR	33.1 (29.2-37.0)	13.4 (11,0-15.9)	NR	NR	NR	NR
EDSS 8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	46.3 ± 0.1	NR	24.0 ± 0.4	28

3.2. Handicap chez la population d'ascendance africaine atteinte de SEP

La SEP chez les patients d'ascendance africaine présente des caractéristiques cliniques différentes de celles des patients d'origine caucasienne. Son âge de survenue est légèrement plus tardif, son diagnostic est posé plus précocement en raison d'un délai plus bref entre les deux premières poussées et la première poussée est beaucoup plus poly-symptomatique (68,69). Il existe dans cette population une surreprésentation de l'atteinte médullaire, motrice et ophtalmologique. Le phénotype optico-spinale est beaucoup plus présent dans la population afro-américaine (AA) (70) et afro-caribéenne (AC) (71) qu'au sein de la population caucasienne.

Quelles que soient leurs origines, les femmes ont désormais des taux d'incidence de SEP trois fois supérieurs à ceux des hommes. Les femmes AA présentent un taux encore plus élevé (70,72).

La progression du handicap au début de la maladie semble plus rapide chez les patients d'ascendance africaine que caucasienne. En effet, le score EDSS est plus élevé au moment du diagnostic (73) et significativement plus élevé d'environ un point chez les AA que chez les caucasiens-américains, quelle que soit la durée d'évolution de la maladie (74,75) (**Tableau 2**). Une fois que les patients AA ont atteint un handicap modéré, la vitesse de progression du handicap est identique à celle des patients caucasiens-américains (74). Dans une cohorte AA (N=375), le délai médian pour atteindre l'EDSS 6 est de 16 ans alors qu'il est de 22 ans dans une population de caucasiens-américains (N=427) (70). Les patients AA présentent donc plus rapidement des troubles de la marche nécessitant l'utilisation d'une canne ou d'un fauteuil roulant (73,76). Cette progression plus rapide du handicap est indépendante des interventions thérapeutiques par les immunomodulateurs ou les immunosuppresseurs (**Tableau 3**).

Cette plus grande agressivité de la SEP chez les patients AA par rapport aux caucasiens a été démontrée par le score de sévérité de la sclérose en plaques (MSSS) (77), un nouvel outil jugé plus robuste que l'EDSS (37), permettant d'apprécier la cinétique d'aggravation du handicap (**Annexe 4**). Le score MSSS médian était ainsi de 6.0 chez 419 AA tandis qu'il était de 4.8 chez 5809 caucasiens-américains (p=0.0001). En analyse multi-variée, l'effet ethnique persistait après ajustement sur toutes les autres variables: l'âge, le sexe, la durée d'évolution de la

maladie, les différentes formes cliniques ainsi que l'utilisation de thérapies de fond (78).

De même, une étude américaine met en évidence un taux de poussées annuel significativement plus élevé chez des enfants AA que caucasiens (1,80 +/- 1,14 contre 1,13 +/- 0,5). Ceci concorde avec les données de la littérature suggérant l'existence d'un phénotype de SEP plus agressif chez les adultes AA (79).

D'autre part, les patients AA atteints d'une SEP présentent des Névrites Optiques aigues caractérisées par une baisse d'acuité visuelle plus sévère, une moins bonne récupération au décours de l'épisode (70,80,81) et après un an de suivi (70,80,82) que chez les patients d'origine caucasienne. Elles peuvent souvent être bilatérales (70,80). Des études en Tomographie par Cohérence Optique (OCT) ont mis en évidence chez les patients AA un amincissement plus rapide des fibres nerveuses de la rétine (RNFL) ainsi que des cellules ganglionnaires maculaires et de la couche plexiforme interne (GCIP) que chez les patients caucasiens-américains (80,83). Les fibres du faisceaux papillomaculaire du quadrant temporal sont par conséquent significativement plus amincies chez les patients AA par rapport aux patients caucasiens-américains (80,83).

Tableau 2 : Comparaison de la gravité de la sclérose en plaques chez les patients américains d'origine africaine et caucasienne par tranches de 5 ans de la durée de leur maladie (73)

Duration, yr	No. of African American Patients	Mean Duration ± SD, yr	Mean EDSS ± SD	No. of White Patients	Mean Duration ± SD, yr	Mean EDSS ± SD	*P* Value
0–4	22	1.9 ± 1.4	3.8 ± 2.0	40	2.1 ± 1.6	2.9 ± 1.5	<0.05
5–9	31	7.0 ± 1.4	5.3 ± 2.3	32	6.5 ± 1.3	4.6 ± 2.4	NS
10–14	12	12.1 ± 1.6	5.7 ± 2.2	31	11.8 ± 1.2	4.8 ± 2.2	NS
15–19	11	16.7 ± 1.5	5.7 ± 2.8	23	17.1 ± 1.2	4.7 ± 1.8	NS
20–24	6	21.7 ± 1.6	6.3 ± 2.1	20	21.3 ± 1.3	5.2 ± 2.2	NS
25–29	5	26.2 ± 0.8	6.9 ± 2.9	14	26.8 ± 1.7	6.0 ± 2.3	NS
>29	0			12	37.4 ± 8.6	6.2 ± 1.8	NS

EDSS, Expanded Disability Status Scale.

Tableau 3 : Comparaisons de caractéristiques démographiques et cliniques des populations d'origine afro-américaine et caucasiennes atteintes de SEP selon différents auteurs

Auteurs	**Kaufman** (74)		**Langer-Gould** (100)		**Cree** (70)		**Cree** (68)	
Origine	Caucasien	Afro-américain	Caucasien	Afro-américain	Caucasien	Afro-américain	Caucasien	Afro-américain
Nombre de patients	172	79	218	70	427	375	717	673
Sex ratio (F/M)	2.7	4.7	NR	NR	3.3	4.4	556/161	539/134
Durée de la maladie, années								
Moyenne (SE)	13.6 ± 10.6	9.9 ± 7.6	10.1	11.8	11.4 ± 8.4	9.8 ± 7.2	9.9 (8.4)	9.7 (7.8)
Age de début, années								
Moyenne (SE)	31.3 ± 9.6	33.5 ± 9.7	40.7	38.3	31.1 ± 8.9	33.7 ± 9.8	29.9 (8.6)	32.8 (9.7)
Premiers symptômes N (%)								
Sensitif	75 (44)	11 (21)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Optique	29 (17)	16 (19)	NR	NR	48 (11,4)	66 (17,6)	NR	NR
Tronc cérébral	23 (13)	14 (16)	NR	NR	(NR	NR	NR	NR
Moteur	35 (20)	34 (40)	NR	NR	NR	NR	138 (19.2)	209 (31)
Cérébelleux	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Optico-spinaux	NR	NR	NR	NR	34 (7,9)	63 (16,8)	53 (7.4)	72 (11)
Myélite transverse	NR	NR	81 (37)	29 (41)	77 (18)	105 (28)	84 (11.7)	180 (27)
Voie longue seule	NR	NR	26 (12)	12 (17)	NR	NR	NR	NR
Temps médian, années								
EDSS 3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
EDSS 6	NR	NR	NR	NR	22	16	NR	NR
EDSS 7	NR	NR	NR	NR	38	30	NR	NR
EDSS 8	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

4. Emergence de la SEP aux Antilles françaises

4.1. Epidémiologie descriptive

L'île de la Martinique et l'archipel de la Guadeloupe sont situés dans l'arc des petites antilles du bassin caribéen, réparti sur une superficie de 2835 Km². Le climat y est tropical et le taux d'urbanisation de 40%. D'après le recensement de 2015, la population totale était respectivement de 380 877 habitants en Martinique et de 397 990 habitants en Guadeloupe. 90% de la population y est d'ascendance africaine (84) et le brassage génétique avec la population caucasienne n'est que de 23% d'après l'étude de la distribution des groupes sanguins ABO-Rhesus et des différents allèles du gène Human Leucocyte Antigen de type I (HLA 1) (84,85).

Jusqu'à la fin des années 1980, la population afro-antillaise était peu touchée par la SEP (86) et les maladies inflammatoires étaient quasiment limitées à la paraparésie spastique tropicale ou myélite associée au virus HTLV-1 (Human-T-Lymphoma Virus Type 1) (87). Quelques cas de Neuromyélite Optique (NMO : pathologie inflammatoire du SNC responsable de myélite longitudinale étendue et de névrites optiques cécitantes) étaient observés (69). Les années 1990 voient croître l'incidence de la SEP de manière significative, passant de 0,93/100 000 habitants sur la période 1992-1997 à 1,67/100 000 habitants sur la période 2002-2007 avec une incidence de 2,27/100 000 habitants pour la Martinique seule durant la même période (**Tableau 4**). L'incidence de la SEP a progressivement augmenté chez les hommes passant d'un ratio femme/homme de 8,43 à 2,63 sur la même période. En 1999, les Antilles représentent alors une zone de prévalence moyenne : 14,8 cas de SEP pour 100 000 habitants (88). L'émergence de la SEP aux Antilles françaises (AF) s'est parallèlement accompagnée de l'émergence de pathologies auto-immunes digestives telles que la maladie de Crohn et la Rectocolite Hémorragique (85). En revanche, l'incidence de la Neuromyélite optique est restée stable sur la même période : 0,2/100 000 habitants par an, entraînant une inversion du spectre des maladies inflammatoires aux AF avec un rapport d'incidence SEP/NMO de 8,35 pour la période 2002-2007 (89). Ces résultats sont comparables à ceux de l'archipel japonais où une inversion du rapport d'incidence SEP/NMO est également observée (60).

Tableau 4 : Incidence de la SEP et de la NMO aux Antilles françaises du 1/7/1992 au 31/6/2007 (88)

Period	MS				NMO				Incidence ratio MS/ NMO
	Population	Cases	Rate	95% CI	Population	Cases	Rate	95% CI	
07/92-06/97	645,000	30	0.93	0.76-1.20	645,000	7	0.22	0.06-0.38	4.23
07/97-06/02	683,000	41	1.20	1.01-1.39	683,000	6	0.18	0.04-0.32	6.67
07/02-06/07	705,000	59	1.67	1.46-1.88	705,000	7	0.20	0.05-0.35	8.35
07/92-06/07	683,000	130	1.27	1.16-1.38	683,000	20	0.19	0.15-0.23	6.68

4.2. Causes de l'émergence de la SEP aux Antilles françaises

Le mouvement migratoire retour de la population antillaise métropolitaine vers les AF a mis en évidence un risque accru de SEP chez les « migrants retour » par rapport aux insulaires, avec un ratio standardisé d'incidence de 1,71 allant jusqu'à 4,05 en cas de séjour métropolitain avant l'âge de 15 ans (84,85). L'incidence élevée de la SEP en Martinique par rapport à la Guadeloupe s'explique en partie par un mouvement migratoire retour vers la Martinique plus important que vers la Guadeloupe. Une relation dose-effet entre la durée de la migration en zone tempérée et le risque de SEP pourrait donc être suggérée (84).

La migration initiale vers la France métropolitaine (région à haute incidence de SEP) peut également être responsable d'une augmentation de la SEP aux AF par le biais d'un agent infectieux. Cette hypothèse infectieuse fut également soulevée de la même manière aux îles Féroé après l'arrivée des troupes anglaises lors de la seconde guerre mondiale (90).

D'autre part, il existe une corrélation étroite entre la diminution de la prévalence des parasitoses intestinales (principalement représentées par la Schistosomiase à Schistosoma Mansoni) (91) et l'émergence de pathologies auto-immunes associées à une réponse immunitaire de type TH1. En effet, l'éradication des helminthiases intestinales par une amélioration des conditions d'hygiène a supprimé l'action protectrice du parasite qui induit chez l'hôte une réaction immunitaire de type TH2 au détriment de la réaction immunitaire TH1 (92), devenant un facteur-clé de l'émergence de la SEP aux AF (89).

Enfin, la diminution de l'exposition solaire accompagnant les phénomènes d'urbanisation, d'occidentalisation du mode de vie ainsi que le passage d'une économie agricole à une économie basée sur les services sont également des facteurs environnementaux pouvant expliquer l'émergence de cette affection. Une étude multicentrique observationnelle menée conjointement en Martinique, en Sicile et à Cuba a démontré l'effet protecteur de l'exposition solaire avant l'âge de 15 ans face au risque d'acquisition de la SEP. La pratique de sports nautiques (OR 0,23, IC 95% : 0,87-0,99) et une exposition solaire moyenne de plus d'une heure les jours de semaine (OR 0,90, IC 95% : 0,85-0,98) ont notamment été mis en évidence comme facteurs protecteurs (93). Cet effet protecteur lié à l'exposition solaire est d'autant plus marqué chez les souris femelles produisant de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 atteintes d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) (modèle expérimental de SEP) (94).

5. BUMIDOM - Migration de la population antillaise

5.1. Histoire d'une politique migratoire

Au lendemain de la seconde guerre mondiale, la France métropolitaine est dépendante d'un important besoin en main d'œuvre. A contrario, les Antilles doivent faire face à une forte pression démographique, à un déclin de l'économie de plantation et à un important taux de chômage insulaire.

C'est la raison pour laquelle, au début des années 1960, l'Etat français initie une politique volontariste d'émigration de jeunes adultes natifs d'outre-mer vers la métropole. Ce flux migratoire institutionnalisé a pour buts de satisfaire les besoins en main-d'œuvre de certains secteurs de l'économie hexagonale mais également de préserver la paix sociale dans les DOM suite aux révoltes sociales antillaises (1959 en Martinique et 1967 en Guadeloupe). Dès 1963, le Bumidom (Bureau pour le développement des migrations dans les DOM) organise l'émigration et l'insertion professionnelle des ultramarins, leur proposant majoritairement les postes peu qualifiés des services publics (administrations et services de santé) de la région parisienne.

Le choc pétrolier de 1973, la crise économique et la dégradation du marché du travail métropolitain entraînent, dans les années 1980, la cessation de cette politique migratoire. L'Agence nationale pour l'insertion et la protection des travailleurs d'outre-mer (ANT) cherche alors à améliorer l'intégration sociale des ressortissants d'outre-mer et les encourage à retourner dans leur département d'origine. Ces « migrants retour » représentent en 1999 36.6% de la population de la Martinique et 28,1% de la Guadeloupe (84,85).

Au début des années 2000, l'émigration reprend fortement. En 2002, l'Etat crée le passeport mobilité vers la métropole pour aider les jeunes antillais dans leurs études, leur formation et leur insertion professionnelle. L'année suivante, la continuité territoriale est élargie aux DOM afin de faciliter les flux migratoires de ces départements vers la métropole.

5.2. Emergence d'une population antillaise métropolitaine

En 2010, seuls 9 à 10% des natifs de Martinique et de Guadeloupe âgés de 18 à 79 ans n'ont jamais quitté leur île (**Tableau 5**) ; il s'agit des plus précaires. 34 à 38% ont vécu en métropole sur une durée brève. À l'inverse, plus de la moitié de la population antillaise a quitté durablement son département d'origine. Certains sont retournés dans les DOM après un séjour relativement long en métropole (onze ans en moyenne) et souvent à un âge proche de la retraite. Les autres, plus nombreux, résident encore dans l'hexagone, dont près de la moitié depuis plus de trente ans.

Tableau 5 : Rapport de la migration des natifs des DOM âgés de 18 à 79 ans en 2010

	Natifs n'ayant jamais quitté le DOM	Natifs ayant quitté le DOM quelques jours	Natifs de retour	Natifs en métropole
Guadeloupe %	10.0	34.1	24.1	31.9
Martinique %	9.0	38.3	22.0	30.7

En 2011, la population antillaise métropolitaine rassemble des « natifs » installés, dont l'âge moyen a progressé de manière significative (beaucoup atteignent l'âge de la retraite) ainsi que leurs enfants nés en métropole (**Figure 4**). On constate donc que les « migrations de travail » initiées dans les années 1960 se sont transformées en « migrations de peuplement ».

