



HAL
open science

Changement du phénotype de la sclérose en plaques selon les générations de patients d'origine nord-africaine

Clotilde Nardin

► **To cite this version:**

Clotilde Nardin. Changement du phénotype de la sclérose en plaques selon les générations de patients d'origine nord-africaine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01943024

HAL Id: hal-01943024

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01943024>

Submitted on 3 Dec 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Clotilde NARDIN

Le 19 septembre 2016

**Changement du phénotype de la sclérose en plaques selon
les générations de patients d'origine nord-africaine.**

Membres du Jury:

Président :

M. le Professeur Marc DEBOUVERIE

Juges :

M. le Professeur Thibaut MOREAU

M. le Professeur Francis GUILLEMIN

Mme le Docteur Sophie PITTION-VOUYOVITCH

M. le Docteur Guillaume MATHEY



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUJEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGÉ - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE
Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN
Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU
Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV – Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON

Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUJEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologie*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN (*stagiaire*)

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GÉNÉRALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

**A M. le Professeur Marc DEBOUVERIE,
Professeur de Neurologie,**

Merci de m'avoir accompagné, de m'avoir appris cette belle spécialité, d'avoir été présent et disponible à tous les moments de mon parcours.

A nos Maitres et Juges,

Monsieur le Professeur Thibaut MOREAU

Professeur de Neurologie,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN,

Professeur de santé publique,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur le Docteur Guillaume MATHEY

Merci pour m'avoir épaulé et supporté durant ce travail. Merci pour les conseils de vie également qui m'ont permis d'avancer.

Mme le Docteur Sophie PITTION-VOUYOVITCH

Merci pour ton énergie et pour ton enseignement

À Mme le Docteur Clotilde Latache,

Merci pour votre aide et pour toutes ces études statistiques effectuées.

A tous les chefs de neurologie de l'hôpital central de Nancy,

Merci pour votre humanité, votre savoir et pour tous ces moments partagés.

A mes anciennes co-internes devenues assistantes, Lisa, Maud, Chifa et Camille,

Merci pour tous ces moments passés ensemble et pour votre soutien. Vous allez me manquer.

A toute l'équipe d'Epinal, Dr Bernard Huttin, Dr Sébastien Delasseaux, Dr Nicolas Carpentier, Dr Romain Boyer, Dr Simon Gaud et au Dr Alexandrine Larue,

Merci pour ces 6 mois passés en votre compagnie, cela fut riche en enseignement et en relations humaines.

A toute l'équipe de la neuroradiologie de l'hôpital central,

Merci d'avoir accompagné mon dernier semestre et d'avoir su être là dans les moments de doute.

A mes co-internes de neurologie, Mathieu, Noémie, Guillaume-Pischou, Jennifer, Anne-Laure-Kaminscalin, Claire, Mathilde, Thomas-Manuel, Nico-lymphocyte, Nolwenn, Emmanuelle, Arnaud, Morgan, Mickael, Marion et Helene.

Merci pour ce soutien que nous avons pu nous apporter durant toutes ces années.

Vive la révolution (que nous n'avons jamais faite)

A mes co-internes d'inter-chu, Stephan, Charline, Julie et Pierre

Merci pour ces 6 mois passés au 9ème étage de la Timone et pour tous les autres moments qui suivirent.

A mes premiers co-internes qui sont devenus mes amis, **Margot, Alexia, Xavier, Julien, Arnaud, Alexandra, Mathieu-chouchouski**, merci à la médecine et merci à Nancy.

A mes parents et particulièrement **à ma maman**, il n'y a pas de mot assez fort pour décrire ce que nous partageons. Merci d'avoir patienté pendant ces 10 années d'études. A nos retrouvailles !!

A mes deux frères, **Guillaume** et **Antoine**. Au milieu de vous deux je suis à mon point d'équilibre.

A **Laure** et **Baptiste**.

A mes amis d'avant-Nancy, **Esther, Laura, Clo, Guillaume, Nico, Oliv, Hugo, Emilie, Diane**. Parce que nous avons commencé cette galère ensemble il y a 10 ans et que sans vous je n'y serais pas arrivée.

Et bien sur à **Enzo**.

Serment

« **A**u moment d'être admise 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. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

Table des matières

1-Présentation du sujet	14
1.1 Facteurs de risque associés à la sclérose en plaques	15
1.1.1 Les facteurs environnementaux	15
1.1.1.1 Gradient de prévalence et d'incidence.....	15
1.1.1.2 Vitamine D et UV.....	16
1.1.1.3 Le virus Epstein Barr (EBV).....	17
1.1.1.4 Le tabac.....	18
1.1.1.5 Le mois de naissance.....	18
1.1.1.6 L'obésité	18
1.1.2 Les facteurs génétiques	20
1.1.2.1 Etudes de jumeaux :	20
1.1.2.2 L'antigène leucocytaire humain (HLA)	20
1.1.2.3 Les études d'association pangénomique.....	21
1.2 Facteurs de risque associés à la progression de la maladie	22
1.2.1 Age des premiers symptômes ou âge de début de la maladie	22
1.2.2 Le genre.....	23
1.2.3 La forme de sclérose en plaques.....	24
1.2.4 Le nombre de poussées et la récupération après les poussées.....	24
1.2.5 Les traitements.....	25
1.2.6 Les facteurs environnementaux	26
1.2.7 Les facteurs génétiques	26
1.2.8 Existence de deux phases de progression.	26
1.3 Les études migratoires	28
1.3.1 Modification des taux des taux de prévalence et d'incidence.....	29
1.3.2 Modification du phénotype	31
1.3.3 Les secondes générations de migrants	32
1.3.4 Limites des études de migrations	32
1.4 Conclusion : Débat génétique-environnement	33
2 Change in multiple sclerosis phenotype with generations among North African immigrants in France.	34
2.1 Abstract	34
2.2 Introduction	35
2.3 Patients and methods	36
2.4 Results	37
2.5 Discussion	38
2.6 Conclusion	41
2.7 Tables and figures	42
3 Conclusion	46
4 Bibliographie	49

1-Présentation du sujet

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central caractérisée par une démyélinisation et une dégénérescence axonale précoce. La démyélinisation est responsable de symptômes potentiellement réversible (lors de poussées) alors que l'atteinte axonale chronique est majoritairement responsable du handicap définitif. La physiopathologie de la maladie implique la mise en jeu des lymphocytes T et B. Mais l'évènement ou la succession d'évènements à l'origine de la de la maladie, conduisant à l'activation du système immunitaire, reste mal connue.

Sa prévalence est très hétérogène dans le monde entier : elle serait la plus élevée en Amérique du Nord (140 / 100 000 habitants) et en Europe (108 / 100 000), et la plus faible Asie de l'Est (2.2 / 100 000 de population) et l'Afrique subsaharienne (2.1 / 100 000). La prévalence médiane globale a augmenté de 30 / 100 000 en 2008 à 33 / 100 000 en 2013. En Europe en particulier, un gradient de prévalence Nord-Sud a été décrit concernant la distribution de la maladie (plus élevée dans le Nord, plus bas dans le Sud). La France est située au milieu de l'Europe occidentale entre les zones de forte prévalence (telles que les pays scandinaves et Royaume-Uni) et des zones de faible prévalence (Italie, Grèce, Espagne), et semble également refléter l'épidémiologie européenne de la maladie. Compte tenu de cette situation, les études en France sont importantes offrant une vue pertinente de l'épidémiologie.

L'origine réelle de la SEP est encore mal élucidée, elle serait multifactorielle et résulterait de l'intrication entre « facteurs de risques » plus que « facteurs responsables ». Ces facteurs ont été indentifiés dans l'environnementaux et la génétique, et les études épidémiologiques se sont multipliées ces dix dernières années afin d'identifier ces différents facteurs de risque et les facteurs pronostiques d'évolution de la maladie.

1.1 Facteurs de risque associés à la sclérose en plaques

1.1.1 Les facteurs environnementaux

1.1.1.1 Gradient de prévalence et d'incidence

L'existence d'un gradient de prévalence (figure 1) et d'incidence nord-sud, bien connu depuis des années est actuellement remis en question. En effet on retrouve une augmentation des taux d'incidence et de prévalence dans certains pays du sud mais également une augmentation des taux d'incidence et de prévalence dans les pays de l'hémisphère nord. Le gradient de prévalence serait alors à la limite de la significativité dans l'hémisphère nord et disparaîtrait dans l'hémisphère sud. Le gradient d'incidence de la SEP aurait également tendance à disparaître dans l'hémisphère nord (1). L'augmentation de la prévalence pourrait être liée à l'augmentation de l'espérance de vie. Les méthodes statistiques avec utilisation de méthodes standardisées tendraient à faire disparaître ce gradient ainsi que l'utilisation plus fréquente de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la révision des critères diagnostics (2). En effet nous pouvons nous demander si l'augmentation de l'incidence est réelle ou alors due à un diagnostic plus rapide des patients. L'augmentation de l'incidence, et notamment chez les femmes(3), entraînerait une augmentation du *sex ratio* de la SEP.

La migration des populations en augmentation depuis un siècle pourrait également effacer ce gradient mais probablement avec un impact mineur du fait d'une augmentation des taux d'incidence et de prévalence retrouvée chez les secondes générations de migrants, provenant initialement d'un pays de faible prévalence, évoquant alors une adaptation du risque. Par exemple, la modification du style de vie avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle, la consommation de cigarette, les changements alimentaires (4) dans les pays du sud contribuerait à l'effacement de ce gradient. De plus il existe plusieurs exceptions que ce soit dans l'hémisphère nord ou sud. Par exemple en Finlande la prévalence est plus importante dans le sud que dans le nord ou la population Sami vit. De même en Sardaigne la prévalence de la sclérose en plaques est haute alors que nous sommes dans l'hémisphère sud habituellement de plus faible prévalence.

Mais dans une récente méta-analyse la présence de ce gradient persisterait même après standardisation avec l'âge et ajustement avec l'allèle HLADRB1, soutenant alors le rôle des facteurs environnementaux variant avec la latitude et dont les deux plus importants seraient les ultraviolets et la vitamine D. Néanmoins l'analyse a été basée

sur des estimations de la prévalence effectuées dans des centres d'études différents et avec des degrés de détermination des cas et des procédures d'analyse différents (5).

Il est vrai qu'en France la différence de latitude Nord-sud serait significative et cohérente avec la répartition européenne de la SEP. En effet la répartition géographique de la SEP serait inégale avec un gradient de la prévalence diminuant de 50%, passant de 100 pour 100 000 habitants dans le nord-est à 50 pour 100 000 dans le sud-ouest (6).

Au total au vu de ce débat il semblerait que le concept de zone de faible ou de haute prévalence ou incidence semblerait plus acceptable que l'utilisation d'un gradient réel.

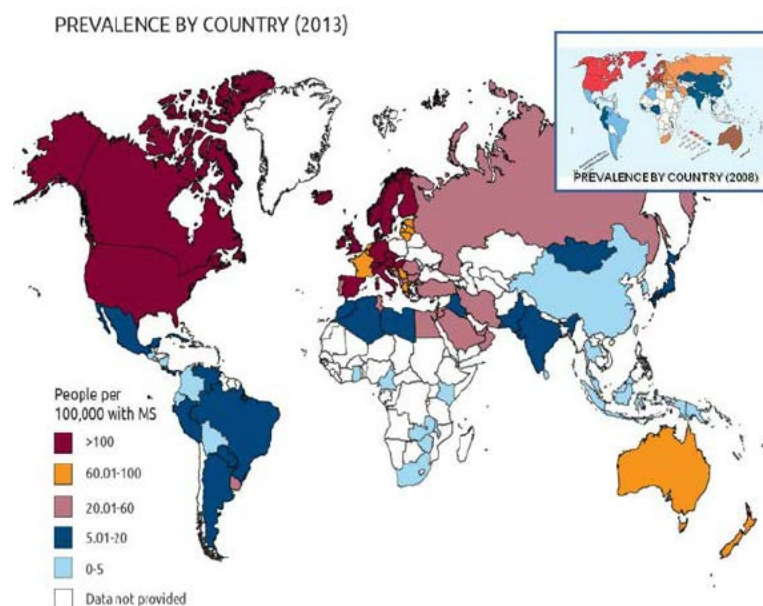


Figure 1 : Prévalence de la sclérose en plaques dans le monde (Atlas MSIF, 2013).

1.1.1.2 Vitamine D et UV

Les UV ont un rôle sur la synthèse de la vitamine D ayant elle même un rôle sur le système immunitaire au niveau de la réponse immune médiée par les lymphocytes Th1 (7). Le taux de vitamine D serait corrélé au gradient de latitude.

Une étude norvégienne montre que le risque de développer une SEP serait diminué par les activités en extérieur chez les enfants (8). En Australie une exposition importante entre 6 et 15 ans serait associée à une réduction du risque de SEP (OR: 0.31, 0.16–0.59) (9). Ceci permet également de soulever l'importance de l'exposition aux facteurs environnementaux dans l'enfance.

Un modèle expérimental sur l'animal a également démontré les effets protecteurs de la vitamine D sur les maladies auto-immunes. Le début de l'encéphalomyélite aiguë expérimentale serait plus précoce chez les Souris déficientes (10) et différé chez les Souris supplémentées (11). De plus dans cette dernière étude comparant des Souris carencées et des Souris supplémentées, le taux de vitamine D dans le système nerveux était plus élevé chez les Souris supplémentées et corrélé à la sévérité de la maladie (11).

En France une étude réalisée chez des agriculteurs français et leur famille suggère qu'il y a une forte association entre les taux de prévalence de la SEP et l'exposition annuelle moyenne aux UVB, soutenant donc l'hypothèse que l'exposition au soleil influe sur le risque de SEP (figure 2) (12).

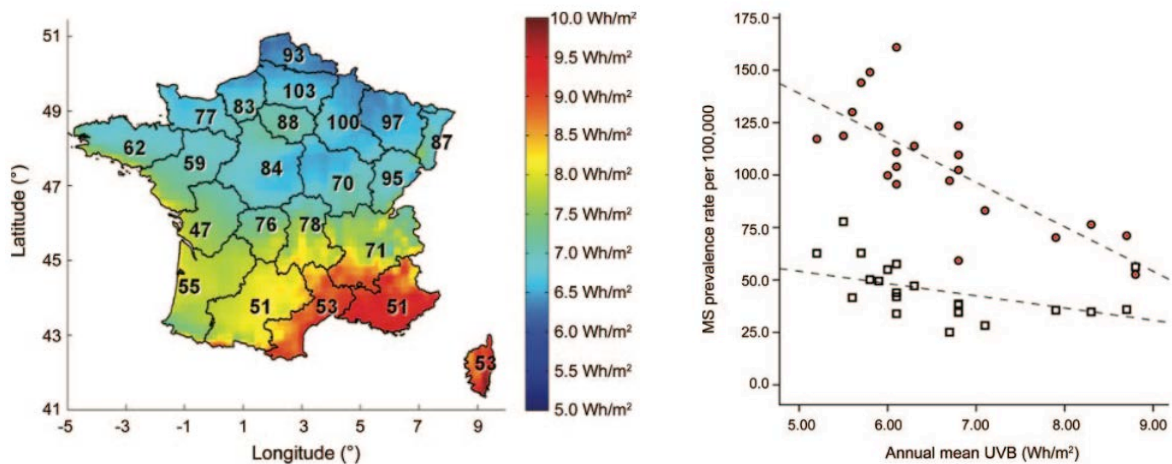


Figure 2: exposition aux UV en France et association prévalence SEP et exposition annuelle aux UVB (10)

De nombreuses études ont donc mis en évidence le lien entre la faible exposition aux UV ou les faibles taux de vitamine D et l'augmentation du risque de SEP, suggérant ainsi un important facteur de risque modifiable.

1.1.1.3 Le virus Epstein Barr (EBV)

Le fait d'avoir été en contact durant l'adolescence avec le virus EBV et encore plus si cela a été symptomatique (mononucléose infectieuse) serait un facteur de risque de développer une SEP. En comparaison aux sujets infectés dans leur enfance, le risque de développer une SEP est 10 fois moindre chez les individus séronégatifs alors qu'il

est deux à trois fois plus important chez ceux infectés au moment de l'adolescence ou de l'âge adulte et 20 fois plus important si l'infection a été symptomatique. Les populations nées dans les zones de faible risque de prévalence seraient protégées par une infection plus fréquente à un âge précoce de l'enfance (13).

La physiopathologie sous jacente mettrait en jeu un pentapeptide de l'antigène EBV qui serait similaire à une protéine de la myéline. L'EBV induirait l'expression d'alpha-B cristalline à la surface des lymphocytes B, qui est un auto-antigène exprimé de façon anormale dans le cerveau des patients atteints de SEP. Cela pourrait théoriquement expliquer l'activation de cellules T s'attaquant à la myéline.

1.1.1.4 Le tabac

Le tabagisme est un des facteurs environnementaux incriminés dans le déclenchement de nombreuses pathologies auto-immunes: lupus, polyarthrite rhumatoïde... Plusieurs études décrivent une association entre la consommation de tabac avant le début de la maladie et le risque de développer une SEP. De même un tabagisme passif serait associé à un risque plus élevé de SEP (14). Son impact sur la modification du *sex ratio* dans la SEP a également été évoqué avec les modifications des habitudes de vie des femmes (3).

1.1.1.5 Le mois de naissance

Des études ont mis en évidence un risque accru de développer une SEP si les sujets sont nés au printemps. Cela pourrait être corrélé à une carence en vitamine D chez les mères porteuses, le rôle des infections virales en période prénatale avec un risque augmenté lors d'une gestation hivernale contribuant à une hypothèse environnementale (15).

1.1.1.6 L'obésité

Un indice de masse corporelle (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$ aurait été rapportés comme étant associé à un risque plus élevé de SEP avec un risque relatif égal à 2.25 (IC 95% 1.50–3.37) en comparaison à un IMC entre 18.5 et 21 kg/m^2 dans une étude américaine (16). Une étude suédoise trouverait chez les sujets avec un IMC $> 27\text{kg/m}^2$

un risque deux fois plus élevé de développer une SEP que chez les personnes des poids normal (17).

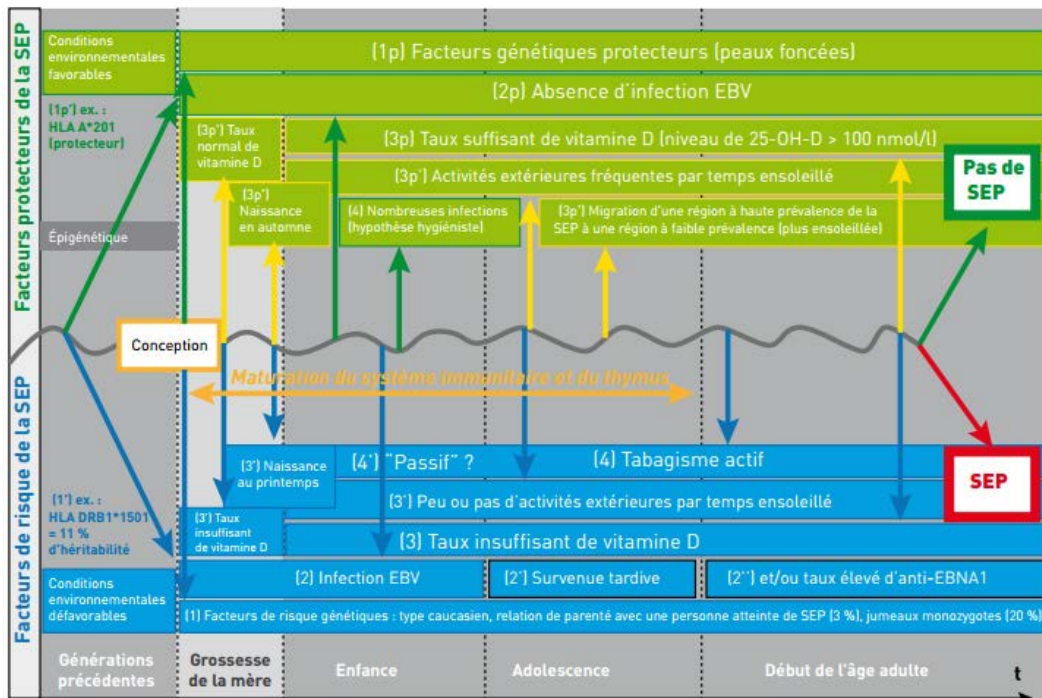


Figure 3 : synthèse des facteurs de risque de la SEP traduit par E. Leray (18)

Tous ces facteurs environnementaux (figure 3) ne peuvent à eux seuls expliquer la survenue de la SEP. Une susceptibilité génétique serait nécessaire au développement de la maladie.

1.1.2 Les facteurs génétiques

1.1.2.1 Etudes de jumeaux :

Les études sur les jumeaux ont permis d'étudier l'influence de la génétique sur l'environnement dans la risque de survenue de la SEP. La plupart des études indiquent que la composante génétique de risque de SEP est d'environ 25% selon les études concernant les jumeaux monozygotes et est de 3-5 % chez les jumeaux dizygotes. Il faut cependant noter une très grande variabilité d'une étude à l'autre. (19,20). En faisant l'hypothèse que les jumeaux monozygotes et les jumeaux dizygotes ont le même environnement, ont aboutit à la conclusion que la différence de risque serait due à des facteurs génétiques.

1.1.2.2 L'antigène leucocytaire humain (HLA)

L'antigène leucocytaire humain (*human leukocyte antigen*, HLA) est situé sur le bras court du chromosome 6 à p21.3, couvrant près de 4000 kb d'ADN. La séquence complète de la région a été rapporté en 1999. De 224 loci identifiés, 128 sont prévus pour être exprimés et environ 40% concernant la réponse immunitaire. Il existe deux grandes classes de gènes HLA codant impliquées dans la présentation de l'antigène. Le tronçon télomérique contient les gènes de classe I, alors que la région proximale centromérique code pour les gènes HLA de classe II. HLA II contient au moins un gène (HLA-DRB1) qui influe sur la sensibilité de la SEP. L'association la plus forte avec la SEP est DRB1*15-01 avec un *odd ratio* (OR) estimant le risque relatif pouvant atteindre 3. Il est présent chez 28 à 33% des caucasiens du nord ayant une SEP contre 9 à 15% chez les sujets témoins. Il est également suggéré un gradient de vulnérabilité selon les allèles d'HLA DRB1, allant d'une grande vulnérabilité (HLA-DRB1*1501 homozygotes et HLA DRB1*1501 / HLA-DRB1*0801 et DRB1*1501/HLA-DRB1*0801hétérozygotes), à une vulnérabilité intermédiaire (HLA-DRB1*03 / HLA-DRB1*04 hétérozygotes et HLA-DRB1*0301 homozygotes) et jusqu' aune faible vulnérabilité (HLA-DRB1*1501/HLA-DRB1*1401 hétérozygotes, dans cette configuration génotypique, la présence de HLA-DRB1*1401 supprimerait l'effet de la sensibilité de l'antigène HLA-DRB1*1501) (figure 4) (21). Plus récemment des études génétiques ont identifié une variabilité des gènes codant pour l'enzyme activant la synthèse de la vitamine D CYP27B1 (cytochrome P27B1) (22), le récepteur de la vitamine D VDR (23), l'enzyme CYP24A1 et ont établis un lien entre l'allèle HLA-

DRB1*1501 et la vitamine D (24).