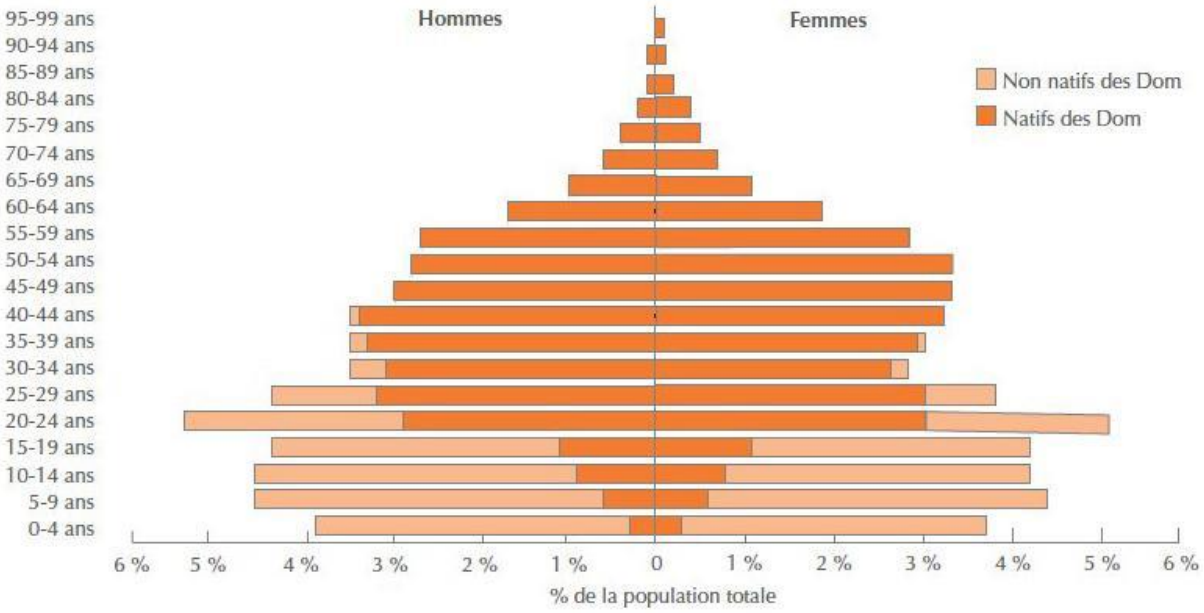


Figure 4 : Pyramide des âges des « Nés » et « Originaires » des DOM résidant en France métropolitaine en 2011

En une cinquantaine d'années, le nombre d'antillais né dans un DOM et résidant en métropole a été multiplié par 15, passant de 15 600 en 1954 (4 %) à 233 343 en 2011 (25 %), ce qui représente un quart de la population antillaise totale.

Le total des « Nés » et « Originaires » des Antilles en métropole s'élève aujourd'hui à 372 900 personnes, soit l'équivalent de la population totale de la Martinique (380 827).

Suite aux offres d'emploi franciliennes proposées aux antillais, les deux tiers des Antillais en métropole résident en Île-de-France, soit 153 000 personnes (**Annexe 5**).

6. Hypothèses : la migration modifie l'évolutivité de la SEP

L'étude de la SEP chez les sujets d'ascendance africaine se limite à de faibles cohortes en Afrique (95–98) et aux études hospitalières chez les AA (68,70,73,99,100).

L'émergence de la SEP aux AF s'est amplifiée au cours des trois dernières décennies, ainsi que les mouvements migratoires bidirectionnels avec la France métropolitaine offrent une occasion unique d'étudier le rôle de facteurs géographiques précliniques sur l'évolution du handicap dans la communauté insulaire et émigrée en France métropolitaine. Les premiers résultats établis à partir d'une cohorte martiniquaise sont en faveur d'une évolution plus sévère de la maladie chez les patients AC que chez les caucasiens. En revanche, il n'existe pas à ce jour de données sur la SEP au sein de la communauté antillaise émigrée en France métropolitaine.

Décrire l'évolutivité de la SEP de manière quasi exhaustive dans l'ensemble de la population antillaise de métropole et d'outre-mer représente une opportunité majeure d'évaluer si la maladie est plus sévère dans cette population d'ascendance africaine.

Il nous paraît donc essentiel de :

- Evaluer la progression du handicap lié à la SEP chez la totalité de la population antillaise à travers les données de l'Observatoire Français de la SEP (OFSEP), dans une population entièrement couverte par l'assurance maladie.
- Préciser l'importance des facteurs pronostiques traditionnels sur la progression du handicap.
- Déterminer si les facteurs environnementaux précliniques influent sur l'évolution de la SEP.

METHODES

1. Présentation de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle multicentrique sur les patients d'origine AC vivant aux AF et en métropole, qui présentaient une SEP.

Nous avons inclus dans notre étude l'ensemble des patients ayant un grand-parent ou un ascendant direct AC satisfaisant les critères de diagnostic de SEP de Mc DONALD 2010 et dont la durée d'évolution de la maladie était supérieure à un an. Les formes RR devaient s'être manifestées par au moins deux poussées.

Une poussée était définie par l'apparition, la récidive ou l'aggravation de symptômes neurologiques pendant plus de vingt-quatre heures, se terminant par une rémission complète ou partielle. La date du premier symptôme de la maladie marquait l'apparition clinique de la SEP. La progression était définie par au moins un an de détérioration clinique continue. Deux phénotypes cliniques s'exprimaient au début de la maladie : SEP RR ou SEP PP (12).

Nous avons exclu de notre étude l'ensemble des patients non AC ou dont la durée d'évolution de la maladie était inférieure à un an. La NMO, considérée comme une entité distincte de la SEP, fréquente chez les AC peut introduire un biais vers une plus grande sévérité clinique. Nous avons donc exclu les patients qui répondaient aux critères de NMO (101) ainsi qu'aux formes tronquées de NMO. Nous avons également écarté les autres pathologies inflammatoires du SNC telles que l'encéphalomyélite aigüe disséminée (EAD), la myélite au virus T lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1) et le CIS.

Notre critère de jugement principal était l'atteinte des scores de handicap irréversible EDSS 3, EDSS 6 et EDSS 8.

- L'EDSS 3 correspond à un handicap modéré dans un signe fonctionnel (SF), le patient est ambulatoire
- L'EDSS 6 correspond à un périmètre de marche de 100 mètres avec une aide unilatérale
- L'EDSS 8 correspond à une mobilité réduite en fauteuil roulant.

Nous avons également mesuré l'accumulation précoce de handicap défini par l'atteinte EDSS 3 avant 5 ans d'évolution.

Notre critère de jugement secondaire était le score MSSS (77). Le MSSS se présente comme un algorithme indiquant le taux relatif de progression de l'invalidité, calculé en fonction du dernier EDSS (recueilli six mois au moins après la dernière poussée) et de la durée d'évolution de la SEP. Le MSSS est divisé en 6 degrés de gravité, chacun contenant un sixième (16,7 %) de la population de référence, composée de 10 000 patients non traités, recrutés dans 17 pays européens. La catégorie 1 de la distribution du score MSSS correspondait à un faible handicap alors que les catégories 5 et 6 correspondaient à un handicap sévère. Les patients migrants et non migrants atteints de SEP ont ensuite été assignés à l'un des six degrés de gravité et classés en SEP non sévère ou sévère définis respectivement par un MSSS < 0.45 et un MSSS ≥ 9,6.

2. Informatisation des données : EDMUS

L'OFSEP est un outil épidémiologique sur la SEP destiné à la communauté scientifique. Il apporte des éléments chiffrés pour évaluer la réponse thérapeutique des différents traitements de fond, la prise en charge de la maladie en France et le retentissement personnel, professionnel ou social de cette atteinte auprès de la population atteinte de SEP.

Nous avons utilisé les données de l'OFSEP à travers l'utilisation de la base de données nationale de l'European Database Multiple Sclerosis EDMUS 5.1 (102) (**Annexe 6**). Le logiciel EDMUS regroupe les dossiers médicaux informatisés de chaque patient, permettant aux neurologues d'exploiter les données cliniques de chaque personne enregistrée atteinte de SEP. Chaque centre membre de l'OFSEP possède une base de données EDMUS, dont la mise à jour est réalisée de façon prospective, soit par des neurologues, soit par des Attachés de Recherche Clinique. La confidentialité et la sécurité des données ont été garanties conformément aux recommandations de l'OFSEP.

En Martinique, l'ensemble des patients présentant une SEP est suivi au CHU de Fort-de-France. Dès 1992, chaque nouveau cas de SEP était répertorié dans un registre régional. Depuis 2003, toutes ces données sont informatisées dans le logiciel EDMUS. Ce logiciel est régulièrement mis à jour et contient les données de tous les

patients atteints de SEP aux AF. Depuis cette même date, le Pr CABRE, neurologue référent des pathologies inflammatoires du système nerveux central, travaillant au CHU de Fort-de-France, recueille annuellement les données des cas incidents de SEP au sein du CHU de Pointe-A-Pitre (Guadeloupe) et auprès des neurologues libéraux guadeloupéens.

3. Recueil de données

3.1. Fiche minimale EDMUS

Les données des patients dont l'inclusion avait été réalisée avant janvier 2017 ont été mises à jour jusqu'en janvier 2018. De janvier 2017 à janvier 2018, l'ensemble des patients nouvellement diagnostiqués SEP ont été intégrés prospectivement dans la base de données EDMUS. Ainsi, pour chaque patient inclus, la totalité de la durée d'évolution de la SEP jusqu'au dernier suivi clinique était prise en considération. Plusieurs informations de la fiche minimale EDMUS ont été saisies dans un fichier EXCEL :

- Données démographiques : âge au début de la maladie, sexe, antécédents migratoires (vécu géographique en France métropolitaine supérieur à un an avant le début de la SEP)
- Données cliniques : phénotype clinique initial de SEP (Rémittent ou Progressif), symptômes de la première poussée, délai entre les deux premières poussées
- Evolutivité : délai jusqu'au handicap irréversible EDSS3, EDSS6, EDSS8, score MSSS
- Existence ou non d'une immunothérapie de fond.

Les paramètres cliniques étaient recueillis à partir de la fiche minimale EDMUS. Les patients dont on ne détenait pas les données de la fiche minimale EDMUS n'ont pas fait l'objet de récupération de données manquantes et ont donc été exclus de l'étude. Les données IRM et biologiques n'étaient pas prises en considération hormis celles permettant de définir la SEP (bandes oligoclonales LCR, synthèse intra-thécale d'IgG).

3.2. Antécédents migratoires

La population antillaise est constituée à 95% d'antillais d'origine africaine. Les 5% restants correspondent aux Békés (quelques milliers) dont la probabilité de SEP est infime, ou aux métropolitains caucasiens dont la descendance naît rarement aux AF.

Les antécédents migratoires ne faisant pas partie de la fiche minimale EDMUS, nous avons systématiquement noté cette donnée dans la base EDMUS régionale antillaise.

Six situations migratoires différentes étaient à considérer :

- Patients insulaires ayant toujours vécu aux Antilles (**AI**) : leurs données sont stockées dans la base régionale EDMUS des Antilles. Ils n'ont pas d'antécédents migratoires. La base nationale n'a donc pas été sollicitée.
- Patients natifs antillais ayant déclaré la SEP avant de migrer en métropole (**AVM**) : la date de migration de ces patients est stockée dans la base de données régionale EDMUS antillaise. L'évolution de la SEP post-migration dans un centre métropolitain a été retracée dans la base nationale.
- Patients natifs antillais ayant déclaré la SEP après avoir migré en métropole (**APM)** : ces patients sont inconnus de la base de données régionale EDMUS des Antilles mais localisés dans la base de données EDMUS nationale sur leur commune de naissance. Ils ont été contactés par téléphone afin de préciser leurs antécédents migratoires.
- Patients natifs métropolitains ayant déclaré la SEP avant de migrer aux Antilles (**AVA**) : les données de ces patients (évolutivité et migration) sont stockées dans la base régionale EDMUS des Antilles.
- Patients natifs métropolitains ayant déclaré la SEP après avoir migré aux Antilles (**APA**) : les données de ces patients (évolutivité et migration) sont stockées dans la base régionale EDMUS des Antilles.
- Patients ayant toujours vécu en France métropolitaine (**FM**) : ces patients ne sont pas connus du CHU de Fort-de-France. Ils ont été identifiés par les neurologues des centres référents que nous avions sensibilisés à notre étude. Leurs données ont été extraites de la base de données EDMUS nationale.

En interrogeant la base de données nationale EDMUS des 37 centres référents, l'OFSEP nous a donc fourni l'ensemble des données des patients nés aux Antilles

françaises et vivant en métropole, sélectionnés sur leur département de naissance (**AVM et APM**), ainsi que celles des patients ayant toujours vécu en métropole, identifiés par les neurologues de chaque centre de référence (**FM**).

Les données des patients ayant débuté leur SEP aux Antilles françaises et qui ont migré en France métropolitaine étaient donc présentes dans plusieurs centres de référence créant des données « doublons ». Parmi ces données « doublons », nous retenions donc celles du centre dont le patient était géographiquement rattaché au moment des évènements rapportés durant l'évolution de sa maladie.

Nous avons donc comparé la sévérité de la SEP dans deux groupes d'origine AC aux antécédents migratoires distincts :

- Patients insulaires ayant toujours vécu aux Antilles (**AI**)
- Patients non-insulaires (**ANI**) regroupant les groupes **AVM**, **APM**, **AVA**, **APA**, **FM**.

4. Méthode statistique

L'étude statistique a consisté dans un premier temps à décrire les caractéristiques générales des patients de l'échantillon. Les variables numériques continues ont été décrites par les indicateurs tels que moyenne, écart-type, médiane et intervalle de valeurs minimum-maximum, alors que des tableaux de fréquence ont été construits pour les variables qualitatives.

Pour des comparaisons intergroupes (selon le statut migrant/non migrant ou le type de SEP) :

- Les tests du Chi2 ou de Fisher ont été utilisé pour les variables qualitatives.
- Les tests de Student ou non paramétrique de Wilcoxon ont été utilisé pour les variables quantitatives.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.4). Le niveau de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.

Nous avons estimé le temps médian d'atteinte du handicap irréversible EDSS 3, EDSS 6 et EDSS 8 par des courbes de survie de Kaplan Meier. Une première analyse uni- variée avec le test de Log Rank fut effectuée pour déterminer les

facteurs pronostiques d'atteinte de l'EDSS 3 et EDSS 6 irréversible. Les facteurs issus de l'analyse univariée avec degré de significativité pour une valeur $p<0.25$ ont été introduits dans une analyse multivariée selon le modèle de régression des hasards proportionnels de Cox. Les associations entre variables ont été quantifiées en utilisant des Hasard Ratio (HR) et des intervalles de confiance à 95%.

Une analyse univariée avec régression logistique ordinale a été également effectuée pour modéliser le score MSSS dichotomisé (sévère vs non sévère) en fonction de plusieurs facteurs dont le statut migratoire.

Les facteurs issus de l'analyse univariée avec degré de significativité pour une valeur $p<0.25$ ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivariée. Les associations entre variables ont été quantifiées en utilisant des Odds Ratio (OR) et des intervalles de confiance à 95%.

RESULTATS

1. Description générale de la cohorte

1.1. Données démographiques et cliniques

Nous avons identifié 873 patients présentant une pathologie inflammatoire du SNC. 690 patients ont été identifiés aux AF et 184 en France métropolitaine.

Nous avons exclu 411 patients ne remplissant pas les critères d'inclusion (**Figure 5**) :

- 14 patients « doublons » ont été identifiés à la fois dans la base de données nationale et dans la base de données régionale
- 66 patients n'étaient pas d'origine AC
- 12 patients avaient une durée d'évolution de la maladie de moins d'un an
- 114 patients avaient présenté un CIS
- 196 patients présentaient un spectre NMO défini ou probable
- 9 patients présentaient une pathologie inflammatoire du SNC de diagnostic incertain.

Nous avons par conséquent inclus 462 patients remplissant les critères d'inclusion de notre étude.

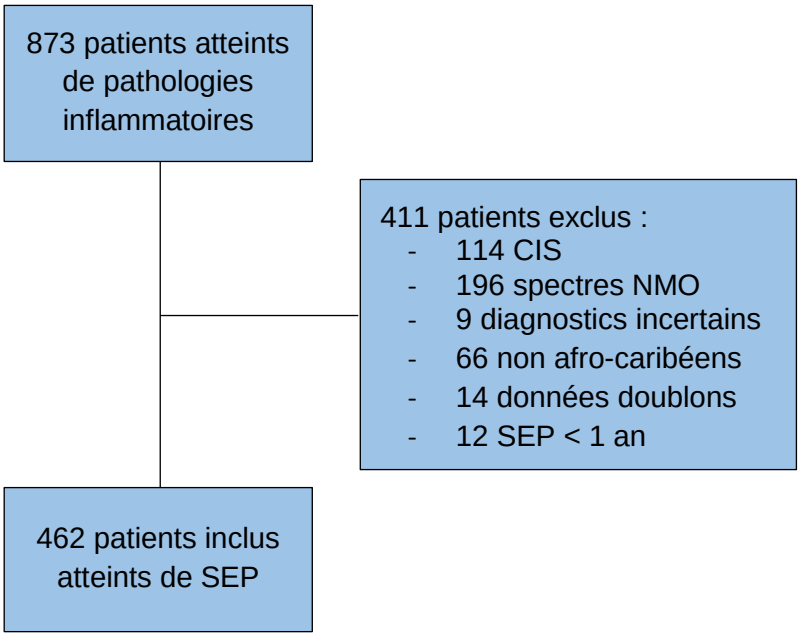


Figure 5 : Diagramme de flux présentant la cohorte de patients sélectionnés selon les critères d'inclusion

Il existe une nette prédominance féminine de la SEP dans cette population AC (sex/ratio = 3,1). La moyenne d'âge au début de la maladie est de 32 ans et la fréquence des symptômes moteurs au début de la maladie est élevée (27,7%). Une grande proportion de patients atteints de SEP a reçu un traitement de fond au cours de la maladie (81,8 %) (**Tableau 6**).

Les 462 patients se distribuent de la sorte :

- 141 patients ayant toujours vécu aux Antilles (AI)
- 265 patients ayant vécu au moins un an en France métropolitaine
- 56 patients ayant toujours vécu en France métropolitaine

Il n'y a pas de différence significative entre les caractéristiques démographiques (sex/ratio) et cliniques initiales (délai médian entre la première (P1) et deuxième poussée (P2), type de SEP, symptômes initiaux et durée d'évolution de la maladie) de ces trois groupes de patients. En revanche, l'âge moyen au début de la maladie est significativement plus précoce chez les patients ayant toujours vécu en métropole (24,6 ± 7,7 ans) que chez les patients AI ou ayant vécu au moins un an en métropole (32,2 ± 12,8 ans et 33,9 ± 11,0 ans, p<1,0001) (**Tableau 6**).

D'autre part, il n'y a pas non plus de différence significative entre les caractéristiques démographiques (sexe et âge au début de la maladie) et cliniques initiales (délai médian entre la première et deuxième poussée, type de SEP, symptômes initiaux et durée d'évolution de la maladie) des patients AI et des patients ANI. La fréquence de la présentation clinique motrice initiale du groupe AI est plus élevée que celle du groupe ANI sans que cela ne soit significatif (31,2% vs. 26,2%, p=0.2652).

La proportion des patients AI et ANI ayant été traité par immunothérapie au cours de la maladie est élevée et sensiblement identique (79,4% et 82,9% ; p=0,3783) (**Tableau 7**).

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et cliniques de l'ensemble de la population afro-caribéenne atteinte de SEP selon les antécédents migratoires

	Population totale (N=462)	**Insulaires (groupe 1) (N=141)**	**Au moins 1 an en métropole (groupe 2) (N=265)**	**Métropolitains (groupe 3) (N=56)**	**Valeur de p (groupe 2-3)**	**Valeur de p (groupe 1-2-3)**
Sexe N (%)						
Femme	349 (75,5)	111 (78,7)	197 (74,3)	41 (73,2)	0,8733	0,56
Homme	113 (24,5)	30 (21,3)	68 (25,7)	15 (26,8)		
Age au début de la maladie, années						
Moyenne ± Ecart-type	32,2 ± 11,6	32,2±12,8	33,9±11,0	24,6±7,7	<0,0001	<0,0001
Médiane (intervalle min max)	31,0 (1,1 - 72,0)	31,0 (12,6 - 72,0	33,0 (1,1-70,0)	24,0 (10,1-50,2)		
Délai entre P1 et P2, années (N=416) Médiane (intervalle min max)	1,7 (0,1-40,8)	2,0 (0,1-36,6)	1,8 (0,1-40,8)	1,2 (0,1-11,7)	0,0967	0,2078
Type de SEP, N (%)						
Rémittent	417 (90,3)	125 (88,7)	239 (90,2)	53 (94,6)	0,2908	0,4405
Progressive	45 (9,7)	16 (11,4)	26 (9,8)	3 (5,4)		
Symptômes initiaux, N (%)						
Voie longue seule	246 (53,5)	80 (56,7)	141 (53,2)	25 (44,6)	0,2439	0,31
Tronc cérébral	73 (15,8)	23 (16,3)	40 (15,1)	10 (17,9)	0,6044	0,86
Symptômes multiples	56 (12,1)	14 (9,9)	28 (10,6)	14 (25,0)	0,0036	0,01
NORB	80 (17,3)	23 (16,3)	51 (19,3)	6 (10,7)	0,1291	0,29
Moteur	128 (27,7)	44 (31,2)	76 (28,7)	8 (14,3)	0,026	0,05
Sensitif	192 (41,6)	53 (37,6)	111 (41,9)	28 (50,0)	0,2656	0,28
Durée moyenne d'évolution de la SEP, années						
Moyenne ± Ecart-type	12,4±9,3	12,0 ± 9,2	12,7±9,6	11,4±7,4	0,352	0,5438
Médiane (intervalle)	10,5 (1,0-60,6)	10,4 (1,0-55,1)	10,6 (1,0-60,6)	10,9 (1,0-43,5)		

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients insulaires et non-insulaires atteints de SEP

	Population totale (N=462)	Patients insulaires (N=141)	Patients non-insulaires (N=321)	Valeur de p
Sexe N (%) Femme Homme	349 (75,5) 113 (24,5)	111 (78,7) 30 (21,3)	238 (74,1) 83 (25,9)	0,2916
Age au début de la maladie, ans Moyenne ± Ecart-type	32,2 ± 11,6	32,2±12,8	32,3±11,1	0,9572
Délai entre P1 et P2, ans Médiane (intervalle min max)	1,7 (0,1-40,8)	2,0 (0,1-36,6)	1,6 (0,1-40,8)	0,4605
Type de SEP (%) Rémittent Progressive	417 (90,3) 45 (9,7)	125 (88,7) 16 (11,4)	292 (91,0) 29 (9,0)	0,44
Symptômes initiaux Voie longue seule Tronc cérébral Symptômes multiples NORB Moteur Sensitif	246 (53,5) 73 (15,8) 56 (12,1) 80 (17,3) 128 (27,7) 192 (41,6)	80 (56,7) 23 (16,3) 14 (9,9) 23 (16,3) 44 (31,2) 53 (37,6)	166 (51,7) 50 (15,6) 42 (13,1) 57 (17,8) 84 (26,2) 139 (43,3)	0,3189 0,8418 0,3387 0,7055 0,2652 0,2512
Durée d'évolution de la SEP, ans Moyenne ± Ecart-type Médiane (intervalle)	12,4±9,3 10,5 (1,0-60,6)	12,0 ± 9,2 10,4 (1,0-55,1)	12,5±9,2 10,6 (1,0-60,6)	0,6197
Traitement de fond reçu (%)	378 (81,8)	112 (79,4)	266 (82,9)	0,3783

1.2. Données évolutives sur le handicap

Parmi les 462 patients, 256 (55,4%), 141 (30,5%) et 33 (7,1%) ont respectivement atteint les scores EDSS 3, 6 et 8 durant l'évolution de leur maladie. Les délais médians entre le début de la SEP et l'attribution des scores EDSS 3, 6 et 8 sont respectivement de 4,3 ans [3,0-5,4], 7,1 ans [6,0-8,9] et 12,3 ans [7,0-17,2]. La proportion de patients AI ayant atteint respectivement l'EDSS 6 et l'EDSS 8 est significativement plus élevée que celle des patients ANI (43,3 % vs. 25,0 %, p<0,0001) et (12,8 % vs. 4,7 %, p<0,0001). Cette proportion est également plus élevée chez les patients ayant atteint l'EDSS3 mais statistiquement non significative (61,0% vs. 53.0%, p=0,1097).

D'autre part, le délai médian entre le début de la SEP et l'attribution du score EDSS 3 est significativement plus court : 3,0 ans [0,0-25,7] vs 8,8 ans [0,0-32,3] ; p= 0.0084. Le délai médian avant obtention de l'EDSS 6 est également plus court sans que cela ne soit significatif : 6,6 ans [0,0-37,5] vs. 8,8 ans [0,0-37,5] ; p=0,0718.

Il est à noter que nous n'avons pas pu calculer les délais d'obtention de 33 patients ayant atteint l'EDSS 3, de 2 ayant atteint l'EDSS 6 et de seulement 1 ayant atteint l'EDSS 8, en raison de l'imprécision de la date à laquelle ils ont obtenu leur EDSS respectif (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Caractéristiques du handicap des patients d'origine afro-caribéenne selon leurs antécédents migratoires (ND = délai d'obtention de l'EDSS non disponible)

	Population totale (N=462)	**Patients insulaires (N=141)**	**Patients non-insulaires (N=321)**	**Valeur de p**
EDSS 3 atteint, N (%)	256 (55,4)	86 (61,0)	170 (53,0)	0,1097
EDSS 6 atteint, N (%)	141 (30,5)	61 (43,3)	80 (25,0)	<0,0001
EDSS 8 atteint, N (%)	33 (7,1)	18 (12,8)	15 (4,7)	0,0019
Délai d'obtention EDSS 3, années Médiane [intervalle] *33 ND*	4,1 [0,0-32,3]	3,0 [0,0-25,7]	5,2 [0,0-32,3]	0,0084
Délai d'obtention EDSS 6, années Médiane [intervalle] *2 ND*	7,1 [0,0-38,0]	6,6 [0,0-38,0]	8,8 [0,0-37,5]	0,0718
Délai d'obtention EDSS 8, années Médiane [intervalle] *1 ND*	12,3 [0,0-30,0]	9,3 [0,0-30,0]	17,1 [0,3-28,9]	0,0786

Parmi les 462 patients, 417 ont présenté une SEP-RR et 45 une SEP-PP au début de la maladie. Les patients atteints de SEP-PP présentent des handicaps plus importants et d'apparition plus rapide que les SEP-RR. En effet, la proportion de SEP PP ayant atteint l'EDSS 3 et l'EDSS 6 est plus élevée que celle de SEP-RR (95,6% vs. 51,1%, p<0,0001) et (64 ,4% vs. 26,9%, p<0,0001) et respectivement. Les délais médians entre le début de la SEP et l'attribution des scores EDSS 3 et EDSS 6 sont également plus courts : 1,0 an [0,5-3,0] vs. 5,2 ans [4,0-6,3], p= 0.0008 pour l'obtention de l'EDSS 3 et 4,1 ans [2,6-6,0] vs. 8,3 ans [6,8-9,6], p= 0,0042 pour l'EDSS 6.

Le délai entre l'obtention de l'EDSS 3 et de l'EDSS 6 est également plus court chez les patients présentant une SEP-PP que chez ceux présentant une SEP-RR : 2,0 [0,3-3,0] vs. 2,7 [1,5-3,3] ; p= 0,319 (**Tableau 9**).

Tableau 9 : Caractéristiques du handicap des patients d'origine afro-caribénne selon le phénotype de SEP au début de la maladie (ND = délai d'obtention de l'EDSS non disponible)

	Population totale (N=462)	Rémittente (N=417)	Progressive (N=45)	Valeur de p
EDSS 3 atteint, N (%)	256 (55,4)	213 (51,1)	43 (95,6)	<0,0001
EDSS 6 atteint, N (%)	141 (30,5)	112 (26,9)	29 (64,4)	<0,0001
EDSS 8 atteint, N (%)	33 (7,1)	28 (6,7)	5 (11,1)	0,3532
Délai d'obtention EDSS 3, années Médiane [intervalle] *33 NA*	4,3 [3,0-5,4]	5,2 [4,0-6,3]	1,0 [0,5-3,0]	0,0008
Délai d'obtention EDSS 6, années Médiane [intervalle] *2 NA*	7,1 [6,0-8,9]	8,3 [6,8-9,6]	4,1 [2,6-6,0]	0,0042
Délai d'obtention EDSS 8, années Médiane [intervalle] *1 NA*	12,3 [7,0-17,2]	13,4 [7,4-17,2]	7,0 [1,1-30,1]	0,6333
Délai d'obtention EDSS 6 depuis l'EDSS 3, années Médiane [intervalle]	2,6 [1,5-3,0]	2,7 [1,5-3,3]	2,0 [0,3-3,0]	0,319

2. Etude des facteurs de prédiction du handicap conduisant à l'EDSS 3 et 6

2.1. Analyse univariée

Nous avons analysé l'intérêt de certaines variables dans la prédiction du handicap modéré (EDSS 3) chez les patients AC atteints de SEP. Le délai médian entre l'apparition de la maladie et l'atteinte du score EDSS 3 est significativement plus court chez les patients ayant un âge supérieur à 32 ans ou de phénotype PP. Ce délai est également plus court lorsque les patients ont présenté une symptomatologie motrice : 3,0 ans [1,3-5,2] vs. 4,8 ans [3,8-6,0] ; p = 0,0076, non optique : 4,0 ans [3,0-5,2] vs. 6,1 ans [3,0-8,0] ; p = 0,0515 ou polysymptomatique : 2,7 ans [1,0-4,5] vs. 4,7 années [3,5-5,9] ; p = 0,0026 au début de la maladie. Il en est de même lorsque l'intervalle de temps entre les deux premières poussées est inférieur à deux ans : 3,0 ans [2,1-3,5] vs. 7,0 ans [5,8-9,3] ; p<0.0001(**Tableau 10**).

Le délai médian entre l'apparition de la SEP et l'atteinte du score EDSS 3 est significativement plus court chez les patients n'ayant jamais vécu en métropole avant le début de la maladie : 3,0 ans [1,2-4,0] vs. 5,2 ans [4,1-6,1], p=0.0048 (**Tableau 10** et **Figure 6A**).

Tableau 10 : Analyse univariée de Kaplan-Meier décrivant les facteurs prédictifs dans le délai d'apparition du handicap EDSS 3

Caractéristiques	Nombre N (%)	Temps médian [IC 95%], années	Valeur de p
Sexe n (%)			
Homme	57 (50,4)	3,0 [1,8 - 5,4]	0,2496
Femme	165 (47,3)	5,0 [3,8 - 5,8]	
Age au début de la maladie n (%)			
< 32	101 (41,0)	5,6 [4,0 - 7,0]	0,0003
> 32	121 (56,0)	3,0 [2,1 - 4,6]	
Type d'évolution n (%)			
Rémittent	189 (45,3)	5,2 [4,0 - 6,3]	<0,0001
Progressive	33 (73,3)	1,0 [0,5 - 3,0]	
Moteur débutant n (%)			
Oui	64 (50,0)	3,0 [1,3 - 5,2]	0,0076
Non	158 (47,3)	4,8 [3,8 - 6,0]	
NORB débutante n (%)			
Oui	42 (52,5)	6,1 [3,0 - 8,0]	0,0515
Non	180 (47,1)	4,0 [3,0 - 5,2]	
Symptômes multiples n (%)			
Oui	25 (44,6)	2,7 [1,0 - 4,5]	0,0026
Non	197 (48,5)	4,7 [3,5 - 5,9]	
Vécu en France métropolitaine avant le début de la maladie n (%)			0,0048
Oui	140 (43,6)	5,2 [4,1 - 6,1]	
Non	82 (58,2)	3,0 [1,2 - 4,0]	
Délai moyen entre P1-P2 n (%)			
< 2	141 (50,2)	3,0 [2,1 - 3,5]	<0,0001
> 2	81 (78,6)	7,0 [5,8 - 9,3]	

Dans un deuxième temps, nous avons décrit l'intérêt de certaines variables dans la prédiction du handicap nécessitant une aide unilatérale à la marche (EDSS 6) chez les patients atteints de la maladie. Le délai médian entre l'apparition de la SEP et l'atteinte du score EDSS 6 est significativement plus court chez les patients d'un âge supérieur à 32 ans, présentant une SEP-PP ainsi que des symptômes moteurs 5,7 [3,8-6,8] vs. 8,4 [7,0-10,0] ; p=0,0507 au début de la maladie. Il en est de même lorsque l'intervalle de temps entre les deux premières poussées est inférieur à 2 ans (4.9 vs. 10,6, p=0.0001) et lorsque le délai moyen avant attribution de l'EDSS 3 est inférieur à 5 ans (3,9 vs. 12,7, p<0.0001) (**Tableau 11**).