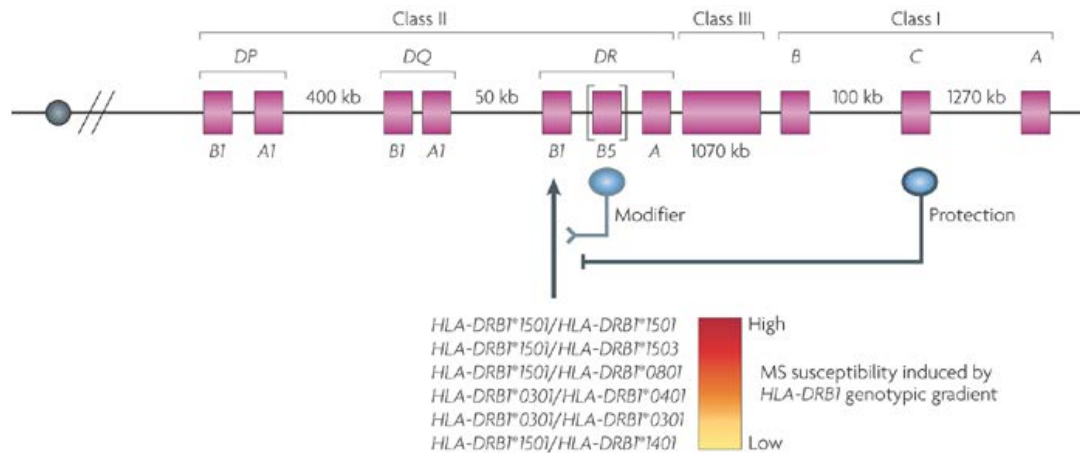


Figure 4 : L'antigène leucocytaire humain et le gradient de susceptibilité génétique (21).

1.1.2.3 Les études d'association pangénomique

Avec l'arrivée des études d'association pangénomique (*genome wide association study*, GWAS) en 2005, l'identification de plusieurs variants (un variant est une modification d'une succession typique de nucléotides sur le génome d'un individu, choisie du fait de sa grande conservation entre les individus d'une même espèce) nommés SNPs (*single nucleotide polymorphism*) ont été retrouvés chez les patients porteurs de SEP. Avec cette approche une cinquantaine de polymorphismes facteurs de susceptibilité de SEP ont été identifiés : IL2RA (*interleukin 2 receptor alpha*), IL7R (*interleukin 7 receptor*), TAGAP (*T-cell activation GTPase activating protein*) et CLEC16A (*C-type lectin, family 16, member A*) seraient les plus fréquents (25). Génétiquement il existerait également des différences entre les populations. En dehors du complexe d'histocompatibilité, huit SNPs seraient toujours retrouvés chez les afro américains atteints de SEP (26). De même une étude aurait trouvé un risque génétique plus élevé de SEP chez les patients (NA) (27).

1.2 Facteurs de risque associés à la progression de la maladie

Une fois les patients atteints de la SEP, l'autre question est de connaître l'évolution de la maladie. Les études portant sur l'histoire naturelle de la SEP suggèrent que le genre, l'âge au début de la maladie, la forme de SEP, le nombre de poussées seraient des facteurs prédictifs de progression vers le handicap.

Classiquement, le handicap irréversible est apprécié par les différents scores de l'*expanded disability status scale* (EDSS). Les scores les plus pertinents sont : 3.0 (ou 3 dans la version originale : *disability status scale*, DSS), correspondant au dernier score avant apparition du handicap à la marche, et 6.0 (ou 6), premier score avec utilisation d'une aide unilatérale (cane) régulière à la marche (28).

1.2.1 Age des premiers symptômes ou âge de début de la maladie

Une forte corrélation existe entre âge de début et progression de la maladie. Les patients plus jeunes au début de leur maladie seront également plus jeunes au moment de l'atteinte de l'EDSS 3 et l'EDSS 6 (figure 5) (29).

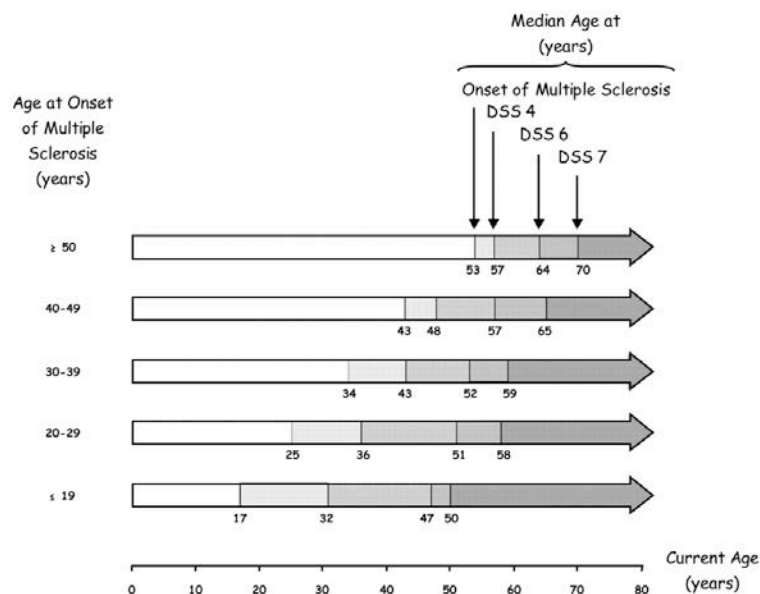


Figure 5 : Âge au début de la sclérose en plaques et âge au moment de l'atteinte des score EDSS 4, 6 et 7 chez les 1844 patients (29)

De la même façon un âge plus avancé au diagnostic est associé à un risque plus important d'atteindre rapidement un EDSS plus élevé. Être âgé augmente proportionnellement la probabilité d'entrer dans la phase de secondairement

progressive (*Odd Ratio* (OR) = 1,04; p = 0,001) et d'atteindre l'EDSS 6 (OR = 1,04; p = 0,001), d'atteindre l'EDSS 8 (OR = 1,02; p = 0,02), et EDSS 10 (OR 1,03, p = 0,004). Un début de la maladie à 40 ans (OR = 4.22) et à 50 ans (OR = 6,04) doublerait et triplerait le risque de conversion en forme secondairement progressive, par rapport à l'apparition de la maladie à l'âge de 20 (OR = 2.05) (30)

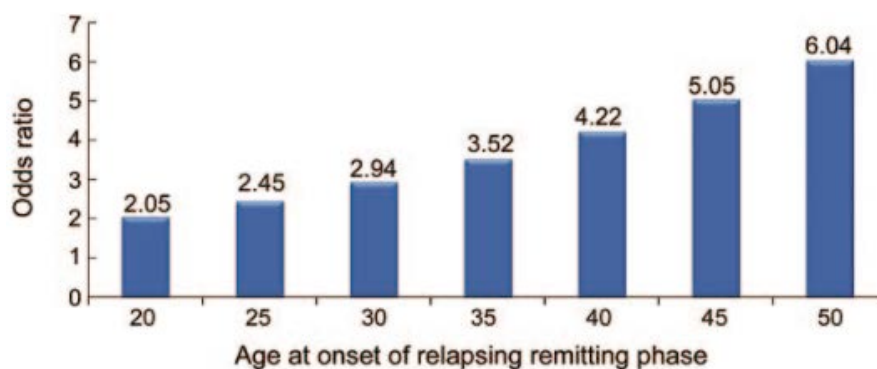


Figure 6 : Risque de conversion en forme secondairement progressive selon l'augmentation de l'âge au début de la phase de RR (30)

1.2.2 Le genre

Depuis plusieurs années l'incidence de la sclérose en plaques augmente chez les femmes avec une augmentation du *sex ratio* de 1.68 à 2.45 (p=0.017) (31). En effet l'incidence chez les femmes en Lorraine a augmenté de 4.5/100,000 (95% CI: 3.3–5.9) en 1990 jusqu'à 9.8/100,000 (95% CI: 8.1–11.9) en 2002 (32). Le même résultat fut retrouvé en Norvège, avec une augmentation de l'incidence de 2.87 pour 100 000 entre 1950-1954 (homme 3.06, femme 2.67) à 5.57 pour 100 000 entre 1985-1991 (homme 3.75, femme 7.94) (p<0.001) (33) et en Australie (34). L'augmentation du *sex ratio* en faveur des femmes pourrait s'expliquer par une consultation plus fréquente que les hommes pour des symptômes moindres, un changement des habitudes de vie avec une augmentation du tabagisme, survenue de grossesse plus tardives, augmentation du stress et de l'obésité (4). Il est communément rapporté que les hommes évolueraient plus rapidement vers un handicap irréversible élevé que les femmes. Mais après régression logistique certaines études ne confirment pas ce facteur comme facteur prédictif péjoratif. Etre de sexe masculin correspondrait à un *hazard ratio* (HR) de 1.25 mais avec un intervalle de confiance (*confidence interval*, IC) compris entre 0.95 et 1.15 dans l'étude de Debouverie *et al.* Les trois facteurs prédictifs pertinents retrouvés en analyse multivariée seraient l'âge au début de la

maladie, la récupération après la première poussée et le nombre de poussées dans les 5 premières années avec respectivement des HR à 1.41(IC 1.34–1.50), 3.20 (IC 2.89–3.69) et 2.99 (IC 2.62–3.42). Le sexe apparaîtrait plutôt comme un facteur confondant (35). L'effet thérapeutique de la grossesse aurait également été retrouvé comme un facteur protecteur avec une diminution de 0.36 point au score EDSS sur 10 ans de suivi (IC 95% = -0.62 to -0.09), soit un effet 4 fois supérieur à celui de la première ligne de traitement dans les 10 premières années (36).

1.2.3 La forme de sclérose en plaques

Il est admis que la forme primaire progressive (PP) aurait une évolution plus rapide que la forme rémittente récurrente (RR) jusqu'à l'EDSS 4 ou 6 (37) et que le passage en forme secondaire progressive (SP) serait un élément clef du pronostic à long terme. En effet le temps médian pour atteindre l'EDSS 4, 6 ou 7 serait plus long pour les formes RR (11.4, 23.1, et 33.1 ans respectivement) que pour les formes progressives (0.0, 7.1, et 13.4 ans respectivement; $p < 0.001$ pour toutes les comparaisons)

Le risque d'avoir une forme PP augmente avec l'âge de début (HR 1.10 à chaque année de début additionnée, $p < 0.001$) (30).

1.2.4 Le nombre de poussées et la récupération après les poussées.

L'impact des poussées de SEP sur le handicap est toujours débattu. Certaines études se sont interrogées sur l'effet des poussées sur le délai d'atteinte des degrés de handicap irréversible, trouvant qu'un important nombre de poussées dans les cinq premières années serait associé à une progression plus rapide. Plus précisément de nombreuses poussées dans les deux premières années et un intervalle court entre les premières poussées pourraient prédire une atteinte plus rapide d'un score EDSS élevé. La survenue de 1 poussée versus 3 poussées les 2 premières années donne une différence de 7.6, 12.8 et 20.3 ans pour atteindre les EDSS 6, 8 et 10 respectivement. La survenue de poussées dans les deux premières années serait également associé à un risque de développer une forme SP (HR=1.1; $p=0.003$) (38).

Les patients jeunes présenteraient une meilleure récupération que les patients plus âgés (39).

Vilija G. Jokubaitis *et al.* ont également évoqué le lien entre inflammation et survenue d'un handicap à long terme. Une grande activité de la maladie, particulièrement en début de maladie, serait un facteur de mauvais pronostic. En effet le taux annualisé de poussée a été retrouvé comme le principal facteur de handicap, un taux annualisé de poussée égale à 1 entrainerait une augmentation de 1.26 point du score EDSS pendant la période d'observation de 10 ans (36).

Par contre chez les patients ayant une forme premièrement progressive, leur parcours ne serait pas affecté par la survenue de poussées (40).

Une récupération complète après la première poussée et un plus grand délai entre première et deuxième poussée seraient aussi de meilleur pronostic.

1.2.5 Les traitements

Dans une récente étude il a été démontré que l'exposition cumulative à un traitement pendant 10 ans serait associée de façon indépendante à un faible score EDSS. Un traitement durant 11.6 ans préviendrait l'augmentation de 1 point du score EDSS (36). Cette même étude démontre que la survenue de poussées chez les patients en début de traitement de première ligne est associé avec une augmentation de l'EDSS (augmentation de 0.26 point), alors que chez les patients non traités la survenue d'une poussée n'aurait qu'un rôle marginal dans la progression du handicap (augmentation de 0.05 points avec $p > 0.05$). Ce résultat suggère qu'une activité de poussées persistante lors du traitement de première ligne serait un facteur pronostic d'évolution, conformément au score de Rio modifié.

Cela évoque une relation directe entre l'inflammation et handicap à long terme. Ces résultats soutiennent en outre l'escalade thérapeutique nécessaire chez ces patients présentant des poussées persistantes sous première ligne de traitement, afin d'essayer d'éviter le handicap futur.

D'autre part, les effets des traitements sur la progression de la maladie ont été corrélées avec les effets du traitement à la fois sur l'atrophie du cerveau ($R^2=0.48$, $p=0.001$) et sur les lésions IRM actives ($R^2=0.61$, $p<0.001$). Lorsque ces effets ont été inclus dans un modèle multivarié, la corrélation a été retrouvée encore plus élevée

($R^2=0.75$, $p<0.001$), et ces deux variables ont été retenues comme indépendamment liée à l'effet du traitement sur la progression de l'invalidité (41).

1.2.6 Les facteurs environnementaux

Certaines études se sont intéressées à définir l'impact des facteurs environnementaux dans le risque de progression de la maladie. Des taux de vitamine D en début de maladie >50 nmol/L seraient associés à une moindre progression vers le handicap (42). Il a aussi été suggéré que le risque de développer une forme SP serait trois fois plus important chez les fumeurs que chez les non fumeurs (43). Ce facteur bien que souvent évoqué ne serait pas toujours retrouvé comme un facteur de risque de progression (44). Néanmoins il reste un facteur modifiable.

1.2.7 Les facteurs génétiques

Dans une cohorte de 651 patients français, comprenant 575 présentant une SEP RR, le temps médian pour atteindre l'EDSS 6 était plus court chez les porteurs de l'allèle HLA-DRB1*15 par rapport aux non porteurs (20 ans contre 26 ans, $p=0.026$) (45). Aucune association n'a été trouvée avec les SNPs des gènes suivants: CLEC16A, IL2RA, IL7R, RPL5, CD58, CD40 dans une cohorte de 1006 patients australiens (46). Par contre un SNP dans la région codant pour le récepteur de la mélanocortine I a été associé à la sévérité de la maladie. Rs1805006 était associé à un score plus élevé d'EDSS ($p=0.030$) chez les 525 caucasiens d'Europe du nord (47). Une différence de phénotype selon les ethnies fut également mise en évidence chez les afro américains avec une progression plus rapide vers un risque d'handicap que pour les caucasiens américains. En effet après ajustement des covariables telles que l'origine ethnique, l'âge au début de la maladie et le sexe, il est retrouvé un risque de 1.67 (IC 95% 1.29–2.15) d'évolution vers l'EDSS 6. Par contre ce risque n'est pas retrouvé pour l'EDSS 7 (48).

1.2.8 Existence de deux phases de progression.

Durant la première phase il existerait un phénomène inflammatoire très important qui influencerait la progression de la maladie alors que durant la deuxième phase la progression semblerait être indépendante de l'inflammation. Les facteurs de risques de progression sus-cités (genre, âge au début de la maladie, symptômes initiaux,

forme RR ou PP, nombre de poussée..) ont une influence sur l'atteinte de l'EDSS 4 alors qu'en revanche une fois l'EDSS 4 atteint ces mêmes facteurs ne sont plus prédictifs du handicap ultérieur (figure 7) (49). Cette notion de deux phases est également retrouvée en IRM avec une charge lésionnelle visualisée en pondération T2 pouvant être corrélée avec le niveau de handicap à 20 ans de durée de maladie (50).

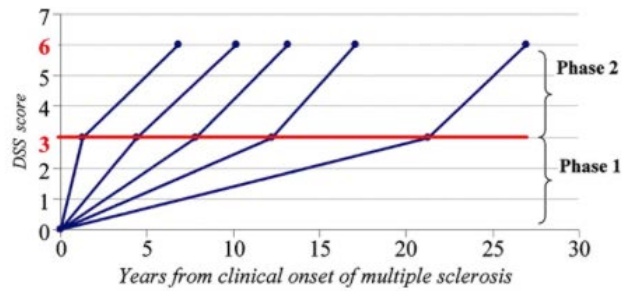


Figure 7 : Evolution du handicap fonctionnel en deux étapes (51)

1.3 Les études migratoires

Les études de migration des populations permettent d'étudier le rôle entre facteurs environnementaux et génétique concernant les maladies inflammatoires.

Concernant la SEP, ces études ont permis de mettre en évidence deux effets lors de la migration des populations. En effet différents travaux se sont intéressés à l'étude des taux d'incidence et prévalence de la SEP chez les migrants (figure 8), arrivant dans le pays d'accueil par rapport aux taux d'incidence et de prévalence de la maladie dans leur pays d'origine. Quelques se sont intéressés à l'effet de la migration des populations sur le phénotype des patients atteints de SEP.

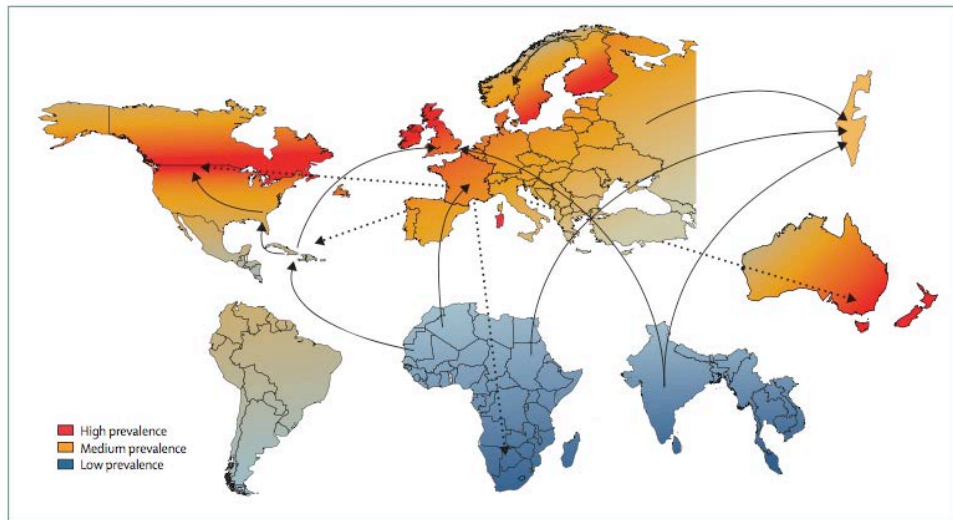


Figure 8 : Répartition de la SEP et migrations (52)

La France reste un important lieu d'immigration et principalement depuis le début du vingtième siècle. Concernant les pays Maghrébins, l'essor de l'immigration algérienne a commencé au début des années 1950 et s'est poursuivi au cours des décennies suivantes. De 554 000 en 1975, le nombre d'immigrés en provenance d'Algérie a augmenté de 28 % pour atteindre 710 000 en 2008. L'immigration marocaine a presque triplé depuis 1975. Les immigrés nés au Maroc constituent désormais 12 % de la population immigrée contre 6 % en 1975.

Parmi les immigrés d'Algérie ou de Tunisie résidant en France en 2008, 25 % étaient arrivés à la fin des années 1960, un peu plus tôt que les immigrés du Maroc dont le venus au milieu des années 1970. À la fin des années 1990, les trois quarts des immigrés en provenance des pays du Maghreb, résidant en France, étaient déjà

arrivés. Cinquante pourcent des immigrés d'origine maghrébine avaient entre 14 et 28 ans à leur arrivée sur le territoire français. La population immigrée est restée longtemps à majorité masculine avant de se féminiser à partir du milieu des années 1970. En effet, jusqu'à cette date, les flux d'immigration, destinés à combler les besoins de main-d'œuvre nés de la reconstruction d'après guerre puis de la période des Trente Glorieuses sont essentiellement masculins. En 1974, un frein est mis à l'immigration de main-d'œuvre non qualifiée et les migrations familiales prennent une part croissante dans les flux d'immigration. Ces flux sont majoritairement composés de femmes qui rejoignent leur conjoint déjà présent sur le territoire. Mais parmi les immigrés venus du Maghreb, les femmes sont minoritaires, même si leur part augmente depuis 1990.

1.3.1 Modification des taux des taux de prévalence et d'incidence.

Traditionnellement il est rapporté que la migration d'une zone de haute prévalence vers une zone de basse prévalence entraîne une diminution du risque de SEP, alors que lors de la migration d'une zone de basse prévalence vers une zone de haute prévalence les migrants pourraient retenir leur faible risque de SEP (53).

L'influence de l'âge au moment de la migration a longtemps été prise en compte avec l'hypothèse que les individus migrant avant l'âge de 15 ans adopterait le risque de leur pays d'accueil, alors que ceux migrant après l'âge de 15 ans ne modifieraient pas leur risque (54). Le risque de SEP est diminué d'un tiers chez les Européens migrant en Afrique du Sud avant l'âge de 15 ans (55). Donc les personnes immigrant avant l'âge de 15 ans ont acquis le risque de SEP du pays de destination et inversement ceux arrivant après l'âge de 15 ans conservent le risque de SEP de leur pays d'origine. Cependant certaines études ne retiennent pas d'influence de l'âge de migration (56).

L'étude des migrants d'Afrique du nord en France représente un des modèles de migrations d'une zone géographique à faible risque de SEP vers une zone à risque plus élevé (57). L'étude de prévalence révèle des migrants plus jeunes au moment de l'étude (moyenne : 43.4 ans) et au début de la maladie (29.4 ans) comparativement aux personnes SEP nées en France (46.6; 31.3 ans). Le taux de prévalence ajusté à l'âge était 1.54 fois celui de la France avec des valeurs à 76.8 / [100 000 habitants (IC95% 67.1-87.5), et plus bas chez ceux l'ayant débuté en Afrique du nord (16.6 / 100 000 habitants (IC95% 10.9-24.1). Concernant les migrants ayant acquis leur SEP

en France, il existait un intervalle moyen de 13 ans entre la date d'immigration ou l'âge de 11 ans (pour ceux ayant migré plus jeune) et le début de la maladie. Un risque significativement augmenté était retrouvé chez ces Européens nés en Afrique et migrant en France.

L'étude de Philippe Cabre aux Antilles apporta des données intéressantes sur l'influence des migrations (58). Dans les années 1960, une première vague de migrations des Antilles (Guadeloupe et Martinique) vers la métropole fut suivie secondairement d'une vague de retours vers les Antilles dès la fin des années 1970. La SEP est peu fréquente aux Antilles françaises et la prévalence de la SEP était plus élevée chez les migrants (36.1 / 100 000) versus non migrants (15.1 / 100 000). Il en était de même pour l'incidence avec des chiffres respectivement de 2.9 / 100 000 et 1.7 / 100 000. L'âge apparaissait être un facteur pertinent puisque le ratio standardisé d'incidence était augmenté à 4.05 (IC95% 2.17-6.83; $p < 0.0001$) chez les personnes migrant avant l'âge de 15 ans sur le continent français. Ces résultats confortent l'implication de facteurs environnementaux. Sont considérés comme facteurs prédisposant : le manque d'exposition au soleil, les infections parasitaires et l'hypothèse de la théorie hygiéniste.