Le délai médian entre l'apparition de la SEP et l'atteinte du score EDSS 6 est notablement plus court chez les patients AI que chez les patients ANI sans que cela ne soit significatif (6,6 vs 8,8 ans, p=0.1098) (**Tableau 11** et **Figure 6B**).

Tableau 11 : Analyse univariée de Kaplan-Meier estimant le temps nécessaire à l'obtention du score EDSS 6 depuis le début de la maladie selon des caractéristiques cliniques

Caractéristiques	Nombre N° (%)	Temps médian (IC 95%), années	Valeur de p
Sexe n (%)			
Homme	39 (34,5)	6,8 [4,3-7,8]	0,1932
Femme	100 (28,7)	8,0 [6,0-9,3]	
Age au début de la maladie n (%)			
< 32	60 (24,3)	9,9 [7,1-12,6]	<0,0001
> 32	79 (36,5)	5,6 [3,9-7,0]	
Type d'évolution n (%)			
Rémittent	110 (26,4)	8,3 [6,8-9,6]	0,0006
Progressive	29 (64,4)	4,1 [2,6-6,0]	
Moteur débutant n (%)			
Oui	47 (36,7)	5,7 [3,8-6,8]	0,0507
Non	92 (27,5)	8,4 [7,0-10,0]	
NORB débutante n (%)			
Oui	24 (30,0)	10,0 [5,6-16,6]	0,2105
Non	115 (30,1)	6,8 [5,6-8,5]	
Symptômes multiples n (%)			
Oui	17 (30,4)	6,8 [0,3-12,7]	0,3334
Non	122 (30,0)	7,2 [6,0-9,0]	
Vécu en France métropolitaine avant le début de la maladie n (%)			0,1098
Oui	61 (19,0)	8,8 [6,3-11,2]	
Non	78 (55,3)	6,6 [4,63-7,5]	
Délai moyen entre P1-P2 n (%)			
< 2	87 (31,0)	4,9 [3,9-7,0]	<0,0001
> 2	52 (28,7)	10,6 [8,7-13,1]	
Délai moyen du début à l'obtention de l'EDSS 3, années			<0,0001
< 5	71 (59,7)	3,9 [3,1-4,9]	
≥ 5	51 (49,5)	12,7 [10,0-16,6]	

Le délai médian avant l'atteinte de l'EDSS 6 est plus court chez les patients AI que chez ceux ayant vécu au moins un an en métropole et ayant toujours vécu en métropole. Cependant, aucune différence significative n'a été démontrée : 6,6 ans [4,3-7,5] vs 9,1 ans [5,7-12,0] et 7,6 ans [4,0-15,6] ; p =0,2389 respectivement (**Figure 6C**).

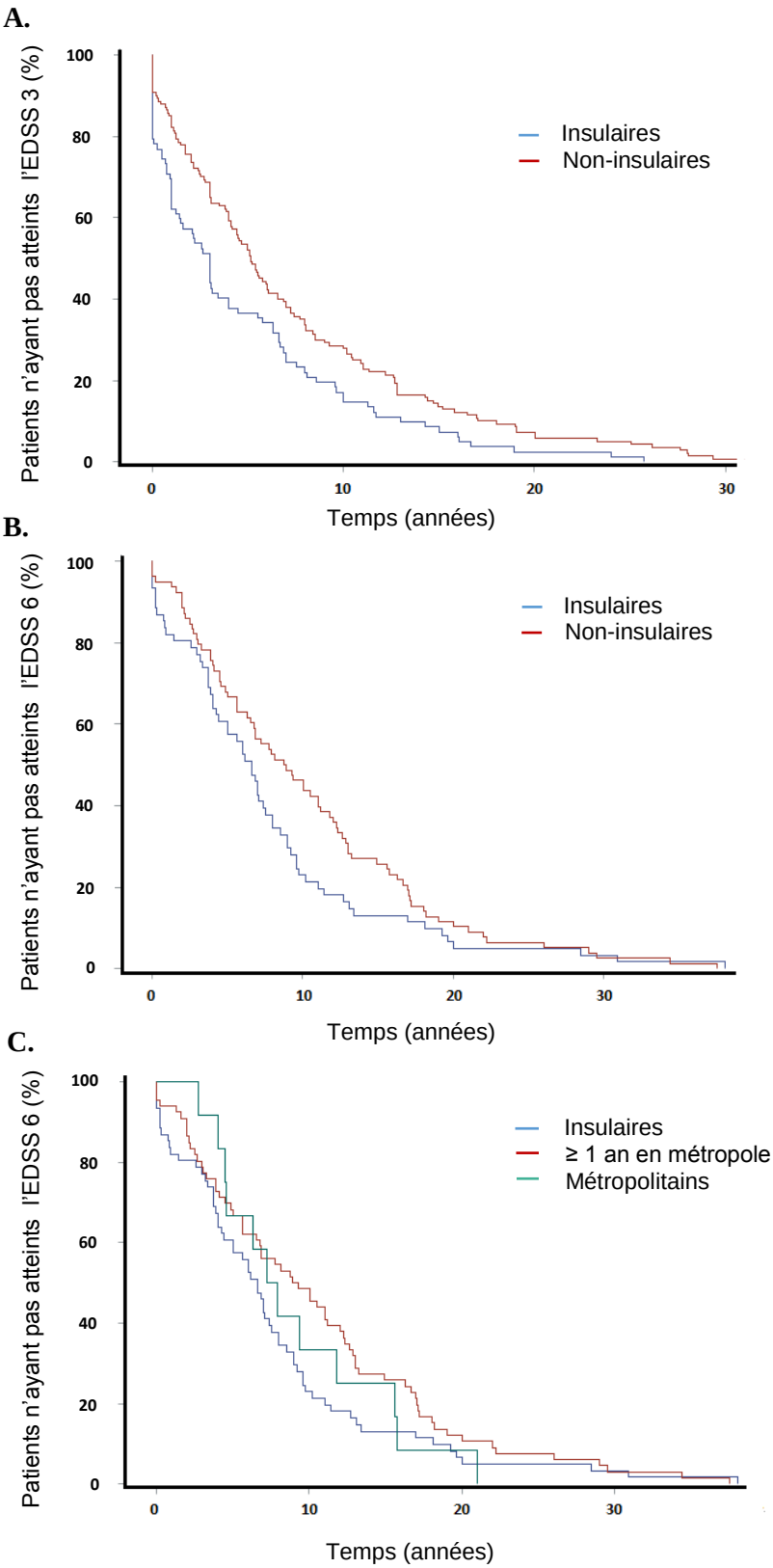


Figure 6 : Courbe de survie de Kaplan-Meier déterminant depuis le début de la SEP le délai d'obtention de l'EDSS 3 (**A**) ainsi que celui de l'EDSS 6 (**B**) chez les patients insulaires et non-insulaires. Courbe de survie de Kaplan-Meier décrivant le délai d'obtention de l'EDSS 6 chez les patients insulaires, chez les patients ayant vécu au moins un an en métropole et chez ceux y ayant toujours vécu (**C**).

2.2. Analyse multivariée

Le meilleur modèle multivarié prédictif du taux de progression entre le début de la maladie et l'atteinte de l'EDSS 3 contient cinq variables (**Tableau 12**). Le délai entre le début de la maladie et l'atteinte de l'EDSS 3 est d'autant plus précoce que l'âge de début est supérieur à 32 ans, (p= 0,0011), que le phénotype initial est de type SEP-PP (p=0,0436) et que l'intervalle de temps entre les deux premières poussées est inférieur à 2 ans (p=0,0002). Le risque d'atteinte précoce de l'EDSS 3 est également important lorsque la présentation initiale est polysymptomatique (p<0,0008).

Les patients ayant toujours vécu aux Antilles françaises avant l'apparition de la SEP ont également un risque important de progression rapide du handicap jusqu'à l'EDSS 3 : HR = 1,6 [1,2-2,1] ; p=0,0006 (**Tableau 12**).

Tableau 12 : Modèle prédictif multivarié du temps écoulé entre le début de la maladie et l'atteinte de l'EDSS 3

Variable	Rapport de risque (Hazard Ratio) [95% CI]	Valeur de p
Age de début, ans (%)		
< 32	1	0,0011
> 32	1,6 [1,2 – 2,2]	
Type de SEP		
RR	1	0,0436
PP	1,5 [1,0-2,3]	
Symptômes Multiples		
Oui	1	0,0008
Non	0,5 [0,3-0,7]	
Migration en FM (%)		
Oui	1	0,0006
Non	1,6 [1,2-2,1]	
Délai P1-P2, ans (%)		
<2	1	0,0002
≥2	0,6 [0,4-0,8]	

Le meilleur modèle prédictif du taux de progression entre le début de la maladie et l'atteinte de l'EDSS 6 contient quatre variables. Le délai entre le début de la maladie et l'atteinte de l'EDSS 6 est d'autant plus précoce que l'âge de début est supérieur à 32 ans (OR=2,2 [1,5-3,3] p<0,0001), que l'intervalle de temps entre les deux premières poussées est inférieur à 2 ans (p=0,0041) et que le délai avant obtention de l'EDSS 3 est inférieur à 5 ans (p<0,0001).

Les patients ayant toujours vécu aux Antilles françaises avant l'apparition de la SEP ont également un risque important de progression rapide du handicap jusqu'à l'EDSS 6 : HR = 1,5 [1,0-2,1] ; p=0,0173 (**tableau 13**).

Tableau 13 : Modèle prédictif multivarié du temps écoulé entre le début de la maladie et l'atteinte de l'EDSS 6

Variable	Rapport de risque (Hazard Ratio) (95% CI)	Valeur de p
Age de début, ans (%) < 32 > 32	1 2 ,2 (1,5 – 3,3)	<0,0001
Migration en FM (%) Oui Non	1 1,5 (1,0-2,1)	0,0173
Délai P1-P2, ans (%) <2 ≥2	1 0,6 (0,4-0,8)	0,0041
Délai d'obtention EDSS3, ans (%) <5 ≥5	1 0,3 (0,2-0,5)	<0,0001

3. Etude des facteurs de prédiction du handicap conduisant à un MSSS sévère

3.1. Répartition du MSSS chez les antillais atteints de SEP

Le score MSSS moyen dans la population totale est de 4,5 ± 3,2. Le score MSSS moyen chez les patients AI est plus élevé que chez les patients ANI : 5,3 ± 3,5 vs. 4,2 ± 3,0 ; p=0,0011.

Les patients AI sont beaucoup plus représentés dans les deux catégories les plus sévères du MSSS par rapport aux patients ANI (43,2% vs. 25,2%). Chez les patients AI le sixtile 6 est le plus fréquent (26,2%) alors que chez les patients ANI il s'agit du sixtile 1 (26,5%).

La fréquence de la SEP sévère est 3,5 fois plus élevée chez les patients AI que chez les patients ANI (14,18% vs. 4,05%). En revanche, la fréquence de la SEP non sévère est relativement proche dans les deux groupes de patients (10,64% vs. 9,35%) (**Figure 7**).

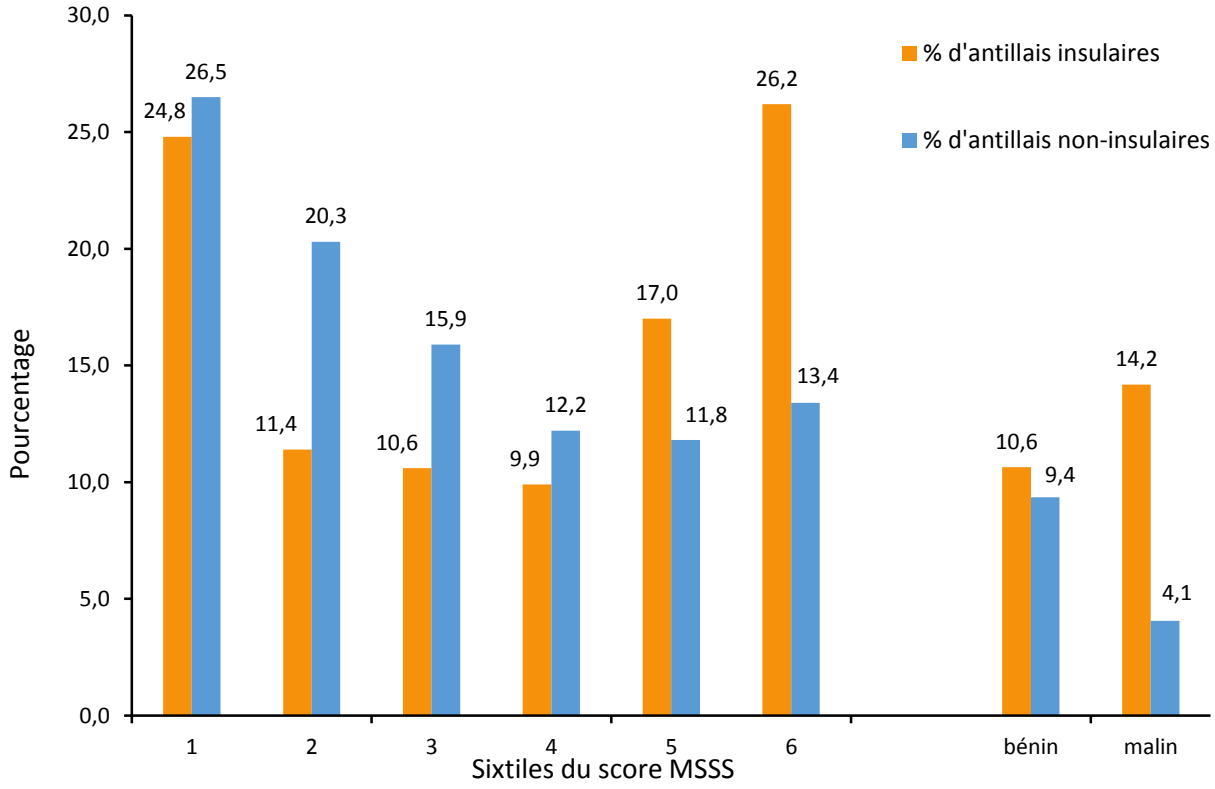


Figure 6 : Répartitions des antillais insulaires et non insulaires atteints de SEP selon les sixtiles et les critères bénin ou sévère du score MSSS

3.2. Régression logistique

La régression logistique ordinale a été effectuée dans le but de modéliser le score MSSS dichotomisé (sévère vs. non sévère, seuil à 9,6) en fonction de variables cliniques et démographiques dont le statut migratoire. Le risque d'atteindre un MSSS sévère est d'autant plus important que la SEP s'exprime chez les hommes, de phénotype SEP-PP, au-delà de l'âge de 32 ans, avec un délai entre P1 et P2 inférieur à deux ans, avec une atteinte optique, motrice ou polysymptomatique sans pour autant que les résultats ne soient significatifs.

De même, une présentation clinique initiale non sensitive est significativement associée à un score MSSS sévère (OR : 3,54 (1,4-8,5) ; p=0,0074).

L'absence de vécu en France métropolitaine est significativement associée à un risque de score MSSS sévère (OR : 3,9 (1,9-8,1) ; p=0,0002) (**Tableau 14**).

Tableau 14 : Analyse logistique univariée avec une dichotomie du MSSS (bénin / sévère, seuil à 9,6)

Caractéristiques	Odds-ratio (95% CI)	Valeur de p
Sexe		
Homme	1	0,6966
Femme	0,8 (0,4-1,9)	
Age au début de la maladie		
< 32	1	0,1020
> 32	1,8 (0,9-3,8)	
Type d'évolution		
Rémittent	1	0,0972
Progressive	2,2 (0,9-5,7)	
NORB débutante		
Oui	1	0,122
Non	0,5 (0,2-1,2)	
Moteur débutant		
Oui	1,5 (0,7-3,2)	0,2518
Non	1	
Sensitif débutant		
Oui	1	0,0074
Non	3,54 (1,4-8,5)	
Symptômes multiples		
Oui	2,1 (0,9-5,1)	0,1034
Non	1	
Vécu en France métropolitaine avant le début de la maladie		
Oui	1	0,0002
Non	3,9 (1,9-8,1)	
Délai moyen entre P1-P2		
< 2	1	0,2814
> 2	0,7 (0,3-1,4)	
Délai d'atteinte de l'EDSS 3, ans		
< 5	1	0,2287
≥ 5	0,6 (0,3-1,3)	

3.3. Analyse multivariée

Dans le modèle de régression logistique multivariée, une présentation clinique initiale poly symptomatique est significativement associée à un risque important de MSSS élevé : OR =2,7 [1,0-6,8] ; p=0,0406. Ce risque est d'autant plus grand que la présentation clinique n'est pas sensitive : OR : 3,5 [1,4-8,5] ; p=0,0074.