Israël est un état ayant connu des mouvements migratoires depuis 1948 à une échelle suffisante pour permettre d'apporter des arguments épidémiologiques relatifs au risque de développer la SEP. La première étude montrait une prévalence de la SEP dans la population immigrant en Israël venant d'Europe du nord, les ashkénazes, plus élevée (30-50/10⁵) que dans la population sépharades venant d'Afrique et d'Asie (3-7/10⁵) (59).

La Norvège est un pays de haute prévalence de la SEP, Berg-Hansen *et al.* (56) étudièrent la prévalence de la SEP dans la population immigrante de première génération (personnes nées à l'étranger de deux parents et quatre grand-parents étrangers) et de deuxième génération (personnes nées en Norvège de deux parents et quatre grand-parents étrangers). Concernant l'immigration de première génération, la prévalence de la SEP fut retrouvée plus élevée chez les immigrants européens et d'Amérique du Nord comparativement aux immigrants venant d'Afrique et d'Asie excepté les immigrants iraniens dont la prévalence n'était pas significativement différente de celle de la population totale norvégienne avec un ratio standardisé de prévalence (*standardized prevalence ratio*, SPR) de 0.7 (IC 95% 0.46-1.03). Les patients de deuxième génération ; en un faible nombre (environ 30) dont 12 d'origine

pakistanaise, présentaient un taux de prévalence nettement plus élevé (SPR 1.62 ; IC95% 0.88-2.76) comparé à la première génération (SPR 0.13 ; IC95% 0.05-0.28). L'âge ne semblait pas représenter un facteur déterminant puisque 92% de la population migra après l'âge de 15 ans.

1.3.2 Modification du phénotype

Concernant le phénotype et l'âge du début de la maladie, les patients ayant immigré auraient un phénotype différent des patients vivant dans le pays d'accueil pour les premières générations.

En Norvège les patients immigrants de pays non occidentaux (Asie, Afrique, de l'Amérique du sud et de l'Amérique centrale) présenteraient des scores EDSS significativement plus élevée (moyenne = 5,68, IC 95% 4,85-6,52) que les patients norvégiens (moyenne = 4,13, IC 95% 3,85-4,41, P = 0,001) et le fait d'être immigrants de pays non occidentaux seraient un facteur de risque de progression vers un EDSS plus élevé (OR=2.17 ; IC 95% 1.26-3.08) (60).

Chez les patients d'origine NA ayant migrés en France, le sex ratio F:M serait de 2,1 pour les patients NA et de 2.7 pour les patients européens (p=0.04). L'âge moyen au premier symptôme de la SEP dans le groupe NA était de 3 ans plus tôt que dans le groupe E pour les formes de début RR (28.4 vs 31.6 ans; p<0.0001) et PP (38.2 vs 42.9 ans; p=0,02). La proportion de récupération incomplète après la première poussée était plus importante chez les NA que chez les E. Qui plus est, un délai plus court entre les deux premières poussées et un nombre moyen plus élevé de poussée au cours des 5 premières années de la maladie, a été retrouvé chez les NA indiquant une maladie plus active. Le temps médian d'atteinte du score EDSS 6 était de 10 ans plus tôt chez les NA que les patients E et 5 ans plus tôt pour l'atteinte d'un score EDSS 4.

Après ajustement sur les principales covariables telles que le sexe, l'âge, et bien sûr de la forme initiale de SEP, les patients NA ont une évolution plus rapide vers l'EDSS 6 (HR=2.24 ; IC 95% 1.92-2.62) (61,62). Les patients NA seraient également traités plus tôt par immunosuppresseurs (61).

1.3.3 Les secondes générations de migrants

En 1990 il est évoqué une augmentation de la prévalence chez les secondes générations de migrants au Royaume Uni d'origine asiatique ou africaine (63). Récemment le même résultat fut retrouvé chez les secondes générations de pakistanais en Norvège (56). Par contre le changement de phénotype chez les secondes générations n'a pas été étudié à notre connaissance.

1.3.4 Limites des études de migrations

Ces travaux présentent des limites sur le plan méthodologique avec certains groupes de migrants parfois en faible nombre et dans les premières études un manque de données concernant les taux d'incidence et de prévalence de certains pays. Surtout il a été évoqué une population immigrante plus jeune, en meilleure santé avec un niveau socio-économique plus élevé n'étant pas représentative de la population de leur pays d'origine (64).

1.4 Conclusion : Débat génétique-environnement

Le débat entre l'implication des facteurs environnementaux et l'implication de la susceptibilité génétique dans la genèse de la SEP est largement entretenu avec des avis divergents.

Il est évident que d'importants facteurs environnementaux représentent des facteurs de risque de SEP. L'infection à EBV jouerait un rôle important mais ne peut expliquer à lui seul tous les aspects épidémiologiques de la SEP, notamment la réduction du risque chez les patients des migrants de hautes zones de prévalence vers de basses zones de prévalence. Un autre facteur confondant est alors à prendre en considération, à savoir l'effet protecteur de la vitamine D dont le taux varie avec le degré d'ensoleillement et donc la latitude. Dans une revue de la littérature publiée par Belbasus *et al.* (65) seuls la séropositivité EBV, l'infection symptomatique à EBV et le tabagisme montreraient une association avec la SEP.

Quels seraient alors les facteurs environnementaux modifiables ? L'infection à EBV ne pourra pas être éradiquée. En revanche la carence en vitamine D ou la consommation de tabac sont clairement modifiables et doivent faire l'objet de prévention.

Plusieurs auteurs seraient tout de même d'accord pour affirmer que l'environnement serait majoritairement à l'origine de la maladie, sans réfuter bien entendu la susceptibilité génétique largement démontrée (66).

Les études de migrations de populations semblent donc représenter des modèles épidémiologiques intéressants permettant de mettre en évidence l'effet du changement de l'environnement sur une même population.

Une meilleure compréhension de l'intrication entre génétique et environnement dans la SEP devrait faciliter l'identification des personnes à risque, fournir des cibles thérapeutiques et proposer des stratégies préventives.

2 Change in multiple sclerosis phenotype with generations among North African immigrants in France.

2.1 Abstract

Background: Some studies suggested different phenotypes of multiple sclerosis (MS) depending of the patient origin and different features among immigrants compared with patients belonging to the host country.

Objective: We sought to determine whether the generational effect modifies the phenotype of MS among North African (NA) immigrants in France.

Methods: We compared the clinical features of MS in 282 NA patients and 5347 Europeans (E) patients in a French population based cohort. Then we compared the clinical features between 80 patients of first generation of NA (NA1G), 174 patients of the second generation of NA (NA2G) and E patients.

Results: The FMR ratio is less important for NA1G than E (1.22 versus 2.57; $p=0,0008$). There was a difference of age at onset between NA2G and E with an earlier onset of 4 years for NA2G (29.2 +/-9.6 vs 33.4 +/- 10.8; $p<0,0001$). Cox proportional hazard models for time to reach EDSS score of 3 and 6 revealed (after adjusting for sex, age, and initial type of MS) that NA1G patients have also a more rapid progression to EDSS 3 (HR=1.385 ; 95%CI 1.043-1.838 ; $p=0.0243$) and EDSS 6 (HR=1.041 ; 95% CI 1.035-1.046 ; $p<0.0001$). NA2G seems to have the same risk of disability progression that E.

Conclusion: We found two different phenotypes among NA patients in France depending on their generation. The second generation has a similar progression that E, while the first generation has a faster progression to high EDSS. Our data suggest that environmental factors may be involved in the phenotype of multiple sclerosis. Further studies using statistical model with ethnicity, generation, and environmental exposure to address their impact on disability are desirable.

2.2 Introduction

Former studies let unsolved several questions about the effects of migration on multiple sclerosis (MS).

Some studies suggested different phenotypes of multiple MS depending on ethnical origin. Remarkably African Americans patients with MS are at higher risk of disability in term of Expanded Disability Status Scale (EDSS) than Caucasian Americans (48). Few studies concerning MS and migration of North Africans (NA) pointed out an earlier onset in NA compared with Europeans (E) (61,62). Thereafter, the course of MS is more aggressive in NA than in E, with a shorter time to reach EDSS 4.0 and 6.0 (62). NA patients were treated earlier after diagnosis and with the frequent use of immunosuppressive drugs (61). In Norway, authors found a generational effect with a lower incidence in immigrants of the “first generation” (i.e born in foreign countries) compared with their descendants, namely the “second generation” born in the host country. Obviously, the second generation had an incidence rate very similar to the population originating in the host country (56).

France received immigrants in successive waves during the 19th and 20th centuries. Since the 1960s, immigration intensified and in the late 1990s, three-quarters of immigrants from the Maghreb countries, living in France, had already arrived. In 2009, about 184 000 immigrants lived in Lorraine, that is 7.8% of the regional population. A quarter of them are native of North Africa with a nadir of immigration between 1950s and 1970s (67).

In this work, in the NA immigrant population in France, we sought to determine whether the generational effect applies to the phenotype of MS. If so, in reference with E, we should find a more aggressive phenotype of MS in NA born in North Africa, i.e. the first generation arrived in France (NA1G), whereas this risk shouldn't differ much in those born in France from NA parents, i.e. the second generation (NA2G). We performed this comparison with the use of time to relevant irreversible EDSS scores as markers of MS phenotype.

2.3 Patients and methods

Patients were identified through the Registry ReLSEP (*Registre Lorrain de la Sclérose en Plaques*) (37,68). Lorraine is the only French administrative region with this certified exhaustive registry for MS patients, using multiple data sources: neurologists, rehabilitation centers as well as health insurance systems and the Technical Information Agency of Hospitalization.

Data were collected prospectively, checked with consistency with other sources and then entered in the European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) system (69). Data collection was approved by the French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL), and confidentiality and safety of the data were ensured in accordance with their recommendations. All patients gave their informed consent for their data to be stored in the database and to be used for research purposes.

Definition of cases and assessment of patients

Prior to 2002, diagnosis of MS was established according to Poser Criteria (70) and, since 2002, by McDonald Criteria (71,72). MS course was defined by the onset : either relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) or primary progressive multiple sclerosis (PPMS) (73). Gender, familial history, age at onset, initial symptoms, recovery from the first relapse and initiation of disease modifying drugs were assessed for each patient. Recovery from the first relapse was classified as incomplete (persistence of neurological signs, corresponding to an EDSS score of at least 2.0) or complete (absence of neurological signs, corresponding to an EDSS score of 0 or 1.0).

Disability has been initially assessed on Kurtzke's EDSS Scale (28). Outcomes of the main statistical analysis included EDSS of 3 and 6.

Definitions of origin

Ethnic origin is reported in our database and was used to determine patients with European origin (E) and NA origin if Morocco, Algeria, and Tunisia were reported. To determine NA1G and NA2G, we used the country where NA patients were born. If born in Morocco, Algeria or Tunisia, they were considered to be NA1G. If born in France, they were tagged NA2G.

Statistical analysis

In the initial analysis, NA and E groups were compared, and the secondary analysis compared N1G and NA2G versus E patients. Patients were excluded if the origin was

another or an unknown origin. Continuous data are expressed as mean \pm SD, median and range, quartiles and extreme values, and categorical data by numbers and percentages. Categorical and continuous variables were compared using the chi-square test and Student *t* test. The value of demographic data (gender and age at onset of MS), clinical data (course at onset of MS, extent of recovery from the first relapse, time from diagnosis to the beginning of treatment), were analyzed.

Survival analysis was used to assess time-varying outcomes: time from disease onset to assignment of EDSS 3 and 6. Subjects who didn't reach the score and those who died before were censored at the last follow-up. The time to each endpoint was described by Kaplan-Meier estimates. Bivariate analyses involved the log-rank test.