L'absence de migration en France métropolitaine avant l'apparition de la SEP est donc un facteur prédictif indépendant et constant de score MSSS élevé au sein de la population AC : OR=4,0 [1,9-8,4] ; p=0,0003 (**Tableau 15**).

<u>Tableau 15</u> : Analyse logistique multivariée avec une dichotomie du MSSS (sévère / bénin, seuil à 9,6)

Caractéristiques	Odds-ratio (95% CI)	Valeur de p
Symptômes sensitif débutants (%)		
Oui	1	0,0082
Non	3,5 (1,4-8,7)	
Symptômes multiples débutants (%)		
Oui	2,7 (1,0-6,8)	0,0406
Non	1	
Migration en France métropolitaine (%)		
Oui	1	0,0003
Non	4,0 (1,9-8,4)	

DISCUSSION

1. Validation de l'hypothèse nulle

Nous avons pu mettre en évidence au sein de notre cohorte antillaise proche de 500 patients que le phénotype clinique de la SEP et son évolution possédaient des caractéristiques différentes de celles des populations caucasiennes.

En effet, la proportion de femmes est élevée (sex ratio = 3,1) et une symptomatologie motrice initiale est beaucoup plus fréquente chez les patients AC que chez les patients caucasiens.

La SEP semble s'exprimer dans la population AC avec une plus grande sévérité puisque les stades EDSS 3 et 6 sont rapidement atteints en 4,3 ans [3,0-5,4] et 7,1 ans [6,0-8,9]. En effet, en se comparant à l'étude de Leray, une des plus grandes études en population caucasienne réalisée à Rennes, les patient AC atteignent un handicap modéré 5 années plus tôt (5,2 vs. 10,0 ans) et nécessitent une canne pour marcher 13,4 années plus tôt (8,3 vs. 21,7 ans) dans la SEP RR. De même, les délais d'obtention de l'EDSS 3 et 6 sont 2 et 2,4 fois plus courts durant l'évolution de la SEP-PP(51).

La sévérité du phénotype clinique et la précocité du handicap irréversible sont confirmées par l'étude du score MSSS au sein de la population AC. Il est relativement élevé dans l'ensemble de notre population : 4,5 ± 3,2.

Nous avons également confirmé que les facteurs de pronostics traditionnels (âge d'apparition tardif de la maladie, SEP Primaire-Progressive, intervalle de temps court entre la première et la deuxième poussée, atteinte précoce de l'EDSS 3 ainsi qu'une présentation initiale poly-symptomatique) contribuaient au développement d'un phénotype de SEP sévère.

Par ailleurs, l'absence de migration en France métropolitaine avant l'apparition de la SEP est un nouveau facteur de risque indépendant, robuste et constant de progression du handicap irréversible jusqu'à l'obtention de l'EDSS 3 (HR = 1,6 [1,2-2,1] ; p=0,0006) et de l'EDSS 6 (HR = 1,5 [1,0-2,1] ; p=0,0173) au sein de la population AC. Nos résultats se sont confirmés lorsque nous avons évalué la progression du handicap en utilisant l'algorithme du taux relatif de progression de l'invalidité MSSS après ajustement sur l'âge et sur le traitement par molécule de fond immunoactives (OR=4,0 [1,9-8,4] ; p=0,0003.

Notre étude confirme l'hypothèse selon laquelle la SEP au sein de la population AC évolue de façon similaire à celle de la population AA : elle semble plus agressive que dans les populations caucasiennes. Les symptômes invalidants (difficultés à la marche nécessitant l'utilisation d'une canne ou d'un fauteuil) apparaissent rapidement, le délai entre les deux premières poussées est plus court et la faculté à récupérer pourrait être moins bonne et cela dès les premières poussées (70,73).

D'autre part, 81,8% de notre population a été traitée par molécules immunoactives et pourrait en avoir reçu leur effet bénéfique sur l'évolution de la SEP. Contrairement à la majeure partie des études sus-citées, une partie importante de notre population a pu bénéficier de traitement de seconde ligne, ce qui en fait une étude observationnelle de l'ère thérapeutique. Ceci a donc pu modifier l'évolution de la maladie et contribuer à un plus faible taux de handicap que chez les AA (70).

2. Hypothèses explicatives

Les études des populations AA et AC remettent en question la théorie selon laquelle le risque de développer une SEP serait beaucoup plus faible chez les sujets d'ascendance africaine que les sujets d'ascendance caucasienne (36,72,100,103). Ces variations dans le phénotype clinique et l'histoire naturelle de la SEP dans les populations afro-caribéennes, américaines et caucasiennes pourraient être influencées par de multiples facteurs endogènes et exogènes.

2.1. Susceptibilité inflammatoire et atrophie cérébrale

Les études en IRM indiquent que les patients AA atteints de SEP ont des volumes lésionnels pondérés T1 et T2 plus élevés ainsi que des volumes de N-acétylaspartate et des rapports de transfert de magnétisation cérébrale (MTR) plus faibles que des patients d'origine caucasienne (99,104). De même, les patients AA présentent plus de lésions cérébrales diffuses responsables d'atrophie cérébrale (99). En revanche, la proportion de lésions prenant le contraste est identique à celle des patients caucasiens. Une accumulation plus importante de lésions cérébrales, plutôt qu'une diminution du volume cérébral pourrait ainsi être à l'origine d'une précocité du handicap chez les patients AA (104).

2.2. Susceptibilité humorale

Bien que l'inflammation humorale intrathécale ne soit pas un prédicateur d'évolution rapide de la maladie, elle est plus importante chez les patients AA que chez les patients caucasiens. En effet, il existe une corrélation inverse entre l'index moyen d'IgG ainsi que le taux médian de synthèse d'IgG et le volume de la substance grise (105,106). D'autre part l'atrophie cérébrale au sein de la substance grise semble également plus importante chez les patients AA (106). L'immunité humorale pourrait donc jouer un rôle important dans l'élaboration de lésions tissulaires chez les AA atteints de SEP et en accroître la sévérité.

2.3. Susceptibilité environnementale

2.3.1. Influence latitudinale

La migration en France métropolitaine occidentalisée, les modifications de l'écologie intestinale à travers l'éradication des helminthiases (permettant une réaction immunitaire de type TH2 au détriment de la réaction immunitaire TH1) et la diminution de l'exposition au soleil sont les trois principaux postulats environnementaux expliquant l'augmentation de l'incidence de la SEP aux AF. En revanche, il est difficile d'identifier les véritables facteurs environnementaux responsables de la sévérité du handicap liée à la SEP chez les AC non migrants.

Le phénotype clinique et sa sévérité pourraient être néanmoins influencés par la latitude. En 2004, Osoeagawa met en évidence un gradient Nord/Sud significatif dans l'expression du phénotype clinique au Japon. En effet, le ratio SEPc/SEPos est plus élevé chez les patients nés et résidants dans le Nord que dans le Sud du Japon. La migration du Nord vers le Sud pourrait induire une diminution de la charge lésionnelle cérébrale et réduire l'importance du phénotype SEPc au profit du phénotype SEPos. Des facteurs exogènes pourraient prédisposer les japonais du Nord au développement de lésions cérébrales ou conférer aux japonais du Sud une résistance au développement de lésions cérébrales (107).

Dans la population AA (70) et AC (71), le phénotype optico-spinale est beaucoup plus présent qu'auprès de la population caucasienne. L'étude de Cree met en évidence que 16.8% des sujets AA avaient une SEPos, contre seulement 7.9% des

patients caucasiens, en excluant les cas de NMO. L'importance de ce phénotype aux AF limitait d'ailleurs la sensibilité des critères diagnostiques de dissémination spatiale (essentiellement basés sur l'IRM cérébrale) (71). Chez les antillais, les critères IRM de Fazekas (108) (**Annexe 3**) n'étaient par conséquent remplis que dans 63% des cas, limitant la prise en charge thérapeutique précoce (88).

Il est donc aisé d'établir un lien entre les différences de phénotype et de sévérités latitudinales japonaise et antillaise. En effet, un gradient phénotypique Nord-Sud avec un ratio SEPc/SEPos élevé chez les ANI (au Nord) et plus faible chez les AI (au Sud) pourrait être un des éléments expliquant la différence de sévérité du handicap entre ces deux groupes d'AC. La latitude ou des facteurs environnementaux liés à la latitude pourraient donc avoir une influence sur le phénotype de SEP et induire des lésions démyélinisantes au sein de la moelle épinière responsables de handicap plus important (107).

2.3.2. Influence de la vitamine D

Les variations phénotypiques latitudinales pourraient également être corrélées à l'exposition solaire et au taux de vitamine D. La migration en zone tempérée pourrait faire disparaitre le facteur protecteur lié à l'ensoleillement et expliquer ainsi la plus grande proportion de SEP chez les AC migrant (ACM) en métropole.

Par ailleurs, dans l'EAE utilisant le peptide MOG (92-106), de grandes lésions démyélinisantes avec infiltrations massives de macrophages et dépôts d'immunoglobulines sans lymphocyte T se sont développées chez une partie des souris irradiées par les ultra-violets (UV). En revanche, des lésions démyélinisantes légères avec infiltration de cellules T se sont développées dans l'ensemble des souris témoins. Compte tenu de ces données expérimentales sur le rôle de l'ensoleillement dans les modèles animaux de SEP, une exposition solaire élevée chez les AI pourrait induire une SEP moins fréquente mais plus agressive (109).

2.3.3. Influence du lieu d'acquisition

L'ensemble de ces résultats suggère que le handicap lié à la SEP est plus sévère chez la population AC que caucasienne. Cette différence phénotypique ne peut être pour autant imputée au seul facteur de susceptibilité génétique. En effet, des études

ont confirmé que le phénotype des migrants atteints de SEP devenait proche de celui de la population du pays d'accueil, tout particulièrement lorsque la migration avait eu lieu avant l'âge de 15 ans (85,110–112). Les patients originaires d'Inde, d'Afrique, et des Caraïbes ayant immigré en Angleterre ont adopté un phénotype de SEP superposable à celui majoritairement présent dans ce pays (113).

De même, lorsque la SEP se manifeste par une atteinte oculaire, l'EDSS visuel, l'incidence des papillites, des cécités monoculaires, des cécités binoculaires, des PEV anormaux et l'atteinte bilatérale ainsi que la proportion de NMO sont significativement plus élevés chez les AC non migrant (ACNM) que chez les ACM. L'acuité visuelle moyenne est également plus faible chez les ACNM que les ACM (20/30 ± 20/70 vs 20/25 ± 20/125) (p = 0,006). De même, le phénotype visuel des ACM semble similaire à celui des caucasiens de France métropolitaine suggérant que le phénotype de SEP puisse être influencé par le lieu d'acquisition de la SEP (81).

2.3.4. Effet générationnel

L'incidence de la SEP peut varier d'une génération à l'autre chez des immigrants dont l'origine ethnique diffère de celle de la population du pays d'accueil créant un « effet générationnel ». Une récente étude a mis en évidence une plus faible incidence de la SEP chez la première génération d'immigrants pakistanais par rapport à la deuxième génération née en Norvège. La deuxième génération a acquis un taux d'incidence semblable à celui de la population d'origine norvégienne (114) . De même, deux phénotypes différents ont été mis en évidence au sein d'une population de patients Nord-Africains (NA) présentant une SEP en France en fonction de leur génération. Les patients NA nés dans leur pays d'origine avaient un risque plus élevé d'atteindre les scores EDSS 3 et 6 et un sex ratio (F/M) plus bas que la population caucasienne. En revanche, les patients NA de la deuxième génération avaient un profil de progression du handicap et un sex ratio (F/M) similaires à ceux des patients d'origine caucasienne (115). A contrario, une autre étude française a mis en évidence chez des patients NA de la deuxième génération vivant en France, un risque plus élevé d'atteindre les scores EDSS 3, 4 et 6 alors que ce n'était pas le cas pour les patients de la première génération (116). Les résultats de cette dernière étude hospitalière pourraient être biaisés par le faible

volume de la cohorte, le défaut d'ajustement par rapport à certains facteurs prédictifs ainsi qu'une surreprésentation de SEP agressives (115).
Ces différences phénotypiques au sein des populations pakistanaises et nord-africaines immigrées pourraient donc être dues aux différences d'exposition environnementale entre les premières et deuxièmes générations provoquant un « effet générationnel ».

2.4. Susceptibilité génétique

Parmi les facteurs de susceptibilité génétique de la SEP, les gènes du CMH et en particulier l'haplotype HLA-DRB1*15 (allèles DRB1*1501 et/ou DRB1*1503) jouent un rôle majeur (117,118). Ce locus impliqué dans la présentation du peptide immunodominant MBP 85-99, est majoritairement représenté par l'allèle DRB1*1503 chez les patients américains, brésiliens et antillais d'ascendance africaine alors que l'allèle DQB1*0602 joue un rôle neutre dans cette population (118–121).

Bien qu'il y ait une hétérogénéité génétique importante chez les AA (122), les études d'association génomique ont démontré qu'il existe un chevauchement important entre les gènes de susceptibilité de la SEP chez les AA et chez les européens. Il y a une contribution génétique commune au risque de SEP mais c'est l'ascendance génétique européenne qui contribue de façon importante au risque de développer une SEP (119,120,123). En effet, les patients d'origine africaine développent facilement une SEP en raison de l'introduction historique du gène européen HLA-DRB1*1501 dans leur patrimoine génétique (118). Les allèles DRB1*15 sont associés à un âge d'apparition de 2.1 ans plus tôt (68).
De même, il a récemment été démontré que 7 SNP de 5 gènes de susceptibilité caucasiens (CD6, CLEC16a, EV15, GPC5, TYK2) étaient significativement associés à un risque élevé de SEP chez les AA (124).

D'autre part, Cree met en évidence une forte corrélation entre les génotypes HLA et les phénotypes de SEP : les patients AA possédant les allèles DRB1*15 sont deux fois plus susceptibles d'avoir une SEP typique multifocale précoce plutôt qu'une SEP optico-spinale. Par ailleurs, le même auteur, évoque la responsabilité d'autres gènes hérités de la population ancestrale africaine et situés dans la région des gènes HLA pour justifier cette agressivité plus importante de l'affection (68).

2.5. Susceptibilité épigénétique

La pathophysiologie de la SEP pourrait être également influencée par des mécanismes régulés épigénétiquement. Ces mécanismes comprennent la méthylation de l'ADN, la modification des histones et la réduction au silence des gènes post-transcriptionnels associés au microARN (miARN). Ils modifient l'expression des gènes sans altérer la séquence d'ADN et pourraient influencer la susceptibilité à la SEP. Ces modifications épigénétiques pourraient intervenir à trois niveaux :

- La stimulation d'auto-antigènes capables d'activer la réponse auto-immune,
- La sensibilisation de la gaine de myéline aux agressions ou en empêchant une remyélinisation
- L'activation de cellules immunitaires auto-réactives.

Des études ont mis en évidence que l'activité des macrophages, la différenciation des cellules TH17, la citrullination de la MBP et la synthèse de neurostéroïdes dans le SNC sont régulées épigénétiquement et au cœur de la pathophysiologie de la SEP. Une modification du profil de méthylation de l'ADN peut entraîner in vitro le développement de cellules T auto-réactives et in vivo une auto-immunité (125).

Il est désormais bien établi que ces changements épigénétiques sont très sensibles aux influences environnementales. Les effets de certains facteurs de risque environnementaux sur la SEP (EBV, tabac, vitamines D) pourraient être médiés par des changements dans le profil épigénétique de patients. En effet, la liaison de la 1.25-hydroxyvitamine D3 au récepteur de la vitamine D entraîne la suppression de la transcription de la cytokine pro-inflammatoire IL-17, à travers le recrutement de l'histone désacétylase 2 (HDAC2) dans la région promotrice de l'IL17A. Le recrutement de l'HDAC2 qui dissocie l'activité des histones acétylases du promoteur de l'IL17A pourrait être un des mécanismes contribuant à expliquer la moindre prévalence de la SEP dans les pays situés près de l'Equateur bénéficiant de l'effet protecteur de l'exposition accrue aux rayons ultraviolets pourvoyeur de vitamine D par rapport aux pays situés à des latitudes élevées. A contrario, la désacétylation des histones peut être impliquée dans la physiopathologie de la SEP en permettant la

différenciation, la capacitation immunostimulatoire des cellules dendritiques et la maturation des oligodendrocytes (125).

Toutes ces données, démontrent que des facteurs génétiques, géographiques, épigénétiques agissent de concert au cours d'une maladie complexe comme la SEP en ayant une influence non seulement sur sa survenue mais également sur son évolution en opérant au minimum au cours de la phase pré clinique de l'affection. La complexité est accrue si l'on considère qu'un même facteur environnemental peut occasionner un risque accru d'acquisition mais avoir un effet positif sur son évolution une fois l'affection acquise dans une population génétiquement donnée mais aussi un effet inverse dans une population génétiquement différente.

3. Conséquences thérapeutiques

L'absence d'activité clinique et radiologique dans les premières années de la maladie est fortement corrélée à une faible agressivité de la maladie (53). Il est donc important que le premier traitement proposé soit le plus efficace possible. Or la réponse aux IFN béta-1 est beaucoup moins efficace chez les patients antillais (126) et AA (127) que chez les patients d'origine caucasienne. En revanche la réponse au Diméthyl Fumarate (128) et aux traitements de seconde ligne comme le Natalizumab (129,130) ou le Fingolimod (131,132) est semblable à celle de la population caucasienne. Ces particularités doivent ainsi être prises en compte dans le choix des traitements afin de limiter le risque d'évolution en SEP agressive au sein de cette population fortement prédisposée à ce phénotype.

4. Points Forts

L'OFSEP est un organisme unique en Europe et dans le monde, centralisant la très grande partie des SEP de métropole et d'Outre-Mer. Il est présent dans l'ensemble des régions de France : 67 centres sont équipés du logiciel EDMUS, dont les différents services de neurologie hospitalo-universitaires spécialisés dans la SEP. Cet outil créé en 1992 est conçu pour des projets collaboratifs nationaux utilisant un langage commun, sur la base d'un accord sur la nomenclature, les définitions et les

classifications à utiliser. Un tel outil facilite les échanges de données entre investigateurs. La masse critique de malades à atteindre pour répondre à certaines questions devient ainsi accessible et les ressources de l'informatique facilitent l'enregistrement, la conservation et l'extraction des données. Nous avons donc utilisé l'outil le plus efficace actuellement pour étudier une population atteinte de SEP.

Les études américaines ont démontré que la SEP était plus sévère chez des populations AA. Ces conclusions sont essentiellement issues d'études hospitalières américaines pouvant biaiser les données en faveur des patients les plus sévères. A contrario, notre étude fut effectuée en population générale puisque le CHU de Fort-de-France centralise l'ensemble des SEP antillaises insulaires et l'OFSEP fait intervenir le réseau ville-hôpital dans la plupart des centres référents de métropole afin de rendre la patientèle la plus exhaustive et de limiter « l'effet centre ». Par conséquent notre étude est susceptible d'inclure plus de cas de SEP non graves que les cohortes hospitalières américaines. D'après les données de l'INSEE de 2012, 365 000 antillais vivent en France métropolitaine. En considérant que la prévalence de la SEP chez les antillais de métropole est similaire à celle des AA (50/100 000), nous devions identifier 182 antillais atteints de SEP en métropole. Nous en avons retrouvé 184, ce qui nous rapproche le plus possible de l'exhaustivité.

D'autre part, l'accessibilité au système de soins aux Etats Unis n'est pas uniforme en fonction des populations étudiées puisqu'il dépend en partie du statut socio-économique. Dans l'état de New-York aux Etats-Unis, davantage de patients d'origine AA sont sans emploi (13,7% vs 8,3%) et inscrits dans des programmes sociaux (31,9% vs 25,7%) avant l'âge de 60 ans par rapport au reste de la population américaine(68). Dans une étude de 21 000 patients, ceux d'origine AA étaient moins susceptibles d'avoir une assurance privée que ceux d'origine caucasienne (133). Face à ces constats, il est aisé de penser que les patients AA consultent plus tardivement, une fois le handicap significativement établi. Les études américaines pourraient alors se voir amputer des cas les plus bénins de SEP et majorer ainsi, à tort, la gravité de la maladie dans cette population (68). A contrario, notre étude réduit ce biais d'accès aux soins puisque le système de santé français est basé sur la solidarité nationale.

5. Points Faibles

Nous avons réuni les patients ayant toujours vécu en métropole et ceux y ayant vécu au moins un an avant le début de la maladie, afin de nous comparer aux données de la littérature examinant l'effet migratoire sur le phénotype de SEP d'une population. Ces deux groupes n'ont pas la même durée d'exposition aux facteurs environnementaux métropolitains, mais ce n'est pas tant la durée d'exposition que l'existence de facteurs environnementaux précliniques que nous avons analysés.

L'échelle d'évaluation EDSS est reconnue comme peu sensible pour quantifier l'évolution de la sévérité de la SEP et peut introduire des biais liés à l'examinateur. C'est pourquoi l'EDSS rapporté à la durée d'évolution (MSSS) est aujourd'hui le paramètre le plus sensible pour évaluer la sévérité de la SEP dans une cohorte.

L'étude que nous avons menée est multicentrique (entre les différents centres SEP de référence métropolitains et le CHU de Martinique). Par conséquent, les évaluations cliniques et les scores EDSS ont été réalisés par différents neurologues utilisant tous cette échelle d'invalidité standardisée. L'ensemble des dossiers cliniques des patients du CHU de Martinique, ainsi que les deux tiers de ceux de métropole ont été contrôlés par le même examinateur.

Certains auteurs ont utilisé le score EDSS 4 comme le marqueur d'entrée précoce dans un handicap (16,46,54). Nous avons préféré utiliser le score EDSS 3 comme d'autres auteurs l'ont fait (65). L'importance n'est pas tant dans le score choisi sur l'échelle EDSS que dans la définition d'un seuil précoce et fiable de handicap irréversible.

Les données cliniques recueillies dans notre étude ont été rétrospectivement obtenues en interrogeant la base nationale de données EDMUS. Notre étude garde néanmoins un haut niveau de puissance puisque le registre informatique EDMUS est mis à jour prospectivement dans chaque centre de référence.

Nous avons étudié l'une des plus importantes cohortes de patients d'origine africaine atteints de SEP. Il est cependant probable que le manque de significativité du facteur migratoire sur la précocité du handicap EDSS 6 en analyse univariée soit lié à un déficit de patients métropolitains. Ces patients non recueillis seraient suivis en

ambulatoire du fait d'un handicap léger et pourraient ne pas être connus de l'OFSEP. Cela renforcerait nos conclusions sur la plus faible sévérité de la SEP en métropole.

6. Perspectives

A court terme, nous allons réévaluer la progression du handicap lié à la SEP au sein de notre population, en nous comparant à une cohorte caucasienne de l'OFSEP qui lui serait appareillée sur l'âge, le sexe, le traitement reçu, l'ancienneté de la maladie et l'origine géographique. Ceci aura pour but de renforcer nos hypothèses et confirmer que la SEP est plus sévère au sein de la population d'origine AC que caucasienne, tout particulièrement lorsqu'il n'y a pas eu d'antécédent migratoire de plus d'un an en France métropolitaine.

Afin d'étayer nos analyses, il pourrait être intéressant de réaliser chez les patients AI et ANI des études comparatives dès le début de l'évolution de la maladie :

- Radiologique : en étudiant la topographie des plaques de démyélinisation sur les IRM cérébrales et médullaires des deux populations. L'IRM médullaire est importante puisque le phénotype SEPos est très présent chez les AC.
- Anatomopathologique et immunologique : en évaluant l'expression de gènes pro-inflammatoires à travers l'étude d'infiltrats inflammatoires. La sévérité du handicap chez les patients AI pourrait-être issue d'un mécanisme plus immunoaggressif mis en évidence en immunohistologie..
- Epigénétique : en évaluant sur des modèles animaux l'impact des facteurs exogènes (UV, surpoids, microbiote). Le mécanisme épigénétique pourrait permettre l'expression de gènes pro-inflammatoires identifiés précédemment et favoriser l'expression d'une SEP plus sévère aux Antilles.

CONCLUSION

Cette étude a permis de démontrer que l'expression de la SEP semble plus agressive au sein de la population AC que caucasienne. En plus des facteurs pronostiques désormais bien établis dans la progression de la SEP (sexe, présentation poly-symptomatique initiale, délai court entre la première et la deuxième poussée, atteinte précoce de l'EDSS 3), cette étude a mis en évidence que l'influence de l'aire géographique pré-clinique contribue au degré de sévérité de la SEP. En effet, l'absence de migration de plus d'un an en France métropolitaine majore le risque d'atteinte précoce des EDSS 3 et 6 et multiplie par 4 celui de développer une SEP sévère avec un MSSS élevé. Ceci renforce l'hypothèse universelle selon laquelle il existerait une forte collusion entre les facteurs de susceptibilités génétiques et environnementaux dans l'expression et l'évolution de la SEP.

Une localisation lésionnelle pourvoyeuse de fort handicap et/ou un renforcement d'un phénotype immunoagressif médié à des facteurs épigénétiques pourraient favoriser l'expression de ce nouveau facteur de susceptibilité environnemental aux Antilles françaises.

Ces résultats pourraient influencer nos attitudes thérapeutiques en appuyant l'utilisation, à titre individuel, d'une thérapeutique immunoactive rapide et agressive chez les patients d'origine AC atteints de SEP n'ayant jamais vécu en France métropolitaine.

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle de handicap dans la SEP (EDSS)

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0 ; SF 1 mental acceptable)
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental)
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental)
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1)
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1)
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF3) et 1 ou 2 SF 2 ; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1)
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vacant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+ ; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Annexe 2 : Evolution des critères diagnostiques de la SEP

Poser, 1983

SEP cliniquement définie (CDMS)

1. ≥ 2 poussées avec dissémination spatiale clinique
2. ≥ 2 poussées avec dissémination spatiale prouvée cliniquement pour une lésion et avec des arguments paracliniques pour une autre (PEV, scanner ou IRM)

SEP cliniquement probable

1. 2 poussées avec preuve clinique d'une seule lésion
2. 1 poussée mais preuves cliniques de l'existence d'au moins deux lésions séparées
3. 1 poussée, une preuve clinique pour une lésion, une preuve paraclinique pour une 2ème lésion distincte

Mc Donald 2001 (Mc Donald, 2001)

≥ 2 poussées avec dissémination spatiale clinique
ou ≥ 1 poussée + DIS + DIT

- DIT

1. IRM ≥ 3 mois après le début des symptômes : ≥ 1 nouvelle lésion prenant le contraste
2. IRM ≥ 3 mois : une nouvelle lésion T2

- DIS ≥ 3 critères (critères de Barkhof)

1. ≥ 1 lésion prenant le contraste ou ≥ 9 lésions en hypersignal T2
2. ≥ 1 lésion infratentorielle
3. ≥ 1 lésion juxtacorticale
4. ≥ 3 lésions périventriculaires

Toutes les lésions médullaires peuvent être inclues dans le nombre total de lésions
ou Présence ≥ 2 lésions T2 et LCR positif : BOC ou augmentation de l'index IgG

Mc Donald 2005 (Polman, 2005)

≥ 2 poussées avec dissémination spatiale clinique OU ≥ 1 poussée + DIS + DIT

- DIT

1. IRM ≥ 3 mois : une nouvelle lésion prenant le contraste
2. IRM ≥ 30 jours : une nouvelle lésion T2

- DIS ≥ 3 critères (critères de Barkhof)

1. ≥ 1 lésion prenant le contraste ou ≥ 9 lésions en hypersignal T2
2. ≥ 1 lésion infratentorielle
3. ≥ 1 lésion juxtacorticale
4. ≥ 3 lésions périventriculaires

Une lésion médullaire peut remplacer une lésion cérébrale infratentorielle
OU Présence ≥ 2 lésions T2 et LCR positif : BOC ou augmentation de l'index IgG

Mc Donald, 2010 (Polman 2011)
≥ 2 poussées avec dissémination spatiale clinique OU ≥ 1 poussée + DIS + DIT - DIT 1. IRM de suivi (sans délai minimum): ≥ une nouvelle lésion T2 et/ou prise de contraste ou 2. Présence simultanée sur la même IRM de lésions prenant le contraste et ne prenant pas le contraste - DIS: 1 lésion T2 dans ≥ 2 sites (critères de Swanton) 1. Périventriculaire 2. Juxtacorticale 3. Infratentorielle 4. Moelle épinière

Mc Donald, 2017
≥ 2 poussées avec dissémination spatiale clinique OU ≥ 1 poussée + DIS + DIT - DIT 1. IRM de suivi (sans délai minimum) : ≥ une nouvelle lésion T2 et/ou prise de contraste ou 2. Présence simultanée sur la même IRM de lésions prenant le contraste et ne prenant pas le contraste ou 3. Présence de BOC ou augmentation de l'index IgG dans le liquide céphalo-rachidien - DIS : 1 lésion T2 dans ≥ 2 sites 1. Périventriculaire 2. Juxtacorticale ou corticale 3. Infratentorielle 4. Moelle épinière Les lésions IRM symptomatiques et asymptomatiques peuvent-être prises en compte pour déterminer DIS et DIT.

Annexe 3 : Evolution des critères radiologiques de la SEP

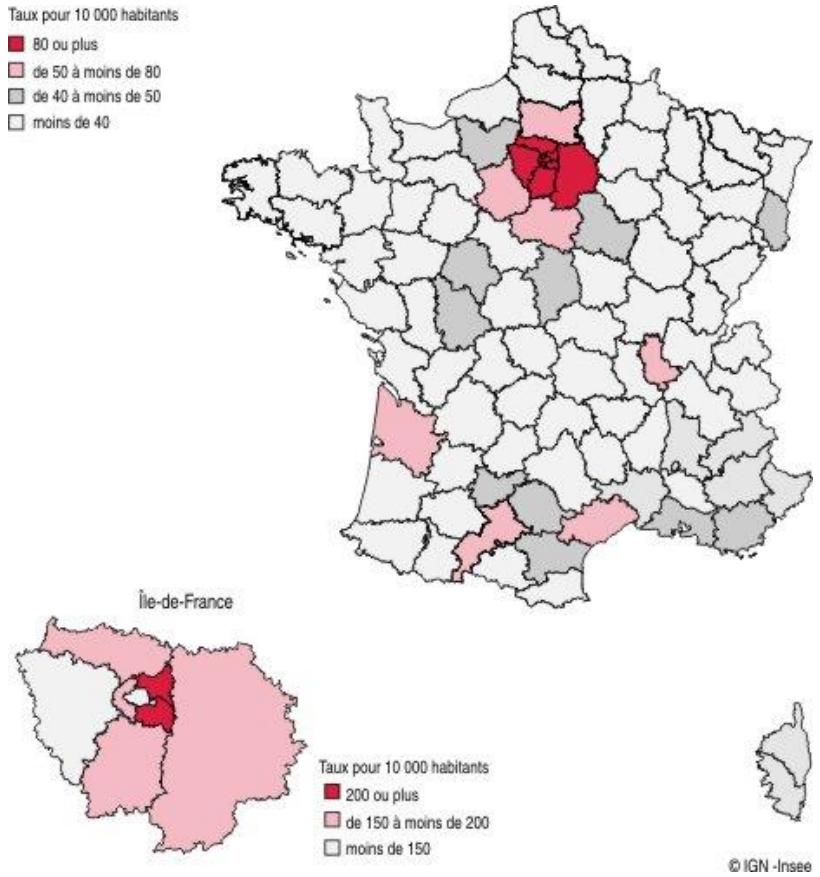
Fazekas, 1988
≥ 3 lésions avec ≥ 2 des critères suivants: 1. ≥ 1 lésion infratentorielle 2. ≥ 1 lésion périventriculaire 3. ≥ 1 lésion mesurant ≥ 6mm

Barkhof, 1997
≥ 3 critères : 1. ≥ 1 lésion prenant le contraste ou ≥ 9 lésions en hypersignal T2 2. ≥ 1 lésion infratentorielle 3. ≥ 1 lésion juxtacorticale 4. ≥ 3 lésions périventriculaires

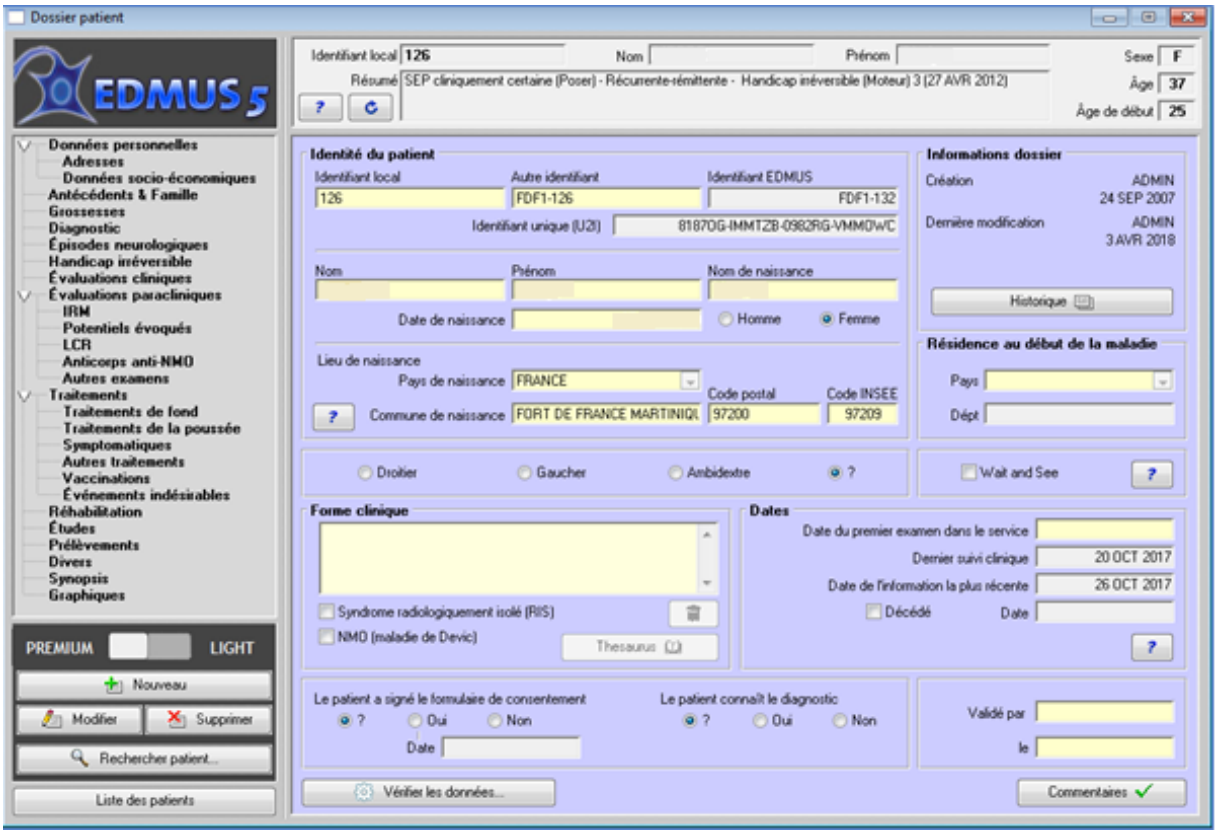
Annexe 4 : Algorithme de calcul du score de sévérité de la SEP (MSSS) (77)

	0	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	EDSS
1	0.67	2.44	4.30	5.87	7.08	7.93	8.64	9.09	9.35	9.50	9.63	9.74	9.84	9.90	9.94	9.97	9.98	9.98	9.99	
2	0.53	2.01	3.69	5.24	6.46	7.27	7.98	8.58	8.95	9.18	9.38	9.59	9.79	9.88	9.93	9.97	9.99	9.99	9.99	
3	0.45	1.77	3.34	4.82	6.00	6.81	7.54	8.14	8.55	8.83	9.07	9.35	9.63	9.77	9.86	9.92	9.97	9.98	9.99	
4	0.35	1.45	2.87	4.27	5.41	6.24	6.98	7.65	8.12	8.42	8.70	9.08	9.47	9.68	9.80	9.88	9.95	9.98	9.99	
5	0.30	1.28	2.60	3.90	4.95	5.79	6.58	7.26	7.75	8.08	8.38	8.83	9.32	9.60	9.76	9.86	9.95	9.98	9.99	
6	0.25	1.13	2.33	3.54	4.55	5.38	6.14	6.81	7.33	7.66	7.98	8.50	9.08	9.45	9.68	9.81	9.93	9.97	9.99	
7	0.24	1.04	2.10	3.17	4.13	4.96	5.75	6.46	6.98	7.32	7.65	8.24	8.91	9.33	9.59	9.76	9.90	9.95	9.99	
8	0.21	0.94	1.92	2.93	3.81	4.57	5.36	6.10	6.61	6.95	7.32	7.97	8.71	9.21	9.55	9.74	9.89	9.96	9.99	
9	0.21	0.88	1.76	2.65	3.45	4.17	4.93	5.64	6.14	6.50	6.90	7.65	8.53	9.09	9.47	9.70	9.87	9.95	9.99	
10	0.19	0.78	1.53	2.34	3.10	3.79	4.55	5.28	5.77	6.14	6.58	7.39	8.31	8.92	9.34	9.61	9.83	9.94	9.99	
11	0.17	0.71	1.40	2.13	2.82	3.46	4.21	4.94	5.42	5.82	6.30	7.18	8.15	8.79	9.24	9.52	9.78	9.92	9.98	
12	0.16	0.64	1.28	1.98	2.64	3.25	3.94	4.63	5.13	5.54	6.03	6.92	7.93	8.63	9.13	9.43	9.71	9.88	9.97	
13	0.13	0.57	1.14	1.80	2.44	3.05	3.70	4.38	4.91	5.32	5.80	6.74	7.83	8.55	9.03	9.34	9.65	9.85	9.96	
14	0.11	0.49	1.03	1.70	2.33	2.91	3.55	4.26	4.82	5.23	5.70	6.56	7.59	8.34	8.86	9.20	9.57	9.82	9.95	
15	0.10	0.45	0.99	1.64	2.26	2.82	3.44	4.14	4.68	5.09	5.51	6.33	7.41	8.17	8.70	9.11	9.51	9.78	9.94	
16	0.09	0.38	0.85	1.42	1.99	2.56	3.17	3.86	4.41	4.81	5.18	6.00	7.14	7.97	8.54	9.04	9.49	9.75	9.94	
17	0.05	0.32	0.76	1.28	1.77	2.30	2.95	3.65	4.17	4.55	4.94	5.74	6.89	7.77	8.38	8.99	9.52	9.79	9.96	
18	0.04	0.26	0.66	1.12	1.57	2.09	2.70	3.37	3.89	4.27	4.62	5.43	6.62	7.54	8.23	8.94	9.51	9.78	9.96	
19	0.05	0.28	0.63	1.00	1.39	1.89	2.50	3.19	3.72	4.12	4.49	5.35	6.59	7.51	8.22	8.98	9.57	9.81	9.96	
20	0.05	0.26	0.59	0.94	1.29	1.71	2.29	2.99	3.51	3.93	4.30	5.15	6.43	7.45	8.23	8.98	9.58	9.80	9.95	
21	0.05	0.30	0.66	1.02	1.39	1.77	2.34	2.97	3.43	3.83	4.21	5.09	6.35	7.33	8.08	8.87	9.49	9.77	9.96	
22	0.04	0.23	0.54	0.90	1.28	1.66	2.20	2.82	3.29	3.69	4.09	5.04	6.35	7.35	8.10	8.84	9.42	9.73	9.95	
23	0.05	0.27	0.58	0.91	1.26	1.64	2.19	2.78	3.21	3.69	4.19	5.16	6.47	7.46	8.20	8.87	9.43	9.75	9.95	
24	0.05	0.24	0.52	0.86	1.25	1.63	2.15	2.71	3.09	3.52	4.01	5.03	6.36	7.38	8.15	8.81	9.39	9.74	9.96	
25	0.05	0.23	0.47	0.77	1.15	1.56	2.05	2.53	2.84	3.21	3.74	4.88	6.26	7.24	8.00	8.73	9.35	9.75	9.98	
26	0.05	0.20	0.45	0.78	1.17	1.58	2.08	2.63	2.99	3.40	3.95	5.02	6.39	7.44	8.21	8.89	9.48	9.80	9.96	
27	0.05	0.22	0.48	0.78	1.15	1.56	2.03	2.56	2.91	3.29	3.86	4.93	6.33	7.38	8.14	8.91	9.56	9.85	9.98	
28	0.04	0.17	0.40	0.74	1.16	1.52	1.88	2.39	2.76	3.04	3.46	4.54	5.99	7.07	7.90	8.75	9.45	9.80	9.98	
29	0.03	0.18	0.47	0.80	1.19	1.51	1.79	2.27	2.68	3.01	3.41	4.35	5.68	6.76	7.66	8.62	9.38	9.75	9.96	
30	0.01	0.13	0.45	0.82	1.19	1.45	1.69	2.23	2.75	3.13	3.50	4.35	5.61	6.66	7.54	8.47	9.27	9.67	9.91	
Years																				

Annexe 5 : Répartition de la population antillaise en France métropolitaine en 2012



Annexe 6 : Logiciel EDMUS (101)



BIBLIOGRAPHIE

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet Lond Engl. 6 avr 2002;359(9313):1221-31.

2. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S, Lepore V, et al. Geographical Variations in Sex Ratio Trends over Time in Multiple Sclerosis. 25 oct 2012 ;7(10).

3. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol. mai 2010;9(5):520-32.

4. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. Neurology. mai 1991;41(5):692-6.

5. Adelman G, Rane SG, Villa KF. The cost burden of multiple sclerosis in the United States: a systematic review of the literature. J Med Econ. 2013;16(5):639-47.

6. Fromont A, Lehanneur M-N, Rollot F, Weill A, Clerc L, Bonithon Kopp C, et al. [Cost of multiple sclerosis in France]. Rev Neurol (Paris). juill 2014;170(6-7):432-9.

7. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. Acta Neurol Scand. févr 1975;51(2):110-36.

8. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. Lancet Neurol. déc 2004;3(12):709-18.

9. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. Brain. 1 juill 2010;133(7):1889-99.

10. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. J Neurol Neurosurg Psychiatry. juill 2007;78(7):707-9.

11. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, Mcdowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis : report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 31 mars 1965;122:552-68.

12. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology. avr 1996;46(4):907-11.

13. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Muraro PA, Ebers GC. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. janv 2014;85(1):67-75.

14. Assouad R, Louapre C, Tourbah A, Papeix C, Galanaud D, Lubetzki C, et al. Clinical and MRI characterization of MS patients with a pure and severe cognitive onset. Clin Neurol Neurosurg. nov 2014;126:55-63.

15. Hoffmann S, Tittgemeyer M, von Cramon DY. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Curr Opin Neurol. juin 2007;20(3):275.

16. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med. 16 nov 2000;343(20):1430-8.

17. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med. 29 janv 1998;338(5):278-85.

18. Lucchinetti CF, Bruck W, Lassmann H. Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. Ann Neurol. août 2004;56(2):308.

19. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 15 sept 2015;15(9):545-58.

20. Grigoriadis N, van Pesch V, ParadigMS Group. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. Eur J Neurol. oct 2015;22 Suppl 2:3-13.

21. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. Nat Rev Immunol. juin 2009;9(6):393.

22. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. Ann Neurol. mars 2006;59(3):499-503.

23. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. Ann Neurol. avr 2007;61(4):288-99.

24. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. Ann Neurol. juin 2007;61(6):504-13.

25. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. juin 2007;13(5):610-5.

26. van der Mei IAF, Ponsonby A-L, Dwyer T, Blizzard L, Simmons R, Taylor BV, et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. BMJ. 9 août 2003;327(7410):316.

27. Orton S-M, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. Neurology. 1 févr 2011;76(5):425-31.

28. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? Brain J Neurol. juill 2010;133(Pt 7):1869-88.

29. Okuda DT, Srinivasan R, Oksenberg JR, Goodin DS, Baranzini SE, Beheshtian A, et al. Genotype–Phenotype correlations in multiple sclerosis: HLA genes

influence disease severity inferred by 1HMR spectroscopy and MRI measures. Brain. janv 2009;132(1):250-9.

30. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. Nature. 10 août 2011;476(7359):214-9.

31. Liu H, Huang J, Dou M, Liu Y, Xiao B, Liu X, et al. Variants in the IL7RA gene confer susceptibility to multiple sclerosis in Caucasians: evidence based on 9734 cases and 10436 controls. 26 avr 2017 ;7.

32. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. Brain J Neurol. déc 1989;112 (Pt 6):1419-28.

33. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain J Neurol. avr 2003;126(Pt 4):770-82.

34. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. N Engl J Med. 17 janv 2002;346(3):158-64.

35. Damasceno A, Von Glehn F, Brandão CO, Damasceno BP, Cendes F. Prognostic indicators for long-term disability in multiple sclerosis patients. J Neurol Sci. 15 janv 2013;324(1-2):29-33.

36. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Zhang JL. The incidence of clinically isolated syndrome in a multi-ethnic cohort. J Neurol. juill 2014;261(7):1349-55.

37. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. nov 1983;33(11):1444-52.

38. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain. juill 2010;133(7):1900-13.

39. Confavreux C, Vukusic S. [The natural history of multiple sclerosis]. Rev Prat. 30 juin 2006;56(12):1313-20.

40. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. JAMA Neurol. févr 2015;72(2):152-8.

41. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. Eur J Neurol. sept 2008;15(9):916-21.

42. Coles AJ, Cox A, Le Page E, Jones J, Trip SA, Deans J, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. J Neurol. janv 2006;253(1):98-108.

43. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. avr 1993;43(4):655-61.

44. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. juill 1995;45(7):1268-76.

45. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology. 10 oct 2006;67(7):1242-9.

46. Edan G, Le Page E. Induction Therapy for Patients with Multiple Sclerosis: Why? When? How? CNS Drugs. 2013;27(6):403-9.

47. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2 mars 2006;354(9):899-910.

48. Baldi E, Guareschi A, Vitetta F, Senesi C, Curti E, Montepietra S, et al. Previous treatment influences fingolimod efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis: results from an observational study. Curr Med Res Opin. sept 2014;30(9):1849-55.

49. Le Page E, Leray E, Taurin G, Coustans M, Chaperon J, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. janv 2008;79(1):52-6.

50. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Lond Engl. 5 sept 2015;386(9997):974-81.

51. Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, Citterio A, Ciucci G, Midgard R, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(4):CD001331.

52. Gafson A, Giovannoni G, Hawkes CH. The diagnostic criteria for multiple sclerosis: From Charcot to McDonald. Mult Scler Relat Disord. janv 2012;1(1):9-14.

53. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol. mars 1983;13(3):227-31.

54. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. juill 2001;50(1):121-7.

55. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. Neurology. 14 janv 2003;60(1):27-30.

56. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. Brain J Neurol. nov 1997;120 (Pt 11):2059-69.

57. Andersson M, Alvarez-Cermeño J, Bernardi G, Cogato I, Fredman P, Frederiksen J, et al. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. J Neurol Neurosurg Psychiatry. août 1994;57(8):897-902.

58. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the « McDonald Criteria ». Ann Neurol. déc 2005;58(6):840-6.

59. Swanton JK, Rovira A, Tintore M, Altmann DR, Barkhof F, Filippi M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. Lancet Neurol. août 2007;6(8):677-86.

60. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. Lancet Neurol. févr 2003;2(2):117-27.

61. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. févr 2011;69(2):292-302.

62. Sandberg-Wollheim M, Olsson T. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands are important in the diagnosis of multiple sclerosis, unreasonably downplayed by the McDonald criteria 2010: Yes. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. mai 2013;19(6):714-6.

63. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. févr 2018;17(2):162-73.

64. Aktas O, Wattjes MP, Stangel M, Hartung H-P. [Diagnosis of multiple sclerosis: revision of the McDonald criteria 2017]. Nervenarzt. 6 juin 2018;

65. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. Brain J Neurol. févr 1989;112 (Pt 1):133-46.

66. Tremlett H, Paty D, Devonshire V. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. Neurology. 24 janv 2006;66(2):172-7.

67. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. Lancet Lond Engl. 25 oct 2008;372(9648):1502-17.

68. Cree BAC, Reich DE, Khan O, De Jager PL, Nakashima I, Takahashi T, et al. Modification of Multiple Sclerosis Phenotypes by African Ancestry at HLA. Arch Neurol. févr 2009;66(2):226-33.

69. Buchanan RJ, Zuniga MA, Carrillo-Zuniga G, Chakravorty BJ, Tyry T, Moreau RL, et al. Comparisons of Latinos, African Americans, and Caucasians with multiple sclerosis. Ethn Dis. 2010;20(4):451-7.

70. Cree B a. C, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA, et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. Neurology. 14 déc 2004;63(11):2039-45.

71. Chausson N, Olindo S, Signaté A, Smadja D, Cabre P. Evaluation of the 2005 McDonald MRI criteria for dissemination in space in Afro-Caribbean patients with clinically isolated syndromes. Eur J Neurol. nov 2009;16(11):1191-6.

72. Wallin MT, Kurtzke JF, Culpepper WJ, Coffman P, Maloni H, Haselkorn JK, et al. Multiple sclerosis in gulf war era veterans. 2. Military deployment and risk of multiple sclerosis in the first gulf war. Neuroepidemiology. 2014;42(4):226-34.

73. Naismith RT, Trinkaus K, Cross AH. Phenotype and prognosis in African-Americans with multiple sclerosis: a retrospective chart review. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. déc 2006;12(6):775-81.

74. Kaufman MD, Johnson SK, Moyer D, Bivens J, Norton HJ. Multiple sclerosis: severity and progression rate in African Americans compared with whites. Am J Phys Med Rehabil. août 2003;82(8):582-90.

75. Al-Kawaz M, Monohan E, Morris E, Perumal JS, Nealon N, Vartanian T, et al. Differential Impact of Multiple Sclerosis on Cortical and Deep Gray Matter Structures in African Americans and Caucasian Americans. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging. mai 2017;27(3):333-8.

76. Wallin MT, Culpepper WJ, Maloni H, Kurtzke JF. The Gulf War era multiple sclerosis cohort: 3. Early clinical features. Acta Neurol Scand. janv 2018;137(1):76-84.

77. Roxburgh RHSR, Seaman SR, Masterman T, Hensiek AE, Sawcer SJ, Vukusic S, et al. Multiple Sclerosis Severity Score: using disability and disease duration to rate disease severity. Neurology. 12 avr 2005;64(7):1144-51.

78. Kister I, Chamot E, Bacon JH, Niewczyk PM, De Guzman RA, Apatoff B, et al. Rapid disease course in African Americans with multiple sclerosis. Neurology. 20 juill 2010;75(3):217-23.

79. Boster AL, Endress CF, Hreha SA, Caon C, Perumal JS, Khan OA. Pediatric-onset multiple sclerosis in African-American black and European-origin white patients. Pediatr Neurol. janv 2009;40(1):31-3.

80. Kimbrough DJ, Sotirchos ES, Wilson JA, Al-Louzi O, Conger A, Conger D, et al. Retinal Damage and Vision Loss in African-American Multiple Sclerosis Patients. Ann Neurol. févr 2015;77(2):228-36.

81. Merle H, Smadja D, Merle S, Olindo S, Signate A, Donnio A, et al. Visual phenotype of multiple sclerosis in the Afro-Caribbean population and the influence of migration to metropolitan France. Eur J Ophthalmol. juin 2005;15(3):392-9.

82. Phillips PH, Newman NJ, Lynn MJ. Optic neuritis in African Americans. Arch Neurol. févr 1998;55(2):186-92.

83. Seraji-Bozorgzad N, Reed S, Bao F, Santiago C, Tselis A, Bernitsas E, et al. Characterizing retinal structure injury in African-Americans with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. mai 2016;7:16-20.

84. Cabre P, Signate A, Olindo S, Merle H, Caparros-Lefebvre D, Béra O, et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. Brain J Neurol. déc 2005;128(Pt 12):2899-910.

85. Cabre P. Migration and multiple sclerosis: the French West Indies experience. J Neurol Sci. 15 nov 2007;262(1-2):117-21.

86. Poser CM, Vernant JC. [Multiple sclerosis in the black population]. Bull Soc Pathol Exot 1990. 1993;86(5 Pt 2):428-32.

87. Vernant JC, Maurs L, Gessain A, Barin F, Gout O, Delaporte JM, et al. Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. Ann Neurol. févr 1987;21(2):123-30.

88. Cabre P, Heinzlef O, Merle H, Buisson GG, Bera O, Bellance R, et al. MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). Neurology. 27 févr 2001;56(4):507-14.

89. Cabre P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. J Neurol Sci. 15 nov 2009;286(1-2):58-61.

90. Kurtzke JF, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands and the lack of protection by exposure in infancy. Neuroepidemiology. 1992;11(2):90-9.

91. Villon A, Foulon G, Ancelle R, Nguyen NQ, Martin-Bouyer G. [Incident of intestinal parasitosis in Martinique]. Bull Soc Pathol Exot Filiales. oct 1983;76(4):406-16.

92. McKee AS, Pearce EJ. CD25+CD4+ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development. J Immunol Baltim Md 1950. 15 juill 2004;173(2):1224-31.

93. Dalmay F, Bhalla D, Nicoletti A, Cabrera-Gomez JA, Cabre P, Ruiz F, et al. Multiple sclerosis and solar exposure before the age of 15 years: case-control

study in Cuba, Martinique and Sicily. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. août 2010;16(8):899-908.

94. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 Confers Protection from Autoimmune Encephalomyelitis Only in Female Mice. J Immunol. 15 sept 2005;175(6):4119-26.

95. Osuntokun BO. The pattern of neurological illness in tropical Africa. Experience at Ibadan, Nigeria. J Neurol Sci. avr 1971;12(4):417-42.

96. Cosnett JE. Multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Case report and speculation. South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd. 8 août 1981;60(6):249-51.

97. Modi G, Mochan A, Modi M, Saffer D. Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in black South Africans. J Neurol Neurosurg Psychiatry. avr 2001;70(4):500-5.

98. Bhigjee AI, Moodley K, Ramkissoon K. Multiple sclerosis in KwaZulu Natal, South Africa: an epidemiological and clinical study. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. nov 2007;13(9):1095-9.

99. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Hashmi K, Abdelrahman N, Hojnacki D, Dwyer MG, et al. Increased tissue damage and lesion volumes in African Americans with multiple sclerosis. Neurology. 16 févr 2010;74(7):538-44.

100. Rivas-Rodríguez E, Amezcua L. Ethnic Considerations and Multiple Sclerosis Disease Variability in the United States. Neurol Clin. févr 2018;36(1):151-62.

101. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 14 juill 2015;85(2):177-89.

102. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. août 1992;55(8):671-6.

103. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Zhang JL. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups. Neurology. 7 mai 2013;80(19):1734-9.

104. Howard J, Battaglini M, Babb JS, Arienzo D, Holst B, Omari M, et al. MRI Correlates of Disability in African-Americans with Multiple Sclerosis. PLoS ONE. 10 août 2012;7(8).

105. Rinker JR, Trinkaus K, Naismith RT, Cross AH. Higher IgG index found in African Americans versus Caucasians with multiple sclerosis. Neurology. 3 juill 2007;69(1):68-72.

106. Seraji-Bozorgzad N, Khan O, Cree BAC, Bao F, Caon C, Zak I, et al. Cerebral Gray Matter Atrophy Is Associated with the CSF IgG index in African American

with Multiple Sclerosis. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging. sept 2017;27(5):476-80.

107. Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. févr 2009;15(2):159-73.

108. Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, Schmidt R, Niederkorn K, Horner S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. Neurology. déc 1988;38(12):1822-5.

109. Tsunoda I, Kuang L-Q, Igenge IZM, Fujinami RS. Converting relapsing remitting to secondary progressive experimental allergic encephalomyelitis (EAE) by ultraviolet B irradiation. J Neuroimmunol. mars 2005;160(1-2):122-34.

110. Dean G, Elian M. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. nov 1997;63(5):565-8.

111. Hammond SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. Brain J Neurol. mai 2000;123 (Pt 5):968-74.

112. Sánchez JL, Palacio LG, Uribe CS, Londoño AC, Villa A, Jiménez M, et al. Clinical features of multiple sclerosis in a genetically homogeneous tropical population. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. août 2001;7(4):227-9.

113. Elian M, Dean G. Multiple sclerosis among the United Kingdom-born children of immigrants from the West Indies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. mars 1987;50(3):327-32.

114. Berg-Hansen P, Moen SM, Sandvik L, Harbo HF, Bakken IJ, Stoltenberg C, et al. Prevalence of multiple sclerosis among immigrants in Norway. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. mai 2015;21(6):695-702.

115. Nardin C, Latarche C, Soudant M, Dahan C, Michaud M, Pittion-Vouyovitch S, et al. Generational changes in multiple sclerosis phenotype in North African immigrants in France: A population-based observational study. PLoS ONE. 27 mars 2018;13(3).

116. Sidhom Y, Maillart E, Tezenas du Montcel S, Kacem I, Lubetzki C, Gouider R, et al. Fast multiple sclerosis progression in North Africans: Both genetics and environment matter. Neurology. 28 mars 2017;88(13):1218-25.

117. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. N Engl J Med. 30 août 2007;357(9):851-62.

118. Rivera VM. Multiple Sclerosis in Latin Americans: Genetic Aspects. Curr Neurol Neurosci Rep. août 2017;17(8):57.

119. Isobe N, Gourraud P-A, Harbo HF, Caillier SJ, Santaniello A, Khankhanian P, et al. Genetic risk variants in African Americans with multiple sclerosis. Neurology. 16 juill 2013;81(3):219-27.

120. Isobe N, Madireddy L, Khankhanian P, Matsushita T, Caillier SJ, Moré JM, et al. An ImmunoChip study of multiple sclerosis risk in African Americans. Brain. juin 2015;138(6):1518-30.

121. Quelvennec E, Bera O, Cabre P, Alizadeh M, Smadja D, Jugde F, et al. Genetic and functional studies in multiple sclerosis patients from Martinique attest for a specific and direct role of the HLA-DR locus in the syndrome. Tissue Antigens. févr 2003;61(2):166-71.

122. Tishkoff SA, Reed FA, Friedlaender FR, Ehret C, Ranciaro A, Froment A, et al. The Genetic Structure and History of Africans and African Americans. Science. mai 2009;324(5930):1035-44.

123. Oksenberg JR, Barcellos LF, Cree BAC, Baranzini SE, Bugawan TL, Khan O, et al. Mapping Multiple Sclerosis Susceptibility to the HLA-DR Locus in African Americans. Am J Hum Genet. janv 2004;74(1):160-7.

124. Johnson BA, Wang J, Taylor EM, Caillier SJ, Herbert J, Khan OA, et al. Multiple sclerosis susceptibility alleles in African Americans. Genes Immun. juin 2010;11(4):343-50.

125. Koch MW, Metz LM, Kovalchuk O. Epigenetic changes in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. janv 2013;9(1):35-43.

126. Jeannin S, Deschamps R, Chausson N, Cabre P. Response to Interferon-Beta Treatment in Afro-Caribbeans with Multiple Sclerosis. Mult Scler Int 2011.

127. Cree BAC, Al-Sabbagh A, Bennett R, Goodin D. Response to interferon beta-1a treatment in African American multiple sclerosis patients. Arch Neurol. nov 2005;62(11):1681-3.

128. Zhovtis Ryerson L, Green R, Confident G, Pandey K, Richter B, Bacon T, et al. Efficacy and tolerability of dimethyl fumarate in White-, African- and Hispanic-Americans with multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. nov 2016;9(6):454-61.

129. Cree BAC, Stuart WH, Tornatore CS, Jeffery DR, Pace AL, Cha CH. Efficacy of natalizumab therapy in patients of African descent with relapsing multiple sclerosis: analysis of AFFIRM and SENTINEL data. Arch Neurol. avr 2011;68(4):464-8.

130. Jeannin S, Medjoubi M, Cabre P. Response to natalizumab treatment in Afro-Caribbean with multiple sclerosis. Article soumis.

131. Cree BAC, Arnold DL, Cascione M, Fox EJ, Williams IM, Meng X, et al. Phase IV study of retention on fingolimod versus injectable multiple sclerosis therapies: a randomized clinical trial. Ther Adv Neurol Disord. 2018;11:1756286418774338.

132. Williams MJ, Johnson K, Trenz HM, Korrer S, Halpern R, Park Y, et al. Adherence, persistence, and discontinuation among Hispanic and African American patients with multiple sclerosis treated with fingolimod or glatiramer acetate. Curr Med Res Opin. janv 2018;34(1):107-15.

133. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T, Campagnolo D. Does multiple sclerosis-associated disability differ between races? Neurology. 25 avr 2006;66(8):1235-40.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les, perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

RESUME

Evolution de la sclérose en plaques chez les antillais d'outre-mer et de France métropolitaine

Contexte : Depuis le début des années 90, la sclérose en plaques (SEP) émerge aux Antilles françaises. Les premières études attestent d'une sévérité accrue de la SEP au sein de la population n'ayant jamais migré en France métropolitaine.

Objectifs : Evaluer la progression du handicap lié à la SEP au sein de la population antillaise, préciser l'importance des facteurs pronostiques traditionnels sur la progression du handicap et déterminer si les facteurs environnementaux précliniques influent sur l'évolution de la SEP.

Méthodes : Nous avons inclus l'ensemble des patients d'origine afro-caribéenne recensés dans le registre de l'Observatoire français de la SEP (OFSEP) et remplissant les critères de Mc Donald 2010. Nous avons recueilli leurs données migratoires précliniques ainsi que leurs données de la fiche minimale EDMUS afin de calculer le délai d'atteinte des scores irréversible de l'échelle de handicap dans la SEP (EDSS3, EDSS6, EDSS8) ainsi que les scores de sévérité de la SEP (MSSS).

Résultats : 462 patients ont été inclus. Les EDSS 3 et 6 ont été rapidement atteints en 4,3 ans [3,0-5,4] et 7,1 ans [6,0-8,9] et le score MSSS moyen était de 4,5 ± 3,2 au sein de la population afro-caribéenne. L'absence de migration en France métropolitaine avant le début de la SEP confère donc un risque élevé de SEP sévère, caractérisé par une atteinte précoce des EDSS 3 (HR = 1,6 [1,2-2,1] ; p=0,0006) et des EDSS 6 (HR = 1,5 [1,0-2,1] ; p=0,0173) ou d'un MSSS élevé (OR=4,0 [1,9-8,4] ; p=0,0003).

Conclusion : La sévérité de la SEP est importante au sein de la population afro-caribéenne. L'influence de l'aire géographique préclinique y est un nouveau facteur pronostique.

Disease course of multiple sclerosis in afro caribbean from oversea and metropolitean France

Background : Since the early 1990s, Multiple Sclerosis (MS) has started spreading in the French West Indies. The first studies show an increased severity of MS amongst people who have never emigrated to Metropolitan France.

Objectives : Assessing the progression of MS-related disabilities in the Caribbean population, Understanding how traditional prognostic factors on the progress of disabilities and to determine whether pre-clinical environmental factors influence the progress of MS.

Methods : We included all Afro-Caribbean patients registered with the French MS Observatory (OFSEP) and meeting the criteria of McDonald 2010. We collected their pre-clinical migration data as well as their EDMUS minimum information sheet to calculate the time to reach the irreversible Expanded Disability Status Scale (EDSS3, EDSS6, EDSS8) and the Multiple Sclerosis Severity Scale (MSSS).

Results : 462 patients were included. EDSS 3 and 6 were quickly achieved in 4.3 years [3.0-5.4] and 7.1 years [6.0-8.9]. The average MSSS score was 4.5 ± 3.2 in the Afro-Caribbean population. The absence of migration to metropolitan France before the onset of MS therefore confers a high risk of severe MS, characterized by an early onset of EDSS 3 (HR = 1.6[1.2-2.1]; p=0.0006) and EDSS 6 (HR = 1.5[1.0-2.1]; p=0.0173) or high MSSS (OR=4.0[1.9-8.4] ; p=0.0003).

Conclusion : The severity of MS is high in the Afro-Caribbean population. The influence of the pre-clinical geographical area is a new prognostic factor.

THESE DE DOCTORAT EN MEDECINE
SPECIALITE : NEUROLOGIE

Mots clefs : Antilles françaises, sclérose en plaques, facteurs pronostiques, aire géographique pré-clinique, migration

Keywords : French West Indies, multiple sclerosis, prognostic factors, preclinical geographical area, migration

Université des Antilles et de la Guyane, Faculté de médecine Hyacinthe Bastaraud
Campus de Fouillole, 97254 - Pointe-A-Pitre (Guadeloupe)