The Cox proportional hazard regression model was used to assess the predictive value of origin on disability progression by multivariate analysis (NA vs E, NA1G vs E, NA2G vs E), with adjustment for potential confounding variables: age at disease onset, gender and initial form of MS.

Hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (95% CIs) for disability progression (time to EDSS 3 and 6) were calculated for parameters and were considered significant at $p < 0.05$.

Statistical analysis involved SAS v9.3 for Windows (SAS Inst., Cary, NC, USA).

2.4 Results

5657 patients with MS were followed up in February 1st 2016. 5347 were E, 282 were NA, 28 were excluded due to another or unknown origin. Among NA: 80 were NA1G and 174 NA2G.

Demographic and clinical data

The main demographic and clinical findings are shown in table 1.

Concerning sex ratio: female to male ratio (FMR) is less important for NA than E (1.79 versus 2.57; $p= 0,0046$) and for NA1G than E (1.22 versus 2.57; $p=0,0008$). On the opposite, FMR ratio for NA2G didn't differ from that of E.

There is no significant difference in familial history of MS between NA1G and E ($p=0,69$) and NA2G and E ($p=0,09$). Concerning the clinical data there was no difference for the delay between the two first relapses among the NA1G versus E ($p= 0,96$) and NA2G versus E ($p=0,87$). There was no difference for annualized relapse

rate between NA1G versus E ($p=0,90$) and NA2G versus E ($p=0,82$). In contrast, there was a difference for the time to conversion to the secondary progressive phase between NA1G and E (respectively 5,2 y +/- 6,2; 8,4 y +/- 8,8 $p= 0,0252$) while there was no difference between NA2G and E (respectively 8,6 y +/- 7,5; 8,4 +/- 8,8 $p=0,91$). We did not find difference on median time to initiate treatment after disease onset between NA1G versus E ($p=0,20$) and between NA2G versus E ($p=0,24$).

Progression to EDSS 3 and EDSS 6

Median times from MS onset to EDSS 3 were of 5.14 years (y) for E, 4.79 y for NA, 3.48 y for NA1G and 5.74 for NA2G. The comparison of this survival data by the log rank showed significantly different distributions between E, NA1G and NA2G ($p=0.04$) (figure 1A).

Median times from disease onset to EDSS 6 for E were of 12.00 y, for NA: 9.28 y, for NA1G: 7.81 y and 11.68 y for NA2G.

Log-rank for E, NA1G and NA2G distributions: significant difference ($p=0.0003$) (figure 1B).

Cox proportional hazard model reported in table 2.

Even when adjusting for major covariates NA patients have a higher probability than E to progress to EDSS score 3 and 6.

Compared with E, NA1G patients have also a more rapid progression to EDSS 3 and EDSS 6. On the contrary, NA2G seems to have the same risk of disability progression that E.

2.5 Discussion

We found two different phenotypes among NA MS patients in France depending on their generation. The second generation, i.e. born in France has a disability evolutionary profile very similar to that of the host country, with EDSS scores reached at the same time as E, while the first generation has a faster progression to high EDSS scores than E.

NA1G population have a similar age at disease onset and a lower FMR than E while NA2G population have an earlier disease onset and a similar FMR to E with more female patient. A high FMR among NA2G, if considered as having a more “European” phenotype, is not that surprising as an increasing FMR – up to two to three females

per one male – is one of the most striking feature of MS in Northern countries (32). NA2G begin disease earlier than E, and in this way, NA1G seem to be closer of E. The earlier age at disease onset for the second generation of migrants is found in the Norwegian study (60). In a previous work on our MS registry, we noticed similar results in a cohort being a part of the current one (62). Obviously, in the NA2G cohort, patients are younger than in the NA1G cohort (often made of people of their own parent's generation), thus late-onset cases are lacking. This gives a mean age at onset lower in NA2G than in NA1G. A “migration bias” can have influenced the differential FMR and age at onset between NA1G and NA2G. Migrant people of the first generation were probably more likely to be male healthy workers. Women, especially if diseased, and men having began their disease in late childhood may have been poor candidates to migration, this resulting in an artificial lower FMR and older age at onset among NA1G.

Severity of the first relapse was assessed by the proportion of patients with a complete recovery after it. In the bivariate comparison between E and NA1G, and E and NA2G, this was significant for NA2G versus E, in favour of NA2G. The signification of this is doubtful, as no adjustment on potentially confounding covariates has been done. If younger at their first relapse, NA2G had necessarily benefited from higher recovery (39).

These baseline differences taken into account by the Cox model, we found that NA1G have a more aggressive phenotype evidenced by shorter median delay to EDSS 3 and 6 in comparison with E, whereas NA2G have a similar phenotype as E. This highlights the effect of environment on the genetic background. Genetic features can be different between populations. In a similar environment – California – Asian and Hispanic populations seem to be less at risk of MS than White people, whereas Blacks have a higher risk of developing the disease (74). A “risk profile” conferred by genetic background is illustrated by genome-wide association studies. Botigué et al found a high theoretical genetic risk of MS for NA – especially Moroccan – population (27). This risk should have been responsible of a high prevalence of the disease in NA country. Actually, MS prevalence in NA countries although quite unknown, is assessed to be <15 per 100,000 (64). This suggests that NA, while having a greater genetic risk, are “protected” by external factors when they live in home country. The environmental exposure in childhood seems to have a key role in the risk of MS (13)(58) and could be largely responsible of this effect. Some tracks exist also between the environmental

exposure and the risk of disability progression (75) as the effect of cigarette smoking (43), the average serum vitamin D levels in the first 12 months following a CIS (42).

Lorraine is at high latitude, with little sun exposure in the winter months (12)(76). Second generation had probably low UV exposure, much lower levels of vitamin D during childhood in comparison with NA1G. Other differences in environment might exist, such as EBV infection risk or smoking, albeit more difficult to assess.

A challenging question is the possible effect of socioeconomic status on the relationship between race and disability (77) and between geographic mobility and prevalence for multiple sclerosis (78). In migrating status, i.e NA1G, socioeconomic conditions are certainly lower for that established population since several ten years. We cannot rule out that among NA1G patients, only more severely affected patients would see a neurologist and be diagnosed. This could happen for cultural reasons, while NA2G have changed their medical habit.

One remaining issue is whether NA1G phenotype highlighted in our study is that of the home country. We ignore the natural disease course of NA countries. A Tunisian study reports a phenotype very similar to E populations in terms of time to EDSS relevant scores (79), despite methodological considerations, such as representativeness.

Bias recruitment in our study is very limited, since our cohort comes from a population-based registry. In this study the proportion of NA (5%) is a same proportion found in other studies like (3.5% and 3.7%) (57,64).

There are some limitations that should be pointed out. Slight differences in MS phenotype between NA2G and E can exist, but our study on EDSS 3 and 6 limits conclusion on those steps. E.g., we are unaware of lesions localization or IgG index (80). Imaging phenotype, which is highly relevant because very useful to predict the forthcoming disability (81) was not analysed because we have no centralized review by the radiological data. This important point will have to be the object of a specific work.

NA1G age at migration is not mentioned in EDMUS. Given the role of childhood exposure, it would have been interesting to integrate this data in our model, even if actually discussed (56). In last, we did not control for environmental factors such as

diet, level of vitamin D, exposure to tobacco, or for other potential confounders such as socioeconomic status (77), the health care access.

2.6 Conclusion

Differences in MS phenotypes based on ethnical origin have suggested a major role of genetic background. By demonstrating a modification in MS progression between generations in ethnically identical people, we highlighted the role of early environmental exposure. If born in France, NA2G develop a “European” phenotype of the disease, whereas their parents, having spent their childhood in Maghreb have a poorer prognosis if diseased.

Further studies using a statistical model with ethnicity, generation, and environmental exposure are desirable to address their impact on disability.

2.7 Tables and figures

Table 1:

	E(n=5347)	NA		
		NA(n =282)	NA1G(n=80)	NA2G(n=174)
Female, n (%)	3840 (72.0)	181 (64.2) 0,0046*	44 (55.0) 0,0008*	122 (70.1) 0.58*
Age at onset, years (mean +/-SD)	33.4 +/-10.8	30.1 +/-9.9 <0,0001*	32.1 +/-9.4 0.2829*	29.2 +/-9.6 <0,0001*
Relapsing-remitting at onset, n (%)	4563 (85.3)	246 (87.2) 0,66*	66 (82,5) 0,17*	155 (89,1) 0,09*
Primary progressive at onset, n (%)	665 (12.4)	30 (10.6) 0,66*	14 (17.5) 0,17*	13 (7.5) 0,09*
Time from diagnosis to the beginning of treatment, years (mean +/- SD)	6.0 +/-7.1	5.1 +/-6.0 0,06*	4.9 +/-5.8 0.20*	5.3 +/- 6.3 0.24*
Complete recovery after the first relapse n, (%)	3845 (73,5)	213 (77,2) 0,18*	54 (67.5) 0.22*	138 (82.1) 0.0126*

Table 1 Demographic and clinical data for European (E), North African (NA), North African of the first generation (NA1G) and of the second generation (NA2G) patients

* bivariate comparisons with E as reference, p in bold if <0.05; SD : standard deviation

Table 2:

	Hazard ratio	95% CI	p Value
NA versus E			
EDSS3			
NA ethnicity	1.217	1.022-1.450	0.0276
Female gender	0.837	0.774-0.904	<0.0001
Older age at onset	1.032	1.028-1.035	<0.0001
Type of MS	3.358	3.020-3.733	<0.0001
EDSS6			
NA ethnicity	1.842	1.418-2.393	<0.0001
Female gender	0.889	0.800-0.988	0.0290
Older age at onset	1.041	1.036-1.046	<0.0001
Type of MS	1.774	1.569-2.006	<0.0001
NA1G vs E			
EDSS3			
NA1G ethnicity	1.385	1.043-1.838	0.0243
Female gender	0.828	0.766-0.896	<0.0001
Older age at onset	1.032	1.028-1.036	<0.0001
Type of MS	3.371	3.027-3.754	<0.0001
EDSS 6			
NA1G ethnicity	2.321	1.632-3.302	<0.0001
Female gender	0.870	0.782-0.968	0.0104
Older age at onset	1.041	1.035-1.046	<0.0001
Type of MS	1.775	1.569-2.009	<0.0001
NA2G vs E			
EDSS3			
NA2G ethnicity	1.173	0.925-1.486	0.1880
Female gender	0.835	0.772-0.904	<0.0001
Older age at onset	1.032	1.028-1.035	<0.0001
Type of MS	3.340	2.999-3.719	<0.0001
EDSS6			
NA2G ethnicity	1.450	0.955-2.201	0.0813
Female gender	0.891	0.800-0.992	0.0345
Older age at onset	1.041	1.035-1.046	<0.0001
Type of MS	1.779	1.570-2.014	<0.0001

Table 2: Cox proportional hazard models for time to reaching EDSS score of 3 and 6 in reference to European (E) origin for North African (NA), for first generation of North African (NA1G) and for second generation of North African (NA2G), adjusted for major covariates (sex in reference to male gender, age at onset in reference to by one year increment, initial disease course of MS (type of MS) in reference to RRMS)

Figure 1:

Kaplan-Meier survival estimates for time to EDSS=3, by ethnicity

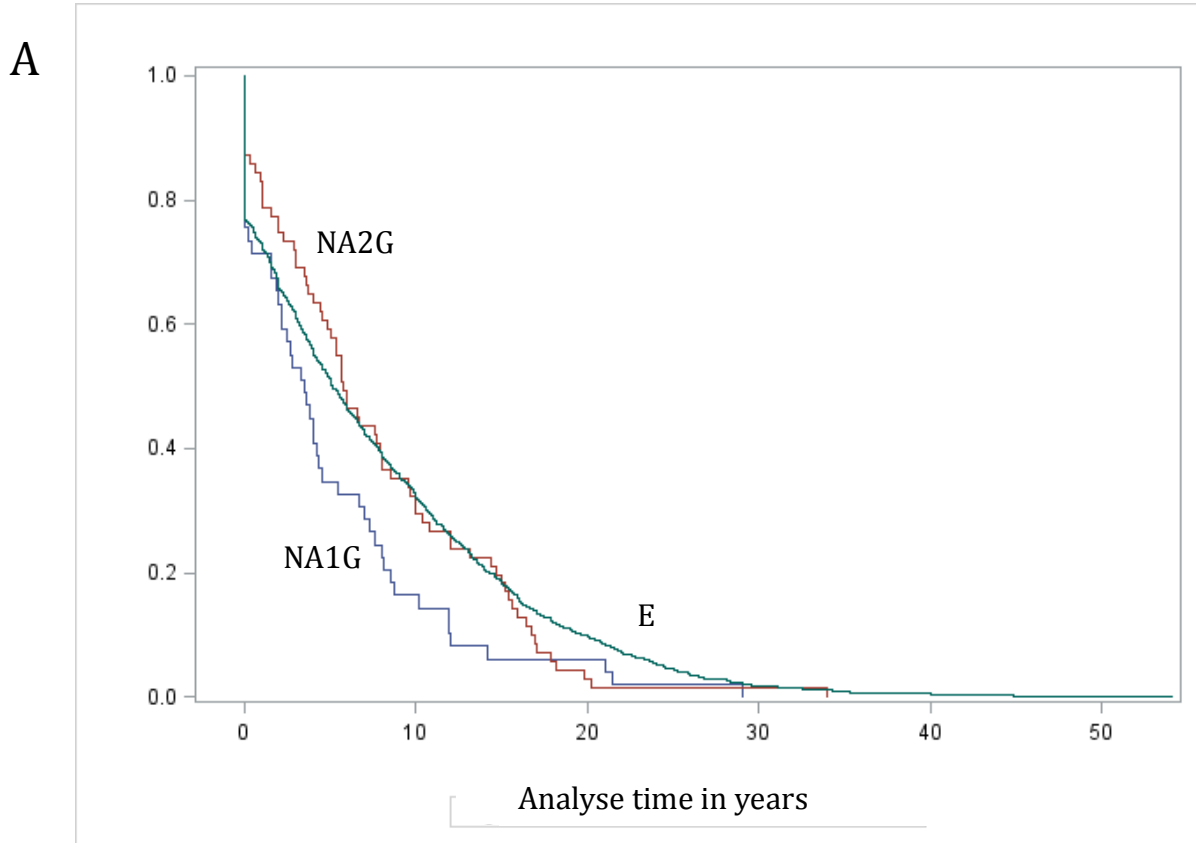


Figure 1- A: Kaplan-Meier curve for time to reach EDSS 3

NA1G= North African of first generation; NA2G= North African of first generation; E=Europeans

Kaplan-Meier survival estimates for time to EDSS=6, by ethnicity

B

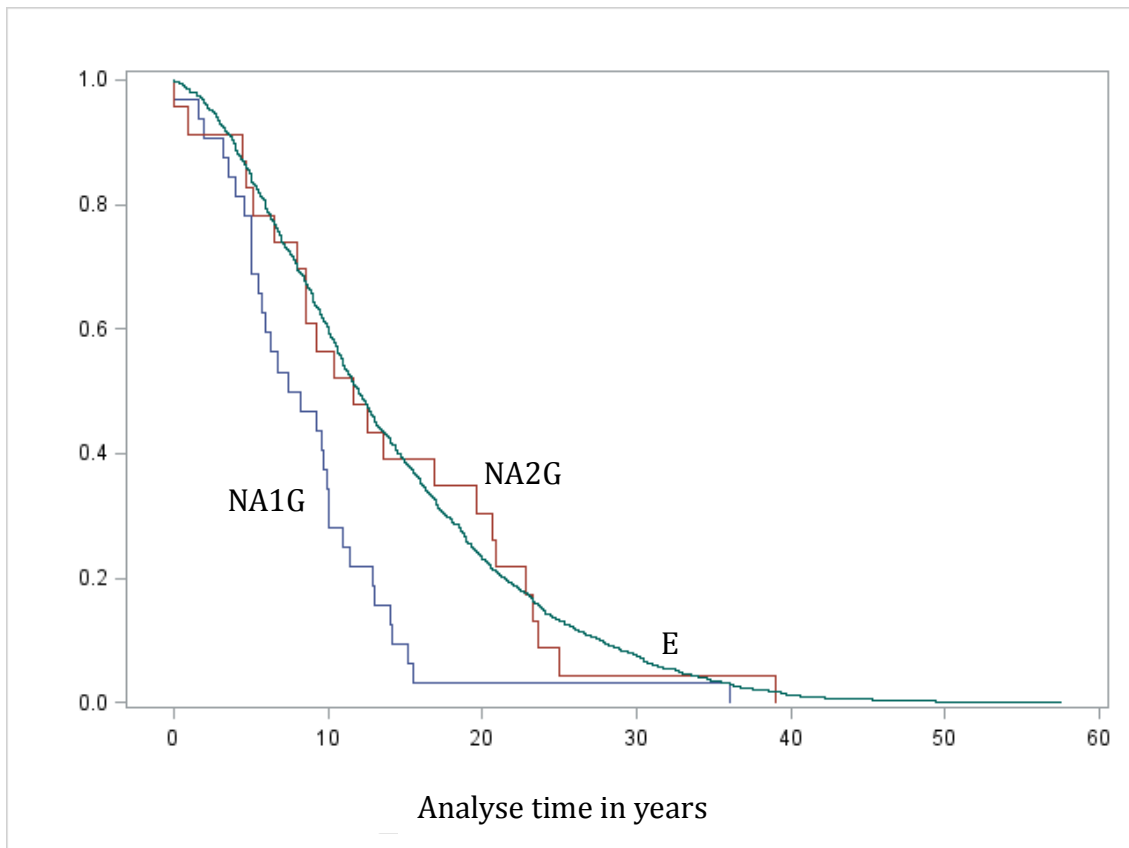


Figure 1- B: Kaplan-Meier curve for time to reach EDSS 6
NA1G= North African of first generation; NA2G= North African of first generation; E=Europeans.

3 Conclusion

Le changement de phénotype chez les secondes générations suggère l'importance des facteurs environnementaux. Les résultats, provenant des études de migrations de populations dans le domaine de la SEP depuis ces dernières années, sont en constante évolution et permettent une meilleure compréhension de la genèse de la maladie. Les premières données émanant des études de migration de populations dans les années 90 mettaient en évidence des changements de prévalence de la SEP après migration d'un pays de haute prévalence vers un pays de basse prévalence, alors que les personnes migrants d'un pays de basse prévalence vers un pays de haute prévalence garderaient leur faible risque de SEP. L'exposition pendant l'enfance et l'adolescence a longtemps été rapportée comme un facteur de risque supplémentaire. En effet les premières études laissaient entendre que la migration avant l'âge de 15 ans était nécessaire pour influencer le risque, mais les données récentes suggèreraient que le risque pourrait aussi être modifié plus tardivement. Les dernières études sur les migrations de populations semblent apporter des nouvelles données avec un changement de phénotype de la maladie chez les secondes générations de migrants mettant alors l'accent sur l'importance de l'exposition environnementale et sur les changements de style de vie actuels.

Mais peut-on établir une supériorité d'implication de la génétique sur l'environnement ou de l'environnement sur la génétique dans l'histoire de la SEP ? Qu'en est-il de la prévention possible de cette maladie et sur sa prise en charge ?

Les différentes études épidémiologiques ces dernières années ont mis en évidence des associations entre facteurs environnementaux, génétiques et risque de survenue ou de progression de la maladie. Mais il est important de rappeler que l'association n'implique pas nécessairement un lien de causalité.

L'analyse de ces données est tout de même une première étape essentielle vers la compréhension de la physiopathologie de la SEP. En France, de nombreuses bases de données, notamment à Lyon, à Rennes et en Lorraine, fournissent des informations précises sur l'histoire naturelle de la SEP.

Les changements les plus marquants de l'épidémiologie démographique de la SEP, constatés au cours des dernières décennies, sont une augmentation de la prévalence de la SEP, notamment en raison d'une survie plus longue ; une augmentation de l'incidence de la SEP, en particulier chez les femmes, conduisant à une augmentation

du *sex ratio* ; la remise en question de la notion d'un gradient latitudinal en Europe et en Amérique du Nord et la modification de la prévalence et du phénotype chez les secondes générations de migrants. Toutes ces récentes données suggèrent fortement l'influence de l'environnement sur le risque de SEP. Ces observations devraient inciter les études épidémiologiques à se concentrer sur les facteurs de mode de vie des patients et notamment des femmes qui ont changé au cours des dernières décennies, par exemple : la profession, le tabagisme, l'obésité, le contrôle des naissances, l'accouchement plus tardif. Ces changements d'environnement sont d'autant plus importants chez certaines populations du fait des flux de migrations ayant augmentés ces dix dernières années.

Le rôle de la génétique et surtout la notion de susceptibilité génétique ont aussi un rôle clé dans la genèse de cette maladie. En effet certains auteurs défendent l'idée d'un faible nombre de facteurs environnementaux impliqués ce jour, et du peu de différence entre les *odds ratio* attribuables à ces facteurs et ceux attribuables à la génétique. En faisant la comparaison entre les influences génétiques et environnementales, il est également important de reconnaître que les connaissances étiologiques fournies par les associations génétiques sont nettement obscurcies par notre compréhension actuellement limitée de leurs conséquences fonctionnelles. En l'absence de ces informations les associations génétiques sont donc plus difficiles à apprécier. Il ne fait aucun doute que, en identifiant les expositions associés à la SEP, l'élaboration d'une épidémiologie de la maladie peut fournir des indications précieuses sur l'étiologie. Dans ce contexte, même si la génétique ne représente qu'un faible rôle dans la survenue de la maladie, la non prise en considération de cet effet semble illogique.

Au final un grand nombre de preuves soutient le consensus que la SEP est une maladie multifactorielle résultant d'interactions complexes. Il est tout de même probable que ce soit les effets cumulatifs de plusieurs gènes et facteurs environnementaux qui entraîneraient l'apparition de cette maladie. Les facteurs environnementaux les plus susceptibles d'être associés à la SEP sont l'exposition au soleil, la synthèse de la vitamine D, et l'infection à l'EBV qui se distinguerait comme le seul agent infectieux pouvant expliquer un grand nombre des caractéristiques épidémiologiques de la SEP, cependant, plus de preuves sont nécessaires pour sa relation causale à la SEP.

Toutes ces données épidémiologiques descriptives et analytiques conduiront à une meilleure compréhension des facteurs de risque de SEP, et peuvent même avoir des

implications pour les stratégies thérapeutiques et préventives. En effet certains facteurs pourraient éventuellement correspondre à des facteurs modifiables. L'étiologie de la SEP n'est certainement pas résolue, mais les bonnes nouvelles sont que les études génétiques et environnementales semblent converger et fournissent des indices réels. L'avenir semble donc très prometteur.

4 Bibliographie

1. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the northern hemisphere? *J Neurol Sci.* 2011;311(1-2):58–63.
2. 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.* 2011;69(2):292–302.
3. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* 2006;5(11):932–6.
4. Kotzamani D, Panou T, Mastorodemos V, Tzagournissakis M, Nikolakaki H, Spanaki C, et al. Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology.* 2012 ;78(22):1728–35.
5. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(10):1132–41.
6. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 ;78(7):707–9.
7. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1678S – 88S.
8. Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol.* 2007 ;254(4):471–7.
9. van der Mei I a. F, 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.* 2003 ;327(7410):316.
10. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 ;93(15):7861–4.
11. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol Baltim Md 1950.* 2005;175(6):4119–26.
12. 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.* 2011;76(5):425–31.
13. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol.* 2007;61(4):288–99.
14. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2011;17(7):788–93.
15. Torkildsen O, Grytten N, Aarseth J, Myhr K-M, Kampman MT. Month of birth as a risk factor for multiple sclerosis: an update. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2012;(195):58–62.
16. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology.* 2009;73(19):1543–50.
17. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler J.* 2012 ;18(9):1334–6.
18. Leray E. Sclérose en plaques : quels sont les facteurs de risque ? | *Neurologies*

2016. <http://neurologies.fr/sclerose-en-plaques-quels-sont-les-facteurs-de-risque/>
19. Willer CJ, Dymont DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(22):12877–82.
 20. Multiple sclerosis in 54 twinships: concordance rate is independent of zygosity. French Research Group on Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*;32(6):724–7.
 21. Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet*. 2008 ;9(7):516–26.
 22. Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene). Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20. *Nat Genet*. 2009 ;41(7):824–8.
 23. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Menheere P, Tervaert JWC, Hupperts R, et al. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2009;8(7):621–6.
 24. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton S-M, Dymont DA, et al. Expression of the Multiple Sclerosis-Associated MHC Class II Allele HLA-DRB1*1501 Is Regulated by Vitamin D. *PLOS Genet*. 2009 ;5(2):e1000369.
 25. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*. 2007 ;357(9):851–62.
 26. 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*. 2013;81(3):219–27.
 27. Botigué LR, Henn BM, Gravel S, Maples BK, Gignoux CR, Corona E, et al. Gene flow from North Africa contributes to differential human genetic diversity in southern Europe. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 ;110(29):11791–6.
 28. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–52.
 29. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 2006 ;129:595–605.
 30. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Ebers GC, Muraro PA. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 ;77(13):1246–52.
 31. Debouverie M, Vukusic S, Ritleng C, Laforest L, Van Ganse E, Confavreux C. Change of demographic data over time in Multiple Sclerosis. The Lyon multiple sclerosis cohort experience: Part I: sex ratio. *Mult Scler* ;14:P116. *Mult Scler*. 2008;14(Suppl. 1):P116.
 32. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2007;13(8):962–7.
 33. Midgard R, Riise T, Svanes C, Kvåle G, Nyland H. Incidence of multiple sclerosis in Møre and Romsdal, Norway from 1950 to 1991. An age-period-cohort analysis. *Brain J Neurol*. 1996;119 :203–11.
 34. Barnett MH, Williams DB, Day S, Macaskill P, McLeod JG. Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J Neurol Sci*. 2003 ;213(1-2):1–6.
 35. Debouverie M. Gender as a prognostic factor and its impact on the incidence of multiple sclerosis in Lorraine, France. *J Neurol Sci*. 2009;286(1-2):14–7.
 36. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, Lorscheider J, Havrdova E, Horakova D, et al. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016;80(1):89–100.

37. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F, LORSEP Group. Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort. *Eur J Neurol.* 2008 ;15(9):916–21.
38. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain J Neurol.* 2010 ;133:1914–29.
39. Hirst CL, Ingram G, Pickersgill TP, Robertson NP. Temporal evolution of remission following multiple sclerosis relapse and predictors of outcome. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2012;18(8):1152–8.
40. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2000 ;343(20):1430–8.
41. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014 ;75(1):43–9.
42. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014 ;71(3):306–14.
43. Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 2005 ;128(Pt 6):1461–5.
44. Koch M, van Harten A, Uyttenboogaart M, De Keyser J. Cigarette smoking and progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 ;69(15):1515–20.
45. Cournu-Rebeix I, Génin E, Leray E, Babron M-C, Cohen J, Gout C, et al. HLA-DRB1*15 allele influences the later course of relapsing remitting multiple sclerosis. *Genes Immun.* 2008;9(6):570–4.
46. Jensen CJ, Stankovich J, Van der Walt A, Bahlo M, Taylor BV, van der Mei IAF, et al. Multiple sclerosis susceptibility-associated SNPs do not influence disease severity measures in a cohort of Australian MS patients. *PloS One.* 2010;5(4):e10003.
47. Strange RC, Ramachandran S, Zeegers MP, Emes RD, Abraham R, Raveendran V, et al. The Multiple Sclerosis Severity Score: associations with MC1R single nucleotide polymorphisms and host response to ultraviolet radiation. *Mult Scler.* 2010 ;16(9):1109–16.
48. 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.* 2004 ;63(11):2039–45.
49. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain J Neurol.* 2003 ;126(Pt 4):770–82.
50. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 2008 ;131:808–17.
51. 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 J Neurol.* 2010 ;133:1900–13.
52. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 2008 ;372(9648):1502–17.
53. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol.* 1995 ;47(4-5):425–48.
54. 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.* 2000;123 (:968–74.
55. Dean G, Kurtzke JF. On the risk of multiple sclerosis according to age at

- immigration to South Africa. *Br Med J*. 1971;3(5777):725–9.
56. 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*. 2015;21(6):695–702.
 57. Kurtzke JF, Delasnerie-Lauprêtre N, Wallin MT. Multiple sclerosis in North African migrants to France. *Acta Neurol Scand*. 1998 ;98(5):302–9.
 58. 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*. 2005 ;128:2899–910.
 59. Kahana E, Zilber N, Abramson JH, Biton V, Leibowitz Y, Abramsky O. Multiple sclerosis: genetic versus environmental aetiology: epidemiology in Israel updated. *J Neurol*. 1994 ;241(5):341–6.
 60. Berg-Hansen P, Smestad C, Sandvik L, Harbo HF, Celius EG. Increased disease severity in non-Western immigrants with multiple sclerosis in Oslo, Norway. *Eur J Neurol*. 2013 ;20(12):1546–52.
 61. Lebrun C, Debouverie M, Jeannin S, Pittion-Vouyovitch S, Bayreuther C, Berthier F. Impact of disease-modifying treatments in North African migrants with multiple sclerosis in France. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2008;14(7):933–9.
 62. Debouverie M, Lebrun C, Jeannin S, Pittion-Vouyovitch S, Roederer T, Vespignani H. More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France. *Neurology*. 2007 ;68(1):29–32.
 63. Elian M, Dean G. Multiple sclerosis among the United Kingdom-born children of immigrants from the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 ;50(3):327–32.
 64. Delasnerie-Lauprêtre N, Alpérovitch A. Migration and age at onset of multiple sclerosis: some pitfalls of migrant studies. *Acta Neurol Scand*. 1992 Jun;85(6):408–11.
 65. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015 ;14(3):263–73.
 66. Taylor BV. The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetics has a minor role--yes. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2011 ;17(10):1171–3.
 67. Piralla S. Les immigrés en Lorraine. 2012 Oct. http://www.insee.fr/fr/insee_regions/lor/themes/EL/EL293/EL293.pdf
 68. El Adssi H, Debouverie M, Guillemin F, LORSEP Group. Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Mult Scler* 2012 ;18(9):1244–50.
 69. Confavreux C, Compston DA, Hommes OR, McDonald WI, Thompson AJ. EDMUS, a European database for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 ;55(8):671–6.
 70. 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*. 1983 ;13(3):227–31.
 71. 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*. 2001 ;50(1):121–7.
 72. 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*. 2005;58(6):840–6.
 73. 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*. 1996;46(4):907–11.
74. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Zhang JL. Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups. *Neurology*. 2013 ;80(19):1734–9.
75. McKay KA, Jahanfar S, Duggan T, Tkachuk S, Tremlett H. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: A systematic review. *Neurotoxicology*. 2016 ;
76. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008 ;7(3):268–77.
77. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T, Campagnolo D. Does multiple sclerosis-associated disability differ between races? *Neurology*. 2006 ;66(8):1235–40.
78. Ha-Vinh P, Nauleau S, Clementz M, Régnard P, Sauze L, Clavaud H. Geographic variations of multiple sclerosis prevalence in France: The latitude gradient is not uniform depending on the socioeconomic status of the studied population. *Mult Scler J – Exp Transl Clin*. 2016 ;2:2055217316631762.
79. Sidhom Y, Damak M, Riahi A, Hizem Y, Mrissa R, Mhiri C, et al. Clinical features and disability progression in multiple sclerosis in Tunisia: do we really have a more aggressive disease course? *J Neurol Sci*. 2014 ;343(1-2):110–4.
80. Rinker JR, Trinkaus K, Naismith RT, Cross AH. Higher IgG index found in African Americans versus Caucasians with multiple sclerosis. *Neurology*. 2007 ;69(1):68–72.
81. Filippi M, Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* . 2010 ;31(4):770–88.

VU

NANCY, le 27 juillet 2016
Le Président de Thèse

NANCY, le 28 juillet 2016
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 9176

NANCY, le 1^{er} septembre 2016

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction: Plusieurs études laissent non résolu la question de l'effet de la migration des populations sur les caractéristiques de la sclérose en plaques (SEP). Récemment il a été évoqué que le risque de SEP chez les secondes générations de migrants approcherait le risque de SEP du pays hôte avec par exemple une augmentation de la prévalence de SEP chez les natifs d'Israël d'origine africaine ou asiatique par rapport à la population immigrante en Israël née en Afrique ou en Asie. La même donnée a été retrouvée chez les pakistanais de 2ème génération nés en Norvège. La migration des populations peut également permettre d'étudier les différents phénotypes de SEP. Ce qui est le cas par exemple chez les Africains Américains qui ont un plus grand risque de progression de la maladie que les Caucasiens Américains ou encore chez les Nord Africains (NA) immigrés en France. Plusieurs études mettent aussi en évidence un début d'âge plus jeune chez les 2ème générations. Dans cette étude nous nous intéressons au changement du phénotype de la sclérose en plaques selon les générations des patients d'origine Nord-Africaine ayant migré en France.

Matériel et Méthodes :

Les patients ont été identifiés à travers la cohorte ReLSEP (*Registre Lorrain de la Sclérose en Plaques*). Nous avons comparé les caractéristiques cliniques et évolutives de 5347 patients européens (E) avec celles de 80 patients NA de première génération (NA1G) et celles de 174 patients NA de seconde génération (NA2G). Nous avons utilisé des modèles de cox et établi des courbes de survies concernant le risque de progression de la maladie vers l'EDSS 3 et 6.

Résultats:

Les patients NA2G auraient un début de maladie plus précoce que les européens (29.2 +/-9.6 versus 33.4 +/-10.8; $p < 0,0001$). Après ajustement sur les facteurs de confusion (sexe, âge, type de SEP et l'âge de début) les études multivariées mettent en évidence un risque plus élevé de progression vers l'EDSS 3 et l'EDSS 6 chez les NA1G que chez les E avec un hazard ratio(HR) de 1.385 (95%CI 1.043-1.838 ; $p=0.0243$) pour l'EDSS 3 et un HR de 2.321 pour l'EDSS6 (95% CI 1.632-3.302 ; $p < 0.0001$); alors que les NA2G auraient la même évolution que les E avec un HR de 1.173 (95% CI 0.925-1.486 ; $p=0.1880$) pour l'EDSS 3 et un HR de 1.450, (95% CI 0.955-2.201 ; $p=0.0813$) pour l'EDSS6.

Discussion:

Nous avons mis en évidence une différence de progression de la maladie entre les NA1G et les E alors que les NA2G auraient un profil d'évolution similaire aux E. Cette découverte est majeure et des futures études permettraient ainsi de clarifier le rôle respectifs des gènes et de l'environnement sur le risque de survenue et de progression de la SEP.

TITRE EN ANGLAIS

Change in multiple sclerosis phenotype with generations among North African immigrants in France.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2016

MOTS CLES : sclérose en plaques-phénotype-migration population-génération

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex.