



# Epidémiologie de la sclérose en plaques en France

Agnès Fromont

## ► To cite this version:

Agnès Fromont. Epidémiologie de la sclérose en plaques en France. Médecine humaine et pathologie. Université de Bourgogne, 2012. Français. <NNT : 2012DIJOMU03>. <tel-00959610>

**HAL Id: tel-00959610**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00959610>**

Submitted on 14 Mar 2014

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

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

# **UNIVERSITE DE BOURGOGNE**

Ecole Doctorale Environnements, Sante, STIC-ED E2S n°490

## **THÈSE**

Pour obtenir le grade de  
Docteur de l'Université de Bourgogne  
Discipline : Médecine

par Agnès Fromont

le 6 novembre 2012

## **Epidémiologie de la Sclérose en Plaques en France**

Directeur de thèse : Pr Thibault Moreau

Co-directeur de thèse : Pr Christine Binquet

### **Jury :**

Pr Clavelou Pierre, Professeur de Neurologie, rapporteur

Pr Guillemin Francis, Professeur d'Epidémiologie, rapporteur

Pr Confavreux Christian, Professeur de Neurologie, membre du jury

Pr Debouverie Marc, Professeur de Neurologie, membre du jury

# Résumé

En Europe, la France est située entre des zones à haut et bas risque de Sclérose en Plaques (SEP).

Nous avons estimé la prévalence de la SEP en France au 31 octobre 2004 et l'incidence entre 2000 et 2007 à partir des données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) qui assure 87 % de la population. La SEP, comme d'autres maladies chroniques, fait partie des affections de longue durée (ALD). Les variations géographiques de la prévalence et de l'incidence ont été analysées par un modèle Bayésien.

La prévalence standardisée sur l'âge était de 94,7 pour 100 000 ; 130,5 pour les femmes ; 54,8 pour les hommes. Le taux de notification de SEP (2000-2007) standardisé sur la population Européenne était de 6,8 pour 100 000 ; 9,8 parmi les femmes et 3,7 parmi les hommes. Avec le modèle Bayésien, la prévalence était plus forte au nord-est et plus faible dans la région parisienne et sur la Côte d'Azur. L'incidence était également plus forte au nord-est mais plus faible sur la côte atlantique et de part et d'autre du Rhône.

A partir des autres ALD, les comorbidités survenant avant l'ALD SEP ont été étudiées. Elles étaient rares et essentiellement représentées par les troubles psychiatriques (40,2%) et le diabète (20,3%).

Cette étude a été réalisée parmi une population représentative avec une seule et même méthodologie. Le modèle Bayésien prenant en compte l'hétérogénéité et l'auto-corrélation spatiales ne confirme pas l'existence d'un gradient net mais des zones à sur ou sous risque. La meilleure connaissance de l'épidémiologie de la SEP permettra d'avancer sur ses facteurs étiologiques.

**Mots clés :** Epidémiologie - Sclérose en Plaques – Incidence – Prévalence - Modèle Bayésien

# Abstract

In Europe, France is located between high and low risk areas of Multiple Sclerosis (MS).

We estimated the national prevalence of MS in France on 31<sup>st</sup> October 2004 and the incidence between 2000 and 2007 based on data from the 'Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés' which insures 87% of the population. MS like other chronic diseases is one of the 30 long-term illnesses (Affections de Longue Durée, ALD). We analysed geographic variations in the prevalence and incidence of MS in France using the Bayesian approach.

Total MS prevalence in France standardised for age was 94.7 per 100,000; 130.5 in women; 54.8 in men. The notification rate for MS (2000-2007) after age-standardisation according to the European population was 6.8 per 100,000; 9.8 in women and 3.7 in men. With a Bayesian approach, the prevalence of MS was higher in northeast and lower in the Paris area and on the Mediterranean coast. The notification rate was higher in northeast and lower on the Atlantic coast and in the Alps as well as on both sides of the Rhône River.

The study of other chronic diseases for which ALD status was registered before MS revealed that comorbidities were rare, essentially represented by psychiatric diseases (40.2%) and diabetes (20.3%).

This study is performed among a representative population using the same method throughout. The Bayesian approach which takes into account spatial heterogeneity and spatial autocorrelation did not confirm the existence of a clear gradient but only higher or lower areas of MS. The better knowledge of MS epidemiology will allow to venture hypothesis its etiological factors.

**Keywords:** epidemiology – Multiple Sclerosis – Incidence – Prevalence – Bayesian approach

# Table des matières

Introduction .....	15
Généralités .....	17
<b>1. La Sclérose en Plaques .....</b>	<b>18</b>
1.1 Clinique .....	18
1.2 Diagnostic .....	19
1.3 Evolution .....	29
1.4 Physiopathologie .....	30
1.4.1 Anatomopathologie .....	30
1.4.2 Immunologie .....	31
1.4.2.1 Généralités .....	31
1.4.2.2 Immunologie et Sclérose en Plaques .....	36
1.5 Les causes de la Sclérose en Plaques .....	45
1.5.1 Facteurs génétiques .....	45
1.5.2 Facteurs environnementaux .....	48
1.5.2.1 Facteurs de risque infectieux .....	48
1.5.2.2 Facteurs de risque non infectieux .....	51
1.5.2.2.1 La vitamine D .....	51
1.5.2.2.2 Le tabac .....	53
1.5.2.2.3 Les vaccins .....	56
1.5.2.2.4 Le stress .....	58
1.5.2.2.5 Alimentation, obésité .....	59
1.6 Les traitements .....	63

1.7 Prise en charge de la SEP en France .....	64
<b>2. Epidémiologie de la Sclérose en Plaques dans le monde.....</b>	<b>65</b>
2.1 Amérique du nord.....	66
2.1.1 Canada .....	66
2.1.2 Etats-Unis .....	68
2.2 Caraïbes .....	75
2.3 Amérique centrale et du sud.....	75
2.3.1 Amérique Centrale .....	75
2.3.2 Amérique du sud .....	76
2.4 Asie.....	80
2.4.1 Asie du Nord .....	80
2.4.2 Asie Méridionale (Inde, Chine, Japon) .....	80
2.4.3 Moyen Orient .....	86
2.5 Afrique .....	91
2.6 Australie et Nouvelle Zélande .....	95
2.7 Europe .....	100
2.7.1 Europe du Nord (75 à 60° de latitude) .....	100
2.7.1.1 Norvège .....	100
2.7.1.2 îles Féroé .....	101
2.7.1.3 Islande .....	102
2.7.1.4 Suède .....	103
2.7.1.5 Finlande .....	104
2.7.2 Europe de latitude moyenne (60 à 45° de latitude) .....	105
2.7.2.1 îles des Orcades .....	105
2.7.2.2 Irlande.....	105

2.7.2.3 Grande Bretagne.....	106
2.7.2.4 îles Anglo-Normandes.....	108
2.7.2.5 Danemark .....	108
2.7.2.6 Pays Bas .....	109
2.7.2.7 Belgique .....	109
2.7.2.8 Allemagne .....	109
2.7.2.9 République Tchèque.....	110
2.7.2.10 Pologne.....	110
2.7.2.11 Suisse.....	110
2.7.2.12 Autriche .....	110
2.7.2.13 Slovénie .....	111
2.7.2.14 Croatie .....	111
2.7.2.15 Hongrie.....	111
2.7.2.16 Roumanie .....	111
2.7.3 Europe du Sud (45 à 30° de latitude) .....	112
2.7.3.1 Espagne .....	112
2.7.3.2 Portugal .....	114
2.7.3.3 Italie.....	115
2.7.3.4 Malte.....	119
2.7.3.5 Serbie et Bulgarie .....	119
2.7.3.6 Grèce .....	120
<b>3. Epidémiologie de la Sclérose en Plaques en France .....</b>	<b>124</b>
3.1 Prévalence de la Sclérose en Plaques en France .....	124
3.2 Incidence de la Sclérose en Plaques en France .....	127

## Etude de la prévalence de la Sclérose en Plaques en France à partir des données de la CNAMTS..... 130

1. Objectifs .....	131
2. Matériels et Méthodes .....	131
2.1 Sources des données.....	133
2.2 Critères d'inclusion .....	133
2.3 Analyse statistique.....	134
2.3.1 Prévalence .....	134
2.3.2 La méthode Bayésienne .....	134
2.3.2.1 Principes de l'approche Bayésienne.....	134
2.3.2.2 Application du modèle Bayésien à nos données .....	136
2.3.3 Cartographie de la maladie.....	139
3. Résultats .....	140
3.1 Description de la population .....	140
3.2 Prévalence .....	142

## Etude de l'incidence de la Sclérose en Plaques en France à partir des données de la CNAMTS ..... 147

1. Objectifs .....	148
2. Matériels et Méthodes .....	148
2.1 Sources des données.....	148
2.2 Critères d'inclusion .....	148
2.3 Analyse statistique.....	150
2.3.1 Incidence .....	150
2.3.2 Etude des disparités géographiques.....	151



2.3.2.1 Ratio d'incidence standardisée .....	151
2.3.2.2 Modèle spatial .....	151
2.3.2.3 Cartographie de la maladie.....	152
3. Résultats .....	153
3.1 Description de la population .....	153
3.2 Estimation de l'incidence nationale Française de la Sclérose en Plaques.....	153
3.3 Variations géographiques .....	157
 Etude des ALD déclarées avant la Sclérose en Plaques à partir des données de la CNAMTS .....	 161
1. Objectifs .....	162
2. Matériels et Méthodes .....	162
2.1 Sources des données.....	162
2.2 Critères d'inclusion .....	162
2.3 Analyse statistique.....	163
3. Résultats .....	163
Discussion et Perspectives.....	174
1. Limites des études existantes .....	175
2. Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques en France .....	178
3. Variations géographiques de la prévalence et de l'incidence en France .....	179
4. Gradient nord-sud : mythe ou réalité.....	185
5. Hypothèses pouvant expliquer les variations géographiques de la Sclérose en Plaques : de l'épidémiologie descriptive vers l'épidémiologie analytique .....	 191
6. Comorbidités au moment du diagnostic de la SEP .....	205

7. Comment améliorer nos connaissances sur l'épidémiologie de la Sclérose en Plaques en France .....	207
Conclusion.....	212
Bibliographie .....	215
Annexes .....	247

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques de Poser .....	20
Tableau 2 : Critères diagnostiques de Mac Donald de 2001 .....	23
Tableau 3 : Critères radiologiques de dissémination spatiale .....	24
Tableau 4 : Critères radiologiques de dissémination dans le temps.....	24
Tableau 5 : Critères de McDonald 2010 .....	27
Tableau 6 : Critères IRM 2010 de Swanton de dissémination spatiale.....	28
Tableau 7 : Critères IRM 2010 de dissémination temporelle.....	28
Tableau 8 : Facteurs de risque de la SEP .....	61
Tableau 9 : Facteurs de risque de la SEP .....	62
Tableau 10 : Caractéristiques des patients avec un statut d'ALD pour SEP attribué par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés .....	141
Tableau 11 : Prévalence de l'ALD pour Sclérose en Plaques dans chaque région de France en 2004.....	143
Tableau 12 : Incidence standardisée moyenne annuelle de la Sclérose en plaques par tranches d'âge en France (2001-2007 - standardisation sur la population Française).....	155
Tableau 13 : nombre annuel moyen et taux de Sclérose en Plaques (2001-2007).....	156
Tableau 14 : Incidence standardisée moyenne annuelle sur la population Française des ALD pour Sclérose en Plaques pour chaque région de France (2001-2007) .....	159
Tableau 15 : Comparaison entre les âges moyens des patients ayant uniquement une ALD pour SEP accordée avant 45 ans et ceux ayant une autre ALD reconnue avant celle de la SEP (CNAMTS – 2004).....	168
Tableau 16 : Délai entre l'âge à l'attribution de l'ALD précédant celle de la SEP et celui de l'attribution de l'ALD SEP parmi les patients affiliés à la CNAMTS en 2004 .....	170

Tableau 17 : Comparaison des pourcentages des trois principales comorbidités de notre cohorte avec la population âgée de 15 à 45 ans affiliée à la CNAMTS au 31 Octobre 2004	172
Tableau 18 : Distribution des maladies auto-immunes reconnues en ALD avant l' ALD pour SEP parmi les patients affiliés à la CNAMTS en 2004.....	173
Tableau 19 : Effet des migrations sur le risque de SEP .....	194
Tableau 20 : Variables explicatives.....	200
Tableau 21 : Valeur des DIC.....	202

# Liste des figures

Schéma 1 : les deux évènements cliniques caractérisant la Sclérose en Plaques.....	18
Schéma 2 : les différents modes évolutifs de la Sclérose en Plaques .....	19
Schéma 3 : Reconnaissance de l'antigène par les récepteurs des lymphocytes T CD4+ et CD8+ .....	35
Schéma 4 : physiopathologie de la Sclérose en plaques .....	44
Carte 1 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques en Amérique du nord.....	74
Carte 2 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques en Amérique centrale et du sud .	79
Carte 3 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques au Japon.....	84
Carte 4 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques en Chine.....	85
Carte 5 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques au Moyen Orient.....	90
Carte 6 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques en Afrique.....	94
Carte 7 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques en Australie.....	99
Carte 8 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques en Nouvelle Zélande.....	99
Carte 9 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques en Europe.....	123
Carte 10 : Division administrative de la France en départements et régions .....	132
Carte 11 : Ratios de prévalence standardisée des ALD SEP en France par départements en 2004.....	144
Carte 12 : Risques relatifs de la prévalence des ALD pour SEP en France par départements en 2004 obtenus par un modèle Bayésien .....	146
Schéma 5 : nouveaux cas de SEP déclarés à la CNAMTS entre 1994 et 2008 .....	149
Carte 13 : Risques relatifs lissés des taux de notification de Sclérose en Plaques pour chaque département comparés à la moyenne nationale Française (pour les 2 sexes, par un modèle Bayésien, en France, pour la période 2001-2007).....	160

Figure 1 : « Flowchart » des patients inclus dans l'étude bénéficiant d'une ALD pour SEP attribuée par la CNAMTS en 2004 (âge inférieur à 45 ans) .....	164
Carte 14 : Ratios de prévalence standardisée des ALD SEP en France par départements en 2004.....	182
Carte 15 : Risques relatifs de la prévalence des ALD pour SEP en France par départements en 2004 obtenus par un modèle Bayésien.....	182
Carte 16 : ratios d'incidence standardisée des ALD pour SEP en France 2001-2007 .....	182
Carte 17 : risques relatifs lissés des taux de notification de Sclérose en Plaques pour chaque département comparés à la moyenne nationale Française (pour les deux sexes, par un modèle Bayésien, en France, pour la période 2001-2007).....	182
Carte 18 : Modèle bayésien ajusté sur l'âge, le sexe et le score de Townsend .....	203
Figure 2 : Effet du score de Townsend .....	203
Carte 19 : Modèle bayésien ajusté sur l'âge, le sexe et la population rurale.....	204
Figure 3 : Effet de la population rurale .....	204

## Liste des annexes

Annexe 1 : Score “expanded disability status scale” (EDSS) d’après Kurtzke, J.F

Annexe 2 : Fromont, A., Binquet, C., Sauleau, E., Fournel, I., Bellisario, A., Adnet, J., Weill, A., Vukusic, S., Confavreux, C., Debouverie, M., Clerc, L., Bonithon-Kopp, C., and Moreau, T. (2010). Geographic variations of Multiple Sclerosis in France. *Brain* 133, 1889-1899.

Annexe 3 : Fromont, A., Binquet, C., Sauleau, E., Fournel, I., Despalins, R., Rollot, F., Weill, A., Clerc, L., Bonithon-Kopp, C., and Moreau, T. (2012). National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). *Mult Scler* 18, 1108-1115.

# **Introduction**



La Sclérose en Plaques (SEP) est une pathologie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. Elle affecte principalement des sujets jeunes entre 20 et 40 ans avec une prédominance féminine (environ 3 femmes pour un homme). La SEP est la pathologie chronique du système nerveux central la plus invalidante du sujet jeune et a des conséquences socioéconomiques importantes. La SEP affecte 2 millions de personnes à travers le monde.

L'étude de l'épidémiologie de la SEP a commencé en 1929 avec Sydney Allison qui a évalué la prévalence de la SEP dans le nord du pays de Galles à 13 pour 100 000 (Allison, 1931). Depuis, plus de 400 publications en relation avec l'épidémiologie de la SEP à travers le monde ont été réalisées. Les différentes études réalisées sur l'épidémiologie de la SEP se heurtent à plusieurs difficultés. En effet, les critères diagnostiques sont souvent différents d'une étude à l'autre. Les procédures de recherche des cas sont variables. L'exhaustivité du recueil des cas dépend du nombre de neurologues, de l'accès aux soins, de l'accessibilité aux nouvelles procédures diagnostiques.

En dépit d'une abondance de données, en raison des limites méthodologiques des études épidémiologiques actuelles, l'incidence et la prévalence de la SEP dans le monde et particulièrement en France demeurent imparfaitement connues. Or l'épidémiologie de la SEP en France est intéressante car il s'agit d'un pays dont la position géographique est intermédiaire en Europe située entre les zones de forte et de faible prévalence décrites par Kurtzke en 1975 (Kurtzke, 1975). Ces données d'épidémiologie sont importantes afin de planifier les moyens humains et matériels de prise en charge des patients atteints de SEP et surtout pour trouver ses causes.

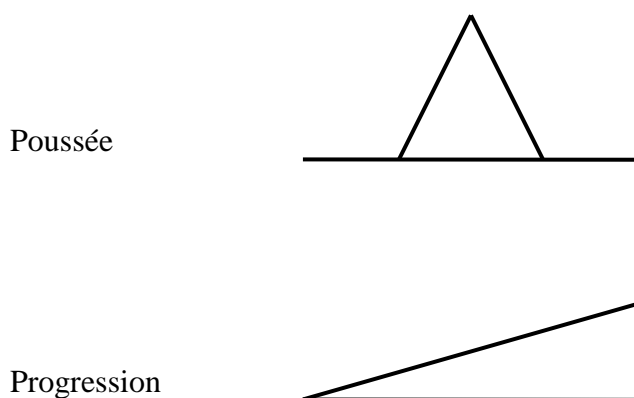
# **GÉNÉRALITÉS**

# 1. la Sclérose en plaques :

## 1.1 Clinique

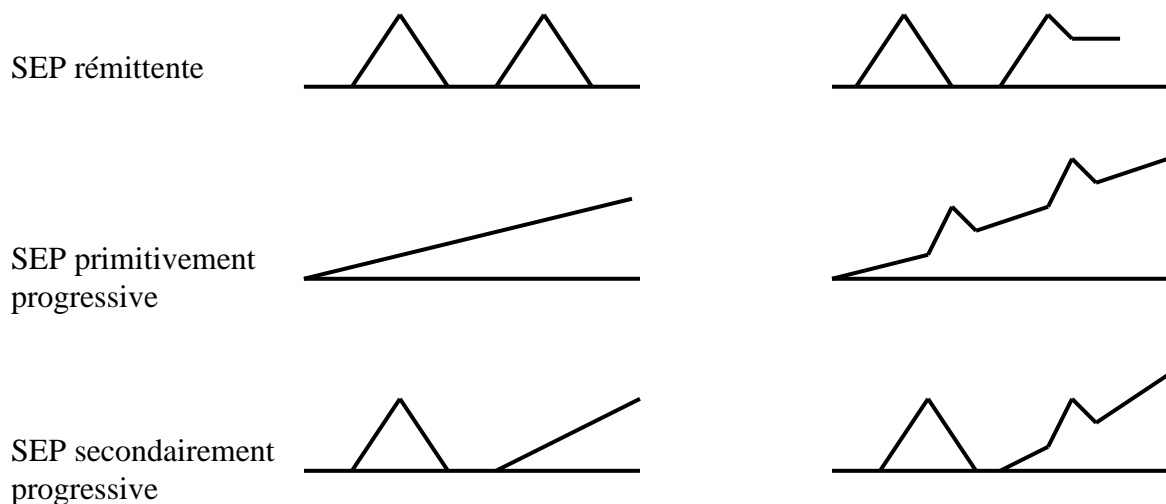
Décrite initialement par Charcot en 1868, la SEP est une maladie chronique inflammatoire auto-immune touchant le système nerveux central. Elle affecte environ deux millions de personnes dans le monde. Il s'agit de la maladie neurologique la plus invalidante touchant l'adulte jeune à un âge moyen situé entre 20 et 40 ans. La SEP a une prédominance féminine avec un sexe ratio femmes – hommes de 2,6. Deux événements cliniques la caractérisent: la poussée et la progression (schéma 1). La poussée (Schumacker et al., 1965) correspond à l'apparition de signes neurologiques ou à l'aggravation de signes préexistants, durant plus de vingt quatre heures, en dehors de tout contexte fébrile, à plus d'un mois de la dernière poussée. La progression est définie par l'aggravation des signes durant six mois et plus.

**Schéma 1 : les deux événements cliniques caractérisant la Sclérose en Plaques**



L'évolution peut se faire selon deux modes (Lublin and Reingold, 1996) : rémittent (à poussées) avec ou sans séquelles (85 %), primitivement progressif (15 %) (schéma 2). En moyenne, 50 % des patients ayant une forme rémittente passeront en forme secondairement progressive au bout de 10 ans. Pour les formes d'emblée ou secondairement progressives, des poussées peuvent se surajouter.

**Schéma 2 : les différents modes évolutifs de la Sclérose en Plaques (Lublin and Reingold, 1996)**



## 1.2 Diagnostic

Le diagnostic de SEP est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques de dissémination temporelle et spatiale. La symptomatologie révélatrice de la SEP est très variée. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont sensitifs (45 %), moteurs (20 %), une atteinte du nerf optique (17 %), une ataxie (13 %), une diplopie ou un vertige (13 %) (Weinshenker et al., 1989). Le diagnostic repose sur l'examen clinique et si nécessaire sur des

examens complémentaires. L'analyse du liquide cébrospinal (LCS) met en évidence une réaction inflammatoire du système nerveux central et élimine un processus infectieux ou néoplasique. La présence d'un index d'immunoglobulines G (IgG) augmenté, d'un profil oligoclonal des IgG permet de démontrer une dissémination spatiale de la maladie. Les potentiels évoqués visuels sont utiles pour prouver cette dissémination. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale peut démontrer non seulement une dissémination spatiale mais aussi temporelle par la mise en évidence de nouvelles lésions en T2 ou d'images prenant le gadolinium. Des critères diagnostiques ont été établis par Poser en 1983 (Poser et al., 1983) (Tableau 1). Il proposait les termes de SEP « définie », « possible », « probable ». Ces critères ne tenaient pas compte de l'IRM qui a actuellement pris une place importante dans le diagnostic de la SEP.

**Tableau 1 : Critères diagnostiques de Poser (Poser et al., 1983)**

catégorie	Poussées	Clinique	Paraclinique	LCS
A SEP définie cliniquement				
A1	2	2		
A2	2	1	et 1	
B SEP définie avec les examens de laboratoire				
B1	2	1	ou 1	
B2	1	2		oui
B3	1	1	et 1	oui
C SEP cliniquement probable				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1	et 1	
D SEP probable définie avec les examens de laboratoire				
D1	1	1		oui

Les difficultés d'utilisation de ces critères, la nécessité d'un diagnostic le plus précoce possible ont amené un groupe d'experts à proposer en 2001 de nouveaux critères diagnostiques dits de «Mc Donald » (McDonald et al., 2001) (tableau 2). Les critères de Mc Donald conservent la notion de dissémination temporo-spatiale tout en intégrant l'IRM. Le diagnostic de SEP repose ainsi sur trois critères :

- La dissémination spatiale :

Pour affirmer la dissémination dans l'espace, les manifestations de la maladie doivent correspondre à au moins deux lésions distinctes du système nerveux central. Dans le cas contraire, les potentiels évoqués visuels peuvent permettre de détecter un dysfonctionnement infraclinique de la voie correspondante. L'IRM permet également en cas de lésion unique du système nerveux central d'affirmer la dissémination spatiale. Ce sont les critères de Barkhof (Barkhof et al., 1997) qui ont été retenus (tableau 3).

- La dissémination temporelle :

La dissémination temporelle nécessite deux épisodes distincts séparés d'au moins trente jours. L'IRM peut être utilisée comme critère de dissémination temporelle. En effet, une nouvelle lésion se rehausse par le gadolinium, quand il existe une rupture de barrière hémato-encéphalique (BHE) lors de la phase inflammatoire. Cette prise de gadolinium persiste pendant plusieurs semaines. Donc si la première IRM est effectuée plus de trois mois après la poussée initiale, une lésion rehaussée par le gadolinium localisée en dehors de la zone initialement atteinte, prouve la dissémination temporelle. En l'absence de rehaussement, une nouvelle lésion T2 ou une lésion prenant le gadolinium sur une deuxième IRM réalisée trois mois plus tard témoignera de la dissémination dans le temps. Si la première IRM est effectuée moins de trois mois après l'épisode initial, la mise en évidence d'une lésion rehaussée par le

gadolinium lors d'une deuxième IRM réalisée trois mois après cet évènement confirmera la dissémination temporelle. En l'absence de lésion visible, une troisième IRM sera effectuée trois mois plus tard. La mise en évidence d'une lésion en T2 ou rehaussée par le gadolinium, lors de cette troisième IRM, suffit à prouver la dissémination temporelle (tableau 4).

- l'inflammation :

Le critère d'inflammation est rempli lorsque l'analyse du LCS montre une synthèse intrathécale d'IgG. Celle-ci se traduit soit par un index d'IgG augmenté (supérieur à 0,70), soit par la présence de bandes oligoclonales d'IgG détectées par immunofixation sensibilisée ou par focalisation isoélectrique (Andersson et al., 1994).

La combinaison de ces trois critères permet de poser le diagnostic de SEP selon Mc Donald. Cette classification abandonne le terme de « SEP probable » pour ne classer les malades qu'en trois catégories : « SEP », « SEP possible », « non SEP » en fonction du nombre d'épisodes cliniques (poussées) et du nombre de lésions cliniques. D'autre part, les catégories de SEP selon Poser « confirmée par le laboratoire » et « confirmée cliniquement » disparaissent.

Le critère d'inflammation est secondaire. En effet, si les deux autres (spatial et temporel) sont présents, le recours à la ponction lombaire (PL) est inutile. L'analyse du LCS prend en revanche toute sa valeur lorsque le critère spatial fait défaut.

**Tableau 2 : Critères diagnostiques de Mc Donald de 2001**

<b>Présentation clinique</b>	<b>Examens complémentaires ou profil évolutif requis pour poser le diagnostic de SEP</b>
$\geq 2$ poussées $\geq 2$ lésions	Aucun
$\geq 2$ poussées 1 lésion	<b>=&gt; Dissémination spatiale démontrée par</b> • IRM ou • $\geq 2$ lésions IRM évocatrices et LCS positif ou • poussée suivante impliquant une autre localisation
1 poussée $\geq 2$ lésions [épisode polysymptomatique]	<b>=&gt; Dissémination temporelle démontrée par</b> • IRM ou • 2 <sup>ème</sup> poussée
1 poussée 1 lésion  [épisode monosymptomatique ou «Syndrome clinique isolé» (SCI)]	<b>=&gt; Dissémination spatiale démontrée par</b> • IRM ou • $\geq 2$ lésions IRM évocatrices et LCS positif <b>ET</b> <b>=&gt; Dissémination temporelle démontrée par</b> • IRM ou • 2 <sup>ème</sup> poussée
Progression insidieuse évocatrice de SEP  [SEP Primaire Progressive]	<b>=&gt; LCS positif</b> <b>ET</b> <b>=&gt; Dissémination spatiale démontrée par</b> • $\geq 9$ lésions IRM T2 encéphaliques ou $\geq 2$ lésions médullaires ou 4 à 8 lésions encéphaliques et 1 médullaire ou • PEV anormaux associés à 4 à 8 lésions IRM encéphaliques ou à 1 lésion IRM médullaire et moins de 4 lésions encéphaliques <b>=&gt; Dissémination temporelle démontrée par</b> • IRM ou • Progression régulière pendant 1 an



**Tableau 3 : Critères radiologiques de dissémination spatiale (Barkhof et al., 1997)**

3 critères parmi les 4 suivants :

- 1 lésion rehaussée par le gadolinium ou 9 lésions sans prise de contraste
- Au moins 1 lésion sous-tentorielle
- Au moins 1 lésion juxta-corticale
- Au moins 3 lésions périventriculaires

**Tableau 4 : critères radiologiques de dissémination dans le temps**

- Si la première IRM est effectuée 3 mois ou plus après la poussée initiale, la détection d'une lésion rehaussée par le gadolinium localisée en dehors de la zone initialement atteinte suffit à prouver la dissémination temporelle. En l'absence de lésion visible, il faut réaliser une deuxième IRM si possible trois mois plus tard. La mise en évidence d'une lésion T2 ou prenant le gadolinium lors de cette deuxième IRM suffit à prouver la dissémination temporelle.
- Si la première IRM est effectuée moins de 3 mois après l'épisode initial, la mise en évidence d'une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium lors d'une deuxième IRM réalisée plus de trois mois après cet événement suffit à prouver la dissémination des lésions dans le temps. En l'absence de lésion visible, une troisième IRM sera effectuée trois mois plus tard. La mise en évidence d'une lésion T2 ou rehaussée par le gadolinium lors de cette troisième IRM suffit à prouver la dissémination dans le temps.

Ces critères ont été révisés en 2005 (Polman et al., 2005). Dans cette révision, il est proposé que les critères de dissémination temporelle soient revus avec l'ajout des nouvelles lésions en T2 à trois mois. En effet, il a été observé que la substitution d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium à trois mois par une nouvelle lésion T2 augmente la sensibilité du diagnostic sans diminuer la spécificité. Les experts ayant révisé les critères de Mc Donald pensent que les patients avec syndrome cliniquement isolé (SCI) c'est-à-dire avec un premier événement démyélinisant dont l'IRM montre quelques lésions en T2 (trois ou moins) ont plus de risque de développer une SEP cliniquement certaine à sept ou dix ans. Cependant, ce raisonnement augmente l'établissement de diagnostic de SEP avec un risque plus important de diagnostic incorrect.

Par ailleurs dans la révision de 2005, la substitution d'une lésion cérébrale par une lésion médullaire augmente la sensibilité du diagnostic sans diminuer la spécificité. Cette suggestion n'est pourtant pas approuvée par tous les experts. Concernant le LCS, les données recueillies à partir d'essais cliniques sur les SEP d'emblée progressives suggèrent qu'un LCS inflammatoire n'est pas une condition absolue pour le diagnostic. Ceci doit être confirmé par des études prospectives.

Une dernière révision des critères a eu lieu en 2010 (Polman et al., 2010). Ces nouveaux critères diagnostiques de la SEP ont pour objectifs une simplification pour les praticiens, une augmentation de leur sensibilité sans compromettre leur spécificité, et d'intégrer les nouveaux critères IRM de dissémination temporelle et spatiale mis en œuvre par le groupe MAGNIMS (Magnetic Imaging In Multiple Sclerosis) (tableau 5). Le groupe MAGNIMS définit l'existence d'une dissémination spatiale par la présence d'au moins une lésion T2 dans 2 des 4 localisations considérées comme caractéristiques de la SEP : juxta-corticale, péri-ventriculaire, infra-tentorielle, au niveau de la moelle épinière. Pour les patients ayant une symptomatologie en lien avec une atteinte du tronc cérébral ou de la moelle épinière, les

lésions symptomatiques sont exclues des critères et ne doivent pas être comptabilisées (tableau 6).

La dissémination temporelle est prouvée par l'apparition d'une lésion en T2 quel que soit le délai par rapport à l'IRM initiale ou par la présence sur l'IRM initiale à la fois de lésions se rehaussant par le gadolinium et de lésions ne se rehaussant pas (tableau 7). Cette deuxième possibilité évite d'attendre la deuxième IRM pour poser le diagnostic de SEP chez certains patients avec un SCI à condition que la prise de gadolinium ne soit pas due à une autre pathologie que la SEP. La réalisation d'une seconde IRM est toujours nécessaire afin de confirmer une dissémination temporelle chez les patients n'ayant pas sur l'IRM initiale à la fois des lésions prenant le gadolinium et d'autres pas. Bien que la positivité du LCS (index d'IgG augmenté ou présence d'au moins deux bandes oligoclonales) soit toujours importante pour le diagnostic de SEP, les experts décident que chez les patients à LCS positif il n'y a pas lieu d'alléger les critères IRM nécessaires au diagnostic. Les critères diagnostiques des formes d'emblée progressives de SEP ont également été modifiés. Ils imposent une année de progression de la maladie et 2 des 3 critères suivants : preuve d'une dissémination spatiale dans le cerveau : au moins une lésion en T2 dans au moins une zone caractéristique (péri-ventriculaire, juxta-corticale, infra-tentorielle) et/ou preuve de dissémination spatiale dans la moelle épinière : au moins deux lésions en T2 dans la moelle épinière et/ou un LCS positif (bandes oligoclonales ou index d'IgG élevé)

**Tableau 5 : critères de McDonald 2010**

Présentations cliniques	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de SEP
$\geq 2$ poussées avec signes cliniques objectifs de $\geq 2$ lésions	aucune
$\geq 2$ poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion <b>ET</b> un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	aucune
$\geq 2$ poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	la dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre $\geq 1$ lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de $\geq 2$ lésions	La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non <b>OU</b> la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés). - ou si le patient présente une nouvelle poussée
1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion (SCI)	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre $\geq 1$ lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non <b>OU</b> la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés). - ou si le patient présente une nouvelle poussée
Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)	Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi) <b>ET</b> deux des trois critères suivants : - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique ( $\geq 1$ lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (périventriculaire, juxta-corticale, sous-tentorielle)) - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire ( $\geq 2$ lésions T2 médullaires) - Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (présence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)
*si le patient présente une symptomatologie médullaire ou du tronc cérébral, la/les lésion(s) symptomatiques ne sont pas prise en compte dans ce calcul	

**Tableau 6 : Critères IRM 2010 de Swanton de Dissémination spatiale (DS)**

La DS est démontrée par la présence d'au moins 1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 zones suivantes :

- ✓ Périventriculaire
- ✓ Juxta-corticale
- ✓ Infra-tentorielle
- ✓ Moelle épinière

\* Une prise de gadolinium n'est pas requise pour la DS

\* En cas de syndrome du tronc cérébral ou de la moelle épinière, les lésions symptomatiques sont exclues des critères et ne contribuent pas au comptage des lésions.

**Tableau 7 : Critères IRM 2010 de Dissémination temporelle (DT)**

La DT peut être démontrée par :

- 1- une nouvelle lésion T2 et/ou une prise de gadolinium sur le suivi IRM quel que soit le délai par rapport à l'IRM initiale
- 2- la présence simultanée de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et d'autres ne le prenant pas quel que soit le moment de la réalisation de l'IRM

## 1.3 Evolution

Quel que soit son mode évolutif, la SEP aboutit souvent vers un handicap. Il est évalué en clinique grâce à une échelle de handicap « expanded disability status scale » (EDSS) (Kurtzke, 1983) (annexe 1). Cette échelle est ordinale et non linéaire. Elle est basée sur l'examen neurologique et le périmètre de marche. Les scores vont de 0 (aucune anomalie neurologique) à 10 (décès lié à la SEP). Le score 4 témoigne d'une limitation du périmètre de marche supérieure à 500 mètres, 6 d'une aide à la marche et 7 du recours à un fauteuil roulant. Le pronostic global de la SEP est bien connu. Après un temps médian de 8, 20 et 30 ans, surviennent respectivement une limitation du périmètre de marche, la nécessité de marcher avec une canne, le recours à un fauteuil roulant (Confavreux et al., 2003). Par ailleurs, plusieurs études sur l'histoire naturelle de la SEP ont mis en évidence des facteurs de mauvais pronostic : un sexe masculin, un âge de début tardif de la maladie, une atteinte des voies longues d'emblée c'est à dire des voies pyramidales, sensitives et cérébelleuses, un début multifocal, une fréquence élevée de poussées pendant les cinq premières années, un intervalle court entre les deux premières poussées, un délai court pour atteindre l'EDSS 4, une forme progressive d'emblée (Confavreux et al., 1980; Confavreux et al., 2003; Phadke, 1990; Riise et al., 1992; Runmarker and Andersen, 1993; Weinshenker et al., 1991).

A coté de ces formes « classiques » de SEP, il existe des formes dites « bénignes » de SEP définies par un score EDSS inférieur à 3 au bout de 10 ans d'évolution. Ces formes représenteraient 39% des patients dans l'étude de Fisniku (Fisniku et al., 2008). Le seul facteur pronostique de ces formes semble être l'importance du score EDSS à 10 ans. Les facteurs prédictifs classiques de bon pronostic : symptômes initiaux (troubles sensitifs, neuropathie optique), âge jeune au début de la maladie, sexe féminin ne le seraient qu'à moyen terme (5 ans) et perdraient de leur significativité au long cours (Sayao et al., 2007).

## 1.4 Physiopathologie

### 1.4.1 Anatomopathologie

L'analyse anatomopathologique des patterns de démyélinisation sur une grande série de lésions actives démyélinisées par Lucchinetti (Lucchinetti et al., 2004) a permis d'identifier quatre types différents.

- Les deux premiers patterns sont caractérisés par une démyélinisation active avec des lymphocytes T (LT) et des macrophages situés autour d'une veine. Dans le second pattern, des dépôts d'immunoglobulines (surtout de type G) et de complément sont présents.
- Le troisième pattern comprend des lésions de démyélinisation non centrées autour d'un vaisseau avec des LT et des macrophages. Les bords des plaques sont mal limités. Une des caractéristiques de ce type trois est la perte préférentielle en MAG (myelin associated glycoprotein) alors que les autres protéines de la myéline (PLP : proteolipid protein, MBP : myelin basic protein, CNP : cyclic nucleotide phosphodiesterase) sont présentes. Une perte en oligodendrocytes est observée à la périphérie des plaques actives. Le centre inactif est dépourvu d'oligodendrocytes et les « shadow plaques » remyélinisées sont absentes.
- Le quatrième pattern est caractérisé par des infiltrats inflammatoires contenant des LT et des macrophages. Les dépôts d'immunoglobulines et de complément sont absents. La démyélinisation est associée à des oligodendrocytes morts au bord des plaques dans la zone adjacente à celle de destruction active de la myéline. Les « shadow plaques » remyélinisées sont absentes.

Cette étude suggère donc que la cible (myéline ou oligodendrocytes) et le mécanisme de démyélinisation sont différents dans les sous groupes de la maladie et aux différents stades de son évolution.

A côté de l'atteinte de la myéline, Trapp et coll. ont mis en évidence des signes de souffrance axonale sur le cerveau de patients atteints de SEP qui pourraient expliquer la survenue d'atteinte neurologique irréversible (Trapp et al., 1998).

## **1.4.2 Immunologie**

### **1.4.2.1 Généralités**

Le système immunitaire a pour rôle d'éliminer de l'organisme les substances considérées comme étrangères. Il comprend des facteurs cellulaires et humoraux protégeant l'organisme des infections et des cancers. Deux types de réponse sont distingués : la réponse innée et la réponse adaptative.

- L'immunité innée représente la première ligne de défense contre les éléments pathogènes. Il s'agit d'une réponse rapide et spontanée ne nécessitant aucun contact préalable avec l'agent pathogène. Elle fait intervenir des effecteurs cellulaires (monocytes, macrophages, polynucléaires, cellules dendritiques, cellules natural killer...) qui possèdent des récepteurs de reconnaissance des antigènes tels que les Toll like récepteur (TLR) (Takeda et al., 2003). Ces récepteurs reconnaissent des composants microbiens. Ils activent la réponse immunitaire innée et la réponse inflammatoire. Ils sont également impliqués dans la réponse adaptative.

L'immunité innée fait aussi intervenir des effecteurs humoraux tels que des cytokines [Tumor Necrosis Factor alpha (TNF $\alpha$ ), interféron alpha (IFN  $\alpha$ ), interleukine 1 (IL1), IL12, IL18], et des chimiokines. Cette réponse innée n'entraîne pas de mémoire immunologique mais peut intervenir dans le déclenchement de l'immunité adaptative.

- L'immunité adaptative fait intervenir des effecteurs cellulaires et humoraux. La réponse adaptative est spécifique de l'antigène qui l'induit. Elle permet la constitution



d'une mémoire immunitaire. La réponse immunitaire adaptative fait intervenir plusieurs acteurs. Les cellules dendritiques immatures présentes dans les tissus ingèrent des peptides, elles s'activent dans un contexte infectieux ou inflammatoire et vont arriver à maturité grâce à des signaux et des « pattern recognition receptor » exprimés à leur surface. D'autres molécules peuvent intervenir telles que des protéines du stress HSP (Heat Shock Protein), l'acide urique.... Une fois activées et matures, les cellules dendritiques migrent vers les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate). Alors elles expriment l'antigène à leur surface grâce au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) et aux molécules de co-stimulation (CD40-CD40 ligand ; CD80/B7.1 ; CD86/B7.2) et produisent des cytokines (IL12 ou TNF $\alpha$ ) et des chimiokines. A ce stade, la cellule dendritique va pouvoir activer un LT naïf. Pour cela, le LT nécessite deux signaux : la reconnaissance par son récepteur T (TCR) de son antigène spécifique présenté par une cellule présentatrice d'antigène (schéma 3) ainsi que l'interaction avec des molécules de co-stimulation exprimées sur la surface de cette cellule présentatrice d'antigène (CD28/B7). Cette activation du LT dépend également de l'environnement cytokinique, du nombre de complexes antigène-CMH présents à la surface des cellules dendritiques et de l'affinité du TCR pour l'antigène. De la nature et de l'intensité de ces éléments dépendra le devenir du LT : activation, anergie ou apoptose. Après cette phase d'activation au sein des organes lymphoïdes et en fonction de l'environnement cytokinique, des molécules de co-stimulation et de l'interaction TCR-CMH (Wan and Flavell, 2009), le LT va pouvoir proliférer et se différencier en LT auxiliaires (CD4 Th1, Th2, Th17). Les cellules Th1, induites par IL12, produisent de l'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) et régulent la présentation des antigènes et l'immunité cellulaire. Les cellules Th2, induites par IL4, produisent IL4, IL5, IL13 et régulent les réponses des cellules B. Les cellules Th17, induites par IL6, produisent IL17, IL17F, IL21, IL22 et interviennent dans la réponse inflammatoire. Elles dépendent du Transforming Growth Factor bêta (TGF $\beta$ ) (Dong, 2008). Leur

différenciation est directement régulée par IL1 (Chung et al., 2009). Elles peuvent induire d'autres types de cellules T pour produire de nombreux médiateurs IL6, Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), des matrix métalloprotéases proinflammatoires. Le LT peut aussi se différencier en LT cytotoxiques (CD4 ou CD8) ou régulateurs (CD4 reg, CD8 reg). Ensuite les LT vont migrer vers le site de l'inflammation pour y effectuer leurs actions (réponse cellulaire). La réponse adaptative fait également intervenir les lymphocytes B (LB) et la sécrétion d'anticorps (réponse humorale). Dans les organes lymphoïdes secondaires, les LB sont susceptibles d'être activés soit par leur antigène soluble soit présentés à la surface des cellules dendritiques afin de proliférer. Alors soit ils deviennent des LB mémoires, soit ils se différencient en plasmocytes produisant des IgM, soit ils vont permettre par l'intervention de LT auxiliaires la formation de follicules primaires puis secondaires à centre germinatif où leur contact avec l'antigène va entraîner la formation de plasmocytes produisant des anticorps (IgG).

Un des rôles du système immunitaire est d'éliminer les agents pathogènes, tout en étant capable d'assurer une tolérance vis-à-vis du soi.

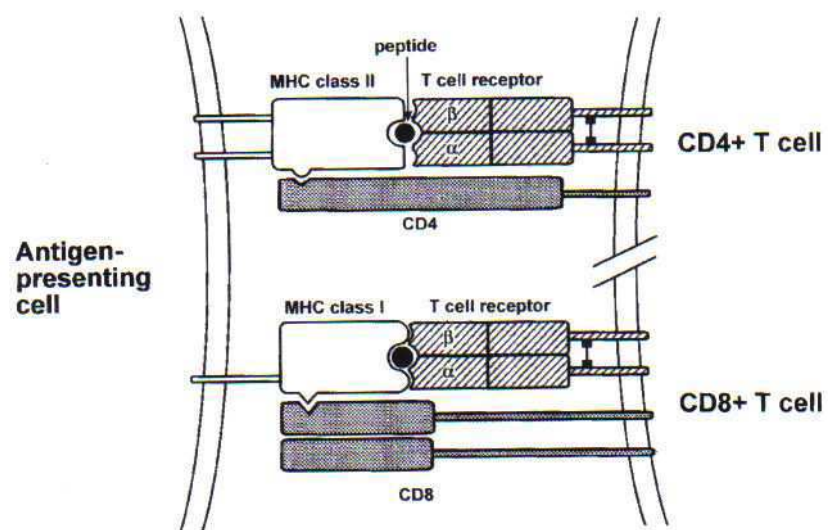
L'immunorégulation met en jeu des LT régulateurs (LT-reg) qui expriment la protéine Fork head box P3 (FOX P3). Ces LT-reg libèrent des cytokines anti-inflammatoires ou interviennent par contact cellulaire direct. Ils sont capables d'empêcher l'activation, la prolifération et d'inhiber des cellules comme les LT CD4+, CD8+, les cellules Natural Killer, et les LB. Ils sont donc très importants dans la prévention des pathologies auto-immunes (Rouse, 2007). A côté des LT-reg, des LB-reg ont été mis en évidence. Ils ont la capacité de réguler négativement la réponse immune. Ces LB-reg expriment des récepteurs TLR. Ils peuvent servir de cellules présentatrices d'antigène mais aussi de suppresseurs de la réponse T (Vitale et al., 2010). Ces LB-reg peuvent être activés par différents signaux et ainsi produire

de l'IL10 immunorégulatrice (Lampropoulou et al., 2010). Leur action peut aussi découler du contact direct avec les cellules.

La déficience d'un de ces mécanismes de tolérance va permettre l'émergence de pathologies auto-immunes.

Les règles immunologiques qui s'appliquent dans le cerveau sont très proches de celles décrites en périphérie. La seule différence est qu'il existe des systèmes actifs qui répriment la mise en route des phénomènes inflammatoires dans le système nerveux central. Trois éléments anatomiques contribuent au privilège immunitaire du système nerveux central : l'absence de drainage lymphatique conventionnel, la présence d'une BHE, l'absence d'expression des molécules du CMH.

**Schéma 3 : reconnaissance de l'antigène par les récepteurs des lymphocytes T CD4+ et CD8+**



### **1.4.2.2 Immunologie et Sclérose en Plaques (schéma 4)**

La SEP est une maladie auto-immune du système nerveux central due à l'action des LT et B dirigés contre des épitopes du soi. La nature auto-immune de la SEP est suspectée devant l'existence d'une infiltration par des cellules inflammatoires mononucléées (LT, macrophages, plasmocytes). Sur le plan biologique, les LT et B présents dans le compartiment intrathécal montrent des signes d'activation. Sur le plan génétique, parmi les nombreux gènes impliqués dans la susceptibilité de la SEP, le premier gène bien identifié est codé par la région HLA (Human Leucocyte Antigen). Concernant les traitements, l'effet bénéfique des immunosuppresseurs et immunomodulateurs conforte l'idée que la SEP est une maladie auto-immune.

Les cellules impliquées dans l'inflammation et l'activation de l'immunité dans le système nerveux central sont les cellules présentatrices microgliales, les cellules épendymaires, les macrophages, les astrocytes et les mastocytes (Kulkarni et al., 2004; Mirshafiey and Jadidi-Niaragh, 2010). Les infiltrats inflammatoires des lésions de la SEP contiennent principalement des cellules T, des cellules B et des macrophages ou microglie activés (Pittock and Lucchinetti, 2007).

Dans les organes lymphoïdes, des clones de cellules T CD4<sup>+</sup> naïves vont être activées par des cellules présentatrices d'antigène dont les cellules dendritiques. Leur rôle est crucial dans la différenciation des cellules T CD4<sup>+</sup> naïves en cellules T helper : Th1, Th2, Th17 ou cellules T-reg. Ces cellules dendritiques ont été étudiées dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), modèle animal d'étude de la SEP, et chez les patients SEP. Ces cellules possèdent des fonctions altérées avec sécrétion aberrante de cytokines pro-inflammatoires (Karni et al., 2006) surtout chez les patients ayant une forme d'emblée progressive de SEP. Des TLR permettent la reconnaissance des antigènes et contrôlent

l'activation du système immunitaire. Ils jouent un rôle dans la SEP. Ce sont des protéines transmembranaires présentes sur de nombreuses cellules : cellules dendritiques, mastocytes, neutrophiles, macrophages qui réagissent lors de la stimulation microbienne. Ce sont de puissants inducteurs de la réponse inflammatoire. Les différents types de TLR provoquent un signal médié par MYO 88 (Myeloid differentiation primary response gene 88) qui permet l'expression des cytokines pro-inflammatoires IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL6, IL12. Les ligands des TLR sont des activateurs de la maturation des cellules dendritiques (Medzhitov, 2001). Ainsi dans la SEP, des infections répétées pourraient stimuler ces TLR et rompre la tolérance périphérique aux antigènes. Les cellules CD4<sup>+</sup> naïves activées en présence de molécules de co-stimulation telles que CD28 et de co-stimulateurs (ICOS) peuvent se différencier en 3 lignées de cellules T helper : Th1, Th2, Th17. Ces cellules produisent différentes cytokines et ont des fonctions immunorégulatrices différentes. Les cellules Th1 produisent de l'IFN gamma qui a un rôle dans la régulation de la présentation des antigènes en la favorisant et dans l'immunité cellulaire. Les cellules Th2 sécrètent les cytokines IL4, IL5, IL13 qui régulent la réponse des cellules B. Ce sont aussi des médiateurs des maladies allergiques. Les cellules Th17 expriment IL17, IL17F, IL21, IL22 et IL26. Elles régulent les réponses inflammatoires. Ces cellules Th17 sont mises en évidence dans les lésions de la SEP. Les cytokines IL17 et IL22 augmentent la perméabilité de la BHE et la migration à travers la BHE des autres cellules T. Dans les lésions actives de la SEP, les LT expriment IL17 contrairement à ceux des lésions inactives (Tzartos et al., 2008). Les cellules Th1 et Th17 jouent un rôle essentiel dans la SEP (Pittock and Lucchinetti, 2007) (Sonobe et al., 2007; Tzartos et al., 2008). Une autre catégorie de LT CD4 est importante dans la SEP, ce sont les cellules T-reg. Leur fonction de régulation est probablement perturbée dans la SEP. En effet les T-reg expriment le facteur de transcription Fox P3. Dans le sang des patients ayant une SEP rémittente, une diminution de la capacité de suppression et de l'expression de Fox P3 de ces cellules sont

observées (Venken et al., 2008). Ces cellules T-reg jouent un rôle majeur dans l'homéostasie du système immunitaire. Un défaut quantitatif ou fonctionnel favorise l'apparition de maladies auto-immunes.

Un variant du gène VAV1 qui affecte le développement thymique des cellules T-reg a été identifié. Un acide aminé tryptophane est remplacé par une arginine. Le variant tryptophane augmente le développement des cellules T-reg tandis que celui possédant une arginine le diminue (Colacios et al., 2011). Ces cellules T-reg exprimant Fox P3 qui maintiennent la tolérance par inhibition de l'expansion des cellules T pourraient ainsi faillir à leur rôle (Colacios et al., 2011).

Les L CD8+ composant majeur des lésions chroniques dans la SEP interviennent aussi dans sa pathogénie par leur effet cytotoxique avec comme intermédiaire des enzymes comme des perforines ou des granzymes et Fas ligand.

L'intervention des LB dans la pathogénie de la SEP est maintenant bien établie (Disanto et al., 2012a). Un des marqueurs de la SEP est la présence de bandes oligoclonales existantes dans le LCS de 98% des patients atteints de SEP. Ces bandes oligoclonales sont des immunoglobulines monoclonales produites par des clones de cellules B localisées dans le parenchyme cérébral. Elles sont le marqueur de l'activité des cellules B intrathécales et des plasmocytes. La cible de ces anticorps n'est pas parfaitement déterminée. Elle pourrait être les protéines de la myéline [MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), MBP] ou les virus neurotropes (oreillons, rubéole, varicelle, zona, Epstein Barr virus). Ces anticorps contre les virus neurotropes sont retrouvés dans les SEP précoces chez les patients ayant initialement un SCI converti en SEP dans les 2 ans. Cependant la pathogénicité de ces anticorps est controversée. Des cellules B détectées dans le LCS sont surtout des cellules B mémoires CD19+/CD27+.

Le rôle des cellules B ne se limite pas à la sécrétion d'anticorps mais elles jouent aussi un rôle dans la réponse des cellules T. elles sont présentatrices d'antigène, elles secrètent des cytokines et forment des centres de germination.

Les cellules B sont présentes dans les infiltrats inflammatoires caractéristiques de la SEP. La découverte de follicules méningés de cellules B dans le cerveau des patients ayant une SEP secondairement progressive a redonné de l'intérêt à l'action de ces cellules. Certains clones de cellules B du LCS des patients proviennent de ces structures dont la présence est corrélée avec une pathologie plus sévère et une évolution péjorative (Magliozzi et al., 2007).

Des marqueurs de la présence et de l'activation des cellules B sont corrélés avec l'activité et la progression de la maladie.

Le rôle de facteurs d'activation des cellules B (BAFF et APRIL) (membres des gènes de la superfamille des TNF $\alpha$ ) est de réguler la survie des cellules B. Mais il n'est pas prouvé que leur taux varie chez les patients SEP. Par contre, une chemokine des cellules B CXCL13 qui régule la circulation de ces cellules est produite localement dans les lésions de démyélinisation. Les taux de CXCL13 du LCS des patients SEP sont augmentés et corrélés avec le nombre de cellules B, le taux d'immunoglobulines du LCS, l'activité IRM et les poussées de SEP. Il semble que la mauvaise circulation des cellules B soit due en partie à une production aberrante de CXCL13.

Chez certains sous groupes de patients SEP ayant une maladie active et de nombreuses lésions IRM, des taux élevés de lymphotoxines beta (TNF $\beta$ ) sériques ont été trouvés. Cette lymphotoxine est localisée dans les plaques de SEP produites par les LT et B. C'est une cytokine pro-inflammatoire qui contribue à la réponse des cellules B dans la SEP. Elle supporte le rôle des cellules B et leur interaction avec les cellules T dans la SEP (Kraus et al., 2002).



Les cellules B mémoires permettent l'infection latente par l'EBV. Quatre vingt dix huit pour cent des patients SEP sont infectés et les titres d'anticorps trouvés chez eux sont plus élevés que dans la population générale. Un autre lien entre EBV et le rôle pathogène des cellules B dans la SEP pourrait être l'alpha beta cristalline (Bhat and Steinman, 2009). L'alpha beta cristalline est un antigène de la myéline du système nerveux central que l'on trouve dans les lésions de SEP. L'infection par l'EBV augmente l'expression de l'alpha bêta cristalline. L'association entre SEP, EBV et cellules B ne peut pas être ignorée.

Enfin, l'efficacité du Rituximab dans le traitement de la SEP est aussi une preuve indirecte de l'implication dans les cellules B dans la maladie. C'est un anticorps monoclonal dirigé contre la molécule CD20 exprimée sur les cellules B. Au contraire, l'absence d'activité sur les SEP rémittentes de l'Ustekinumab, anticorps dirigé contre une sous unité de l'interleukine 12 et 23 permettant la différenciation de Th1 et Th17, prouve bien que les cellules T n'interviennent pas seules dans la SEP.

Des lymphocytes T CD4+ autoréactifs Th1 et surtout Th17 sont activés par des mécanismes mal connus. Le concept selon lequel la réponse immunitaire de la SEP aurait comme cible les protéines de la myéline est controversé. En effet, la fréquence des cellules T spécifiques de la myéline chez les patients porteurs de SEP est comparable à celle chez les témoins (McFarland and Martin, 2007).

D'autres auto-antigènes pourraient avoir un rôle dans la SEP. L'alpha bêta cristalline, protéine de stress, est absente de la myéline normale mais est présente dans la myéline des lésions de la SEP et dans les cellules B infectées par l'EBV. L'alpha bêta cristalline est un régulateur de différents processus inflammatoires du système nerveux central et possède des fonctions d'apoptose et de neuroprotection. Sa cible principale est la gaine de myéline dans la SEP. Des anticorps anti alpha bêta cristalline ont été détectés dans le LCS des patients porteurs d'une

SEP (Verbeek et al., 2007). Ces anticorps dirigés contre ce régulateur négatif de l'inflammation pourraient exacerber l'inflammation et la démyélinisation. L'alpha bêta cristalline pourrait être un lien entre infection et SEP (Ousman et al., 2007).

La théorie du mimétisme moléculaire repose sur l'existence de réactions croisées entre des antigènes myéliniques et des antigènes divers activant des CD4+. Des réactions croisées sont aussi observées avec HHV6 ou EBV. Une réactivité croisée entraînant une auto-immunité peut survenir au niveau du TCR. Pendant longtemps il a été considéré que chaque LT ne pouvait exprimer qu'un type de TCR. C'est-à-dire qu'un seul des deux allèles des chaînes V $\alpha$  ou V $\beta$  était réarrangé et fonctionnel. Cependant l'exclusion allélique n'est pas absolue. Des LT humains exprimant deux chaînes V $\alpha$  et V $\beta$  différentes du TCR ont été décrits. Ces LT ont une chaîne V $\beta$  (ou V $\alpha$ ) exprimée avec deux V $\alpha$  (ou deux V $\beta$ ) donc deux types de TCR $\alpha\beta$  peuvent être formés et apparaître sur la surface cellulaire (Padovan et al., 1993). Si un des TCR est dirigé contre un antigène bactérien ou viral et l'autre contre un autoantigène alors l'expansion clonale de ce lymphocyte lors d'une réaction immune antibactérienne ou antivirale pourrait entraîner une maladie auto-immune. Zhang a trouvé chez les patients porteurs de SEP de nombreuses cellules T exprimant des TCR « dégénérés » reconnaissant à la fois des antigènes de la myéline et des épitopes microbiens (Zhang et al., 2008). Normalement, les cellules T auto-réactives sont détruites dans le thymus mais certaines échappent et se retrouvent dans la circulation périphérique. Il semble que ces cellules aient une faible avidité pour les auto-antigènes (Seamons et al., 2003). Cependant l'avidité de ces cellules T pour les auto-antigènes peut être augmentée par certains stimuli immuns comme une infection.

Récemment, des cellules T spécifiques de la MOG<sub>35-55</sub> ayant une réaction croisée avec une protéine de neuro-filaments du cytosquelette neuronal ont été trouvées (Krishnamoorthy et al.,

2009). De même, il existe une réaction croisée avec la neurofascine 186 une molécule d'adhésion exprimée par les nœuds de Ranvier (Mathey et al., 2007).

Les lymphocytes T autoréactifs peuvent être activés par des superantigènes viraux ou bactériens. Ces superantigènes lient la chaîne  $\beta$  du TCR avec le HLA de classe 2 exprimé par une autre cellule (Fleischer, 1994; Kotzin et al., 1993; Marrack and Kappler, 1990; Scherer et al., 1993). Chez l'animal atteint d'EAE, des superantigènes staphylococciques peuvent déclencher des poussées mais pas induire une EAE (Brocke et al., 1994). Ce mécanisme pourrait expliquer l'apparition de poussées après un épisode infectieux chez les sujets porteurs d'une SEP (Schiffenbauer et al., 1998).

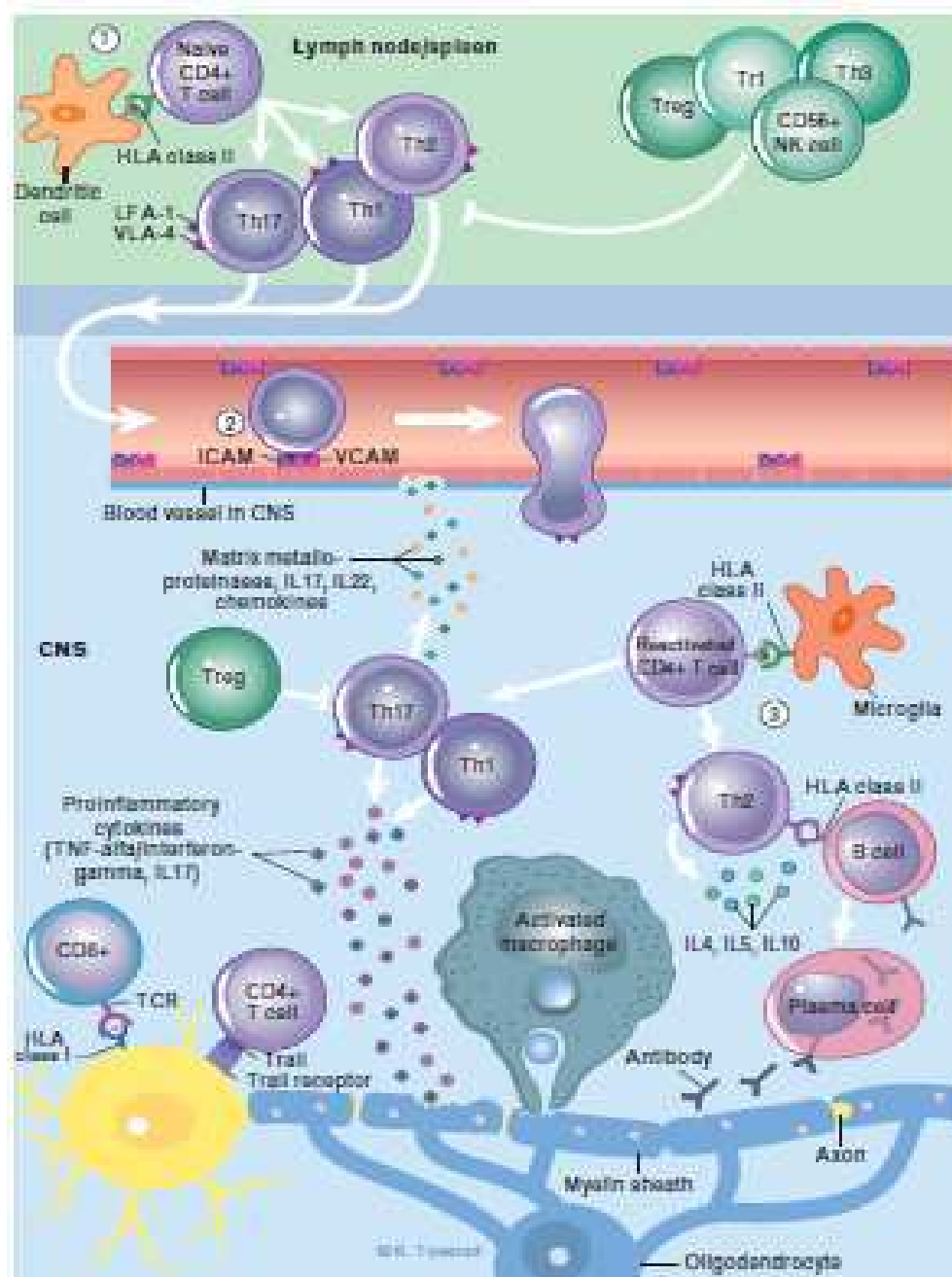
En dehors de l'activation par mimétisme moléculaire, par expression du TCR et par les superantigènes, les LT autoréactifs peuvent être stimulés par des mécanismes non spécifiques tels que l'exposition à des concentrations locales élevées en cytokines sécrétées lors de réactions inflammatoires. D'autre part, la perte de la tolérance du soi peut résulter d'un changement d'expression de l'autoantigène ou de la rupture d'une barrière anatomique.

Les clones activés de cellules Th1 et Th17 traversent la BHE. Les sélectines et leurs ligands permettent le contact entre les cellules T et les cellules endothéliales. Les intégrines (Very Late Antigen 4 (VLA-4), Leukocyte Function Associated Molecule (LFA-1)) rendent cette adhésion irréversible. La migration transendothéliale est assurée par l'interaction de VLA-4 à son ligand VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) et à un moindre degré par LFA-1–ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) (Ransohoff et al., 2003). Pour pénétrer dans le parenchyme du système nerveux central, la membrane basale doit être dégradée par des protéases essentiellement des matrices métalloprotéases 3 (MMP3) produites par les cellules Th17 via IL17 (Huppert et al., 2009). Dans le parenchyme cérébral, les LT pourront être en contact avec des cellules présentatrices d'antigène. Le résultat de ce contact va être la production de cytokines proinflammatoires et de chimiokines. Cela va favoriser le

recrutement de nouveaux lymphocytes, l'activation de cellules résidentes du système nerveux central, ainsi que l'attraction de macrophages et leur activation. Ces cellules, macrophages, microglie vont être les effecteurs finaux de la démyélinisation par leur cytotoxicité directe. Ces effecteurs secrètent en effet du complément, du monoxyde d'azote, des radicaux oxygénés, des cytokines (tels que le TNF $\alpha$  ou les ligands de Fas et TRAIL) et des protéases. Ils phagocytent également la myéline dès l'instant où les autoanticorps se fixent sur cette myéline, attirant ainsi les cellules microgliales et macrophages qui expriment des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines et du complément. La cytotoxicité des cellules phagocytaires est ainsi dirigée. Des cytokines telles que le TNF $\alpha$  et la lymphotoxine  $\alpha$  peuvent induire une destruction myélinique et une mort par apoptose des oligodendrocytes. Paradoxalement, si l'inflammation est toxique et entraîne la démyélinisation, elle est nécessaire aux mécanismes de remyélinisation. La dégénérescence axonale pourrait être due au moins en partie à un dysfonctionnement mitochondrial avec une production diminuée d'ATP conduisant à un flux excessif de calcium dans les neurones (Dutta et al., 2006).

En résumé il n'existe pas de preuve qu'un dérèglement primitif du système immunitaire provoque la SEP mais son implication est incontestable.

#### Schéma 4 : physiopathologie de la Sclérose en Plaques



Les cellules T CD4+ naïves auto réactives reconnaissent l'antigène présenté par les molécules HLA de classe II sur les cellules dendritiques dans les organes lymphoïdes secondaires (1). L'antigène n'est pas connu mais pourrait être un agent infectieux. En fonction du milieu cytokinique, les cellules T CD4+ activées se différencient en différentes cellules T helper (Th) (Th1, Th2, Th17). Les L Th1 et Th 17 sont probablement les principaux inducteurs de la maladie, alors que les cellules T cytotoxiques CD8+ sont plus impliquées dans les dégâts tissulaires. Les LT auto réactifs sont généralement tenus en échec par les cellules T régulatrices (Treg, Tr1, Th3, cellules natural killer). Les cellules T activées expriment les molécules d'adhésion « Very Late Activation Antigen » (VLA-4) et « Lymphocyte Function-Associated Antigen 1 » (LFA-1) qui sont nécessaire afin de pénétrer à travers la barrière hémato-encéphalique (2).

D'après Holmoy T et coll. Multiple Sclerosis : immunopathogenesis and controversies in defining the cause. Curr Opin Infect Dis 2008; 21:271-278.

## **1.5 Les causes de la SEP (tableaux 8 et 9)**

L'étiologie de la SEP demeure peu claire. Son développement implique des facteurs endogènes dont un terrain de susceptibilité génétique et l'intervention de facteurs exogènes environnementaux.

### **1.5.1 Facteurs génétiques**

Le risque de SEP est de 0,3 % parmi une cohorte de Canadiens, Belges et Anglais. Ce risque est augmenté lorsqu'un apparenté est affecté par cette maladie. Le taux de récurrence familiale de SEP est d'environ 20 % mais ce risque diminue lorsque le degré de parenté s'éloigne. Le risque de récurrence est de 30 % pour les jumeaux monozygotes, 3 % pour les apparentés au 1<sup>er</sup> degré (frères et sœurs 5 %, parents et enfants 2%), 1% pour les apparentés du 2 ou 3eme degré (Compston, 1999).

Au début des années 1970, plusieurs gènes de susceptibilité ont été décrits et localisés sur le chromosome 6p21 dans la région du CMH, qui est considéré comme expliquant 10 à 60 % du risque génétique de la SEP. Après les études sur les familles de SEP multiplex, les chercheurs ont étudié le génome de nombreux sujets en comparant les cas et les témoins fournis par des bases de données internationales et ceci grâce au développement de techniques d'étude comme celle du polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP-single nucleotide polymorphism).

Dans une étude récente faisant partie du projet du Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2) ont été comparés 9 772 cas de SEP et 17 376 témoins qui ont fourni 441 547 SNP autosomaux (Sawcer et al., 2012). Ces études ont pour but de relier les variants hypothétiques des maladies dont la SEP par des analyses statistiques entre cas et témoins des allèles relativement fréquents dans la population : GWAS (Genome-Wide Association Studies)

Dans cette étude, en dehors du système CMH, 95 régions distinctes ayant au moins 1 SNP associé à la SEP ont été identifiées. Dans 6 de ces 95 régions, l'analyse a révélé un SNP

supplémentaire associé au même locus (1locus contenant 2 SNP identiques). Pour 98 des 102 SNP, le même allèle était surreprésenté chez les cas par rapport aux témoins. L'étude des gènes proches de ces SNP de susceptibilité ont montré que dans 30% des cas, le gène le plus proche était un gène du système immunitaire. Les gènes associés à la SEP sont plus particulièrement ceux agissant comme récepteurs des cellules. Une multitude de gènes sont impliqués codant pour des cytokines (CXCR5, IL2RA (Svejgaard, 2008), IL7R (Svejgaard, 2008) ...), des co-stimulateurs (CD37, CD40, CD58, CD80, CD86, CLECL1) et des molécules de signaux de transduction (CBLB, GPR65, MALT1, RGS1, STAT3, TAGAP, TYK2).

Des molécules en rapport avec les facteurs environnementaux de la SEP ont aussi été mises en évidence. Pour la vitamine D, le gène CYP27B1 a été isolé et un de ces variants conduit à la perte complète de l'activité de l'enzyme CYP27B1 qui convertit la 25 hydroxy-vitamine D en 1,25 dihydroxy-vitamine D, forme biologiquement active. Des gènes intervenant dans les thérapies employées dans la SEP ont été trouvés comme VCAM1 pour le Natalizumab et IL2RA pour le Daclizumab.

Peu de gènes identifiés sont en rapport avec la neuro-dégénérescence indépendante de l'inflammation (GALC, KIF21B).

L'étude de l'association du CMH dans la SEP a impliqué les types HLA A, B, C DQA1, DQB1 et DRB1. L'association la plus forte avec la SEP était DRB1\*15-01. Il est présent chez 28 à 33% des caucasiens du nord ayant une SEP contre 9 à 15% chez les sujets témoins. DRB1\*15-01 est aussi très peu fréquent chez les Samis (population du nord de la Norvège). Le rôle protecteur de l'allèle de classe I porté par HLA A\*02-01 a été confirmé. Des risques supplémentaires sont fortement liés à DRB1\*03-01 et DQB1\*02-01 ainsi qu'à DRB1\*13-03. Ces allèles sont fréquents en Sardaigne où la prévalence de la SEP est forte (Gourraud et al., 2012).

Les études n'ont pas trouvée d'association avec l'évolution de la maladie, sa sévérité ni avec le mois de naissance ou le sexe. Cependant, une association a été trouvée entre l'âge de début de la maladie et l'allèle DRB1\*15-01. La susceptibilité génétique individuelle serait inversement corrélée avec l'âge de début. L'allèle HLA DRB1\*15-01 augmenterait la sévérité de la SEP en augmentant le nombre de lésions T2 conduisant à une diminution du volume cérébral et des performances cognitives (Okuda et al., 2009). Par contre HLA B44 provoquerait une évolution moins sévère en préservant le volume cérébral et en réduisant les lésions en hypersignal T2 (Healy et al., 2010).

Récemment, il a été montré que l'expression du gène VAV1 jouait un rôle dans le contrôle des maladies immunitaires du système nerveux central et dans la production de cytokines proinflammatoires impliquées dans la pathogenèse de la SEP (Jagodic et al., 2009). L'analyse de sept cohortes de sujets (12 735 individus) a permis de mettre en évidence une association entre les haplotypes rs 2546133- rs 2617822 du premier intron VAV1 avec la SEP (odds ratio à 1,18 pour CA ( $p < 2 \times 10^{-5}$ ), 0,86 pour CG ( $p < 0,002$ ) et 0,90 pour TG ( $p < 0,02$ )). L'haplotype CA prédispose à une expression plus importante de l'ARN messager du gène VAV1. L'expression de VAV1 était augmentée chez les patients atteints de SEP et corrélée avec l'expression du TNF alpha et de l'interféron gamma dans les cellules du sang périphérique et du liquide céphalorachidien. Jagodic et coll. concluent que VAV1 joue un rôle important dans le contrôle des maladies immunes du système nerveux et dans la production des cytokines proinflammatoires délétères pour ces affections. Pour la première fois, cette étude a identifié une association entre un risque génétique de la SEP et des mécanismes immunologiques qui sous-tendent la physiopathologie de cette dernière.

En 2011, le nombre de régions du génome associé à la susceptibilité de la SEP était de 50 et sera de plus de 100 en 2013.



La SEP est probablement multigénique et multifactorielle. La découverte de ces gènes de susceptibilité a un rôle important dans la connaissance de la maladie mais n'a pas de conséquence pratique sur le plan individuel. La part de la génétique n'interviendrait que pour moins de 1 % (Taylor, 2011).

## **1.5.2 Facteurs environnementaux**

### **1.5.2.1 Facteurs de risque infectieux**

Plusieurs virus ont été incriminés dans le développement de la SEP : les paramyxovirus responsables de la rougeole, le virus ourlien à l'origine des oreillons, et HHV6 pourvoyeur d'exanthème (Giraudon and Bernard, 2009). Parmi eux, l'Epstein Barr Virus (EBV) semble le plus recevable. Divers arguments sont en faveur d'un rôle de l'EBV dans la SEP. Chez les patients atteints de SEP, il existe une grande fréquence de séropositivité pour l'EBV (99% des patients atteints de SEP sont séropositifs pour l'EBV contre 94% chez les sujets contrôles et le titre des anticorps est très élevé) (Ascherio and Munger, 2007). Le risque de SEP est ainsi très faible chez l'adulte séronégatif pour l'EBV (OR séronégatif versus séropositif = 0,06 [0,03-0,13] (Ascherio and Munger, 2007) (Thacker et al., 2006). Ce faible risque chez les sujets séronégatifs pour l'EBV avait déjà été mis en évidence par Levin (Levin et al., 2005). Par contre, en cas d'infection, Levin montrait que le risque de SEP augmentait dans les 5 ans qui suivaient. Le risque de SEP après une infection par EBV était 2,5 fois plus important à l'adolescence que dans l'enfance et de 25 fois plus important si l'infection était tardive que chez le séronégatif. Une méta-analyse reprenant 14 études cas-témoins et de cohorte rapporte un risque de SEP après infection par mononucléose de 2,3 [1,7-3,0] (Thacker et al., 2006). La méta-analyse de Handel montre à partir de 20 000 SEP et 16 000 témoins qu'une séroconversion symptomatique au virus EBV confère un risque de 2,17 d'avoir une SEP

(Handel et al., 2010). Parmi les autres arguments en faveur du rôle de l'EBV dans la SEP : l'infection par EBV précède de plusieurs années la SEP. L'EBV persiste chez l'hôte toute sa vie. L'EBV est le seul agent présent chez presque 100% des SEP adultes. Chez l'enfant, 88% de ceux ayant une SEP sont infectés par l'EBV contre 50% des enfants du même âge sans SEP. Donc contrairement aux adultes, l'infection par EBV chez l'enfant n'est pas une condition nécessaire pour le développement de la SEP.

Les répartitions géographiques de la SEP et de l'infection par l'EBV sont superposables avec une augmentation avec la latitude (Disanto et al., 2012b; Lunemann and Munz, 2009).

L'EBV est le seul agent qui infecte et module les LB impliqués dans la SEP. L'EBV a pu être détecté dans les LB de cerveau de patients atteints de SEP au niveau des follicules méningés (Magliozzi et al., 2007; Serafini et al., 2007). Cependant Willis et coll. n'ont pas réussi à confirmer la présence de l'EBV au sein des LB (Willis et al., 2009).

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer comment l'EBV provoque la SEP:

- 1- hypothèse de mimétisme moléculaire entre l'EBV et les antigènes du système nerveux central
- 2- Hypothèse des dommages collatéraux où l'attaque dirigée contre l'EBV induirait des dégâts dans le système nerveux central
- 3- Hypothèse de l'alpha beta cristalline selon laquelle l'EBV l'induirait, ainsi que la fonction de cellules T CD4+ qui attaqueraient une protéine des oligodendrocytes entraînant la destruction de la gaine de myéline.
- 4- Enfin l'hypothèse de Pender (Pender, 2010) selon laquelle des LB autoréactifs infectés par l'EBV entraîneraient la production dans le système nerveux central d'anticorps et de signaux de survie pour les LT autoréactifs.

Toujours d'après Pender (Pender, 2010), dans l'amygdale, l'EBV infecte les cellules B naïves autoréactives. Ces cellules migrent dans les centres germinaux où elles se multiplient et se différencient en cellules B mémoires autoréactives infectées de façon latente. Ces cellules migrent des amygdales vers le sang où elles sont tuées par des cellules T CD8+ cytotoxiques spécifiques de l'EBV. En cas de défaut de ce mécanisme de défense, des cellules B mémoires autoréactives infectées par l'EBV vont rentrer dans le système nerveux central. Dans le système nerveux central, ces cellules vont produire des IgG oligoclonales et des autoanticorps pathologiques qui attaquent la myéline et les constituants du système nerveux central. Des cellules T autoréactives pénètrent dans le système nerveux central où elles vont présenter des peptides antigènes du système nerveux central aux cellules B. Les cellules B inhibent l'apoptose des cellules T qui vont alors pouvoir être délétères sur le système nerveux central via la libération de cytokines et l'activation de macrophages.

On peut se demander pourquoi tous les patients porteurs de l'EBV n'ont pas de SEP. Il faut d'une part un terrain de susceptibilité conféré par l'HLA DRB1 15\*01 et d'autre part cela dépendrait de la souche de l'EBV, de la résistance des LB à être tués par les LT CD8+ et de la déficience quantitative en LT CD8+. Cependant il semblerait que le titre de l'anticorps anti Epstein Barr virus nuclear antigene 1 (anti EBNA-1) soit un facteur de risque de SEP indépendant de HLA DRB1 15\*01 (De Jager et al., 2008). L'Odds Ratio du risque de SEP serait de 1,66 [1,32-2,08] en cas de titre supérieur à 320 par rapport à un titre inférieur à 80

En dehors de ces actions, l'EBV est capable d'activer un rétrovirus endogène humain (HERV K12). Ce rétrovirus encoderait un super-antigène et les cellules T activées par ce super-antigène pourraient permettre d'amorcer la formation de cellules T autoréactives. Certains allèles de ce super-antigène semblent associés à un risque de développer une SEP (Tai et al., 2008). Cependant ces mécanismes ne sont pas spécifiques de l'EBV.

A côté des virus, des bactéries ont été incriminées dans le développement de la SEP. Parmi elles, *chlamydia pneumoniae* (Stratton and Wheldon, 2006), pathogène des voies aériennes supérieures présente chez 70% des adultes, a été isolée par PCR (Polymerase Chain Reaction) dans le LCS de 97% des patients atteints de SEP contre seulement 18% des témoins (Sriram et al., 1999)

### **1.5.2.2 Facteurs de risque non infectieux**

Ces dernières années, plusieurs facteurs environnementaux non infectieux ont été rapportés comme étant potentiellement impliqués dans le déclenchement de la SEP. Ainsi la carence en vitamine D, le tabagisme sont parmi les facteurs pour lesquels les arguments sont les plus convaincants.

#### **1.5.2.2.1 La vitamine D**

La vitamine D semble un bon candidat pour expliquer la survenue de la SEP (Pierrot-Deseilligny and Souberbielle, 2010). La littérature dans ce domaine est très importante. La principale source de vitamine D est l'ensoleillement. Un bain de soleil d'un quart d'heure apporte 10 000 à 20 000 UI. La part apportée par l'alimentation est marginale dans les pays occidentaux (100 UI par jour). Le cholécalciférol est hydroxylé dans le foie puis dans le rein. Les stocks en vitamine D sont constitués de 25 OH cholécalciférol. Le taux sanguin normal est de 75 à 100 nmol/l. En dessous de 75 nmol/l, il s'agit d'une hypovitaminose et en dessous de 25 nmol/l d'une carence. Ces taux ont été définis en fonction du risque d'ostéoporose et du risque de fracture. Les besoins en vitamine D sont de 2 000 UI/j.

Divers arguments immunologiques sont en faveur d'un rôle de la vitamine D comme protecteur de la survenue de la SEP. Tout d'abord des récepteurs à la vitamine D sont présents

non seulement sur de nombreux organes (peau, os, muscles, gonades, intestin...) mais aussi dans le système nerveux central et sur les LT, les LB et les cellules présentatrices d'antigènes. La vitamine D est capable de conférer un statut de tolérance du système immunitaire en inhibant la production des LT CD4+, en favorisant la production d'IL10 anti-inflammatoire, en inhibant le développement des cellules libérant l'IL6 et l'IL16 proinflammatoires, en favorisant le CMH de classe II et en diminuant l'expression des molécules de costimulation. Ce rôle de tolérance du système immunitaire induit par la vitamine D a déjà été démontré dans d'autres pathologies auto-immunes comme le diabète de type 1, la maladie de Crohn et pour certains cancers (colon....).

En dehors des arguments immunologiques, les données épidémiologiques concordent pour un rôle protecteur de la vitamine D via l'ensoleillement. En effet que ce soit en France, aux Etats Unis ou au Canada, la prévalence de la SEP décrit un gradient nord – sud qui est inversement corrélé avec l'ensoleillement (Beretich and Beretich, 2009; Ebers, 2008).

En France, Pierrot-Deseilligny a montré une corrélation inverse entre l'ensoleillement et la prévalence de la SEP calculée à partir des données d'affection de longue durée (ALD) de la mutualité sociale agricole (MSA) (Pierrot-Deseilligny and Souberbielle, 2010). Il a également montré une corrélation inverse entre les taux de vitamine D de la population générale obtenus à partir de l'étude de Chapuy réalisée durant l'hiver 1994 – 95 (Chapuy et al., 1996) et la prévalence de la SEP obtenue à partir des données de la MSA par l'équipe lyonnaise de Confavreux (Vukusic et al., 2007).

Une étude australienne réalisée en Tasmanie, zone de forte prévalence, révèle que plus le temps passé au soleil entre 6 et 15 ans, a été long, moins le risque de développer par la suite une SEP est important (Van der Mei et al., 2003). Ceci est vérifié par la mesure des lésions actiniques sur le dos de la main qui témoigne de l'exposition passée au soleil (Van der Mei et

al., 2003). Des lésions actiniques importantes étaient associées à un risque faible de SEP (degrés 4 à 6 versus grade 3 : OR 0,32 [0,11-0,88]).

Une étude cas témoins menée parmi l'armée américaine (257 militaires américains porteurs de SEP et 514 témoins) révèle qu'un taux sérique élevé de 25 hydroxycholecalciferol, prélevé avant la date des premiers symptômes, serait protecteur vis-à-vis de la SEP (Munger et al., 2006).

A côté de ces arguments géo épidémiologiques, des études ont montré que les enfants naissant en mai avaient un risque accru de SEP car leur mère était carencée en vitamine D et qu'ils étaient porteurs d'un élément de réponse à la vitamine D, le VDRE, sur le gène de susceptibilité de la SEP HLA DRB1 15\*01 qui leur conférerait une sensibilité accrue au déficit en vitamine D et augmenterait le risque de SEP. Une étude menée en Angleterre et en Ecosse chez des femmes enceintes montre que le risque de SEP est accru chez les enfants dont la mère a été faiblement exposée aux ultra violets pendant le 2eme trimestre et dont le taux de vitamine D était bas pendant les 5 et 8eme mois de grossesse (Disanto et al., 2011).

Finalement les arguments immunologiques, géo-épidémiologiques plaident en faveur d'un rôle de la vitamine D cependant la majorité de la population a une hypovitaminose D ce n'est donc pas le seul facteur impliqué.

#### **1.5.2.2.2 Le tabac**

Le tabagisme est un des facteurs environnementaux incriminés dans le déclenchement de nombreuses pathologies auto-immunes : lupus, polyarthrite rhumatoïde... Il serait également impliqué dans le déclenchement de la SEP chez des personnes ayant une susceptibilité génétique. Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la SEP sont mal connus, multiples et complexes car le tabac renferme plus de 1000 composés chimiques. En fonction de la dose, de la durée d'exposition, certains de ces composants sont

immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Il est admis que la nicotine serait capable de modifier la perméabilité de la BHE favorisant ainsi le passage de lymphocytes et de composés toxiques pour la myéline dans le cerveau. De plus, la nicotine serait capable d'induire la production de NO (monoxyde d'azote) endogène qui participerait à la dégénérescence axonale (Smith et al., 1998; Suemaru et al., 1997). Enfin des composés cyanurés participeraient à l'altération de la gaine de myéline (Matthews et al., 1965; Van Houten and Friede, 1961).

D'après une méta-analyse qui reprend les résultats des 6 études prospectives et rétrospectives les plus pertinentes sur le sujet, il y aurait un risque de 1,2 à 1,5 fois plus important de développer une SEP chez les fumeurs que les non fumeurs (Hawkes, 2007). D'après une étude Suédoise, il y aurait un risque augmenté d'avoir une SEP de 40 % chez les fumeuses et de 80 % chez les fumeurs. Ce risque apparaîtrait pour une consommation de moins de 5 paquets années (nombre de paquets fumés par jour x nombre d'années de tabagisme) et serait dose dépendante (Hedstrom et al., 2009). L'augmentation du risque de SEP associé au tabagisme persisterait jusqu'à 5 années après son arrêt. Cette même étude montre que l'utilisation du tabac à priser n'augmenterait pas le risque de SEP ce qui tendrait à prouver que la nicotine n'est pas la substance responsable.

Après un premier évènement démyélinisant ou SCI, le risque d'évoluer vers une SEP certaine serait augmenté de 1,8 chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs ( $p=0,008$ ) avec un délai depuis le SCI plus court chez les fumeurs (Di Pauli et al., 2008). Concernant le rôle du tabagisme sur l'évolution de la SEP, le suivi sur 6 ans de 122 patients atteints de SEP dont 76 étaient fumeurs, révélait un risque plus important d'évoluer vers une forme progressive chez les fumeurs ( $p=0,006$ ). Ce risque serait d'autant plus important et précoce que le tabagisme avait débuté tôt avant l'âge de 15 ans ( $p=0,005$ ). Le risque de passage en forme secondairement progressive serait multiplié par 3 chez les fumeurs (Hernan et al., 2005). En terme de handicap, après un temps médian d'évolution de la maladie de 6 ans, les fumeurs

actifs auraient un handicap plus important que les non fumeurs (médiane du Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) de 5,2 pour les fumeurs versus 3,2  $p=0,042$  pour les non fumeurs) (Sundstrom and Nystrom, 2008). Aucune différence significative n'était trouvée en fonction de la durée de la maladie ( $p < 0,05$ ). Le handicap apparaîtrait plus tôt chez les fumeurs ayant débuté précocement par rapport à ceux ayant débuté plus tardivement leur consommation ou n'ayant jamais fumé (MSSS de 6,5 ; 4,6 ; 3,2 respectivement) (Sundstrom and Nystrom, 2008).

Le rôle du tabagisme passif a été peu étudié. Une étude menée par Mikaeloff a mesuré l'impact de l'exposition à la fumée de cigarette parentale sur le risque de premier évènement démyélinisant chez l'enfant avant l'âge de 16 ans (Mikaeloff et al., 2007b). Le risque de premier évènement démyélinisant était augmenté de 2,12 (1,43-3,15) chez les enfants de parents fumeurs par rapport à ceux ayant des parents non fumeurs.

La comparaison des caractéristiques IRM de patients fumeurs et non fumeurs par Zivadinov révèle aussi un nombre plus important de lésions se rehaussant après injection de gadolinium chez les fumeurs ainsi qu'une charge lésionnelle sur les séquences en T1 et T2 plus conséquente (Zivadinov et al., 2009). Le fait de fumer était associé à une atrophie cérébrale plus importante.

Le tabac semble être un facteur de risque recevable. Le sexe ratio augmente aux dépens des femmes or elles fument davantage. Le tabac pourrait donc être un des facteurs expliquant cette augmentation de sexe ratio. Le tabagisme serait capable d'accélérer le passage du premier évènement démyélinisant en SEP certaine, de favoriser la transformation des formes rémittentes en formes secondairement progressives. Le tabagisme pourrait favoriser la progression clinique c'est-à-dire le handicap ainsi que la progression radiologique.



### **1.5.2.2.3 Les vaccins**

Le rôle des vaccins et surtout du vaccin de l'hépatite B sur le déclenchement de la SEP est un débat très français. De nombreuses études ont montré l'absence de lien entre vaccin et SEP. Sadovnick et coll. en Colombie Britannique ont regardé parmi des enfants avant et après un programme de vaccination contre l'hépatite B instauré entre 1992 et 1998 si le vaccin de l'hépatite B pouvait déclencher une SEP. Parmi les 270 000 vaccinés entre 1992 et 1998, cinq ont déclaré une SEP comparativement à neuf parmi les 290 000 non vaccinés entre 1986 et 1992. Ils ne montraient pas d'augmentation d'incidence de la SEP (Sadovnick and Scheifele, 2000). Une étude cas témoins réalisée aux Etats-Unis parmi deux cohortes d'infirmières a montré un risque relatif de SEP de 0,9 en cas de vaccination contre l'hépatite B (Ascherio et al., 2001). Seule l'étude de Hernan révèle un lien entre vaccin contre l'hépatite B et SEP mais il s'agit d'une étude faite à partir des données des médecins généralistes d'Angleterre de façon rétrospective (Hernan et al., 2004). En Angleterre, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée uniquement pour les populations à risque : toxicomanes, prostituées, voyageurs en zones d'endémie, professionnels de santé ce qui n'était pas représentatif des populations incluses dans les autres études. Peu de patients étaient vaccinés et il suffirait d'une erreur de date de vaccination ou de début des symptômes pour que le résultat ne soit plus significatif. Une autre étude a été réalisée chez les enfants de moins de 16 ans ayant présenté un premier évènement démyélinisant ou SCI (Mikaeloff et al., 2007a). La vaccination était recherchée dans les 3 ans avant le SCI, le carnet de santé faisait foi. Il n'y avait pas d'augmentation du risque de SCI dans les 3 ans suivant une vaccination. Par contre, dans une analyse d'un sous groupe, la vaccination par Engerix® augmentait le risque de SCI sur une période supérieure à 3 ans. Cette différence entre les formes commercialisées de vaccins tiendrait à l'antigène de l'hépatite B utilisé qui pourrait induire un mimétisme moléculaire.

Plusieurs experts ont eu à se pencher sur le problème. En effet, en France, la vaccination a été obligatoire pour les professionnels de santé dès 1991 puis recommandée pour les adolescents et les nourrissons dès 1995 avant d'être suspendue en milieu scolaire en 1998. L'hépatite B représente 2 milliards de personnes infectées dans le monde, 350 millions de porteurs chroniques dont un quart décèderont de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire. L'incidence de la SEP après vaccination est évaluée à 0,98 pour 100 000 en 2003 alors que l'incidence de la SEP en France est de 9 pour 100 000. Ces experts concluent qu'il n'existe pas d'association entre vaccin contre l'hépatite B et début ou poussée de SEP.

Pour ce qui est du déclenchement des poussées par les vaccins, une étude multicentrique observationnelle regroupant 6 centres utilisant le logiciel European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) a été réalisée entre 1993 et 1997 (Confavreux et al., 2001). L'exposition à une vaccination dans les 2 mois immédiatement avant une poussée était comparée aux 4 périodes précédentes de 2 mois pour le calcul du risque relatif. Le risque relatif de poussées associé à l'exposition à une vaccination pendant les 2 mois précédents n'était pas significatif pour tous les vaccins (RR 0,71 [0,40-1,26]), le tétanos (0,75 [0,23-2,46]), l'hépatite B (0,67 [0,20-2,17]) et la grippe (1,08 [0,37-3,10]). Donc il n'existe pas d'augmentation du risque de poussées dans les 2 mois suivant un vaccin.

Le débat sur les vaccins a été relancé avec la mise sur le marché du Gardasil® préconisé chez l'adolescente afin d'éviter le cancer du col de l'utérus. Cinq cas d'affections démyélinisantes ont été rapportés dans les 21 jours suivant l'injection de la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> dose de vaccin (Sutton et al., 2009). D'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure dans un sens ou dans l'autre.

#### **1.5.2.2.4 Le stress**

Dès Charcot, le stress, les émotions étaient pressentis comme étant responsables du déclenchement de la SEP. Le stress agirait sur la SEP par le biais du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux autonome (Kern and Ziemssen, 2008). .

Une des hypothèses serait qu'un stress modéré entrainerait la production de cytokines pro-inflammatoires délétères alors qu'un stress majeur entrainerait la libération de glucocorticoïdes dont le rôle est immunosuppresseur.

De nombreuses études ont été réalisées sur le rôle du stress dans le déclenchement de la SEP mais surtout des poussées avec des résultats contradictoires s'expliquant par des méthodologies différentes et des mesures du stress hétérogènes.

Devant les difficultés pour évaluer le stress, certaines équipes ont eu l'idée d'étudier l'impact du deuil d'un enfant qui est une des situations les plus stressantes que l'on puisse connaître sur le risque de déclenchement de la SEP (Li et al., 2004). Le risque de SEP était augmenté de 1,56 [1,05-2,31] dans les 8 ans suivant le décès et par 2 [1,13-4,03] en cas de décès brutal inattendu.

Une méta-analyse incluant 14 études « recevables » (7 cas-témoins et 7 prospectives) entre 1965 et février 2003 conclue à une association modeste entre stress et SEP (Mohr et al., 2004). Parmi ces études, deux s'intéressaient à l'effet du stress sur une première poussée et 12 à l'effet du stress sur les poussées une fois le diagnostic de SEP posé. Une autre méta-analyse plus récente à repris les données de 17 publications, 5 sur l'influence du stress sur le début de la SEP et 12 sur l'influence du stress sur les poussées (Artemiadis et al., 2011). Ils concluent également à un lien mineur entre stress et SEP pour toutes, sauf deux, et mettent en garde sur de nombreuses limites méthodologiques. Il existe en effet d'avantage d'études sur stress et poussées que sur stress et déclenchement de la SEP. Les études se heurtent au problème

d'hétérogénéité de la mesure du stress, à l'absence d'ajustement sur les facteurs de confusion. Enfin elles ne prennent pas en compte le nombre, la chronicité, la sévérité et le type de stress. De façon plus anecdotique, des études ont été menées en période de guerre. Une première étude menée pendant la guerre du Golfe en 1991 montre l'absence de recrudescence de poussées pendant la guerre et les deux mois suivant par rapport aux deux années précédentes (Nisipeanu and Korczyn, 1993). Une deuxième étude réalisée pendant la guerre du Liban de 2006, qui a duré 30 jours, révèle un résultat contradictoire (Yamout et al., 2009). En effet, dans cette deuxième étude, les patients ont plus de poussées pendant la période de guerre qu'avant et après. Ainsi Yamout montre que les patients ont 3 fois plus de poussées pendant les 2 mois de la période de guerre par rapport à une période de 2 mois l'année précédente ou 2 mois après la guerre. Il montre également que l'activité IRM est plus importante. Concernant l'effet du stress sur l'IRM, une étude prospective ayant inclus 36 patients porteurs de SEP bénéficiant d'un suivi IRM mensuel avec injection de gadolinium pendant 28 à 100 semaines, révèle que la survenue d'un stress est associée à une augmentation significative du risque de nouvelles lésions dans les 8 semaines suivantes (Mohr et al., 2000).

#### **1.5.2.2.5 Alimentation, obésité**

A côté des facteurs classiques incriminés dans le déclenchement de la SEP, d'autres facteurs semblent plus anecdotiques tels que l'alimentation et l'obésité. De nombreuses études anciennes ont incriminé les graisses saturées animales, le sucre, l'alcool, les viandes fumées, le thé, le café (Berr et al., 1989; Schwarz and Leweling, 2005; Sepcic et al., 1993; Tola et al., 1994) mais des études plus récentes n'ont pas confirmé ces données (Habek et al., 2010). En matière de statut nutritionnel, une forte incidence du surpoids a été notée chez les patients atteints de SEP. Une étude récente de Munger a interrogé des patients atteints de SEP et des sujets témoins sur leur indice de masse corporelle (IMC) à 18 ans et leur corpulence à 5, 10 et

20 ans en leur montrant des silhouettes (Munger et al., 2009). Cette étude montre qu'un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> à l'âge de 18 ans augmente par 2,25 [1,50-3,37] le risque de SEP. Une corpulence supérieure à la normale à 20 ans serait associée à un risque accru de SEP mais pas à l'âge de 5 et 10 ans. Cette idée est confortée par l'étude d'Hedstrom qui montre qu'un IMC supérieur à 27 kg/m<sup>2</sup> à 20 ans double le risque de développer une SEP par rapport aux sujets de poids normal (Hedstrom et al., 2012).

Les mécanismes explicatifs sont mal connus. Chez l'obèse il y aurait moins de vitamine D, une production et une libération importantes de cytokines favorisant la réponse Th1 ainsi qu'une diminution du nombre de LT-reg.

La SEP apparaît donc comme une maladie multifactorielle nécessitant pour se développer la combinaison de facteurs endogènes génétiques et exogènes environnementaux dont l'EBV, la vitamine D et le tabac semblent les plus influents. Les facteurs incriminés dans le déclenchement de la SEP interagiraient entre eux et surtout les gènes de susceptibilité de la SEP seraient sous la dépendance de l'environnement comme en témoignent l'interaction vitamine D - HLA DRB1 15\*01 via le VDRE ainsi que l'interaction tabac – EBV - HLA DRB1. Cependant, le rôle de la génétique semble modéré puisque les facteurs environnementaux expliqueraient plus de 75 % du risque de développer une SEP (Taylor, 2011).

**Tableau 8 : Facteurs de risque de la SEP**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Nature de l'étude</b>	<b>Mesure d'association</b> [Intervalle de Confiance]
<b>Haplotype HLA</b>		
HLA-DRB1*15 homozygote (Dyment et al., 2005)	Cohorte Canadienne de 2 454 SEP et 4 639 apparentés sains du 1er degré	OR 5,42 [4,12-7,16]
HLA-DRB1*15 hétérozygote (Dyment et al., 2005)	Cohorte Canadienne de 2 454 SEP et 4 639 apparentés sains du 1er degré	OR 2,91 [2,42-3,51]
HLA-DRB1*15 / HLA-DRB1*14 hétérozygote (Dyment et al., 2005)	Cohorte Canadienne de 2 454 SEP et 4 639 apparentés sains du 1er degré	OR 1,06 [0,56-2,03]
<b>Marqueurs génétiques</b>		
Récepteur à l'IL2 (De Jager et al., 2009)	Etude cas-témoins : 4 839 SEP ; 9 336 témoins	OR 1,15 [1,04-1,27]
Récepteur à l'IL7 (De Jager et al., 2009)	Etude cas-témoins : 4 839 SEP ; 9 336 témoins	OR 1,13 [1,02-1,23]
VAV1 (Jagodic et al., 2009)	12 735 individus	Haplotype CA OR 1,18
<b>Infection par l'EBV</b>		
Mononucléose (Thacker et al., 2006)	Méta-analyse (11 études cas-témoins et 3 cohortes) 1 667 SEP versus 3 606 témoins	RR 2,30 [1,70-3,01]
Titre d'Ac anti EBNA1 >320 vs <80 (De Jager et al., 2008)	Etude cas-témoins : 148 femmes porteuses de SEP vs 296 femmes indemnes de SEP	OR 1,66 [1,32-2,08]
<b>Vitamine D</b>		
lésions actiniques de degrés 4 à 6 versus grade 3 : (Van der Mei et al., 2003)	Etude en Tasmanie : 136 SEP vs 272 témoins	OR 0,32 [0,11-0,88]
Taux sérique de 25 hydroxycholéciferol < 63,3 nmol/l vs > 99,1 (Munger et al., 2006)	257 militaires américains porteurs de SEP (148 blancs, 77 noirs) et 514 témoins	OR 1,69 [1,03-2,78]
<b>Tabac</b>		
Fumeurs vs non fumeurs (Hawkes, 2007)	Méta-analyse : 1 155 SEP vs 15 3182 sujets témoins	OR 1,51 [1,22-1,87]
Risque de SEP certaine chez le fumeur vs le non fumeur (Di Pauli et al., 2008)	129 patients avec SCI	HR 1,8 [1,2-2,8]
SCI chez enfants de parents fumeurs vs non fumeurs (Mikaeloff et al., 2007b)	129 enfants avec SEP vs 1 038 témoins	RR 2,12 [1,43-3,15]

**Tableau 9 : Facteurs de risque de la SEP**

<b>Facteur de risque</b>	<b>Nature de l'étude</b>	<b>Mesure d'association</b> [intervalle de confiance]
<b>Vaccins</b>		
Hépatite B (Ascherio et al., 2001)	Etude parmi les infirmières aux Etats Unis 192 cas / 645 témoins	OR 0,9 [0,5-1,6]
Tous vaccins (Confavreux et al., 2001)	643 SEP sans poussée pendant 12 mois. Etude cas cross –over. Risque de poussée de SEP	RR 0,71 [0,4-1,26]
Hépatite B (Mikaeloff et al., 2007a)	Etude cas contrôle. Risque de vaccination par l'hépatite B dans les 3 ans précédant un SCI chez l'enfant < 16 ans (349 cas-2941 contrôles)	OR 0,74 [0,54-1,02]
<b>Stress</b>		
Décès d'un enfant (Li et al., 2004)	étude de 21 062 parents ayant perdu un enfant appariés à 293 745 individus non exposés	RR 1,56 [1,05-2,31]
<b>Obésité</b>		
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> à 18 ans (Munger et al., 2009)	Données issues des études « nurses'health study I (121 700 infirmières) et II (116 671 infirmières) »	RR 2,25 [1,50-3,37]

RR : risque relatif ; OR : Odds ratio ; HR : hazard ratio

SCI : Syndrome clinique isolé

IMC : indice de masse corporelle

## 1.6 Les traitements

Depuis 1995, des traitements immunomodulateurs sont disponibles pour traiter les formes rémittentes de SEP. Ces traitements de première ligne sont des interférons bêta 1a [Avonex® 30µg une injection intramusculaire par semaine (date d'Autorisation de Mise sur le marché (date d'AMM) 13 mars 1997) ; Rebif® 22 ou 44µg une injection sous cutanée trois fois par semaine (date d'AMM 4 mai 1998)) ou 1b (Bétaféron® 8 MUI une injection sous cutanée un jour sur deux (date d'AMM 30 novembre 1995) ; Extavia® une injection sous cutanée un jour sur deux (date d'AMM 20 mai 2008)] et de l'acétate de glatiramère [Copaxone® 20 mg une injection quotidienne en sous cutanée (date d'AMM 26 mars 2004)]. En terme d'efficacité, elle est la même quelle que soit la molécule avec une réduction démontrée de 30 % de la fréquence des poussées sans effet ou modeste sur le handicap. Initialement, ils ne pouvaient être prescrits que chez les patients ayant présenté au moins deux poussées dans les 2 dernières années (3 dernières années pour l'Avonex®). Depuis 2000, ils peuvent être prescrits dès la première poussée si les critères de dissémination temporelle et spatiale sont remplis (Comi et al., 2001; Jacobs et al., 2000; Kappos et al., 2006). En cas d'échec des traitements de première ligne, la novantrone (Mitoxantrone®) de la famille des anthracyclines peut être utilisée en deuxième ligne. Depuis 2007, un anticorps monoclonal (natalizumab [Tysabri®] une perfusion mensuelle de 300 mg) est disponible en traitement de deuxième ligne. Ce traitement réduit de 70 % la fréquence des poussées versus placebo à 3 ans et freine la progression du handicap. Trente sept pour cent des patients n'ont plus la moindre activité qu'elle soit clinique ou IRM à 2 ans. Le Tysabri®, de même que la mitoxantrone®, peuvent être prescrits pour les rares formes agressives d'emblée de SEP.



Parallèlement à ces traitements de fond, il existe des traitements symptomatiques de la spasticité, des troubles vésico-sphinctériens, de la constipation, des troubles génitaux, de la fatigue, des douleurs et manifestations paroxystiques, des tremblements....

## **1.7 Prise en charge de la SEP en France**

La SEP est une des 30 maladies chroniques reconnues en ALD ce qui procure une prise en charge à 100% des soins en lien avec cette pathologie. Une fois le diagnostic établi par un neurologue celui ci adresse un formulaire détaillé au système d'assurance maladie pour la demande de reconnaissance de l'ALD. L'ALD est accordée, si une fois le diagnostic confirmé par le service médical de l'assurance maladie, le patient répond aux critères de l'ALD pour SEP qui est l'ALD 25. L'intitulé de l'ALD 25 stipule : « relève de l'exonération du ticket modérateur la SEP dès qu'un traitement immunomodulateur de fond est prescrit à l'issue du bilan diagnostique, même en l'absence de handicap permanent ; dès qu'il existe un handicap permanent (parfois seulement constitué d'une asthénie ou de troubles cognitifs) nécessitant un traitement symptomatique et justifiant une prise en charge au long cours ». Le médecin référent doit refaire la demande dans les 6 mois. L'exonération est alors accordée pour une durée de cinq ans renouvelable.

En France, les neurologues hospitaliers et libéraux sont organisés en 19 réseaux SEP afin de faciliter la prise en charge pluridisciplinaire des patients. Au sein des réseaux interviennent des neurologues, des psychologues, des médecins rééducateurs fonctionnels, des kinésithérapeutes, des urologues, des orthophonistes, des infirmières, des assistantes sociales, des médecins du travail... Ces réseaux de professionnels permettent d'améliorer la prise en charge du diagnostic de la maladie, son suivi et ses traitements.

Ces réseaux assurent un quadrillage quasi complet du pays.

## **2. Epidémiologie de la SEP dans le monde**

La distribution de la SEP dans le monde n'est pas liée au hasard. La SEP est plus fréquente dans les régions tempérées que tropicales. Ainsi la prévalence brute de la SEP varie d'un maximum compris entre 240 cas pour 100 000 habitants au Canada (2000-2001) (Beck et al., 2005) et 224 pour 100 000 dans les îles des Orcades et Shetlands (Warren and Warren, 2001) à un minimum de 3 cas pour 100 000 en Afrique du Sud (Kies, 1989). Cette apparente augmentation de prévalence avec la latitude a été appelée le « gradient de latitude » (Kurtzke, 1975). Les zones de forte prévalence (>30 pour 100 000) incluent le nord de l'Europe, le nord des Etats-Unis et du Canada, le sud de l'Australie et la Nouvelle Zélande. Les zones de moyenne prévalence (5-30 pour 100 000) comprennent le sud de l'Europe, le sud des Etats-Unis et le nord de l'Australie. Des zones de faible prévalence (<5 pour 100 000) comprennent l'Asie, l'Amérique du sud. A l'intérieur de différents pays, un gradient de latitude est également mis en évidence.

La distribution de l'incidence de la SEP à travers le monde est hétérogène. Elle varie d'un pays à l'autre et change avec le temps. Dans de nombreux pays l'incidence semble augmenter soit parce que le diagnostic est fait plus facilement grâce à l'IRM ou à cause de l'environnement ou de facteurs socioéconomiques tels que l'amélioration des conditions de vie, le développement des soins ou grâce à un recensement épidémiologique de meilleure qualité. Alonso a réalisé une méta-analyse reprenant les études sur l'incidence publiées entre 1966 et 2007 et référencées sur MEDLINE ou EMBASE (Alonso and Hernan, 2008). Cette méta-analyse révèle une association entre les fortes incidences de SEP et les latitudes les plus élevées. Pour chaque augmentation de 10 degrés de latitude, l'incidence de la SEP augmente de 30% chez les femmes et de 50% chez les hommes. Ce gradient de latitude semble

s'atténuer après 1980 à cause de l'augmentation de l'incidence de la SEP dans les pays de faible latitude.

## **2.1 Amérique du nord (carte 1)**

### **2.1.1 Canada**

#### **2.1.1.1 Prévalence au Canada**

Au Canada, avant 1990, la prévalence brute de la SEP était estimée à 90 pour 100 000. D'ouest en est au Canada, les taux bruts de prévalence de différentes villes et îles variaient de 111 pour 100 000 à Saskatoon en 1977 (Hader, 1982), 94 à Londres dans l'Ontario en 1984 (Hader et al., 1988), 68 à Ottawa en 1975 (Bennett et al., 1976), 55 sur l'île de Terre-Neuve en 1984 (Pryse-Phillips, 1986). Ces taux semblaient indiquer l'existence d'un gradient d'ouest en est sous réserve des taux bruts qui ne permettent pas de comparaison fiable étant donnée la disparité de taille et de structure d'âge des populations où ces études ont été menées.

Une nouvelle étude réalisée par Hader révélait une prévalence à 298,3 pour 100 000 [274,7-323,6] au 1<sup>er</sup> janvier 2005 dans la ville de Saskatoon (située au centre de la province de Saskatchewan, elle-même localisée à l'ouest du Canada) (Hader, 2007). La prévalence de la SEP dans les provinces de Terre-Neuve et au Labrador à l'est du Canada a été rapportée en 1984 et elle était considérée comme basse à cette époque (Pryse-Phillips, 1986). Dans une nouvelle étude, la prévalence brute est réévaluée en 2001 à 94,4 pour 100 000 habitants, un chiffre nettement plus élevé que celui rapporté antérieurement (Sloka et al., 2005). Une étude a évalué la prévalence brute nationale au Canada à partir des données d'auto déclaration des patients atteints de SEP en 2000-2001 à 240 pour 100 000 habitants (Beck et al., 2005).

Plus récemment, deux études plus robustes car standardisées sur la population Canadienne ont été menées. Warren a estimé la prévalence de la SEP dans la province d'Alberta, située à

l'ouest du Canada entre la Colombie-Britannique à l'ouest et la Saskatchewan à l'est, à partir des données du registre du centre hospitalier et du système d'assurance maladie de cette province (Alberta Health Care Insurance Plan – AHCIP)(Warren et al., 2008). La prévalence standardisée sur l'âge de la population Canadienne de 1996 est passée de 217,6 pour 100 000 en 1990 à 357,6 pour 100 000 en 2004, plaçant l'Alberta dans les prévalences les plus élevées dans le monde. A partir des données de l'assurance maladie et par le biais d'auto-questionnaires dont les réponses ont été vérifiées dans les dossiers médicaux, Marrie et coll. ont estimé la prévalence de la SEP standardisée sur l'âge de la population Canadienne de 2001 dans la province centrale de Manitoba. Elle est passée de 32,6 pour 100 000 [29,4-35,8] en 1984 à 226,7 [218,1-235,3] en 2006 (Marrie et al., 2010). Pendant cette période d'étude, le mode de recensement des cas n'a pas changé contrairement aux critères diagnostiques. Ces deux études tendent à conforter la notion de gradient d'ouest en est décrit par les études antérieures mais de moins bonne qualité.

### **2.1.1.2 Incidence au Canada**

L'incidence brute à Saskatoon (Saskatchewan) était estimée à 4,8 pour 100 000 et par an (Hader, 1982) puis à 8,3 pour 100 000 entre 1970 et 1979 puis 9,2 entre 1980 et 1989 (Hader, 1999) ; et à 8,7 ; 10,0 et 8,3 pour chaque décennie depuis 1970 (Hader, 2004). Entre 1970 et 2004, l'incidence à Saskatoon (Saskatchewan) était de 9,5 pour 100 000 [8,8-10,4] (Hader, 2007). A Terre Neuve, l'incidence était de 5,6 pour 100 000 et par an sur la période 1994-2001 (Sloka et al., 2005).

Deux études menées à l'échelle de provinces canadiennes ont une méthodologie plus satisfaisante. Elles rapportent des incidences standardisées sur la population Canadienne. Dans la province d'Alberta, l'incidence standardisée sur l'âge de la population Canadienne de 1996 a augmenté au cours du temps. Elle est passée de 4,2 pour 100 000 et par an entre 1980

et 1989 (Warren and Warren, 1992) à 20,9 pour 100 000 puis à 23,9 pour 100 000 entre 1990 et 2004 (Warren et al., 2008). Entre 1998 et 2006, l'incidence de la SEP dans la province de Manitoba standardisée sur la population Canadienne de 2001 était estimée à 11,4 pour 100 000 [10,7-12,0] et par an à partir des données d'assurance maladie (Marrie et al., 2010).

## **2.1.2 Etats-Unis**

### **2.1.2.1 Prévalence aux Etats Unis**

Aux Etats-Unis, une étude nationale menée par l'institut national des maladies neurologiques estimait la prévalence globale de la SEP à 46 pour 100 000 en 1976, 53 au nord du 37<sup>ème</sup> degré de latitude et 30 au sud (Baum and Rothschild, 1981). Une étude plus récente de 2002 menée par le « National Center for Health Statistics » a réévalué la prévalence brute nationale entre 1982 et 1996 à partir du « National Health Interview Survey » à 85 pour 100 000 (Noonan et al., 2002).

Des études à l'échelon local ont rapporté des prévalences élevées au nord-est des Etats-Unis et au sud. Dans le Middle West, la prévalence était estimée à 160 dans le comté de Olmsted dans le Minnesota en 1985 (Wynn et al., 1990) puis à 177 au 1<sup>er</sup> décembre 2000 (Mayr et al., 2003), à 100 dans le comté de Mower dans le Minnesota en 1978 (Kranz et al., 1983), et 112 dans la ville de Galion dans l'Ohio en 1987 (Hopkins et al., 1991). Dans l'ouest et le sud des Etats Unis, les taux étaient évalués à 69 dans les comtés de King Pierce dans l'état de Washington en 1970 (Visscher et al., 1977), 65 pour les comtés de Weld Larimer dans le Colorado en 1982 (Nelson et al., 1986), 22 pour Los Angeles en Californie en 1970 (Visscher et al., 1977), 76 pour le comté de Los Alamos au nouveau Mexique en 1979 (Hoffman et al., 1981), 42,8 dans 19 comtés du Texas entre 1998 et 2000 (Williamson et al., 2007) et 110 à Key West, île de Floride, en 1983 (Sheremata et al., 1985). Le faible nombre d'études sur la prévalence de la SEP et l'impossibilité de comparer les taux bruts rapportés empêchent de

trouver une distribution particulière de la SEP aux Etats-Unis. La distribution géographique de la SEP aux Etats-Unis est influencée par les différences de susceptibilité génétique entre les différents groupes ethniques les peuplant. Dans l'étude nationale menée en 1976 (Baum and Rothschild, 1981), la prévalence de la SEP chez les sujets blancs étaient de 49 pour 100 000 et de 26 chez les sujets noirs. Parmi les vétérans de l'armée Américaine, le risque de SEP chez les sujets noirs était réduit de moitié par rapport aux sujets blancs, le risque était également plus faible parmi les Asiatiques, les indiens d'Amérique (Kurtzke et al., 1979). A Hawaï, parmi les caucasiens le taux de prévalence de la SEP était de 24, et 9 parmi les Asiatiques (Alter et al., 1971).

Seules deux études menées parmi les vétérans de la deuxième guerre mondiale (Kurtzke et al., 1979) et de la guerre du Vietnam (Wallin et al., 2004) permettent de confirmer l'existence d'un gradient nord-ouest – sud-est. Plus récemment, une étude menée par Noonan et coll. a estimé la prévalence de la SEP entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 décembre 2000 dans trois zones géographiques des Etats-Unis en utilisant les mêmes sources de données, celles des neurologues libéraux et des établissements de soins spécialisés (Noonan et al., 2010). Cette étude confirme la notion de gradient avec une prévalence standardisée sur la population mondiale évaluée à 39,9 pour 100 000 [34,0-45,7] au Texas (33°30' de latitude nord), à 70,6 [56,9-84,3] dans le Missouri (39°07' de latitude nord), à 86,5 [76,8-96,2] dans l'Ohio (41°24' de latitude nord).

Une étude récente standardisée sur la population des Etats-Unis de 2000 a estimé la prévalence dans le comté de Jefferson dans le Missouri entre 1998 et 2002 à partir de données hospitalières à 107 pour 100 000 [95-119] (Turabelidze et al., 2008).

### **2.1.2.2 Incidence aux Etats Unis**

Les études menées par la Mayo Clinic dans le comté d'Olmsted dans le Minnesota sont uniques en matière de qualité de recensement des cas et de surveillance épidémiologique sur une période de plus de 100 ans (Wynn et al., 1990). L'incidence semblait stable à Rochester environ de 3,6 pour 100 000 et par an entre 1905 et 1974 (2,8 chez les hommes, 6,8 chez les femmes). Cependant une réévaluation sur la période 1905-1984 a montré une tendance à l'augmentation de l'incidence particulièrement chez les femmes parmi lesquelles l'incidence brute était passée de 3,4 à 7,7 pour 100 000. Cette augmentation n'est peut être pas uniquement le reflet des changements de critères diagnostiques et de l'amélioration du recensement des cas. Au dernier recensement entre 1985 et 2000 l'incidence était estimée à 7,5 pour 100 000 et par an (Mayr et al., 2003). Les analyses suggéraient une faible mais réelle augmentation de l'incidence depuis les années 1900 avec quelques périodes d'interruption dans cette croissance progressive. Ainsi des changements étaient constatés en 1910, 1930, 1950, 1980. Les taux d'incidence sont toujours entre 7 et 8 pour 100 000 sur les deux dernières décennies (Weinshenker and Rodriguez, 1995).

Une autre approche a été utilisée par Hernan afin d'évaluer de façon fiable l'incidence de la SEP (Hernan et al., 1999). Il a repéré les nouveaux cas de SEP entre 1976 et 1994 parmi les infirmières nées entre 1920 et 1946 dans une première étude et entre 1989 et 1995 parmi les infirmières nées entre 1947 et 1964 au cours d'une deuxième étude. Au cours de la première étude, à partir de 181 cas de SEP, les taux d'incidence ajustés révélaient un ratio à 3,5 [1,1-11,3] au nord des Etats-Unis, à 2,7 [0,8-8,9] au centre comparativement aux états du sud. Cependant, Hernan n'a pas confirmé ce gradient lors de la deuxième étude. Dans cette dernière, parmi les 131 cas de SEP, les ratios des taux d'incidence brute étaient de 0,8 [0,4-1,6] et 0,9 [0,4-1,8] au nord et au centre des Etats Unis comparativement au sud. Cette atténuation de gradient concordait avec les données sur les vétérans cependant les tranches

d'âge différentes des infirmières entre les deux études pouvait constituer un facteur de confusion. En effet, dans la première étude les infirmières avaient de 30 à 74 ans alors qu'elles n'avaient que 25 à 48 ans pour la seconde, il est donc possible que pour cette seconde étude l'incidence n'ait pas été exhaustive.

Deussing a évalué l'incidence brute par an de la SEP entre 2000 et 2009 aux Etats-Unis parmi l'armée américaine à 12,9 pour 100 000 (Deussing, 2011).



## AMERIQUE DU NORD

### PREVALENCE

✓ Gradient nord – sud entre le Canada et les Etats-Unis

✓ Gradient ouest – est au Canada :

Province d'Alberta (2004) taux standardisé sur la population Canadienne de 1996

357,6 pour 100 000 (Warren et al., 2008)

Province de Manitoba (2006) standardisée sur la population Canadienne de 2001

226, 7 pour 100 000 (Marrie et al., 2010)

Au Canada forte augmentation de prévalence dans la province d'Alberta (217,6 pour 100 000 en 1990 à 357,6 pour 100 000 en 2004) (Warren et al., 2008) et de Manitoba (32,6 pour 100 000 en 1984 à 226, 7 en 2006) (Marrie et al., 2010)

✓ Aux Etats-Unis

Essentiellement des taux bruts de prévalence difficilement comparables

Hétérogénéité des taux de prévalence due à la diversité ethnique :

49 pour 100 000 chez les blancs (1976)

26 pour 100 000 chez les noirs (1976)

Prévalence entre 1998 et 2000, standardisée sur la population mondiale (Noonan et al., 2010) évaluée à :

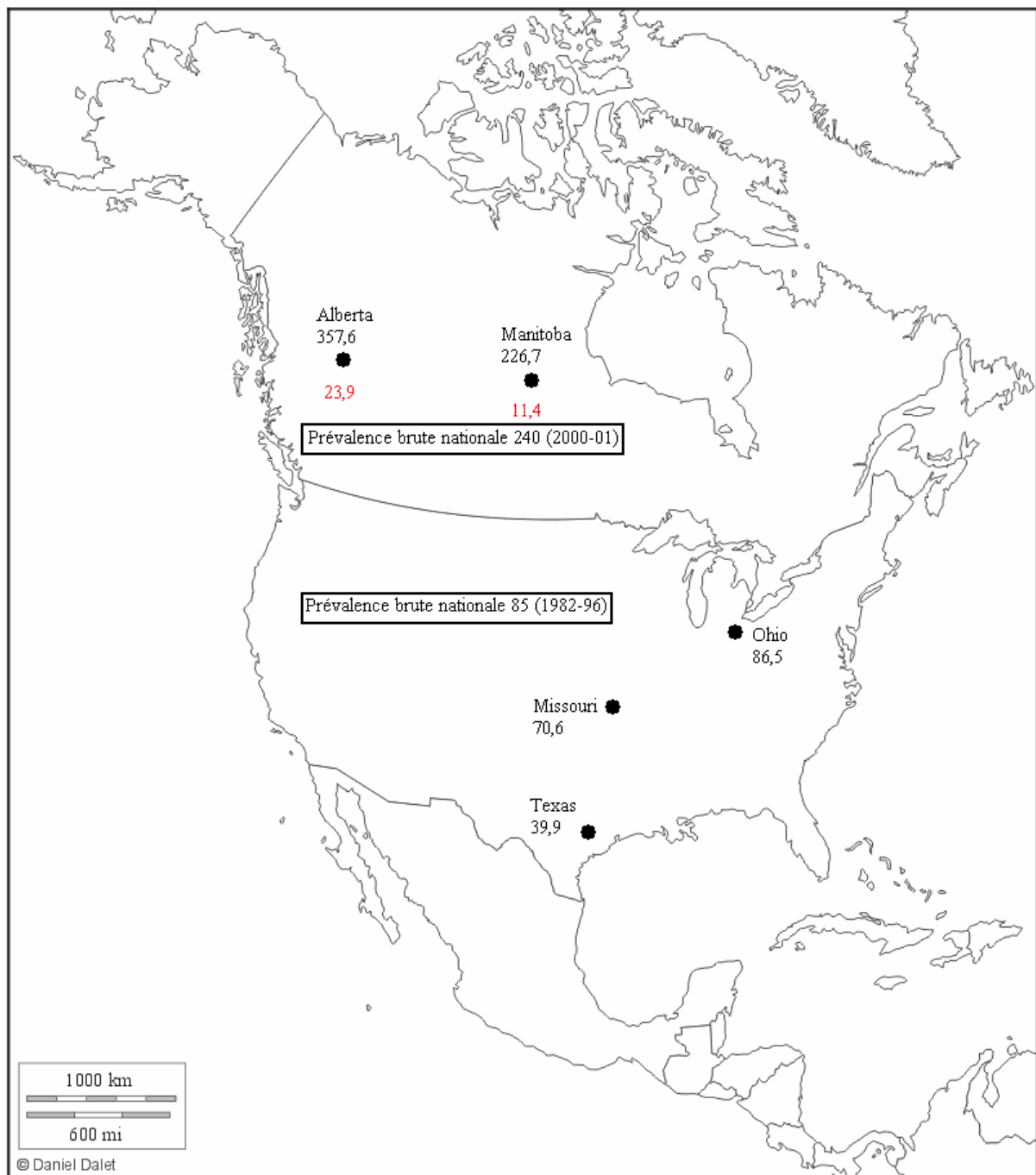
39,9 pour 100 000 au Texas (33°30' de latitude nord),

70,6 dans le Missouri (39°07' de latitude nord),

86,5 dans l'Ohio (41°24' de latitude nord).

## **INCIDENCE**

- ✓ Province d'Alberta, taux standardisé sur l'âge de la population Canadienne de 1996 est passé de 4,2 pour 100 000 et par an entre 1980 et 1989 (Warren and Warren, 1992) à 20,9 pour 100 000 puis à 23,9 pour 100 000 entre 1990 et 2004 (Warren et al., 2008).
- ✓ Province de Manitoba, taux standardisé sur la population Canadienne de 2001 estimé à 11,4 pour 100 000 [10,7-12,0] et par an entre 1998 et 2006 (Marrie et al., 2010).
- ✓ Etude de la Mayo Clinic sur 100 ans dans le Minnesota (Mayr et al., 2003; Wynn et al., 1990)
  - augmentation de l'incidence au cours du temps (3,6 pour 100 000 et par an entre 1905 et 1974 et 7,5 pour 100 000 entre 1985 et 2000)
  - augmentation réelle et/ou liée à l'amélioration des critères diagnostiques et au meilleur recensement des cas ?



**Carte 1 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques en Amérique du nord**

Prévalence pour 100 000 en noir ; Incidence pour 100 000 en rouge

Au Canada, données standardisées sur la population Canadienne

Aux Etats-Unis, données standardisées sur la population mondiale

## **2.2 Caraïbes**

### **2.2.1 Prévalence aux Caraïbes**

Depuis une quinzaine d'années, nous avons assisté à l'émergence des premiers cas de SEP en Martinique. La population Martiniquaise est caractérisée par une grande diversité ethnique comprenant 90 % de Français afro-caribéens, 7% de Français caucasiens et 3 % de descendants d'immigrants du sous continent indien. La prévalence brute au 31 décembre 1998 était de 17,4 pour 100 000 [13,1-21,7] parmi les Français afro-caribéens (Cabre et al., 2001).

### **2.2.2 Incidence aux Caraïbes**

L'incidence de la SEP en Martinique entre le 1 juillet 1992 et le 31 juin 2007 standardisée sur la population mondiale était de 1,68 pour 100 000 [1,51- 1,85] et de 0,7 [0,59-1,81] en Guadeloupe (Cabre, 2009).

## **2.3 Amérique centrale et du Sud (carte 2)**

### **2.3.1 Amérique Centrale**

#### **2.3.1.1 Prévalence en Amérique Centrale**

A Cuba et sa province, la prévalence de la SEP en 1990 était estimée entre 5 et 10 pour 100 000 (Cabrera-Gomez and Rivera-Olmos, 2000).

#### **2.3.1.2 Incidence en Amérique Centrale**

Aucune donnée n'a pu être retrouvée.

## **2.3.2 Amérique du sud**

### **2.3.2.1 Prévalence en Amérique du sud**

Les études sur la prévalence de la SEP dans cette région du monde sont peu nombreuses et non standardisées. Christensen a évalué la prévalence brute de la SEP dans les années 70 à 2 au Venezuela, 4 au Pérou, 4 au Brésil à partir de cas cliniques publiés donc de données non exhaustives (Christensen, 1975). La qualité des études dans les pays d'Amérique Latine s'est améliorée avec le temps grâce à l'utilisation de critères diagnostiques standardisés. En 1985, la prévalence brute de la SEP à Mexico à partir des données hospitalières était estimée à 5 pour 100 000 (Guevara et al., 1985). Au Brésil, la prévalence brute était évaluée à 14 pour 100 000 à Sao Paolo (côte est) en 1997 (Goldbaum et al., 1998), 5 à Rio de Janeiro (côte est) en 1999 (Alvarenga et al., 2000) et 12,5 pour 100 000 habitants dans la ville d'Uberaba située dans l'état de Minas Gerais au nord-ouest de Rio de Janeiro (Ribeiro et al., 2011). Plus récemment, les données de six pays allant de Panama en Argentine réalisées entre 1991 et 2007 ont été reprises afin de calculer la prévalence brute de la SEP dans ces pays (Risco et al., 2011 ). La prévalence variait de 0,75 pour 100 000 à Cuenca, Equateur à 21,5 pour 100 000 à Rio Gallegos, au sud est de l'Argentine sur la côte. Une association entre prévalence et latitude ( $r^2=0,8$  ;  $p< 0,001$ ) a été mise en évidence confirmant la notion de gradient en Amérique Latine. Une augmentation de prévalence de 0,33 pour 100 000 par degré de latitude a été trouvée. En Colombie, une étude a évalué la prévalence brute en juin 2000 dans cinq départements : Bolivar (nord), Antioquia (nord ouest), Santander (nord est), Risaralda (centre) et Caldas (centre ouest), (Sanchez et al., 2000). La prévalence brute variait entre 1,48 à Antioquia (nord ouest) [1,12–1,78] et 4,98 à Risaralda (centre) [3,52–6,43]. Ces régions ne représentent que 25 % de la population de Colombie. En Colombie, dans la ville de Bogota située au centre, la prévalence brute en 2002 était de 4,41 pour 100 000 habitants (5,98 pour 100 000 parmi les femmes et 2,71 parmi les hommes) (Toro et al., 2007).

La prévalence en 2006 dans trois villes de la république de l'Equateur estimée à partir des 12 hôpitaux publics ou privés et de la fondation de SEP locale a été évaluée (Abad et al., 2010). A Quito, capitale de l'Equateur, située au centre-nord du pays, la prévalence brute était de 5,05 pour 100 000 habitants [4,03-6,03], plus au sud à Guayaquil, sur la côte ouest : 2,26 pour 100 000 habitants [1,62-2,91] et à Cuenca au sud de Quito : 0,75 pour 100 000 habitants [0,024-0,175].

En Argentine dans la ville de Junin dans la province ouest de Buenos aires en 1991, la prévalence brute était de 12 pour 100 000 habitants [6-22] (Melcon et al., 1994). En Patagonie région géographique de l'Argentine et du Chili située au sud de l'Amérique du sud, la prévalence était estimée à 17,2 pour 100 000 habitants en 2002 (Melcon et al., 2008).

Au Chili, Barahona et coll. ont estimé la prévalence à 11,7 pour 100 000 habitants (Barahona et al., 2004).

### **2.3.2.2 Incidence en Amérique du sud**

Très peu de données sont rapportées dans la littérature sur le sujet et il s'agit essentiellement d'abstracts. Deux abstracts font état de l'incidence de la SEP en Amérique du sud : l'un en Argentine en 2001, rapporte un taux d'incidence de 2,24 cas pour 100 000 habitants (Cristiano et al., 2002) ; un autre mentionne un taux d'incidence de 1,8 pour 100 000 par an au Chili (Barahona et al., 2004). En Patagonie, le taux brut d'incidence était de 1,4 cas pour 100 000 habitants (Melcon et al., 2008). En Argentine une autre étude a estimé l'incidence à Buenos Aires entre le 1 Janvier 1992 et le 31 Décembre 2007 à 1,76 pour 100 000 [1,1-2,8] (Cristiano et al., 2010).

## AMERIQUE CENTRALE ET DU SUD

### PREVALENCE

- ✓ Etudes peu nombreuses donnant uniquement des taux bruts de prévalence
- ✓ Essentiellement des rapports de cas
- ✓ Amélioration des études au fil du temps grâce aux critères diagnostiques de la SEP
- ✓ Impression qu'il existe un gradient de latitude sud – nord qu'il faudrait confirmer par des données standardisées

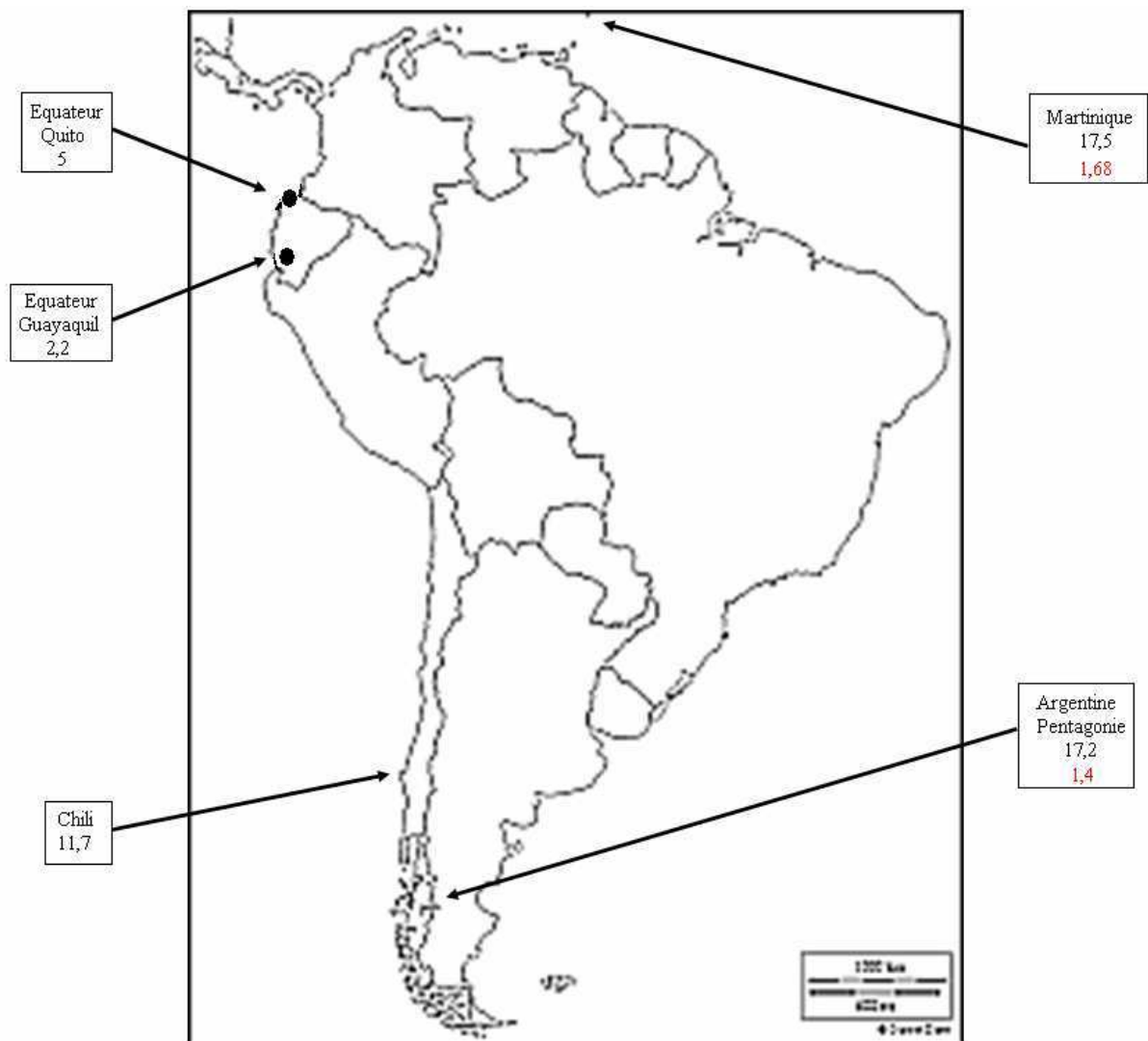
17,2 pour 100 000 en Patagonie, Argentine (2002) (Melcon et al., 2008)

5 pour 100 000 à Quito, Equateur (2006) (Abad et al., 2010)

- ✓ Emergence de cas de SEP à la Martinique avec une prévalence brute au 31 décembre 1998 de 17,4 pour 100 000 (Cabre et al., 2001)

### INCIDENCE

- ✓ Très peu de données (essentiellement des abstracts)
- ✓ Incidences non standardisées en Amérique du Sud
- ✓ Aux Antilles :
  - Martinique : incidence de 1,68 pour 100 000 entre 1992 et 2007 standardisée sur la population mondiale (Cabre, 2009)
  - Guadeloupe : 0,7 pour 100 000 entre 1992 et 2007 standardisée sur la population mondiale (Cabre, 2009).



**Carte 2 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques aux Caraïbes, en Amérique centrale et du sud**

Prévalence pour 100 000 en noir ; Incidence pour 100 000 en rouge

Taux de prévalence brute pour les données d'Amérique du sud

Taux d'incidence aux Antilles standardisée sur la population mondiale



## **2.4 Asie**

### **2.4.1 Asie du Nord**

#### **2.4.1.1 Prévalence en Asie du Nord**

Dans l'ancienne Union Soviétique, la prévalence brute est estimée à moins de 5 pour 100 000 en Ouzbékistan, Kazakhstan, Turkménistan et Kirghizstan (Boiko et al., 1995).

#### **2.4.1.2 Incidence en Asie du Nord**

Les données d'incidence dans cette partie du monde sont peu nombreuses et généralement publiées en Russe. Deux abstracts en Anglais rapportent des données d'incidence. Dans la ville de Volgograd dans le sud de la Russie, l'incidence brute était estimée à 9,8 pour 100 000 entre 1996 et 2000 (Dokuchaeva and Boiko, 2006). Dans la ville de Novosibisk à l'est de la Sibérie, l'incidence brute était évaluée à 1,5 pour 100 000 en 1970 et à 2,5 en 2002 (Malkova et al., 2006).

### **2.4.2 Asie Méridionale (Inde, Chine, Japon) (cartes 3 et 4)**

#### **2.4.2.1 Prévalence en Asie Méridionale (Inde, Chine, Japon)**

En Inde, la SEP est une pathologie peu habituelle dont le risque varie selon l'origine ethnique de ses habitants. Bien que les études évaluant la prévalence soient rares, il est habituel de considérer que la SEP est plus fréquente au nord peuplé par des Indo-Européens qu'au sud peuplé de Tamouls et de Dravidiens (Jain and Maheshwari, 1985). A Bombay, située à l'ouest de l'Inde, entre 1957 et 1972, le taux de prévalence de la SEP à partir des

données des hôpitaux et cliniques privées était évalué à 1 pour 100 000 parmi les indiens. En 1988, une nouvelle étude estimait la prévalence brute de la SEP parmi les Parsis de Bombay à 26 pour 100 000 et parmi les habitants de Pune, ville de l'ouest de l'Inde au sud de Bombay, à 58 (Wadia and Bhatia, 1990).

De la même façon les études sont peu nombreuses en Chine et au Japon où le phénotype de la SEP est différent des pays plus à l'ouest. A Taipei, capitale de Taiwan située au nord de l'île, en 1980 et à Hong Kong en 1986, la prévalence brute était estimée à 1 pour 100 000. Contrairement aux autres régions du monde, la prévalence a peu changé dans cette zone au cours du temps. Ainsi, à Taipei, en 2004, la prévalence brute n'était que de 1,9 pour 100 000 (Tsai et al., 2004). En 1992, dans la province du Yunnan, au sud-ouest de la Chine, la prévalence de la SEP était estimée à 1,4 pour 100 000 (Hou and Zhang, 1992). A Shanghai (côte est), le taux prévalence brute de la SEP au 31 décembre 2004 estimée à partir de données de neurologues libéraux et de données des hôpitaux était de 1,39 pour 100 000 habitants [1,16-1,66] (Cheng et al., 2007).

Au Japon, la pathologie inflammatoire la plus fréquente est la neuromyéélite optique. Parmi 10 villes distribuées du nord au sud du Japon, la prévalence variait de 1 à 4 pour 100 000 entre 1975 et 1983 faisant évoquer l'existence d'un gradient nord-sud bien que les études reposent sur peu de cas et sur le calcul de taux bruts. Au nord du Japon, dans la ville d'Asahikawa, la prévalence brute est passée de 2,5 en 1975 à 10,2 en 2002 (Itoh et al., 2003). Dans cette étude sur les 27 années écoulées, il y a eu des changements de phénotype de la forme optico-spinale vers une forme plus proche du phénotype de l'occidental. La prévalence brute de la SEP au Japon dans la province de Tohoku située sur l'île d'Hokkaido au nord du Japon est passée de 8,6 à 13,1 pour 100 000 [9,6-17,4] entre 2001 et 2006 (Houzen et al., 2008). Cette même prévalence de 2006 standardisée sur la population du Japon de 2005 était de 13,6 pour 100 000. Cette étude montre tout comme la précédente menée par Houzen et

coll en 2003 (Houzen et al., 2003) que la prévalence de la SEP est considérablement plus forte dans les parties du nord de l'Asie que dans le sud. Une étude menée à l'échelon national a estimé la prévalence brute au Japon à 7,7 pour 100 000 [7,1-8,4] à partir des données hospitalières (Osoegawa et al., 2009).

En Corée, au 31 décembre 2005, la prévalence brute de la SEP est évaluée à 3,5–3,6 cas pour 100 000 habitants à partir des données des hôpitaux, de l'assurance maladie et du registre national des décès (Kim et al., 2010).

#### **2.4.2.2 Incidence Asie Méridionale (Inde, Chine, Japon)**

L'incidence de la SEP au Japon dans la province de Tockachi située sur l'île d'Hokkaido au nord du Japon standardisée sur l'âge et le sexe de la population Japonaise du recensement de 2005 a augmenté de 0,04 entre 1975 et 1979 à 0,78 pour 100 000 entre 2000 et 2004 (Houzen et al., 2008).

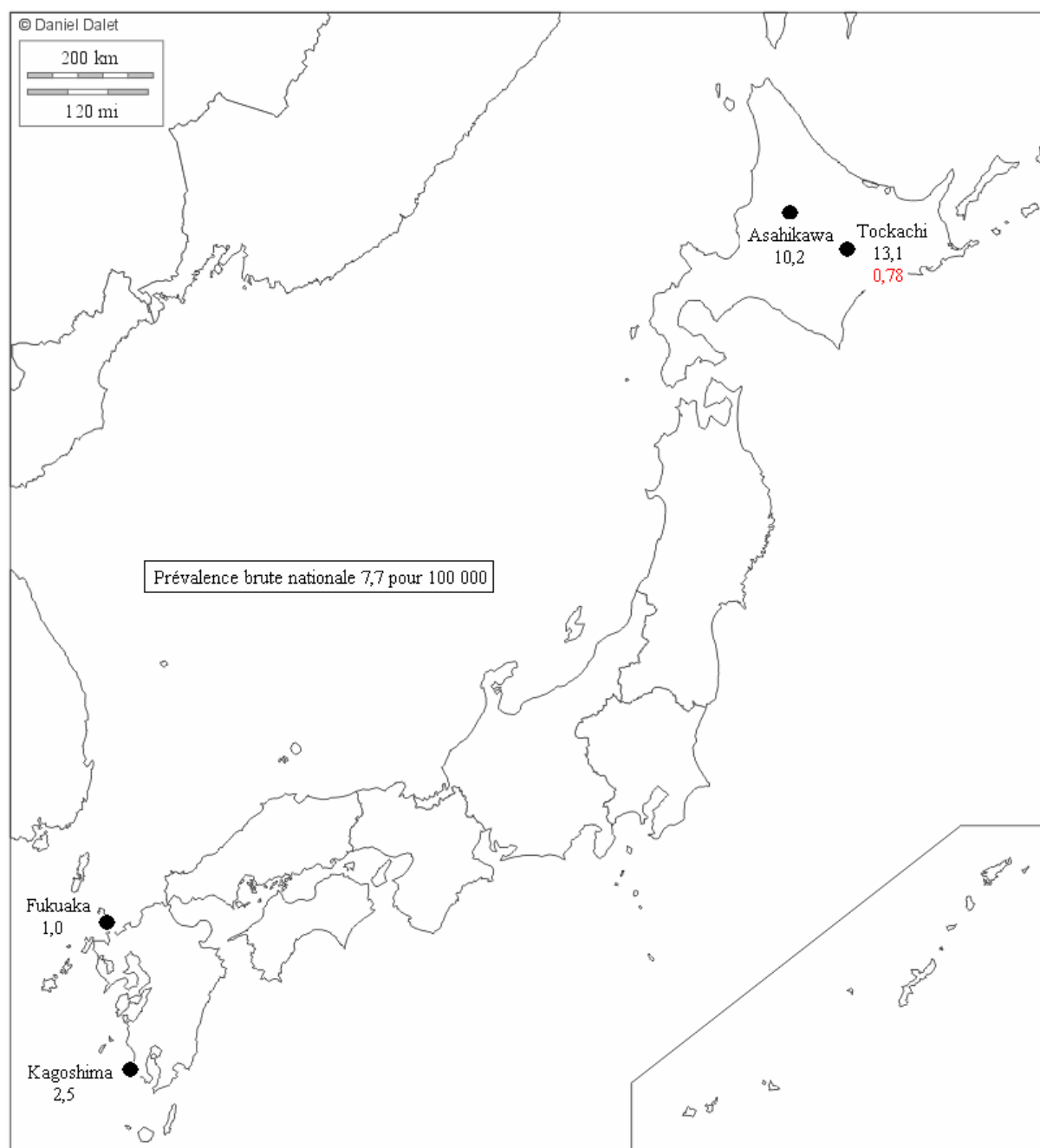
## **ASIE MERIDIONALE**

### **PREVALENCE**

- ✓ Peu d'études
- ✓ Faibles taux de prévalence de la SEP en Asie du nord et en Chine
- ✓ Phénotype différent de celui de l'occident (neuromyéélite optique)
- ✓ Au Japon, impression de gradient de prévalence nord – sud avec les taux bruts
  - 13,1 pour 100 000 à Tockachi, île d'Hokkaido (2004) (Houzen et al., 2008)
  - 2,5 pour 100 000 à Kagoshima (1984) (Kira, 2003)
- ✓ Prévalence de 2006 à Tockachi, île d'Hokkaido, standardisée sur la population du Japon de 2005 : 13,6 pour 100 000

### **INCIDENCE**

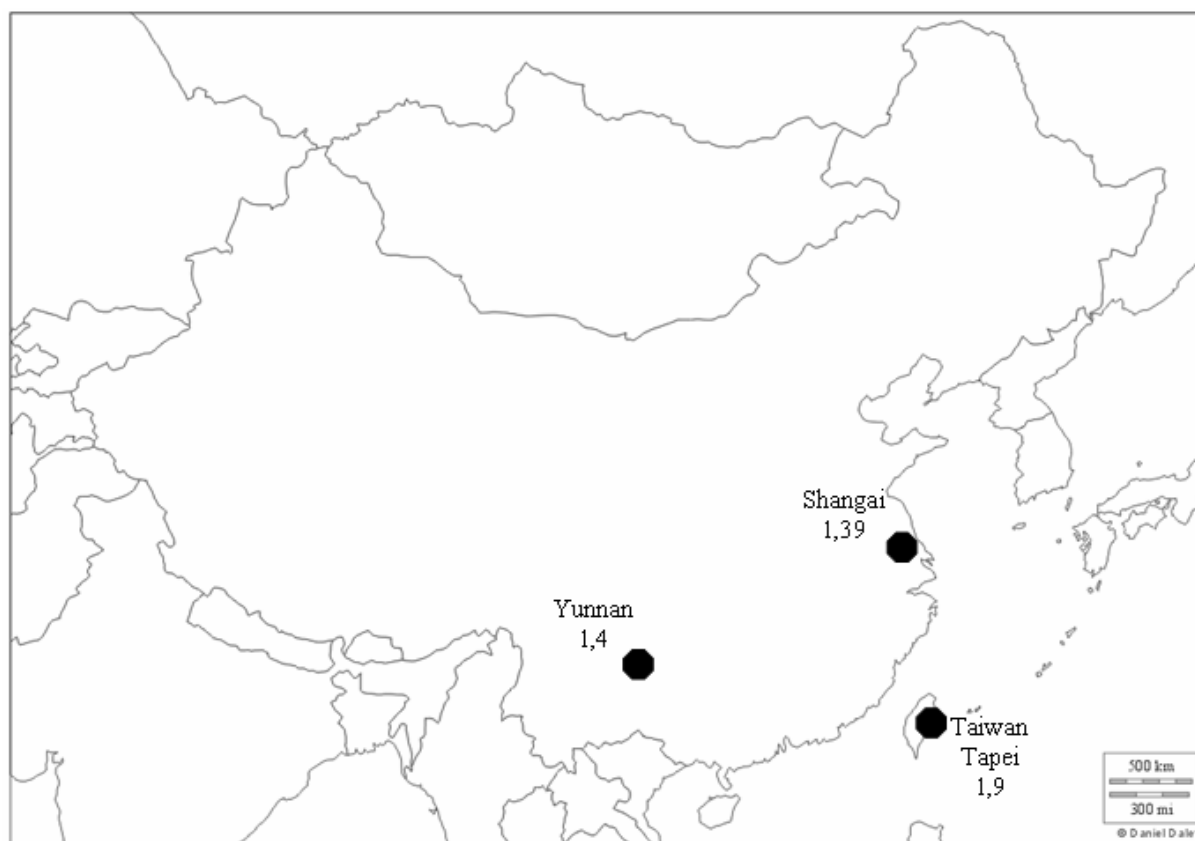
- ✓ Très peu de données
- ✓ Au Japon
  - faible incidence car phénotype clinique différent (essentiellement des neuromyéélites optiques)
  - émergence de cas de SEP ces dernières années
  - L'incidence dans la province de Tockachi située sur l'île d'Hokkaido standardisée sur la population Japonaise du recensement de 2005 a augmenté de 0,04 entre 1975 et 1979 à 0,78 pour 100 000 entre 2000 et 2004 (Houzen et al., 2008).



**Carte 3 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques au Japon**

Prévalence pour 100 000 en noir ; Incidence pour 100 000 en rouge

Données de prévalence et d'incidence à Tockachi standardisées sur la population du Japon



**Carte 4 : Prévalence de la Sclérose en Plaques en Chine**

Prévalences brutes pour 100 000 en noir

## **2.4.3 Moyen Orient (Carte 5)**

### **2.4.3.1 Prévalence au Moyen Orient**

Peu d'études ont été réalisées au Moyen Orient. La prévalence de la SEP dans les populations arabes était estimée à 4 pour 100 000 à Bagdad en Irak en 1969 à partir des données du service de Neurologie de Bagdad (Hamdi, 1975), 7 pour 100 000 en Jordanie en 1977, 8 en Arabie Saoudite en 1977 (Yaqub and Daif, 1988).

Au Koweït, la première étude menée par Al-Din (Al-Din, 1986) évaluait la prévalence standardisée sur la population des USA à 8,33 pour 100 000 entre 1983-1984. En 1988, le taux de prévalence était estimé à 10 pour 100 000 parmi une population de 2 010 000 habitants dont 1 457 472 Arabes. Cette étude confirmait les différences de prévalence de la SEP entre les Koweïtiens (9 pour 100 000) et les Palestiniens (24 pour 100 000) résidant au Koweït. Des taux plus élevés étaient rapportés chez les sujets originaires de Palestine pour des raisons génétiques. En 2000, la prévalence brute au Koweït était passée à 14,7 pour 100 000 (Alshubaili et al., 2005).

En Israël, la prévalence pour les sujets natifs de ce pays, standardisée sur l'âge de la population des Etats-Unis de 1960, était de 13 pour 100 000 en 1965 (Leibowitz et al., 1969). En 1983 Kahana et coll. ont réévalué la prévalence brute en Israël à 32,4 pour 100 000 (Kahana et al., 1994). Des taux plus élevés étaient rapportés à Jérusalem (61,3 pour 100 000) (Kahana et al., 1994). Lorsque la prévalence de la SEP est comparée entre les populations juives et arabes de Jérusalem, celle des Juifs européens et américains était plus élevée (64 pour 100 000) de même que celle chez les Juifs d'origine asiatique et africaine (52 pour 100 000) (Karni et al., 2003). Chez les Arabes, la prévalence était de 19 pour 100 000. Plus récemment Alter et coll. ont réévalué la prévalence de la SEP en Israël en 2000 standardisée sur la population Israélienne de 1960 à 61,6 pour 100 000 pour les juifs nés en Israël, à 53,7 pour 100 000 pour les juifs immigrants d'Europe et d'Amérique et à 27,9 pour les immigrants

du nord de l'Afrique et d'Asie (Alter et al., 2006). Parmi les non juifs, la prévalence était de 35,3 pour 100 000 pour les Arabes chrétiens nés en Israël, de 14,7 pour 100 000 pour les Arabes musulmans nés en Israël et 10,9 pour les Druzes (population musulmane arabophone de Syrie et du Liban) et 17,3 pour les Bédouins.

En Jordanie la prévalence brute était estimée à 32,1 pour 100 000 en 1992-1993 (Al-Din et al., 1995) et à 39,0 à Amman en 2004–2005 (El Salem et al., 2006).

En 2007, la prévalence de la SEP à Ispahan (province du centre de l'Iran) était de 43,8 pour 100 000. Dans une étude menée entre avril 2003 et juillet 2010 à partir du registre de la société de SEP d'Ispahan créé en avril 2003, la prévalence brute était de 73,3 pour 100 000 [70,9-75,8] (Etemadifar and Maghzi, 2011). A Téhéran, capitale de l'Iran située au nord, la prévalence brute en 2008 à partir des données de la société Iranienne de SEP était de 51,9 pour 100 000 (Sahraian et al., 2010 ). La prévalence de la SEP parmi les immigrants Iraniens au Canada (79 pour 100 000) et en Suède est forte et proche des taux calculés dans l'étude de Etemadifar et coll. ce qui illustre la grande susceptibilité des Iraniens à la SEP. Ceci pourrait être dû au fait que les Iraniens sont génétiquement proches des Européens qui est le groupe le plus susceptible de déclarer une SEP (Ahlgren et al., 2010; Guimond et al., 2010).

A Dubaï, aux Emirats Arabes Unis, la prévalence brute en 2007 était de 54,8 pour 100 000 [47,0–62,6] à partir des données de l'hôpital de Dubaï parmi les natifs de Dubaï alors qu'elle n'était que de 19,2 pour 100 000 [13,39–25,01] parmi l'ensemble de la population (Inshasi and Thakre, 2011).

#### **2.4.3.2 Incidence au Moyen Orient**

Au Koweït, l'incidence brute a augmenté de 2,08 pour 100 000 et par an [0,95–3,20] en 1993 à 5,91 [4,24–7,58] en 2000 (Alshubaili et al., 2005). Cette augmentation était surtout visible chez les femmes.



En Israël, en 1993, l'incidence brute de la SEP était estimée à 1,4 pour 100 000 (Kahana et al., 1994) et à Jérusalem à 2,4 pour 100 000. L'incidence brute entre 1995 et 2009 a été évaluée chez les enfants en Israël à 2,6 pour 100 000 et à 5,4 pour 100 000 chez les adultes (Achiron et al., 2012).

A partir des données de la société de SEP d'Iran, l'incidence brute de la SEP à Téhéran est passée de 0,68 pour 100 000 en 1989 [0,52-0,88] à 5,68 [5,28-6,09] en 2005 (Elhami et al., 2011). L'incidence brute est passée de 1,01 en 1989 à 9,0 en 2006 pour les femmes et de 0,38 en 1989 à 2,68 en 2005 pour les hommes.

En 2007, l'incidence brute de la SEP à Ispahan (province du centre de l'Iran) était estimée à 3,64 pour 100 000, elle est passée à 9,1 pour 100 000 [8,3-10,0] dans une étude menée entre avril 2003 et juillet 2010 à partir du registre de la société de SEP d'Ispahan créé en avril 2003 (Etemadifar and Maghzi, 2011).

A Dubaï, aux Emirats Arabes Unis, le taux brut d'incidence annuel était estimé à 6,8 pour 100 000 [3,8–9,8] entre 2000 et 2007 (Inshasi and Thakre, 2011).

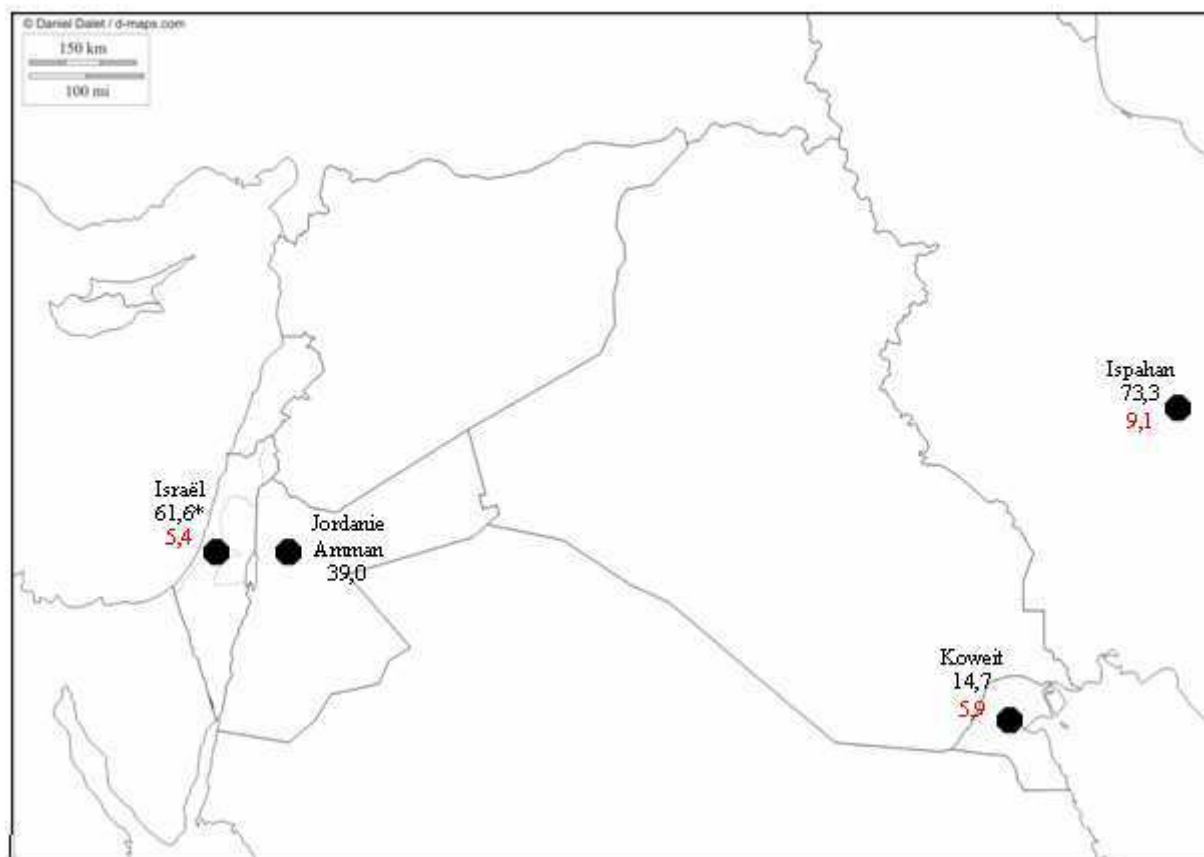
## **MOYEN ORIENT**

### **PREVALENCE**

- ✓ Peu d'études, essentiellement des taux bruts de prévalence
- ✓ prévalence en Israël standardisée sur la population des Etats-Unis de 1960 estimée à 61,6 pour 100 000 en 2000 pour les natifs de ce pays (Alter et al., 2006).
- ✓ prévalence brute de 73,3 pour 100 000 à Ispahan entre avril 2003 et juillet 2010 à partir du registre de la société de SEP créé en avril 2003 (Etemadifar and Maghzi, 2011).

### **INCIDENCE**

- ✓ L'incidence brute en Israël entre 1995 et 2009 a été évaluée chez les enfants à 2,6 pour 100 000 et à 5,4 pour 100 000 chez les adultes (Achiron et al., 2012).
- ✓ En 2007, l'incidence brute de la SEP à Ispahan (province du centre de l'Iran) était estimée à 3,64 pour 100 000, elle est passée à 9,1 pour 100 000 [8,3-10,0] dans une étude menée entre avril 2003 et juillet 2010 à partir du registre de la société de SEP d'Ispahan créé en avril 2003 (Etemadifar and Maghzi, 2011).



**Carte 5 : Prévalence de la Sclérose en Plaques au Moyen Orient**

Prévalences brutes pour 100 000 en noir ; Incidences brutes pour 100 000 en rouge

\* Standardisation sur la population des Etats Unis de 1960

## **2.5 Afrique (carte 6)**

### **2.5.1 Prévalence en Afrique**

La SEP est une maladie très rare chez les natifs d'Afrique expliquant le faible nombre d'études.

En Afrique du nord, la prévalence brute est estimée à 5,9 pour 100 000 à Benghazi en Lybie sur la côte méditerranéenne en 1982–1984 (Radhakrishnan et al., 1985). En Tunisie, la prévalence était évaluée à 3,34 à Tunis en 1974–1978 à partir des données du centre de Neurologie de Tunis (Ben Hamida, 1982) et à 12 en 1985 à Kelibia, ville côtière du nord-est de la Tunisie, à partir des données des neurologues (Attia Romdhane et al., 1993;).

En Afrique du sud, la SEP est exceptionnelle. Dans des pays comme le Zimbabwe, le Kenya, l'Ouganda, le Cameroun, l'Ethiopie et le Sénégal seuls quelques cas cliniques de SEP ont été rapportés ne permettant pas d'établir de prévalence (Adam, 1989; Foster and Harries, 1970; Goldstein, 1946) (Kanyerezi et al., 1980; Lisk, 1991; Mbonda et al., 1990; Tekle-Haimanot, 1985). A Kwazulu-Natal, une des neuf provinces d'Afrique du sud, s'étendant du Swaziland et du Mozambique jusqu'au Cap-Oriental, la prévalence standardisée sur la population mondiale, estimée à partir des données hospitalières et des neurologues libéraux entre 1980 et 2005, était de 25,6 pour 100 000 parmi les blancs, 7,1 parmi les Indiens, 1,7 parmi les personnes métisses et 0,2 parmi les noirs (Bhigjee et al., 2007). Dans la ville du Cap, la prévalence de la SEP était de 3 pour 100 000 chez les Noirs (Kies, 1989).

### **2.5.2 Incidence en Afrique**

En Afrique du nord, l'incidence brute est estimée à 0,8 pour 100 000 à Benghazi en Lybie sur la côte méditerranéenne en 1983 (Radhakrishnan et al., 1985). Le taux d'incidence brute dans

la région de Tunis calculée à partir de données d'hospitalisation était de 0,96 pour 100 000 entre 1974 et 1978 et de 1,34 entre 1996 et 2000 (Ammar et al., 2006).

## **AFRIQUE**

- ✓ SEP très rare chez les natifs d'Afrique

### **PREVALENCE**

- ✓ En Afrique du Nord

- 5,9 pour 100 000 à Benghazi en Lybie en 1982–1984
- 3,34 pour 100 000 à Tunis en 1974–1978
- 12 pour 100 000 en 1985 à Kelibia, ville du nord-est de la Tunisie

- ✓ En Afrique du Sud

Dans la province du Kwazulu – Natal, taux bruts de prévalence entre 1980 et 2005 de (Bhigjee et al., 2007)

25,6 pour 100 000 chez les blancs

7,1 pour 100 000 chez les indiens

1,7 pour 100 000 chez les métisses

0,2 pour 100 000 chez les noirs

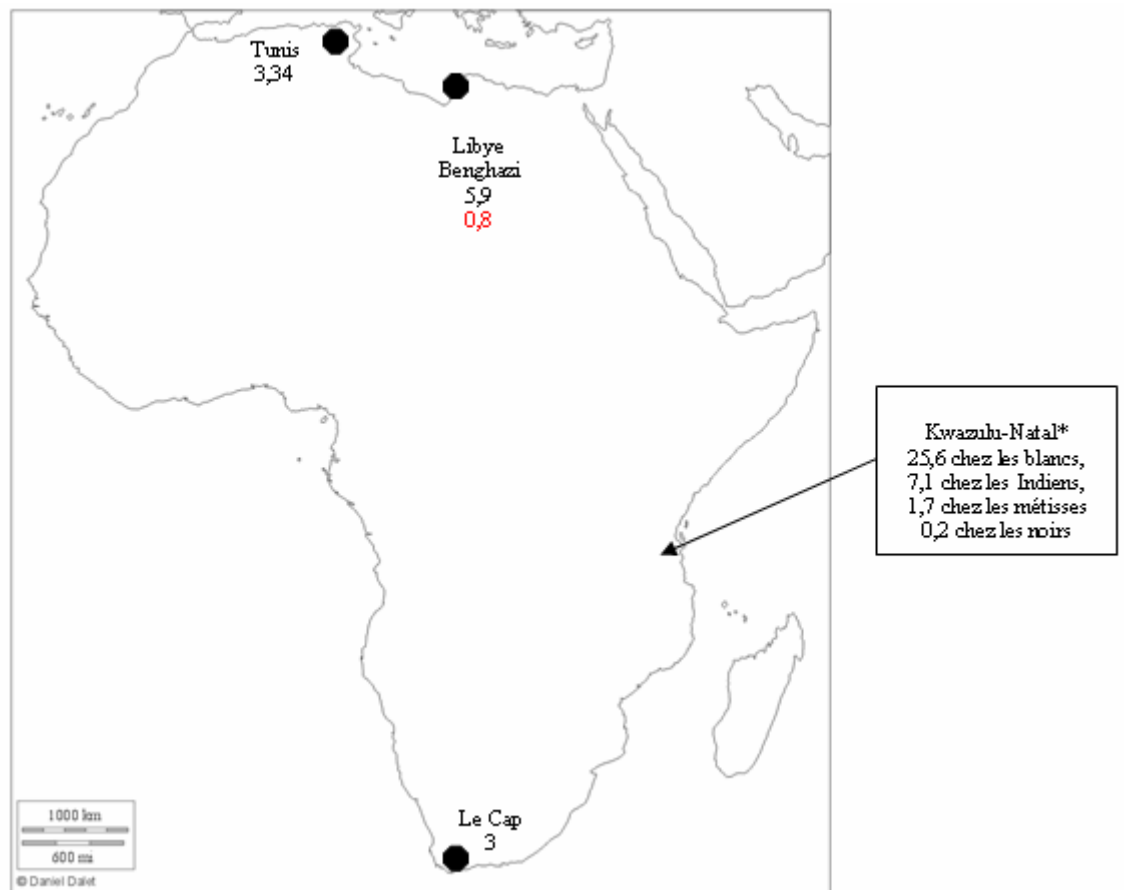
### **INCIDENCE**

- ✓ En Afrique du Nord

- 0,8 pour 100 000 à Benghazi en Lybie (Radhakrishnan et al., 1985)
- 1,34 pour 100 000 dans la région de Tunis entre 1996 et 2000 (Ammar et al.,

2006).

- ✓ En Afrique du sud : Pas de donnée d'incidence disponible



**Carte 6 : Prévalence de la Sclérose en Plaques en Afrique**

Prévalences brutes pour 100 000 en noir

Incidences brutes pour 100 000 en rouge

\* taux standardisés sur la population mondiale

## **2.6 Australie et Nouvelle Zélande (cartes 7 et 8)**

### **2.6.1 Prévalence en Australie et Nouvelle Zélande**

L'Australie et la Nouvelle Zélande sont des zones géographiques qui comprennent des variations climatiques marquées. Le nord de l'Australie possède un climat tropical, au centre dans le Queensland le climat est équatorial. Seul le sud-ouest (ville de Perth) et le sud-est (Melbourne, Sydney, Newcastle) ont un climat tempéré. En Tasmanie à Hobart, le climat est de type océanique humide doux pluvieux. En Nouvelle Zélande le climat est globalement tempéré océanique. De plus l'Australie et la Nouvelle Zélande ont des différences de latitude importantes, ainsi que des populations d'origine ethnique très diverse. Initialement pays des Aborigènes, l'Australie a été peuplée depuis plus d'un siècle par des immigrants de l'Europe du nord d'origine caucasienne. D'autres migrants de Méditerranée et d'Orient sont arrivés depuis. Pour les pays de l'hémisphère sud, un gradient inversé semble exister d'après les données brutes. Ainsi les prévalences brutes variaient de 34 pour 100 000 à Hobart en Tasmanie (île au sud de l'Australie) à 19 à Perth, Australie de l'ouest et 18 à Newcastle, dans la nouvelle Galles du sud (sud-est de l'Australie). En 1981, ces taux étaient passés à 74, 29 et 38 pour 100 000 respectivement (Hammond et al., 1988). Les prévalences dans le Queensland, province d'Australie au nord de la nouvelle Galles du sud, étaient de 11 pour 100 000 au nord du tropique du capricorne et de 21 au sud en 1987, alors qu'elles n'étaient que de 7 et de 12 respectivement dans les mêmes régions en 1961 (Sutherland et al., 1966). Au sud de l'Australie, la prévalence était estimée à 29 pour 100 000 par McLeod (McLeod et al., 1994). Pour cette raison il confirmait qu'en l'absence de différence génétique évidente et malgré l'absence d'Aborigène atteint de SEP expliquant cette réduction de sept fois entre les prévalences du Queensland et de Hobart en Tasmanie, le principal déterminant du gradient en Australie était l'environnement. En 1996 de nouveaux chiffres de prévalence ont été estimés à Newcastle, dans la nouvelle Galles du sud (59 pour 100 000) (Barnett et al., 2003). Une étude



a estimé la prévalence de la SEP dans le territoire fédéral de la capitale à partir des données des neurologues et des hôpitaux de Canberra (sud-est de l'Australie) (Simmons et al., 2001). La prévalence était de 56,7 pour 100 000 [43,1-74,1] en 1996. Dans la plupart des populations homogènes ethniquement comme c'est le cas en Nouvelle Zélande où la population est issue de Grande Bretagne, il y a aussi une variation de prévalence de 69 pour 100 000 à Otago, province du sud, et Southland, au sud ouest, à 24 pour 100 000 à Waikato au nord de l'île (Skegg et al., 1987). Qu'il s'agisse de l'Australie ou de la Nouvelle Zélande, les numérateurs des taux de prévalence étaient rapportés à un dénominateur standardisé sur l'âge excluant les Aborigènes uniquement pour la Nouvelle Zélande ce qui constitue un biais potentiel puisque 16 % de la population du nord de l'île est d'origine Maori. La prévalence brute de la SEP en Nouvelle Zélande en 2006 calculée à partir des données de la base de la société de SEP, de l'hôpital, des neurologues, des statistiques des autorités de santé de Nouvelle Zélande, était de 72,4 pour 100 000 (Taylor et al., 2010). Standardisée sur la population Européenne, la prévalence était de 73,1 pour 100 000 [70,5-75,8]. Les Maoris avaient une prévalence plus faible. Il existe un gradient de prévalence avec une augmentation de 10,7 +/- 0,9 pour 100 000 par degré de latitude sud (la prévalence triple entre le nord et le sud). Le gradient est plus marqué parmi les personnes d'origine Européenne mais la stratification sur l'ethnie n'influence pas le gradient (Taylor et al., 2010). Récemment, une étude plus robuste menée à Hobart (Tasmanie) a estimé la prévalence standardisée sur la population de Hobart de 1961 à 125,2 pour 100 000 [111,0-141,3] en 2009 alors qu'elle n'était que de 32,5 [23,5-44,8] en 1961 et de 116,1 [102,0-132,1] en 2001 (Simpson et al., 2011b).

## **2.6.2 Incidence en Australie et Nouvelle Zélande**

En Australie, à Newcastle dans la nouvelle Galles du sud, l'incidence brute était évaluée à 1,2 pour 100 000 en 1961, puis à 2,4 pour 100 000 et par an en 1996 (Barnett et al., 2003).

En Tasmanie, à Hobart, l'incidence standardisée sur la population Australienne de 1981 était estimée à 2,2 en 1951-1961 ; elle passait à 3,7 en 2001-2009 (Simpson et al., 2011b).

En Nouvelle Zélande, les taux d'incidence annuelle estimés entre 1976 et 1981 étaient en faveur d'un gradient sud-nord avec des incidences brutes évaluées à 4,8 pour 100 000 à Otago et Southland et à 1,8 à Waikato (Skegg et al., 1987). Ces derniers chiffres excluaient la population des Maoris.

## **AUSTRALIE ET NOUVELLE ZELANDE**

### **PREVALENCE**

✓ En Australie,

- Impression de gradient sud – nord sur les taux bruts (Hammond et al., 1988)

74 pour 100 000 à Hobart, Tasmanie

29 pour 100 000 à Perth, Australie de l'ouest

38 pour 100 000 à New Castle, Nouvelle Galles du sud

=> Importance de l'environnement

- Prévalence à Hobart, Tasmanie, standardisée sur population de Hobart de 1961 : 125,2 pour 100 000 (Simpson et al., 2011b)

✓ Nouvelle Zélande

- Homogénéité ethnique (ancêtres venant de Grande Bretagne)

- Exclusion des Maoris des études à l'origine d'un biais (16% de Maoris au nord de l'île)

- Impression de gradient sud – nord devant les taux bruts (Skegg et al., 1987)

69 pour 100 000 à Otago, province du sud

24 pour 100 000 à Waikato, nord de l'île

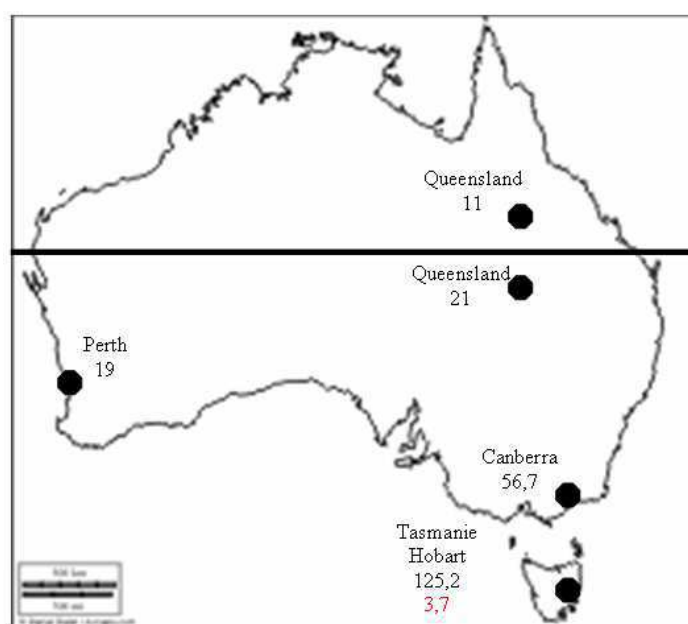
### **INCIDENCE**

✓ Peu d'étude standardisée

✓ Pas d'étude à l'échelon national, mais uniquement à l'échelon des villes

✓ En Australie, dans la ville de Hobart en Tasmanie, l'incidence standardisée sur population Australienne de 1981 a augmenté de 2,2 en 1951-1961 à 3,7 en 2001-2009 (Simpson et al., 2011b)

✓ En Nouvelle Zélande, impression de gradient sud-nord devant les taux bruts (Skegg et al., 1987) 4,8 à Otago ; 1,8 à Waikato

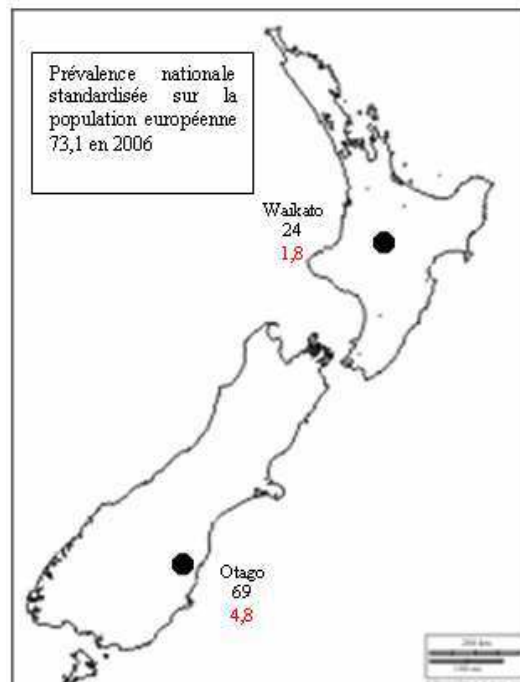


Tropique du capricorne

**Carte 7 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques en Australie**

Prévalence pour 100 000 en noir ; Incidence pour 100 000 en rouge

A Hobart, données standardisées sur la population de Hobart de 1961 pour la prévalence et sur la population Australienne de 1981 pour l'incidence



**Carte 8 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques en Nouvelle Zélande**

Prévalences brutes pour 100 000 en noir ; Incidences brutes pour 100 000 en rouge

## **2.7 En Europe (carte 9)**

### **2.7.1 Europe du Nord (75 à 60 ° de latitude)**

#### **2.7.1.1 Norvège**

##### **2.7.1.1.1 Prévalence en Norvège**

Au nord de la Norvège, la prévalence brute était de 21 pour 100 000 en 1972 (de Graaf, 1974). Elle a augmenté à 73 pour 100 000 en 1993 (Gronlie et al., 2000). En Norvège du centre-ouest, à Romsdal, la prévalence standardisée sur l'âge de la population est passée de 24 pour 100 000 en 1961 à 75 en 1985 (Midgard et al., 1991). Plus au sud et à l'ouest, la prévalence a triplé à Hordaland entre 1963 et 1983 en passant de 25 pour 100 000 à 75 (Larsen et al., 1984). La prévalence de la SEP dans le comté d'Oppland, au centre du sud de la Norvège, estimée à partir des données des deux hôpitaux locaux et de celles des médecins généralistes, était de 174,4 pour 100 000 au 1<sup>er</sup> janvier 2002 après standardisation sur la population Suédoise du recensement du 3 novembre 2001 (Risberg et al., 2010). Une étude récente vient d'évaluer la prévalence de la SEP au sud de la Norvège dans le comté de Vest-Agder à partir des données hospitalières et des neurologues libéraux (Vatne et al., 2011). Elle est estimée à 186 pour 100 000 [166–209] après standardisation sur la population européenne, 120 pour 100 000 parmi les hommes [99–147] et 255 pour 100 000 parmi les femmes [221–293]. La Norvège constitue une exception avec un gradient inversé sud-nord puisque la prévalence en 1995 est estimée à 132 pour 100 000 à Oslo au sud (Celius, 1998) contre 21 pour 100 000 dans la région de Finnmark au nord en 1983 (Gronning and Mellgren, 1985). Une des explications à ce gradient inversé serait la présence de descendants de la tribu des Samis au nord connue pour être peu affectée par la SEP pour des raisons génétiques (Gronning and Mellgren, 1985).

### **2.7.1.1.2 Incidence en Norvège**

Au nord de la Norvège, l'incidence de la SEP parmi une population majoritairement de Finlandais et de Nordiques où les lappons représentaient moins de 10 %, était de 0,9 à 2,5 pour 100 000 et par an entre 1953 et 1972 (de Graaf, 1974). Entre 1983 et 1992, elle est passée à 3,5 pour 100 000 (Gronlie et al., 2000). Dans les comtés de Finnmark et de Troms, au nord de la Norvège, l'incidence était de 3,0 pour 100 000 et par an (Gronning and Mellgren, 1985). Dans le centre dans la région du Trøndelag, l'incidence standardisée sur la population européenne a augmenté de 3,9 pour 100 000 à 5,6 entre 1974 et 1999 (Dahl et al., 2004). Dans le comté de Romsdal au centre-ouest, l'incidence annuelle standardisée sur la population Européenne est passée de 1,9 entre 1950 et 1954 à 3,8 entre 1975 et 1979 (Midgard et al., 1991). Plus au sud et à l'ouest de la Norvège, dans le comté de Hordaland, l'incidence de la SEP a augmenté de 1,1 pour 100 000 entre 1953 et 1957 (Larsen et al., 1984) à 4,9 entre 1978 et 1982 avant de diminuer à 3,4 entre 1983 et 1987 (Gronning, 1994; Gronning et al., 1991). Au centre du sud de la Norvège, dans le comté de Oppland, l'incidence annuelle standardisée sur la population Européenne était estimée à 6,6 pour 100 000 entre 1989-1993 et à 7,6 entre 1994-1998 à partir des données des médecins généralistes et des deux hôpitaux locaux (Risberg et al., 2010). Au sud de la Norvège dans le comté de Vest-Agder, Vatne a évalué l'incidence de la SEP standardisée sur la population européenne à partir des données hospitalières et des neurologues libéraux à 7,5 pour 100 000 et par an entre 1996 et 2000 et à 8,0 entre 2001 et 2006 (Vatne et al., 2011).

### **2.7.1.2 îles Féroé**

#### **2.7.1.2.1 Prévalence aux îles Féroé**

En 1998, la prévalence aux îles Féroé, standardisée sur la population des Etats-Unis de 1960, était de 66 pour 100 000 (Kurtzke and Heltberg, 2001).

### **2.7.1.2.2 Incidence aux îles Féroé**

Les îles Féroé au nord de l'océan atlantique sont habitées par une population caucasienne homogène de 48 000 habitants descendant des Norvégiens et des Celtes. Etant donné la petite taille de la population, des mariages consanguins surviennent. Les habitudes alimentaires sont particulières avec une alimentation riche en poissons, oiseaux des mers, moutons, globicéphales et lard. La population est exposée à des neurotoxines telles que le mercure et des biphényles polychlorés. En 1945 il y a eu un pic d'incidence de SEP dans les îles Féroé de 10 pour 100 000. Trois pics d'épidémies de SEP entre 1943 et 1973 ont été décrits (Kurtzke and Hyllested, 1979, 1992). Entre 1986 et 2007, l'incidence annuelle de la SEP était de 4,5 pour 100 000 (Joensen, 2009).

Pour la période 1943-2007, l'incidence annuelle moyenne était de 2,7 pour 100 000 [2,1-3,3] (Joensen, 2011). L'incidence a diminué significativement entre les périodes 1943-1962 et 1963-1982 en passant de 4,4 à 0,6 pour 100 000. Il y a eu une augmentation significative de l'incidence de la SEP entre 1963 -1982 et 1983-2002 de 0,6 à 4,6 pour 100 000. Lorsque l'on compare les périodes 1983-2002 et 2003-2007, il y avait une réduction significative de l'incidence de 4,9 à 2,4 pour 100 000. Ces variations confirment le rôle de l'environnement.

### **2.7.1.3 Islande**

#### **2.7.1.3.1 Prévalence en Islande**

Aucune donnée n'a été retrouvée lors de la recherche effectuée

#### **2.7.1.3.2 Incidence en Islande**

En Islande, l'incidence standardisée sur la population standard des Etats-Unis de 2000, est passée de 5,3 pour 100 000 entre 1986 et 1990 à 7,6 pour 100 000 entre 2002 et 2007 (Eliasdottir et al., 2011).

## **2.7.1.4 Suède**

### **2.7.1.4.1 Prévalence en Suède**

En Suède, au nord, dans la province de Västerbotten, la prévalence brute de la SEP était de 154 pour 100 000 [139-170] en décembre 1997 (Sundstrom et al., 2003a). La prévalence brute parmi les femmes était de 202 pour 100 000 [179-228] et chez les hommes de 105 [89-125]. Dans le comté de Värmland, à l'ouest de la Suède, la prévalence après standardisation de la population nationale suédoise estimée à partir des données hospitalières et des neurologues libéraux était de 168,3 pour 100 000 (101,4 chez les hommes et 234,6 chez les femmes) en 2002 (Bostrom et al., 2009). Lorsque la prévalence est standardisée sur la population Européenne de 2003, elle est de 170,5 pour 100 000 (100,6 parmi les hommes et 239,5 pour les femmes). À Göteborg, au sud-ouest, plusieurs estimations de la prévalence ont été réalisées. Elle était stable à 91 pour 100 000 entre 1978 et 1982, et à 96 en 1988 (Svenningsson et al., 1990). Un gradient nord-sud de prévalence a été mis en évidence en Suède avec une prévalence brute variant entre 227 pour 100 000 au nord et 168 pour 100 000 au sud (Ahlgren et al., 2011). La prévalence augmente de 1,5% pour chaque degré de latitude nord chez les hommes et de 1% chez les femmes. La prévalence brute nationale au 31 décembre 2008 était de 188,9 pour 100 000 [186,1-191,7], 113,4 [110,3-116,5] parmi les hommes et 263,6 [258,9-268,3] chez les femmes (Ahlgren et al., 2011).

### **2.7.1.4.2 Incidence en Suède**

Au nord de la Suède, dans la province de Västerbotten, l'incidence brute était évaluée à 5,2 pour 100 000 [4,4-6,2] parmi les femmes et à 3,7 [2,7-4,9] parmi les hommes (Sundstrom et al., 2003b). Dans le comté de Värmland à l'ouest de la Suède, l'incidence brute était de 6,39 pour 100 000 et par an entre 1991 et 1995 et de 6,46 entre 1996 et 2000) (Bostrom et al.,



2009). L'incidence à Göteborg a diminué de 4,2 pour 100 000 entre 1950 et 1964 à 2,0 pour 100 000 en 1988 (Svenningsson et al., 1990).

### **2.7.1.5 Finlande**

#### **2.7.1.5.1 Prévalence en Finlande**

Au nord de la Finlande, dans la région d'Ostrobothnia, la prévalence brute était de 103 pour 100 000 au 31 décembre 2007 (Krökki et al., 2011). En Finlande de l'ouest, dans la ville de Vaasa, la prévalence brute était évaluée à 93 pour 100 000 en 1979 alors qu'elle était de 53 dans la province de Uusimaa au sud (Kinnunen, 1984). Sumelahti a mis à jour les données sur la prévalence en Finlande. Il l'estimait à 111, 202 et 108 pour 100 000 à Vaasa à l'ouest, à Seinäjoki à l'est de Vaasa et à Uusimaa au sud de la Finlande respectivement en 1993 (Sumelahti et al., 2001). Plus récemment, la prévalence à Vaasa était de 107 pour 100 000 [90-124] (Tienari et al., 2004). Au sud de Seinäjoki, elle était de 219 pour 100 000 [190-247], et de 136 [108-164] au nord de Seinäjoki (Tienari et al., 2004). Au centre de la Finlande, la prévalence brute est passée de 59 pour 100 000 en 1993 à 105 en 2000 (Sarasoja et al., 2004). Dans cette même étude, la prévalence standardisée sur la population Européenne en 1993 était de 93 [78-102] à Vaasa, 163 [144-183] à Seinäjoki, 58 pour 100 000 [50-65] au centre de la Finlande et 78 [64-91] à Uusimaa au sud.

#### **2.7.1.5.2 Incidence en Finlande**

Au nord de la Finlande, dans la région d'Ostrobothnia, l'incidence brute de la SEP en 16 ans (1992-2007) est passée de 2,7 à 6,3 pour 100 000 (Krökki et al., 2011). L'incidence à l'ouest de la Finlande comprenant les régions de Seinäjoki et Vaasa est plus forte que celle d'une région du sud : Uusimaa (8,7 versus 5,1 pour 100 000 respectivement en taux bruts) (Sumelahti et al., 2000). Les taux bruts d'incidence étaient de 11,6 à Seinäjoki, 5,2 à Vaasa et

5,1 à Uusimaa en 1993 (Sumelahti et al., 2003). Par rapport à une évaluation de 1983, l'incidence à Seinäjoki a été multipliée par 1,2 à cause du changement d'incidence chez les hommes, à Uusimaa l'incidence est restée stable, et à Vaasa l'incidence a diminué parmi les deux sexes. Une étude plus robuste car standardisée sur la population Européenne estimait l'incidence en 1993 à 3,8 [1,8-5,7] à Vaasa, 8,4 [5,5-11,3] à Seinäjoki, 3,3 pour 100 000 [1,5-5,1] au centre de la Finlande et 3,7 [1,8-5,6] à Uusimaa (Sarasoja et al., 2004).

## **2.7.2 Europe de latitude moyenne (60 à 45 ° de latitude)**

### **2.7.2.1 îles des Orcades**

#### **2.7.2.1.1 Prévalence aux îles des Orcades**

Aux îles des Orcades, la prévalence brute était estimée à 309 pour 100 000 en 1974 [237-404] (Poskanzer et al., 1980). Elle n'était plus que de 224 en 1983.

#### **2.7.2.1.2 Incidence aux îles des Orcades**

L'incidence brute était de 10,5 pour 100 000 et par an entre 1941 et 1964, elle est passée à 3,7 entre 1965 et 1982 (Swingler and Compston, 1986). Une des explications à cette diminution importante était que le pic d'incidence était contemporain de l'infection par le virus de la maladie de Carre (Cook et al., 1985).

### **2.7.2.2 Irlande**

#### **2.7.2.2.1 Prévalence en Irlande**

En Irlande (McGuigan et al., 2004) en 2001, le taux brut de prévalence était de 184,6 pour 100 000 [162,0-209,5] dans le comté de Donegal, au nord-ouest et de 120,7 pour 100

000 [100,6-143,8] dans celui de Wexford, dans le sud-est à partir des données des médecins généralistes, des neurologues, des hôpitaux et des sociétés de SEP locales et nationales. La différence entre les taux de prévalence était statistiquement significative ( $p < 0.001$ ). Ces données d'épidémiologie ont été réévaluées en 2007 avec une prévalence brute à Donegal de 290,3 pour 100 000 [262,3-321,7] et de 144, 8 pour 100 000 [138 ,3-151,9] à Wexford (Lonergan et al., 2011). Au nord-est de l'Irlande, la prévalence en 2004 estimée à partir des données des hôpitaux de la ville de Belfast, de Causeway (Coleraine), Waveney (Ballymena), Moyle (Larne), Antrim et Mister Ulster (Magherafelt) et standardisée sur la population du nord de l'Irlande de 1961 était de 200,5 pour 100 000 [193,2-208] (Gray et al., 2008).

#### **2.7.2.2.2 Incidence en Irlande**

Au nord de l'Irlande l'incidence est passée de 2,74 pour 100 000 entre 1937-1951 (Allison and Millar, 1954) à 9,3 pour 100 000 en 1996 (Gray et al., 2008).

### **2.7.2.3 Grande Bretagne**

#### **2.7.2.3.1 Prévalence en Grande Bretagne**

Au nord est de l'Ecosse, la prévalence brute était de 127 pour 100 000 [116-137] en 1970, de 144 [133-156] en 1973, et de 178 [166-191] en 1980. Au sud de l'Ecosse, la prévalence brute en 1996 était de 184 pour 100 000 [171-198] (Forbes et al., 1999). A Glasgow (centre-ouest), la prévalence brute était de 145 pour 100 000 (Murray et al., 2004).

Un gradient nord-sud de prévalence existe également en Grande Bretagne. En effet, la prévalence brute était de 178 pour 100 000 au nord est de l'Ecosse (Phadke and Downie, 1987), 115 pour 100 000 dans la zone urbaine de Sutton proche de Londres (Williams and McKeran, 1986) et 99 pour 100 000 à Southampton (Forbes and Swingler, 1999; Roberts et

al., 1991). Au sud-est du pays de Galles, la prévalence brute était estimée à partir des données des médecins généralistes, des neurologues, des hôpitaux, des infirmières et rééducateurs fonctionnels à 146 pour 100 000 [135-158] au 1 janvier 2005 (Hirst et al., 2009). Dans le comté de Devon au sud-ouest de l'Angleterre, la prévalence brute estimée à partir des données des hôpitaux, des médecins généralistes était de 117 pour 100 000 [106,1-129,1] en juin 2001 (Fox et al., 2004).

#### **2.7.2.3.2 Incidence en Grande Bretagne**

Au sud de l'Ecosse, dans les régions de Lothian et Borders l'incidence était respectivement de 12,2 [10,8-13,7] et 10,1 [6,6-13,6]. Des taux aussi importants étaient relevés au nord de l'Ecosse à la même période (Rothwell and Charlton, 1998). A la fin des années 1990, l'incidence était estimée à 6,5 pour 100 000 (McDonnell and Hawkins, 1999). Dans la région Tayside en Ecosse, l'incidence annuelle était de 7,2 pour 100 000 entre 1970 et 1997 (Donnan et al., 2005). A Glasgow, l'incidence brute était de 5,7 pour 100 000 (Murray et al., 2004).

A Carlisle en Angleterre, l'incidence était de 7 pour 100 000 et par an entre 1946 et 1961 (Brewis et al., 1966) et de 6,1 pour 100 000 [5,1-7,2] entre 1996 et 1999 (Ford et al., 2002). Une étude menée par Alonso a évalué l'incidence de la SEP en Grande Bretagne entre 1993 et 2000 à partir de la base de données des médecins généralistes qui couvre 3 millions de Britanniques (Alonso et al., 2007). L'incidence était estimée à 7,2 pour 100 000 [6,5-7,8] après standardisation sur la population mondiale de 2007. Au sud du pays de Galles, l'incidence brute de la SEP a augmenté entre 1947 et 1988. Elle est passée de 4,8 pour 100 000 à 8,2 pour 100 000. Cette augmentation s'explique en partie par une meilleure identification des cas liée à un accès à une prise en charge spécialisée plus aisée compte tenu

de l'installation de neurologues. La dernière estimation au sud est du pays de Galles rapportait une incidence brute de 9,65 pour 100 000 [7,1-13,1] en 2007 (Hirst et al., 2009).

### **2.7.2.4 îles Anglo-Normandes**

#### **2.7.2.4.1 Prévalence dans les îles Anglo-Normandes**

Dans les îles Anglo-Normandes, la prévalence brute estimée à partir des données du service de Neurologie de Southampton était de 113 pour 100 000 [90,3-135,7] à Jersey au 10 mars 1991 et 86,7 [63,3-110] à Guernesey au 21 avril 1991 (Sharpe et al., 1995).

#### **2.7.2.4.2 Incidence dans îles Anglo-Normandes**

Aucune donnée n'a été retrouvée lors de la recherche effectuée

### **2.7.2.5 Danemark**

#### **2.7.2.5.1 Prévalence au Danemark**

Au Danemark, la prévalence était estimée à 58 pour 100 000 au 1<sup>er</sup> octobre 1949 grâce aux données du registre Danois (Hyllested, 1956), puis à 112 au 1<sup>er</sup> janvier 1990 (Koch-Henriksen, 1999). Au Danemark, la prévalence standardisée sur la population Européenne était de 58,8 pour 100 000 [54,9–62,7] en 1950 et de 154,5 pour 100 000 en 2005 à partir des 9 377 SEP du registre Danois de SEP. L'avantage de cette étude est la validité (94%) et l'exhaustivité (>90%) du registre Danois de SEP (Bentzen et al., 2010).

#### **2.7.2.5.2 Incidence au Danemark**

Au Danemark, l'incidence est estimée à 4,4 pour 100 000 et par an grâce aux données du registre Danois en 1949 (Hyllested, 1956). Koch-Henricksen et coll. ont déterminé les taux d'incidence pour les 3 décennies depuis 1950 (Koch-Henriksen et al., 1992). Ils étaient de 5,1

[4,9-5,3], 3,8 [3,7-4,0] et 4,3 [4,0-4,5]. La diminution durant la deuxième décennie (1960-1970) était secondaire à la réduction du nombre de sujets âgés de moins de 35 ans. Plus récemment, entre 1980 et 1989, l'incidence était de 4,9 pour 100 000 (Koch-Henriksen, 1999).

#### **2.7.2.6 Pays Bas**

Aux Pays Bas, la prévalence brute a augmenté de 54 à 76 pour 100 000 (Prange et al., 1986). Aux Pays-Bas, l'incidence brute est passée de 2 à 5,9 pour 100 000 et par an entre 1982 et 1992 (Prange et al., 1986)

#### **2.7.2.7 Belgique**

Dans les Flandres, la prévalence brute de la SEP en 1991 était de 88 pour 100 000 [76-99] (Van Ooteghem et al., 1994). Aucune donnée d'incidence n'a été retrouvée lors de la recherche effectuée.

#### **2.7.2.8 Allemagne**

En Allemagne, la prévalence brute a augmenté de 51 à 118 pour 100 000 entre 1969 et 1989 (Poser and Kurtzke, 1991). En 1982, la prévalence brute était de 67 pour 100 000 à Rostock (Meyer-Rienecker and Buddenhagen, 1988) et de 54 à Darmstadt (Prange et al., 1986). Vers l'année 1985, elle était de 62 pour 100 000 à Stralsund et sur l'île de Rügen (Meyer-Rienecker, 1994). Au début des années 1990 une prévalence de 98 pour 100 000 était rapportée à Bochum, ville de Rhénanie (Haupts et al., 1994). En 1992, la prévalence était de 108 pour 100 000 en Saxe du sud contre 85 pour 100 000 dans la Hesse du sud (Lauer et al., 1984). Hein et Hopfenmuller en 2000 ont publié une étude évaluant la prévalence de la SEP en Allemagne à 150 pour 100 000 (Hein and Hopfenmuller, 2000).

En Allemagne, l'incidence annuelle moyenne a augmenté de 2,6 pour 100 000 et par an à 4,6 pour 100 000 entre 1969 et 1989 (Poser et al., 1989).

### **2.7.2.9 République Tchèque**

En république Tchèque, la prévalence brute était estimée à 51 pour 100 000 à l'Est de la Bohême et 89 au nord (Jedlicka et al., 1994). Aucune donnée d'incidence n'a été retrouvée lors de la recherche effectuée

### **2.7.2.10 Pologne**

En Pologne, la prévalence brute oscillait entre 51 et 43 pour 100 000 entre 1965 et 1981 (Wender et al., 1985). Aucune donnée d'incidence n'a été retrouvée lors de la recherche effectuée.

### **2.7.2.11 Suisse**

En Suisse, dans le canton de Berne, la prévalence brute était estimée à 110 pour 100 000 en 1986 et à 112 pour 100 000 après standardisation sur la population européenne. Dans le même canton, l'incidence brute entre 1961 et 1980 était de 4 pour 100 000 (Beer and Kesselring, 1994).

### **2.7.2.12 Autriche**

En Autriche, la prévalence brute en 1999 déterminée à partir de questionnaires remplis par les neurologues et des données fournies par la société Autrichienne de SEP était de 98,5 pour 100 000 (Baumhackl et al., 2002). Aucune donnée d'incidence n'a été retrouvée lors de la recherche effectuée

### **2.7.2.13 Slovénie**

En Slovénie la prévalence brute de la SEP est évaluée à 83 pour 100 000 (Koncan-Vracko, 1994), et l'incidence brute était de 2,9 pour 100 000 (Koncan-Vracko, 1994).

### **2.7.2.14 Croatie**

La prévalence brute en Croatie était de 124 pour 100 000 (Sepcic et al., 1989) et l'incidence brute était de 5,9 pour 100 000 [4,3-7,8] et par an (Sepcic et al., 1989)

### **2.7.2.15 Hongrie**

En Hongrie, les taux bruts de prévalence variaient entre 32 et 79 pour 100 000 (Guseo et al., 1994; Palffy et al., 1994). En Hongrie, la prévalence brute était estimée à 62 pour 100 000 en 1999 dans la province de Csongrad à partir des données des médecins généralistes, des neurologues et des ophtalmologistes (Bencsik et al., 2001). Les Gitans (ou Tsiganes) auraient moins de SEP car seraient porteurs de moins de gènes de susceptibilité à la SEP. Ainsi Palffy en 1994 évaluait la prévalence de la SEP parmi les Gitans à 5 pour 100 000 contre 32 pour 100 000 chez les Hongrois (Palffy et al., 1994).

En Hongrie, dans la ville de Szeged, l'incidence brute en 1996 était de 7 pour 100 000 et par an (Bencsik et al., 1998).

### **2.7.2.16 Roumanie**

A Bucarest, en 1977, la prévalence brute était de 79,4 pour 100 000 (Verdes et al., 1978). Dans le comté de Mures en Transylvanie, la prévalence en 1986 était de 20,97 pour 100 000 (Becus and Popoviciu, 1994). A partir des données des hôpitaux de 34 comtés de Roumanie représentant 76% de la population Roumaine, la prévalence brute était estimée à 26 en 1984 (Petrescu, 1994).



L'incidence brute à Bucarest entre 1969 et 1976 était évaluée à 1,78 pour 100 000 (Verdes et al., 1978). L'incidence dans le comté de Mures en Transylvanie entre 1977 et 1986 était de 0.86 pour 100 000 (Becus and Popoviciu, 1994).

## **2.7.3 Europe du Sud (45 à 30 ° de latitude)**

### **2.7.3.1 Espagne**

#### **2.7.3.1.1 Prévalence en Espagne**

En Espagne, la prévalence brute a augmenté entre les premières estimations faites vers l'année 1960 l'évaluant à 23 pour 100 000 à Gijon (nord de l'Espagne) et les estimations ultérieures l'évaluant à 57 pour 100 000 [40-75] à Barcelone (Catalogne, nord-est de l'Espagne)), à 58 à Osana au nord de Barcelone (Bufill et al., 1995), à 32 [23-41] à Teruel au sud-ouest de Barcelone (Modrego Pardo et al., 1997), ou encore à 53 [32-83] en 1994 à Malaga au sud de l'Espagne (Fernandez et al., 1994).

Plus récemment, la prévalence brute en Galice à Saint Jacques de Compostelle, au nord-ouest de l'Espagne, entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 15 septembre 2003 était évaluée à 78,7 pour 100 000 [60,4-97] à partir des données du service de Neurologie de l'hôpital de Saint Jacques de Compostelle, des consultations des ophtalmologistes, des pédiatres, des neurochirurgiens, des rééducateurs fonctionnels, des cliniques de la ville (Ares et al., 2007). Après standardisation sur la population Européenne, la prévalence est de 72 pour 100 000. Parmi les femmes la prévalence était de 91,6 et parmi les hommes de 64,1 pour 100 000. La prévalence à Valladolid, au nord de l'Espagne, a été estimée à 58 pour 100 000 [44-76] (Tola et al., 1999). A Bajo, dans l'Aragon, au centre-est de l'Espagne, la prévalence a augmenté de 35 [20-50] à 75 [52-97] pour 100 000 entre 1994 et 2002 (Modrego and Pina, 2003). Une étude en 1994 utilisant plusieurs sources de données montrait une prévalence dans le district sanitaire de Velez Malaga, province de Malaga de 53 pour 100 000 (Fernandez et al.,

1994)..La prévalence de la SEP à Malaga évaluée grâce à une méthode de capture-recapture à partir des données de l'hôpital local de Malaga, de la base de données de l'unité de neuro-immunologie de l'hôpital régional de Malaga, de la base de données de l'hôpital de la ville de Malaga et de deux hôpitaux de deux villes de la province de Malaga) est estimée à 125 pour 100 000 [102-169] (Fernandez et al., 2011).

Aux îles Canaries, dans la ville de Las Palmas, la prévalence brute établie à partir des données des hôpitaux, des centres de rééducation fonctionnelle, des neurologues libéraux et hospitaliers en 2002 était de 77,5 pour 100 000 [59,7-98,9] et de 70,6 [55-89] après standardisation sur la population Européenne (Aladro et al., 2005). En Espagne insulaire, que ce soit aux îles Canaries ou aux Baléares, des augmentations similaires ont été rapportées avec une prévalence de 70 à 80 pour 100 000 similaire à celle du continent bien que la différence de latitude soit de plus de 12° entre les îles Canaries et les régions nord de l'Espagne prises pour comparaison. Ces différences pourraient être liées à des différences méthodologiques entre les études, à l'amélioration du recensement des cas, à l'amélioration des soins.

En fait, au total, en Espagne, 29 études épidémiologiques ont été publiées avec des données montrant clairement trois périodes : 1968-1991 avec des taux de prévalence de 6 à 23 cas pour 100 000, la période 1994-1999 avec des taux de prévalence de 32 à 65 cas pour 100 000, après 2000 les études réalisées ont montré des chiffres encore plus élevés aux alentours de 70 à 80 pour 100 000. Cette augmentation de la prévalence en Espagne pourrait refléter une meilleure survie et pas nécessairement une augmentation du risque de SEP

#### **2.7.3.1.2 Incidence en Espagne**

En Galice, au nord ouest de l'Espagne, l'incidence brute de la SEP entre 1998 et 2003 évaluée à partir des données du service de Neurologie de l'hôpital de Saint Jacques de Compostelle, des consultations des ophtalmologistes, des pédiatres, des neurochirurgiens, des

rééducateurs fonctionnels, des cliniques de la ville était de 5,3 pour 100 000 [3,19-7,46] (Ares et al., 2007). Au nord de l'Espagne à Gijon, le taux d'incidence était estimé à 3,7 pour 100 000 [1,4-6,0] (Uria et al., 1997). Au nord-est de l'Espagne, à Calatayud, l'incidence annuelle était de 2,6 pour 100 000 entre 1980 et 1989 (Pina et al., 1998). Au centre de l'Espagne à Mostoles, l'incidence était estimée à 3,8 pour 100 000 [2,7-5,3] entre 1992 et 1997 (Benito-Leon et al., 1998). A Teruel, au centre-est de l'Espagne l'incidence était estimée à 2,2 pour 100 000 (Modrego Pardo et al., 1997). Dans la région de Bajo Aragon, au centre-est de l'Espagne, l'incidence a augmenté entre 1984-1993 et 1994-2003 de 3 à 4,6 pour 100 000 et par an (Modrego and Pina, 2003). Au sud-est de l'Espagne, à Alcoi, province d'Alicante, l'incidence était estimée à 3,0 pour 100 000 [1,8-4,2] (Matias-Guiu et al., 1994). Aux îles Baléares, à Minorque, l'incidence était de 3,4 pour 100 000 et par an [2,2-5,3] (Casquero et al., 2001). Aux îles des Canaries, à Las Palma, l'incidence en 1998 était de 2,2 pour 100 000 (Hernandez, 2002). Elle a été réévaluée à 4,1 pour 100 000 [2,4-6,6] par an entre 1998 et 2002 (Aladro et al., 2005).

## **2.7.3.2 Portugal**

### **2.7.3.2.1 Prévalence au Portugal**

Au Portugal, les données sur la prévalence sont peu nombreuses. Elle était estimée à 47 pour 100 000 dans la ville de Santarem (De Sa et al., 1998). Une étude a montré la prévalence de la SEP dans 3 districts proches de Lisbonne (Benfica, Pontinha et Odivelas) par une technique de capture recapture et en la standardisant sur la population Européenne. La prévalence était évaluée à 56,2 pour 100 000 (de Sa et al., 2012).

### **2.7.3.2.2 Incidence au Portugal**

Aucune donnée d'incidence n'a été retrouvée lors de la recherche effectuée

### **2.7.3.3 Italie**

#### **2.7.3.3.1 Prévalence en Italie**

En Italie de nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées. Entre 1962 et 1982, une trentaine d'études ont évalué la prévalence de la SEP sur la péninsule Italienne, elle était estimée entre 7 et 27 pour 100 000. La prévalence en 1995 variait entre 90 pour 100 000 dans la région d'Aoste au nord de l'Italie et 58 pour 100 000 (Sironi et al., 1997) à Catane en Sicile (Nicoletti et al., 2000). Cependant, l'absence de standardisation des taux de prévalence et les différences démographiques rendaient leur comparaison impossible.

A Padoue, au nord-est de l'Italie, la prévalence brute est passée de 18 pour 100 000 en 1980 à 46 en 1990 puis 81 [70-91] en 1999 (Ranzato et al., 2003). A Ferrare, au nord-est de l'Italie, la prévalence brute était estimée à 27 pour 100 000 en 1978 (Rosati et al., 1981). Une nouvelle estimation donnait une prévalence brute à 37 pour 100 000 puis 46 [40-53] en 1981 (Granieri et al., 1985) et enfin à 120,9 [110,0-134,2] en 2004 (Granieri et al., 2007). Dans la république de San Marin, au nord-est de l'Italie, la prévalence brute était de 166,7 pour 100 000 [123,7-220] (Granieri et al., 2008). Solaro a étudié la prévalence à Gènes au nord ouest de l'Italie. Elle était estimée à 85 pour 100 000 après standardisation sur la population Italienne (Solaro et al., 2005). A Salerne, la plus grande province de Lombardie au sud de Naples, la prévalence brute au 31 décembre 2005 était évaluée à 70,9 pour 100 000 (57.4–86.6), après standardisation à 72,0 (Iuliano and Napoletano, 2008). Au centre de l'Italie, à l'Aquila, la prévalence était de 56 pour 100 000 [45-62] au 31 décembre 1996 standardisée sur la population Européenne (Totaro et al., 2000). Dans la province de Frosinone dans la région du Lazio au centre de l'Italie, le taux de prévalence brute établi à partir des données

des services de Neurologie, de rééducation, des centres de SEP, des neurologues libéraux et des médecins généralistes était de 95 pour 100 000 [86,6-104] au 1 janvier 2007 (Millefiorini et al., 2010).

Au Nord de la Sardaigne, à Alghero, la prévalence brute était estimée à 59 pour 100 000 en 1987 (Rosati et al., 1987). A Sassari, également au nord de la Sardaigne, la prévalence brute était de 103 pour 100 000 [92-115] en 1991 (Rosati, 1994), et serait passée à 144 pour 100 000 en 1997 (Pugliatti et al., 2001). Dans la région de Barbagia, au centre de la Sardaigne, la prévalence était estimée à 41 pour 100 000 [25-62] en 1975, elle est passée à 65 [44-93] en 1981 (Granieri and Rosati, 1982). Au centre de la Sardaigne, dans la province de Nuoro, la prévalence a augmenté de 103 pour 100 000 en 1985 à 144 et 157 pour 100 000 en 1993 et au 31 décembre 1994 (Casetta et al., 1998; Granieri et al., 2000). Une étude a évalué la prévalence de la SEP au sud-ouest de la Sardaigne à partir des données de deux centres de référence de prise en charge de la SEP à Cagliari et à Brotzu et des centres de rééducation fonctionnelle (Cocco et al., 2011). Le taux brut de prévalence était de 210,4 pour 100 000 [186,3-234,5], 280,3 [241,4-319,3] parmi les femmes et 138 [110,1-165,8] parmi les hommes. La Sardaigne représente une exception au gradient nord-sud. En effet la prévalence en Sardaigne est très forte pour un pays du bassin méditerranéen (152 pour 100 000 dans la province de Nuoro en 1994) (Granieri et al., 2000). Elle s'explique probablement par un terrain génétique particulier avec une fréquence inhabituelle de quelques groupes sanguins, de phénotypes HLA.

En Sicile, dans les années 1980, les prévalences dans les villes d'Enna (53 pour 100 000) et de Caltanissetta (51 pour 100 000) (Savettieri et al., 1986) au centre de la Sicile étaient plus élevées qu'à Malte (4 pour 100 000) (Vassallo et al., 1979). La prévalence à Enna

a augmenté à 120 en 1995 (Grimaldi et al., 2001). A Catane la prévalence brute en 1995 était de 59 pour 100 000 (Nicoletti et al., 2001). Elle a été réévaluée en 1999 à 92 pour 100 000 [81,8-103,2], 102,4 parmi les femmes et 80,4 parmi les hommes (Nicoletti et al., 2005) puis à 127,1 pour 100 000 [115,1-140,4] en 2004 (Nicoletti et al., 2010).

#### **2.7.3.3.2 Incidence en Italie**

A Padoue au nord-est de l'Italie, l'incidence a augmenté de 2,2 à 3,9 pour 100 000 puis à 4,2 sur la période 1980-1989, 1990-1994, 1994-1999 respectivement (Ranzato et al., 2003). Dans la province de Ferrare au nord-est de l'Italie, l'incidence brute annuelle est passée de 2,3 pour 100 000 entre 1965-1989, à 3,44 pendant la période 1990-1994 puis 4,15 entre 1995 et 1999 et 4,68 entre 2000 et 2003 (Granieri and Tola, 1994; Granieri et al., 1985) (Granieri et al., 1996). Dans la République de San Marin, au nord-est de l'Italie, l'incidence entre 1990 et 2005 établie à partir des données des services de neurologie, des services de rééducation fonctionnelle, de neuroradiologie, des hôpitaux publics et privés des provinces limitrophes était de 7,9 pour 100 000 [5,3-11,1] (Granieri et al., 2008). Dans la province de Salerne au sud de Naples, l'incidence est passée de 2,4 (1,6–3,4) entre 1991–95 à 4,3 (3,2–5,6) entre 2001-2005 (Iuliano and Napoletano, 2008).

Au nord de la Sardaigne, à Alghero, l'incidence était estimée à 4,1 pour 100 000 et par an entre 1971 et 1980 (Rosati et al., 1987). L'incidence parmi les natifs de Sardaigne entre 1965 et 1985 à Sassari (nord de la Sardaigne) était de 3,4 pour 100 000 [2,7-4,2]. Des estimations successives montrent des taux variant de 1,3-2,0 pour 100 000 avant 1977 à 5 pour 100 000 après. Dans une mise à jour plus récente, à Sassari, l'incidence est passée de 2,0 à 6,8 pour 100 000 entre 1968-1972 et 1992-1997 (Pugliatti et al., 2001). A Barbagia, région au centre de la Sardaigne, l'incidence entre 1961 et 1980 était de 2,9 pour 100 000 et par an

(Granieri and Rosati, 1982). Entre 1952 et 1981, l'incidence globale était de 6,3 pour 100 000 et par an [3,4-10,8]. Dans la province de Nuoro au centre de la Sardaigne, le taux d'incidence était de 4,3 pour 100 000 et par an entre 1955-1995. Il y a eu une augmentation de 1,95 à 6,6 pour 100 000 sur la période 1985-1989 puis une stabilisation (Casetta et al., 1998; Granieri et al., 2000). Ainsi en Sardaigne, l'incidence était évaluée à 3,0 pour 100 000 dans les régions situées à l'est, au nord, au centre, et au nord ouest dans les années 1980 (Granieri et al., 1983; Rosati, 1989, 1994; Rosati et al., 1986; Rosati et al., 1988; Rosati et al., 1987) mais les estimations ont augmenté à 6,6 dans certaines régions.

Au sud ouest de la Sardaigne une étude a été réalisée pour déterminer l'incidence brute annuelle de la SEP à partir des données de deux centres de référence de prise en charge de la SEP à Cagliari et à Brotzu et des centres de rééducation fonctionnelle (Cocco et al., 2011). L'incidence brute moyenne annuelle entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 31 décembre 2007 était de 9,7 pour 100 000 [3,4-13,2], 4,7 [2,4-17,0] chez les hommes, 14,6 [11,8-34,8] parmi les femmes.

En Sicile, à Monreale, l'incidence brute était de 3,3 pour 100 000 par an [1,5-6,2] entre 1981-1991 (Savettieri et al., 1998). L'incidence en 1995 à Enna était de 5,7 pour 100 000 (Grimaldi et al., 2001). L'incidence brute annuelle moyenne de la SEP à Catane est passée de 1,3 pour 100 000 entre 1975 et 1979 à 5,5 pour 100 000 entre 1995 et 1999 (Nicoletti et al., 2005) (Nicoletti et al., 2001). L'incidence de la SEP à Catane entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2004 à partir des données des services de Neurologie des deux hôpitaux de Catane, des archives d'Ophtalmologie, de rééducation fonctionnelle, de neuroradiologie, était de 7,0 pour 100 000 [4,3-10,2], 8,4 pour 100 000 chez les femmes [4,6-14,1] et 5,3 [2,3-10,4] chez les hommes (Nicoletti et al., 2010).

Ainsi dans cette région, l'incidence a augmenté de 1,3 entre 1975 et 1979 à 7,0 pour 100 000 entre 2000 et 2004. Au sud de la Sicile à Caltanisseta, l'incidence entre janvier 1993 et decembre 2002 était de 9,2 pour 100 000 et par an [8,4-10,0] (Grimaldi et al., 2007).

### **2.7.3.4 Malte**

#### **2.7.3.4.1 Prévalence à Malte**

A Malte une nouvelle étude a été réalisée estimant la prévalence en 1999 à 17 pour 100 000 et confirmant une plus faible prévalence qu'en Sicile (Dean et al., 2002). Cette différence serait liée à des origines génétiques différentes. Les Maltais parlent le Maltais qui est une langue Sémitique et ont des ancêtres principalement Arabes d'Afrique du Nord alors que Monreale et Enna ont en partie des ancêtres d'origine Normande.

#### **2.7.3.4.2 Incidence à Malte**

A Malte l'incidence était de 0,7 pour 100 000 et par an au 1<sup>er</sup> janvier 1999 (Dean et al., 2002).

### **2.7.3.5 Serbie et Bulgarie**

#### **2.7.3.5.1 Prévalence en Serbie, et en Bulgarie**

La prévalence brute à Belgrade en Serbie était de 42 pour 100 000 en 1996 (Pekmezovic et al., 2001), 39 en Bulgarie (Milanov et al., 1997). En Bulgarie, dans deux régions différentes, la prévalence brute au 31 mars 1998 était de 45 et 44 pour 100 000 alors qu'elle était de 19 et 18 pour 100 000 parmi les Gitans de ces deux régions (Milanov et al., 1999).



#### **2.7.3.5.2 Incidence en Serbie, et en Bulgarie :**

Aucune donnée d'incidence n'a été retrouvée lors de la recherche effectuée

### **2.7.3.6 Grèce**

#### **2.7.3.6.1 Prévalence en Grèce**

En Grèce, la première étude épidémiologique réalisée il y a 23 ans au Sud estimait la prévalence brute à 10,2 pour 100 000 (Vassilopoulos, 1984). Au Nord Est de la Grèce, à Evros, la prévalence brute a augmenté de 10 pour 100 000 en 1984 à 30 en 1990 et 39 en 1999 (Piperidou et al., 2003). En 2008, Papathanasopoulos et coll. ont évalué la prévalence brute de la SEP à Patras à l'ouest de la Grèce à partir des données du service de Neurologie de l'hôpital universitaire de Patras (Papathanasopoulos et al., 2008). La prévalence en 2006 était de 119,6 pour 100 000.

#### **2.7.3.6.2 Incidence en Grèce**

Au nord de la Grèce (Macédoine et Thrace) l'incidence était de 1,8 [1,6-1,9] pour 100 000 et par an entre 1970 et 1984 (Milonas et al., 1990). L'incidence de la SEP à Evros au nord de la Grèce est passée de 0,66 à 2,36 pour 100 000 entre 1974-1978 et 1994-1999 (Piperidou et al., 2003). En Grèce de l'ouest, le taux d'incidence annuel moyen est passé de 2,71 entre 1984 et 89 à 10,73 entre 2002-2006 (Papathanasopoulos et al., 2008).

## EUROPE

- ✓ Etudes très nombreuses sur la prévalence moins nombreuses sur l'incidence
- ✓ Taux bruts de prévalence ou d'incidence, plus rarement taux standardisés mais sur des populations de référence différentes => comparaisons difficiles
- ✓ Etudes à l'échelon de régions, de villes, rarement d'un pays
- ✓ Recueil de données hétérogènes (données hospitalières, des neurologues libéraux, des ophtalmologistes, des neuro-radiologues, de centres de référence de prise en charge de la SEP en Italie, de registre (Danemark)....
- ✓ gradient nord-sud qui s'estompe au cours du temps

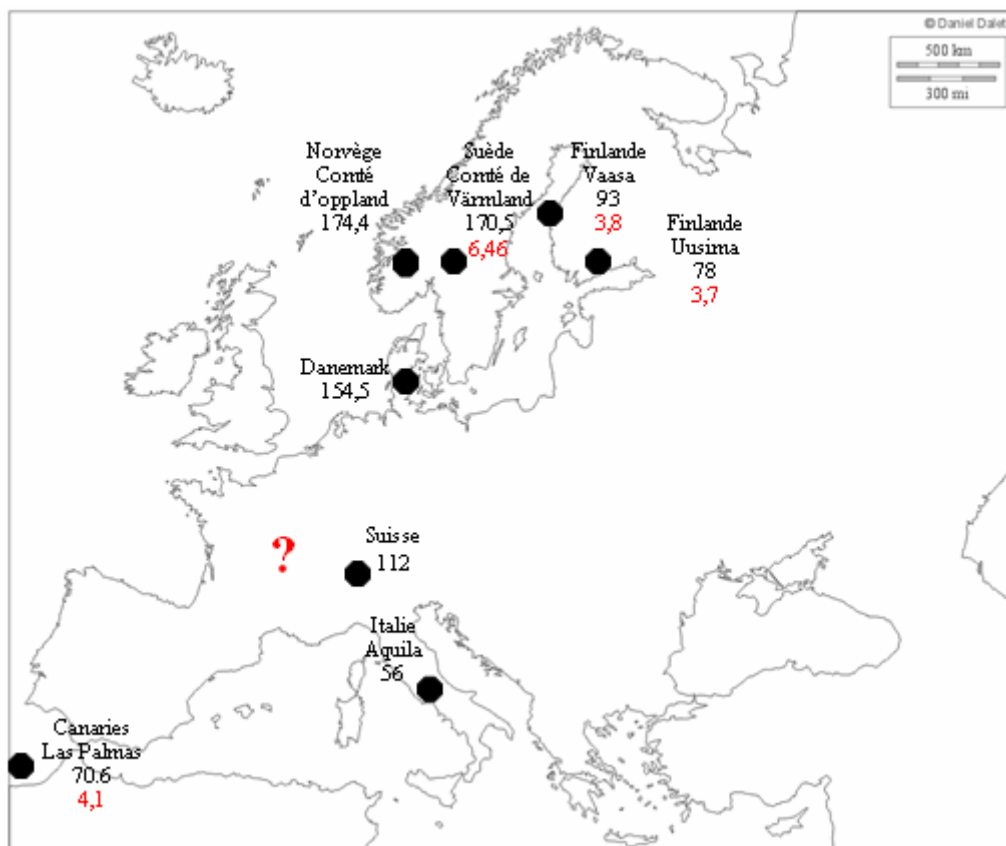
## PREVALENCE

- ✓ augmentation des taux bruts de prévalence au fil du temps
  - Danemark : taux de 112 pour 100 000 en 1990 et 173,3 en 2005
  - Espagne : taux de 6 à 23 pour 100 000 entre 1968 et 1991 et 70 à 80 après 2000
- ✓ Parmi les études les plus robustes standardisées sur la population Européenne :
  - Finlande : 163 pour 100 000 à Seinäjoki, 93 à Vaasa, 78 à Uusima en 1993 (Sarasoja et al., 2004)
  - Suède, Comté de Värmland : 170,5 pour 100 000 en décembre 2002 (Bostrom et al., 2009)
  - Danemark : 58, 8 pour 100 000 en 1950 et 154,5 en 2005 (Bentzen et al., 2010)
  - Suisse, dans le canton de Berne : 112 pour 100 000 en 1986 (Beer and Kesselring, 1994)

- Espagne, Las Palmas aux îles Canaries, 70, 6 pour 100 000 en décembre 2002 (Aladro et al., 2005)
- Italie, Aquila, 56 pour 100 000 en décembre 1996 (Totaro et al., 2000)
- ✓ quelques exceptions au gradient nord-sud :
  - la Norvège => gradient inversé sud-nord (Population issue des Samis au nord relativement indemne de SEP pour des raisons génétiques)
  - la Sardaigne => zone de forte prévalence bien qu'au sud pour des raisons génétiques (152 pour 100 000 habitants)

## INCIDENCE

- ✓ Augmentation des taux d'incidence au cours du temps => réelle et /ou liée à l'amélioration des critères diagnostiques et au meilleur recensement des cas ?
- ✓ Parmi les études les plus robustes standardisées sur la population Européenne :
  - Norvège, comté d'Oppland : 6,6 pour 100 000 entre 1989-93 à 7,6 entre 1994-98 (Risberg et al., 2010)
  - Finlande : 8,4 pour 100 000 à Seinäjoki, 3,8 à Vaasa, 3,7 à Uusima (Sarasoja et al., 2004)
  - Espagne, Las Palmas aux îles Canaries, 4,1 pour 100 000 entre 1998 et 2002 (Aladro et al., 2005)
- ✓ Deux zones d'incidence particulières
  - les îles Féroé : trois pics d'épidémies de SEP entre 1943 et 1973 ont été décrits
  - la Sardaigne où l'incidence est particulièrement élevée pour des raisons génétiques



**Carte 9 : Prévalence et incidence de la Sclérose en Plaques en Europe**

Prévalence standardisée sur population Européenne pour 100 000 en noir ;

Incidence standardisée sur population Européenne pour 100 000 en rouge

### **3- Epidémiologie de la SEP en France**

L'épidémiologie de la SEP en France, est intéressante du fait de sa position centrale en Europe. Cependant, la prévalence et l'incidence en France ne sont pas bien connues.

#### **3.1 Prévalence de la SEP en France**

La prévalence brute a été estimée dans quelques villes de France. Ainsi, Confavreux et coll. estimaient la prévalence à Chalon sur Saône en 1984 à 58,5 pour 100 000 habitants et à Avignon à 48,6 (Confavreux et al., 1987). Afin d'estimer la prévalence nationale de la SEP plus précisément en utilisant la même méthodologie pour toute la France, une étude nationale a été réalisée en 1986 (Lhermitte et al., 1988). Lors de cette étude les patients SEP ont été invités au cours d'une émission de télévision à remplir un questionnaire. La prévalence était évaluée de 30 à 40 pour 100 000 mais sa représentativité n'était pas connue. Par la suite, en 1994, la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) a répertorié de façon rétrospective les patients bénéficiant d'une exonération du ticket modérateur pour SEP (Fender et al., 1997). De cette façon la prévalence était évaluée de 37 à 47 pour 100 000. Plusieurs reproches peuvent être faits à l'encontre de cette étude. En effet, sa représentativité n'est pas certaine d'autant plus qu'elle a été menée avant la mise sur le marché des traitements de fond. A cette période, les patients non traités n'étaient pas forcément reconnus en ALD sauf en cas de handicap. En 1999 une nouvelle étude a été menée par la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) sur la base des déclarations en ALD pour la SEP (Weill et al., 2005). De cette façon la prévalence nationale était évaluée à 95 pour 100 000 habitants chez les femmes et à 54 pour 100 000 habitants chez les hommes. Une des limites de cette étude est qu'elle a été réalisée peu de temps après l'arrivée en 1995 des traitements de fond par immunomodulateurs. Ceci a pu induire un phénomène de « rattrapage » des déclarations

d'ALD SEP. De façon plus récente Vukusic et coll. ont réalisé une étude à partir des déclarations d'ALD SEP de la MSA qui couvre 7 % de la population française (Vukusic et al., 2007). La prévalence en 2003 est estimée à 65,5 pour 100 000 avec la mise en évidence de variations régionales de la prévalence selon un gradient nord est-sud ouest. En effet, cette étude montrait qu'il existait plus de SEP au nord-est qu'au sud-ouest avec des taux de prévalence variant d'un maximum de 103 pour 100 000 en Picardie à un minimum de 47 pour 100 000 en Poitou-Charentes. Cette étude, menée à partir des données de la MSA, ne comprenait que 7% de la population, il s'agissait essentiellement d'une population agricole. Ces deux éléments limitent sa représentativité. D'autre part, le fait d'avoir pris la population française comme dénominateur des taux de prévalence et non les affiliés à la MSA a probablement induit une sous estimation des prévalences. En effet la population française est plus jeune et plus féminine que celle des affiliés à la MSA.

Plus récemment, la prévalence de la SEP a été évaluée à l'échelon d'une région. En Lorraine, la prévalence standardisée sur la population européenne de 2001, a été évaluée au 31 décembre 2004 à 120 pour 100 000 [119-121] à partir des données du réseau SEP de Lorraine (LORSEP) (Debouverie et al., 2007a).

## FRANCE

### PREVALENCE

- ✓ Etude à l'échelon de villes

Chalon sur Saône 58,5 pour 100 000 en 1984 (Confavreux et al., 1987)

Avignon 48,6 pour 100 000 en 1984 (Confavreux et al., 1987)

- ✓ Etude à l'échelon d'une région

Lorraine 120 pour 100 000 en 2004 (Debouverie et al., 2007a)

- ✓ Etudes à l'échelon de la France

Données de questionnaires : 30-40 pour 100 000 en 1986 (Lhermitte et al., 1988)

Données CPAM d'exonération du ticket modérateur pour SEP : 37- 47 pour 100 000 en 1994 (Fender et al., 1997)

Données CNAMTS d'ALD SEP : 95 pour 100 000 habitants chez les femmes et à 54 pour 100000 habitants chez les hommes en 1999 (Weill et al., 2005)

Données d'ALD SEP MSA : 65,5 pour 100 000 en 2003 (Vukusic et al., 2007)  
avec mise en évidence d'un gradient nord est-sud ouest

✎ Mais études non exhaustives, non représentatives de la population française, réalisées pour la plupart avant ou lors de la mise sur le marché des traitements immunomodulateurs (phénomène de rattrapage ?)

### **3.2 Incidence de la SEP en France**

Une première étude évaluant l'incidence de la SEP en France a été réalisée à Dijon parmi les 94 000 habitants de moins de 60 ans (Moreau et al., 2000). Elle estimait l'incidence à 4,3 par an pour 100 000 habitants de moins de 60 ans entre 1993 et 1997 à partir des cas rapportés par les neurologues libéraux et hospitaliers. Par la suite, d'autres études de population ont été réalisées. Ainsi l'incidence en Bretagne entre 1976 et 1978 est évaluée à 4,17 pour 100 000 habitants [4,14 – 4,20] (Gallou et al., 1983) et en Auvergne à 4,22 pour 100 000 habitants pour la période 2003 – 2005 (Taithe et al., 2006). A partir des données du réseau LORSEP, l'incidence en Lorraine entre 1990 et 2002, standardisée sur l'âge et le sexe de la population européenne de 2001, est évaluée à 5,5 pour 100 000 habitants [4,4 – 6,6], 7,6 pour 100 000 habitants [4,4 – 6,6] parmi les femmes et 3,2 pour 100 000 habitants [2,4 – 4,0] parmi les hommes (Debouverie et al., 2007a).



## **FRANCE**

### **INCIDENCE**

Etude à l'échelon d'une ville

- ✓ Dijon : 4,5 pour 100 000 et par an entre 1993 et 1997 (Moreau et al., 2000)

Etudes à l'échelon d'une région

- ✓ Bretagne : 4,17 pour 100 000 et par an entre 1976 et 1978 (Gallou et al., 1983)
- ✓ Auvergne : 4,22 pour 100 000 et par an entre le 1er janvier 2003 et le 31 décembre 2005 (Taithe et al., 2006)
- ✓ Lorraine : 5,5 pour 100 000 entre 1990 et 2002 (Debouverie et al., 2007b)
- ↪ Absence d'étude à l'échelle de la France

Les études sur la prévalence et l'incidence de la SEP à travers le monde ont fourni de nombreuses données. Elles révèlent une hétérogénéité de distribution d'une zone géographique à l'autre. Cependant les comparaisons de ces résultats sont difficiles car les méthodologies utilisées ne sont pas les mêmes. Les études sont tantôt prospectives tantôt rétrospectives. La fiabilité du recensement des cas est souvent affectée par l'accès aux soins médicaux, par la validité des procédures diagnostiques telles que l'IRM, par la densité en neurologues. De plus de telles études manquent souvent de représentativité. Les populations étudiées sont souvent des cohortes hospitalières ou reposent sur des populations non représentatives ce qui crée des biais de sélection. A cause de toutes ces limites, il existe peu de données globales et valides issues d'études utilisant la même méthodologie sur l'ensemble d'un pays, notamment situé à une latitude moyenne. Afin de réaliser une étude épidémiologique en France, le principal système d'assurance maladie français, la CNAMTS, nous a permis d'analyser ses données concernant les patients déclarés porteurs d'une SEP et pouvant ainsi bénéficier d'un remboursement à 100% des soins pour cette maladie. La CNAMTS couvrant 87% de la population Française, ses données peuvent donc être considérées comme représentatives de la population Française. De plus ces données vont nous permettre d'étudier les variations géographiques de la prévalence et de l'incidence de la SEP en France. De la distribution spatiale de l'incidence en France pourront être formulées des hypothèses en termes de facteurs de risque de la SEP.

**Etude de la prévalence de la SEP en France  
à partir des données de la CNAMTS**

# **Etude de la prévalence de la SEP en France à partir des données de la CNAMTS (Fromont et al., 2010)**

## **1. Objectifs**

L'objectif principal de cette étude était d'estimer la prévalence de la SEP en France en 2004 ainsi que ses variations en fonction de l'âge, du sexe et des départements en utilisant les données du principal système d'assurance maladie français : la CNAMTS qui couvre 87 % de la population française.

## **2. Matériels et Méthodes**

Cette étude a été menée sur le territoire de la France métropolitaine, Corse incluse. La France est localisée entre 42° et 51° de latitude nord. En 2004, la population française comptait 60 028 292 habitants. La France occupe une superficie de 535 280 km<sup>2</sup>, organisée en 95 départements regroupés en 22 régions (Carte 10). La densité de population des départements varie de façon importante de 15 habitants au km<sup>2</sup> en Lozère à 20 569 à Paris. De même, la distribution par âge est très variable d'un département à l'autre.



Carte 10 : Division administrative de la France en départements et régions

## ***2.1 Source des données***

En France, le système d'assurance maladie qui couvre 96 % de la population française s'organise en trois régimes. Le régime général (CNAMTS) qui assure les employés salariés du privé, du service public et leur famille (87% de la population). La Mutualité Sociale Agricole (MSA) assure les agriculteurs, les employés du monde agricole, les employés administratifs ainsi que leur famille (7% de la population). Le troisième régime, le Régime Social des Indépendants (RSI) procure une couverture médicale aux patrons, aux professions libérales et à leur famille (2% de la population).

La SEP est une des 30 maladies chroniques reconnues en ALD ce qui procure une prise en charge à 100% des soins en lien avec cette pathologie.

La CNAMTS possède une base de données des ALD accordées qui comprend la date de naissance et le sexe du patient, le code postal du lieu de résidence, les autres affections donnant droit à une ALD codée selon la 10<sup>ème</sup> classification internationale révisée des diagnostics (CID), la date de la première demande d'ALD pour SEP.

## ***2.2 Critères d'inclusion***

Etude de la prévalence et de ses variations géographiques

Les patients inclus étaient ceux résidant en France métropolitaine, assurés par la CNAMTS et pour lesquels une demande d'ALD pour SEP avait été faite et acceptée avant le 31 octobre 2004 quel que soit leur âge, leur sexe.

## ***2.3 Analyse statistique***

### ***2.3.1 Prévalence***

La prévalence brute globale de la SEP en France déterminée à partir des données d'ALD SEP était définie par le nombre de patients ayant une ALD pour SEP dans la base de données de la CNAMTS divisé par le nombre de personnes assurées par la CNAMTS

Afin d'étudier les variations géographiques de la prévalence de la SEP, des ratios de prévalence standardisée (SPR) ont été calculés pour chacun des 96 départements français avec leur intervalle de confiance. Les SPR étaient estimés par une méthode proche de celle des ratios d'incidence standardisée (Breslow and Day, 1980). Le SPR était défini comme le rapport entre le nombre de patients bénéficiant d'une ALD pour SEP d'après les données de la CNAMTS dans un département et le nombre de patients attendus dans ce même département si on applique à celui-ci la prévalence nationale calculée par âge et par sexe.

L'inconvénient des SPR calculés pour chaque département est qu'ils ne peuvent pas être comparés entre eux. En effet, la densité de population de chaque département est très variable et peut fausser l'appréciation du nombre de SEP. Afin d'éviter cet écueil, un modèle Bayésien a été utilisé.

### ***2.3.2 La méthode Bayésienne***

#### **2.3.2.1 Principes de l'approche bayésienne**

Le principe de l'approche bayésienne est de modéliser par une distribution de probabilité, la connaissance de ce que l'on souhaite chercher et de mettre à jour cette connaissance après l'observation des résultats d'une expérience. Les paramètres ne sont plus des valeurs fixes, inconnues, mais des variables aléatoires dont il faut déterminer la distribution

conditionnellement aux données, appelée loi *a posteriori*. La statistique bayésienne repose essentiellement sur un théorème fondamental : le théorème de Bayes.

En effet, dans le théorème de Bayes, reposant sur les probabilités conditionnelles, si on a deux évènements A et B, la probabilité de A, sachant que B s'est réalisé est tel que :

$$P(A/B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)}$$

avec  $P(A \cap B) = P(B/A) \times P(A)$

$$\text{D'où } P(A/B) = \frac{P(B/A) \times P(A)}{P(B)}$$

Avec A = les paramètres  $\theta (\theta_1, \dots, \theta_n)$

B = les données D

$$\text{Donc } P(\theta/D) = \frac{P(D/\theta) \times P(\theta)}{P(D)}$$

$$\text{Avec } P(D) = \int P(D/\theta) \times P(\theta) d\theta$$

$P(\theta/D)$  = loi du paramètre *a posteriori* connaissant les données

$P(D/\theta)$  = vraisemblance des données

$P(\theta)$  = loi du paramètre *a priori* avant les données

D'où la loi *a posteriori* est proportionnelle à la vraisemblance x la loi *a priori*

La difficulté dans l'inférence Bayésienne est la détermination de la loi *a priori* ainsi que le calcul de la constante de normalisation  $\int P(D/\theta) \times P(\theta) d\theta$ . Le calcul de cette intégrale repose sur des algorithmes de type MCMC (Méthodes de Monte Carlo par Chaines de Markov). Concernant la loi *a priori*, un travail de dialogue entre cliniciens qui ont une bonne connaissance de l'expérience réalisée et de la question posée, méthodologistes et statisticiens qui traduisent ces connaissances en termes mathématiques est effectué afin de déterminer la



meilleure loi. Une revue de la littérature est aussi un bon moyen de trouver une loi *a priori* adéquate.

#### **2.4.2.2 Application du modèle Bayésien à nos données**

La SEP est un événement relativement rare, la population dans les différents départements est très variable. Ces deux éléments se combinant, rendent la comparaison des résultats par départements très complexe voire impossible. Les risques les plus élevés sont difficiles à distinguer des fluctuations aléatoires. Pour résoudre ce problème, une estimation Bayésienne des risques relatifs (RR) à l'échelle départementale a été utilisée.

La première étape de l'analyse consiste à vérifier l'hétérogénéité géographique et l'auto-corrélation spatiale. Le test d'hétérogénéité géographique permet de savoir s'il existe une variation de la prévalence selon les zones comparées tout en prenant en compte des différences de taille de population entre départements. Le test d'auto-corrélation spatiale permet de déterminer si une unité spatiale proche géographiquement d'une autre aura tendance à avoir des risques relatifs similaires. L'hétérogénéité géographique a été vérifiée en utilisant le test de Potthoff-Whittinghill (Potthoff and Whittinghill, 1966). Si le test de Potthoff-Whittinghill n'est pas significatif, le SPR des différents départements doit être considéré égal à une constante et la prévalence nationale doit être considérée comme une estimation valide pour tous les départements. Pour ce test, le nombre de cas de SEP dans chaque zone  $O_i$  est présumé suivre une distribution de Poisson, de paramètre  $\theta_i E_i$  avec  $\theta_i$  correspondant au ratio standardisé de prévalence dans la zone  $i$  et  $E_i$ , au nombre attendu de cas de SEP compte tenu de la taille de la population dans cette zone. Sous l'hypothèse nulle, le test représente un ratio standardisé de prévalence, quelle que soit la zone, égal à une constante. Dans le cas de l'hypothèse alternative, tous les ratios standardisés de prévalence sont différents, chacun suivant une distribution gamma spécifique. Une technique de

Bootstrap a été utilisée afin d'estimer la statistique de ce test. Dans notre étude la valeur du p correspondante était de 0,01 révélant une hétérogénéité spatiale significative.

L'auto-corrélation spatiale a été testée en utilisant le test de Moran (Cliff and Ord, 1981; Upton and Fingleton, 1985). Sa statistique est la suivante :

$$I = \frac{n}{m} \times \frac{\sum_i \sum_j w_{ij} (O_i - \bar{O})(O_j - \bar{O})}{\sum_i (O_i - \bar{O})^2} \text{ avec } O_i \text{ le nombre de cas de SEP dans la zone } i \text{ et } \bar{O} \text{ la}$$

moyenne du nombre de cas de SEP,  $n$  le nombre de sujets dans l'échantillon,  $m$  le nombre de zones géographiques limitrophes et  $w_{ij}$  qui prend la valeur de 1 si les zones sont limitrophes et 0 dans le cas contraire. La statistique de Moran est censée suivre une distribution normale si les données sont indépendantes et distribuées de façon identique. Le rejet de l'hypothèse nulle signifie une indépendance spatiale : un modèle classique de Poisson peut être alors appliqué. Si le test donne une valeur significativement positive, alors l'indépendance entre les zones limitrophes peut être rejetée. Dans notre étude, la statistique de Moran était de 0.3698 ( $p < 10^{-4}$ ).

Les tests de Potthoff-Whittinghill et de Moran étant significatifs, un modèle de Poisson Bayésien hiérarchique a été appliqué. Il permettait d'estimer les risques relatifs dans un département par rapport à la valeur moyenne pour la population globale tout en tenant compte de l'auto-corrélation spatiale et de l'hétérogénéité des données en ajustant sur le sexe et l'âge.

Dans le modèle de Poisson Bayésien, le nombre de cas de SEP dans chaque zone  $O_i$  suit une distribution de Poisson de paramètre  $\theta_i E_i$ , avec

- 1)  $\theta_i$  le ratio de prévalence (ou risque relatif) dans le département  $i$  comparé à la valeur moyenne de toute la population,

et

- 2)  $E_i$ , le nombre attendu de cas de SEP compte tenu de la taille de la population dans ce département.  $E_i$  est calculé en utilisant les taux de prévalence spécifiques par âge et sexe de la population globale comme référence.

$E_i$  est considéré comme un “offset” et  $\theta_i$  comme une variable aléatoire dont la distribution donne une description des risques dans les différents départements.

Etant donné l’hétérogénéité géographique et l’auto-corrélation spatiale de la prévalence de la SEP, nous considérons que  $\log(\theta_i)$  est la somme de l’effet spatial structuré (auto-corrélation)  $U_i$ , et d’un effet non structuré (hétérogénéité)  $V_i$  ajustée sur le sexe ( $\beta G$ ) et une fonction de l’âge ( $g(X)$ ):

$$\log(O_i) = \log(\theta) + \log(E_i) = U_i + V_i + \beta G + g(X) + \log(E_i)$$

Pour l’effet spatial structuré, une surface lissée (une géospline) a été retenue après l’avoir comparée au modèle conditionnel autorégressif proposé par Besag, York and Mollie (Besag et al., 1991) ainsi qu’à d’autres modèles incluant des effets linéaires ou quadratiques de la longitude et de la latitude. Plus précisément, la géospline de la loi *a priori*, correspond à un produit tensoriel d’une B-spline en deux dimensions (une dans chaque direction de l’espace):

$$U_i = f_{st}(long_i, lat_i) = \sum_{m_1=1}^{d_{str}} \sum_{m_2=1}^{d_{str}} \beta_{m_1 m_2}^{str} B_{str, m_1}(long_i) B_{str, m_2}(lat_i)$$

avec  $long_i$  et  $lat_i$  les coordonnées du centroïde du département  $i$ , et  $d_{str}$  la somme du nombre de nœuds et l’ordre de la B-spline. Dans notre étude, une B-spline cubique à 20 nœuds a été utilisée.

La loi *a priori* de l’effet spatial non structuré  $V_i$  de chaque département  $i$  était supposée suivre une distribution Gaussienne  $N(0, \tau_{unst})$ .

De plus, le modèle a été ajusté sur le sexe et l’âge, l’effet de cette dernière variable étant modélisé en utilisant une spline.

Notre modèle a été complété par la détermination des hyperpriors qui sont les paramètres des lois *a priori*. Des paramètres plus ou moins informatifs ont été comparés pour l'effet spatial et pour l'hétérogénéité. Trois séries de valeurs pour les paramètres de la composante d'hétérogénéité ( $a_{unstr}$ ,  $b_{unstr}$ ) et pour ceux de la composante spatiale de la variance ( $a_{str}$ ,  $b_{str}$ ) ont été comparées. Les paramètres utilisés étaient dans le premier modèle ( $a_{str}$ ,  $b_{str}$ ) = ( $a_{unstr}$ ,  $b_{unstr}$ ) = (0.5; 0.0005), dans le second ( $a_{str}$ ,  $b_{str}$ ) = ( $a_{unstr}$ ,  $b_{unstr}$ ) = (1; 0.005) et dans le troisième ( $a_{str}$ ,  $b_{str}$ ) = (0.0019; 0.00087) et ( $a_{unstr}$ ,  $b_{unstr}$ ) = (0.048; 0.0044). Ces dernières valeurs ont été calculées en utilisant l'approche proposée par Colonna *et coll.* qui repose sur la structure des données elles-mêmes (Colonna, 2006).

Les distributions *a posteriori* des paramètres ont été ensuite obtenues par les techniques d'échantillonnage de type MCMC. Quels que soient les paramètres utilisés, seul un à trois départements changent et passent du groupe faible ou forte prévalence au groupe de la prévalence moyenne française. Finalement, les paramètres conduisant aux résultats les plus conservateurs ont été retenus.

## ***2.4 Cartographie de la maladie***

Les cartes des ratios de prévalence standardisée, et des RR lissés, obtenus par le modèle bayésien, au niveau des départements ont été réalisées afin de visualiser la distribution géographique de la prévalence de la SEP. Les ratios de prévalence standardisée pour les 96 départements ont été classés en trois groupes selon leur valeur et leur significativité :

- 1) départements avec une prévalence significativement plus faible que la moyenne nationale
- 2) départements avec une prévalence non différente de la moyenne nationale

- 3) départements avec une prévalence significativement plus élevée que la moyenne nationale.

Les estimations des RR lissés étaient classées en trois groupes selon leur distribution « a posteriori » :

- 1) 95% de la distribution « a posteriori » inférieure à 1 reflétant une prévalence inférieure à la moyenne nationale

- 2) 95% de la distribution « a posteriori » supérieure à 1 reflétant une prévalence supérieure à la moyenne nationale

- 3) le dernier cas de figure

Le logiciel R 9.2.1 (<http://cran.univ-lyon1.fr/>) a été utilisé pour calculer les tests de Moran et Potthoff-Whittinghill. Le logiciel Philcarto V5.05 (<http://philcarto.free.fr>) a permis la réalisation de la cartographie. Le logiciel SAS a été utilisé afin de préparer les données utilisées pour l'analyse Bayésienne puis BayesX (<http://www.stat.uni-munchen.de/bayesX>) a permis la réalisation des modèles de Poisson.

## 3. Résultats

### *3.1 Description de la population*

Au 31 octobre 2004, la CNAMTS assurait 52 359 912 des 60 028 292 habitants de la France soit 87 % de la population. Parmi la population assurée par la CNAMTS, 49 417 bénéficiaient d'une ALD pour SEP. Le sexe ratio femme/homme était de 2,6. La distribution des âges d'attribution de l'ALD pour SEP est montrée dans le tableau 10. La moyenne d'âge au moment de l'attribution de l'ALD SEP était 40,1 +/- 11,7 ans. Les années où les ALD SEP ont été attribuées sont montrées dans le tableau 10. La première ALD SEP, accordée à un patient encore en vie en 2004, a été attribuée en 1987.

**Tableau 10: Caractéristiques des patients avec un statut d'ALD pour SEP attribué par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salaries (CNAMTS - 2004)**

	Total n=49417		Femmes n= 35833 (72,5 %)		Hommes n= 13584 (27,5 %)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Date d'attribution de la première ALD pour SEP</b>						
1987-1995	18698	37,8	13517	37,7	5180	38,1
1995-2001	18774	38,0	13556	37,8	5218	38,4
2001-2004	11946	24,2	8760	24,5	3186	23,5
<b>Age à la première attribution de l'ALD pour SEP</b>						
1-19 ans	840	1,7	601	1,7	238	1,8
20-29 ans	8345	16,9	5977	16,7	2368	17,4
30-39 ans	15066	30,5	10912	30,5	4154	30,6
40-49 ans	14156	28,7	10238	28,6	3918	28,8
50-59 ans	7799	15,8	5645	15,8	2154	15,9
60 ans et plus	3212	6,5	2460	6,9	752	5,5
	12509	25,3	8334	23,3	4175	30,7
<b>Personnes reconnues en invalidité</b>						
	19480	39,4	14371	40,1	5109	37,6
<b>Au moins un acte de kinésithérapie entre 2003 et 2004</b>						

SEP : Sclérose en Plaques

ALD: affection de longue durée

%: pourcentage

## ***3.2 Prévalence***

La prévalence nationale de la SEP en France était de 94,7 pour 100 000 patients assurés par la CNAMTS (IC-95% : 94,3-95,1), 130,5 pour 100 000 chez les femmes (IC-95% : 129,8-131,2) et 54,8 pour 100 000 chez les hommes (IC-95% : 54,4-55,3). Les taux de prévalences standardisées par régions sont montrés dans le tableau 11.

A l'échelon des départements, les SPR des ALD pour SEP parmi les personnes assurées par la CNAMTS en France variaient entre un minimum de 0,73 (IC-95% : 0,58-0,92) en Corse du Sud et un maximum de 1,75 (IC-95% : 1,51-2,01) dans le Territoire de Belfort. Les mêmes tendances étaient mises en évidence pour les deux sexes avec des SPR variant de 0,73 (IC-95% : 0,55-0,95) en Corse du Sud à 1,90 (IC-95% : 1,61-2,22) dans le Territoire de Belfort parmi les femmes, et de 0,56 (IC-95% : 0,39-0,77) en Ardèche à 1,53 (IC-95% : 1,25-1,87) dans les Ardennes parmi les hommes. La carte des SPR révélait une prévalence plus élevée des ALD SEP au nord est de la France pour la population globale et une prévalence plus faible au sud ouest (carte 11). Les mêmes tendances étaient observées chez les hommes et les femmes (données non montrées).

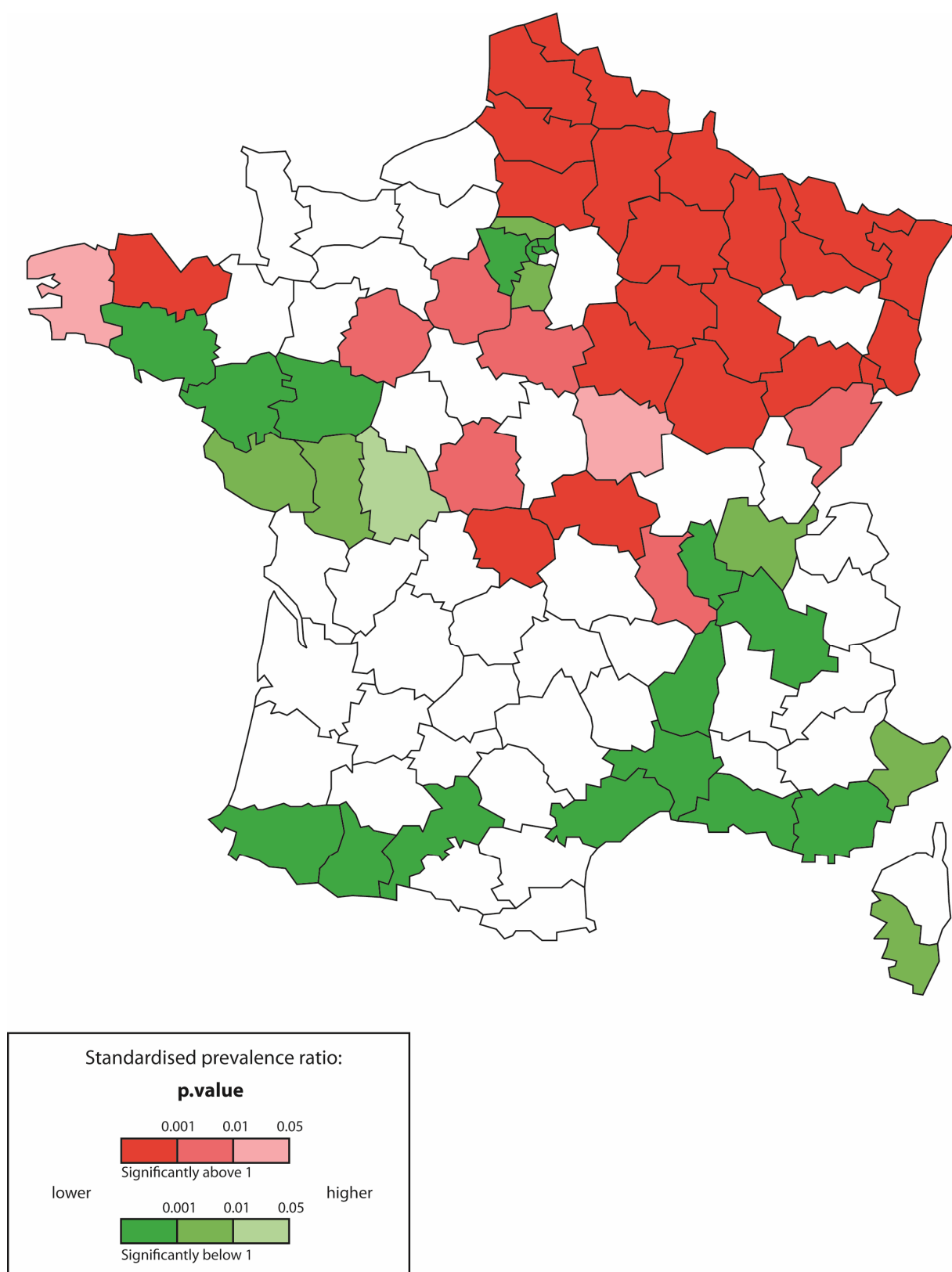
Avec une approche Bayésienne, le nord-est de la France semblait également avoir une prévalence plus élevée que le reste de la France. Les risques relatifs (RR) lissés variaient entre 1,22 (95%-Bayesian credible interval [95%-BCI]: 1,02-1,49) dans la Meurthe et Moselle et 1,45 (95%-BCI: 1,15-1,86) en Haute Marne. Deux régions semblaient avoir un risque plus faible que la population générale : l'Ile de France (0,84 (95%-BCI: 0,70-0,99) dans l'Essonne) ainsi qu'une partie de la côte Méditerranéenne (0,73 (95%-BCI: 0,57-0,92) dans les Bouches du Rhône – Carte 12). Lorsque l'on considérait uniquement les femmes, un département supplémentaire avait une prévalence plus faible. Il s'agissait de l'Hérault (données non montrées). Chez les femmes, le nord-est ainsi que le centre de la France avaient une

**Tableau 11 : Prévalence de l'ALD pour Sclérose en Plaques dans chaque région de France en 2004**

régions de France	Affiliation à la CNAMTS		Nombre d'ALD Sclérose en Plaques	Total		Hommes		Femmes	
				prévalence standardisée** de la Sclérose en Plaques	[intervalle de confiance à [95% ]	prévalence standardisée** de la Sclérose en Plaques	[intervalle de confiance à [95% ]	prévalence standardisée** de la Sclérose en Plaques	[intervalle de confiance à [95% ]
	n	%*							
Lorraine	2008606	86,3	2507	123,7	[ 121,2 - 126,2 ]	70,8	[ 68,1 - 73,5 ]	171,5	[ 167,5 - 175,5 ]
Champagne Ardenne	1107627	83,2	1348	122,9	[ 119,5 - 126,2 ]	73,4	[ 69,6 - 77,1 ]	166,5	[ 161,1 - 171,8 ]
Picardie	1614238	86,1	1853	116,8	[ 114,1 - 119,5 ]	65,4	[ 62,4 - 68,3 ]	163,5	[ 159,0 - 167,9 ]
Bourgogne	1330427	82,4	1568	116,2	[ 113,3 - 119,1 ]	62,9	[ 59,8 - 66,1 ]	162,6	[ 157,8 - 167,4 ]
Franche Comte	973046	86,1	1115	115,3	[ 111,8 - 118,7 ]	63,2	[ 59,5 - 66,9 ]	162,2	[ 156,5 - 167,8 ]
Nord Pas De Calais	3627506	90,2	3949	113,3	[ 111,5 - 115,1 ]	71,7	[ 69,6 - 73,7 ]	151,3	[ 148,4 - 154,2 ]
Alsace	1597543	89,3	1799	112,0	[ 109,4 - 114,7 ]	65,8	[ 62,8 - 68,7 ]	154,6	[ 150,3 - 159,0 ]
Centre	2077615	83,9	2158	103,1	[ 100,8 - 105,3 ]	57,4	[ 54,9 - 59,7 ]	143,9	[ 140,3 - 147,5 ]
Auvergne	1065898	80,5	1118	101,5	[ 98,4 - 104,5 ]	47,1	[ 44,1 - 50,1 ]	149,7	[ 144,7 - 154,8 ]
Basse Normandie	1179272	81,8	1140	98,0	[ 95,1 - 100,9 ]	54,7	[ 51,5 - 57,8 ]	136,2	[ 131,4 - 140,8 ]
Haute Normandie	1619807	89,9	1510	94,7	[ 92,3 - 97,1 ]	57,2	[ 54,4 - 60,0 ]	128,7	[ 124,8 - 132,7 ]
Bretagne	2381323	79,4	2233	94,7	[ 92,7 - 96,7 ]	52,3	[ 50,1 - 54,5 ]	131,4	[ 128,2 - 134,6 ]
Limousin	556268	78,1	542	93,2	[ 89,2 - 97,2 ]	43,1	[ 39,1 - 47,2 ]	136,2	[ 129,6 - 142,8 ]
Aquitaine	2416622	79,6	2165	87,9	[ 86,0 - 89,8 ]	50,6	[ 48,5 - 52,7 ]	120,1	[ 117,1 - 123,1 ]
Midi Pyrénées	2158845	80,8	1900	87,4	[ 85,3 - 89,4 ]	47,8	[ 45,6 - 50,0 ]	122,2	[ 119,0 - 125,4 ]
Rhône Alpes	5184135	88,4	4450	87,3	[ 86,0 - 88,6 ]	53,5	[ 52,0 - 55,0 ]	118,2	[ 116,0 - 120,2 ]
Pays de Loire	2837379	85,1	2374	86,7	[ 84,9 - 88,5 ]	45,2	[ 43,3 - 47,0 ]	123,9	[ 121,0 - 126,8 ]
Poitou Charente	1319698	78,5	1151	85,5	[ 83,0 - 88,1 ]	46,8	[ 44,1 - 49,5 ]	118,9	[ 114,9 - 123,0 ]
Ile De France	10935798	97,3	9139	84,3	[ 83,4 - 85,2 ]	50,4	[ 49,4 - 51,4 ]	115,7	[ 114,2 - 117,2 ]
PACA	4176207	89,8	3561	84,1	[ 82,7 - 85,5 ]	49,5	[ 47,9 - 51,8 ]	114,6	[ 112,3 - 116,8 ]
Languedoc Roussillon	1981166	81,1	1655	83,1	[ 81,1 - 85,2 ]	49,5	[ 47,2 - 51,8 ]	112,0	[ 108,8 - 115,3 ]
Corse	210886	77,9	183	81,1	[ 75,1 - 87,1 ]	50,6	[ 43,8 - 57,5 ]	108,5	[ 98,9 - 118,1 ]
Total France	52 359 912	87,2	49418	94,7	[ 94,3 - 95,1 ]	54,8	[ 54,4 - 55,3 ]	130,5	[ 129,8 - 131,2 ]

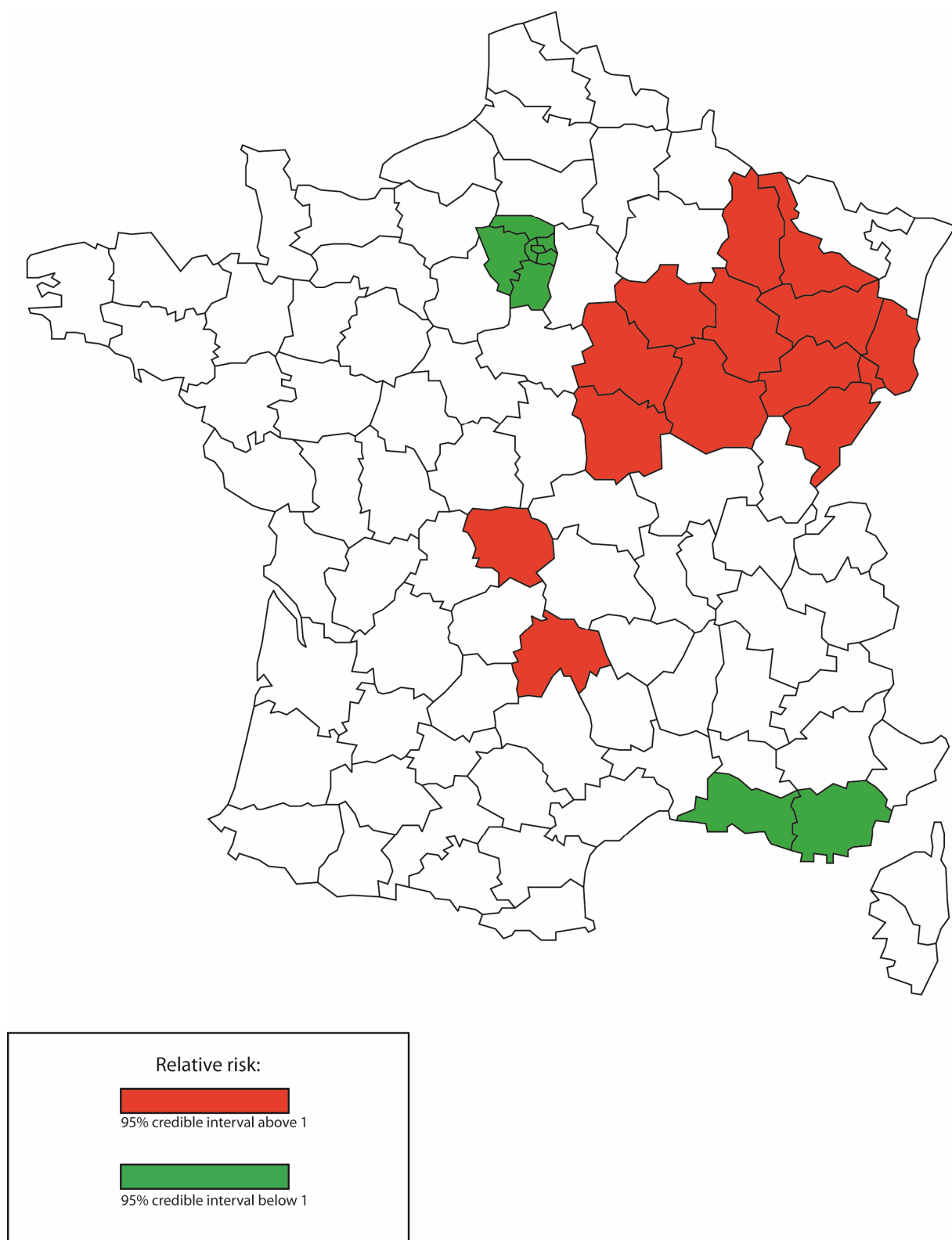
\* pourcentage de personnes affiliées à la CNAMTS dans la population générale ; \*\* prévalence standardisée sur la population française





**Carte 11: Ratios de prévalence standardisée des ALD SEP en France par départements en 2004**

prévalence plus élevée. Chez les hommes, moins de départements du nord-est avaient une prévalence plus élevée (Haute Marne et Haute Saône), une prévalence plus faible était observée dans les départements de l'ouest (Loire Atlantique et Vendée) (données non montrées). L'interaction entre le sexe et les départements n'améliorait pas le modèle. Le « Deviance Information Criterion » (DIC) du modèle comprenant l'interaction avec le sexe était de 31 791,5, alors qu'il était de 31 739,7 sans l'interaction avec le sexe. Ainsi les variations géographiques ne pouvaient pas être considérées comme différentes en fonction du sexe, le DIC le plus faible étant considéré comme le meilleur. Nous avons testé le gradient nord-est /sud-ouest de SEP avancé par Vukusic et coll. (Vukusic et al., 2007) en introduisant la latitude (X) et la longitude (Y), soit de façon linéaire (termes en X et Y) soit de façon quadratique (termes en X, Y,  $X^2$ ,  $Y^2$ , et XY). Aucun de ces modèles n'améliorait le DIC (DIC=31740 et DIC=31741, respectivement).



**Carte 12 : Risques relatifs de la prévalence des ALD pour SEP en France par départements en 2004 obtenus par un modèle Bayésien**

**Etude de l'incidence de la SEP en France à  
partir des données de la CNAMTS**

# **Etude de l'incidence de la SEP en France à partir des données de la CNAMTS (Fromont et al., 2012)**

## **1. Objectifs**

L'objectif principal était d'estimer l'incidence de la SEP en France et par département entre 2000 et 2007. L'objectif secondaire était d'étudier les variations géographiques de l'incidence de la SEP en France par département.

## **2. Matériels et Méthodes**

### ***2.1 Source des données :***

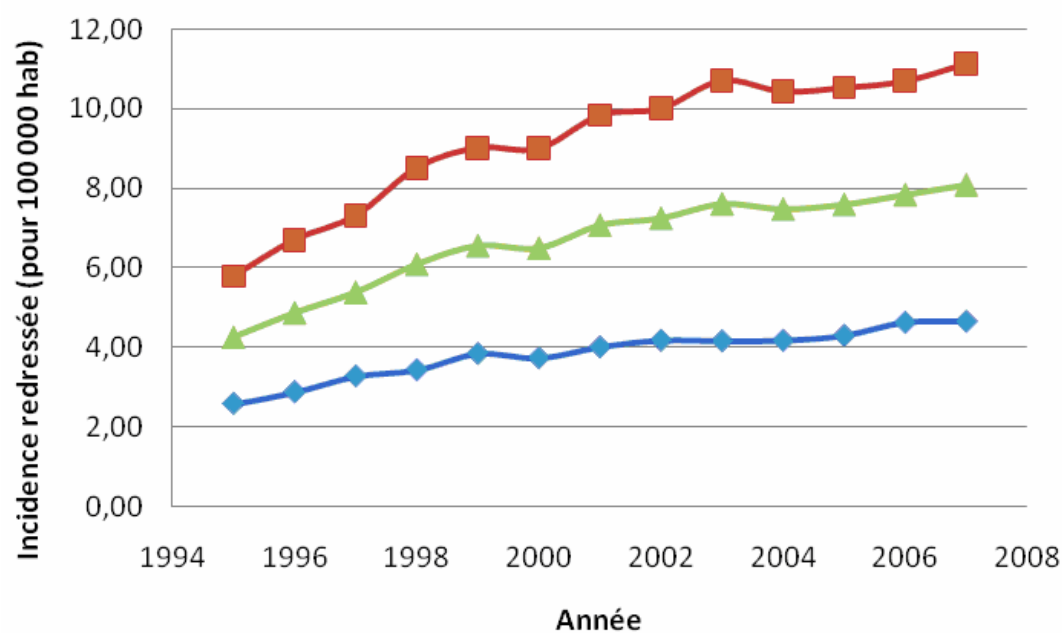
Tous les nouveaux cas de SEP ayant bénéficié d'un statut d'ALD auprès de la CNAMTS entre 2000 et 2007.

### ***2.2 Critères d'inclusion***

Les patients inclus étaient ceux résidant en France métropolitaine, assurés par la CNAMTS et pour lesquels une demande d'ALD avait été faite et acceptée entre le 31 octobre 2000 et le 31 octobre 2007 quel que soit leur âge, leur sexe. La période novembre 2000 et Octobre 2007 a été choisie afin d'éviter les modifications de notification d'ALD liées à l'arrivée des traitements de la SEP sur le marché en 1995. Cette arrivée a conduit à une surestimation des cas. En effet, une analyse préliminaire des nouvelles demandes d'ALD pour SEP accordées entre 1995 et 2007 montrait que le nombre d'ALD SEP accordées augmentait beaucoup plus avant 2000 (11,4% d'augmentation annuelle avant 2000 versus 1,9% depuis 2001) (schéma

5). De plus, l'augmentation annuelle des ALD accordées variait beaucoup entre les régions entre 1995 et 2000 ( $p$  d'interaction année-région  $<10^{-4}$ ), mais pouvait être considérée comme similaire entre les régions après ( $p$  d'interaction=0.18).

**Schéma 5 : nouveaux cas de SEP déclarés à la CNAMTS entre 1994 et 2008**



## ***2.3 Analyse statistique***

### **2.3.1 Incidence**

Les taux d'incidences bruts et standardisés de SEP annuels étaient estimés en utilisant le nombre d'ALD SEP accordé par la CNAMTS comme une approximation du nombre de nouveaux cas de SEP. L'incidence annuelle de la SEP dans la population Française était évaluée en multipliant le nombre annuel d'ALD SEP accordé par la CNAMTS parmi les personnes affiliées à la CNAMTS par l'inverse du taux de couverture à la CNAMTS par sexe, tranches d'âge de 5 ans et par département. Ces taux annuels d'incidence ont été ensuite standardisés sur la population mondiale.

Une étude précédente réalisée en Haute Garonne a montré que le nombre de SEP identifiées uniquement par le biais du système d'assurance de santé était sous estimé (Sagnes-Raffy et al., 2010). La prévalence et l'incidence de la SEP en Haute Garonne sont proches de la moyenne nationale de même que le sexe ratio dans ce département est similaire à celui de la population française ([www.insee.fr](http://www.insee.fr)). Dans l'étude de Sagnes-Raffy et coll. trois sources de données étaient utilisées afin de repérer les nouveaux cas de SEP : les données des hôpitaux, celles de l'assurance maladie (CNAMTS, MSA, RSI) et du réseau de SEP Midi Pyrénées qui regroupe les neurologues libéraux et hospitaliers de cette région. La dépendance entre les données des différentes sources était étudiée en prenant deux sources de données deux à deux grâce à la méthode de Wittes. Les modèles de régression log linéaire avec une interaction entre les données hospitalières et de l'assurance maladie permettaient d'estimer le nombre de cas de SEP certaines (1256) et le nombre total de SEP (1590). Sachant qu'il y avait 1126 SEP certaines et 1233 SEP reconnues par l'assurance maladie, en utilisant comme seule source de données l'assurance maladie le nombre de cas de SEP était sous estimé de 11,5 à 29,0%. Aussi nous avons tenu compte de cette sous estimation pour notre résultat final.

## **2.3.2 Etude des disparités géographiques**

### ***2.3.2.1 Ratio d'incidence standardisée***

Des SIR ont été calculés pour chaque département. Le SIR correspond au ratio entre le nombre de cas observés de nouvelles ALD SEP enregistrées dans la base de la CNAMTS, et le nombre de cas attendus obtenus en multipliant (Breslow and Day, 1980) l'incidence par sexe et âge dans la population assurée par la CNAMTS par le nombre de personnes dans chaque tranche d'âge et par sexe du département.

### ***2.3.2.2 Modèle Spatial***

L'existence de variations d'incidence entre les départements a été recherchée par le test de Potthoff-Whittinghill (Potthoff and Whittinghill, 1966). Une auto-corrélation spatiale a été recherchée par le test de Moran car des départements contigus pouvaient ne pas être indépendants de la même façon que dans le cas de l'étude de la prévalence (Cliff and Ord, 1981). Le raisonnement suivi était le même que pour l'étude de la prévalence ; selon les résultats de ces tests, différentes approches étaient envisagées. Si le test de Potthoff-Whittinghill n'était pas significatif, les SIR des différents départements pouvaient être considérés comme égaux à une constante et l'incidence nationale considérée comme une estimation valable pour tous les départements. Si le test de Moran n'était pas significatif, chaque département pouvait être considéré comme indépendant des départements voisins et un modèle classique de Poisson aurait pu être appliqué. Si les deux tests étaient significatifs, un modèle Bayésien hiérarchique (Maiti and et al., 1998; Olsen et al., 1996; Pascutto and et al., 2000) pouvait être utilisé dans la mesure où il permet d'estimer le RR dans un département « i » par rapport à la valeur moyenne dans la population globale en tenant compte de l'auto-corrélation spatiale avec ajustement sur le sexe et l'âge. L'effet spatial a été modélisé en utilisant successivement i) la latitude et la longitude du centroïde de chaque



département sans autre transformation, ii) un modèle conditionnel autorégressif, iii) un modèle geokriging et iv) un modèle géospline. Les différents modèles ont été comparés grâce au DIC (Spiegelhalter et al., 2002). Les distributions « a posteriori » des RR ont été obtenues par algorithme de Monte Carlo par chaînes de Markov. Des paramètres plus ou moins informatifs pour les hyperpriors ont été comparés, et le modèle donnant la meilleure convergence (c'est-à-dire le DIC le plus faible) était retenu. Les interactions entre les départements et d'autres variables comme l'âge ( $<45$  ans,  $\geq 45$  ans), le sexe et l'année de demande de l'ALD SEP ont été systématiquement testées. Afin de contrôler l'impact des tests multiples, une valeur de p inférieure à 0,016 était considérée comme significative pour les tests.

### ***2.3.2.3 Cartographie de la maladie***

Si aucune auto-corrélation spatiale n'était détectée, une carte des SIR était établie. Les SIR des 96 départements étaient alors classés en trois groupes : incidence significativement i) plus faible ou ii) plus élevée que le niveau moyen national ou iii) ou incidence non significativement différente du niveau moyen national. Dans le cas contraire, où une auto-corrélation spatiale était identifiée, une carte des RR lissés était établie afin de visualiser la distribution géographique de l'incidence de la SEP. Les estimations des RR lissés étaient aussi classées en trois groupes selon leur distribution "a posteriori" : i) 95% de la distribution "a posteriori" inférieure à 1 indiquant un département avec une incidence plus faible que le niveau moyen de l'incidence nationale, ii) 95% de la distribution "a posteriori" supérieure à 1 indiquant un département avec une incidence plus importante que le niveau national moyen, et iii) le dernier cas de figure avec une incidence « similaire » à l'incidence moyenne nationale.

.

Le logiciel R 9.2.1 (<http://cran.univ-lyon1.fr/>) a été utilisé pour calculer les tests de Moran et Potthoff-Whittinghill. Le logiciel Philcarto V5.05 (<http://philcarto.free.fr>) a permis la réalisation de la cartographie. Le logiciel SAS a été utilisé afin de préparer les données utilisées pour l'analyse Bayésienne puis BayesX (<http://www.stat.uni-munchen.de/bayesX>) a permis la réalisation des modèles de Poisson.

## **3. Résultats**

### ***3.1 Description de la population***

Entre novembre 2000 et octobre 2007, 28 682 nouveaux cas de SEP ont été rapportés à la CNAMTS et ont obtenus une ALD SEP. Le ratio femme/ homme était de 2,7 (20 923 femmes (73%) versus 7 759 hommes (27%)). Les taux d'incidence bruts par sexe et catégories d'âge au moment de l'attribution de l'ALD SEP sont montrés dans le tableau 12. La plupart des ALD SEP ont été attribuées entre 25 et 45 ans (54%).

### ***3.2 Estimation de l'incidence nationale Française de la SEP (tableau 13)***

Les taux d'incidence moyens annuels de SEP déclarées à la CNAMTS entre Novembre 2000 et Octobre 2007 standardisés sur la population mondiale étaient de 6,6 pour 100 000 personnes, 9,5 pour 100 000 parmi les femmes et de 3,8 pour 100 000 chez les hommes.

Lorsque le taux de couverture par la CNAMTS et les 11,5% de taux de sous notification (liés à l'utilisation d'une seule source de données) étaient pris en compte, le taux global

d'incidence standardisée de la SEP en France pour 100 000 habitants était estimé à 7,4 pour les deux sexes, 4,2 chez les hommes, et 10,7 chez les femmes. Avec un taux de sous notification de 29 %, l'incidence pour 100 000 était de 8,6 pour les deux sexes, 4,8 chez les hommes et 12,4 chez les femmes.

**Tableau 12: Incidence standardisée moyenne annuelle de la Sclérose en Plaques par tranches d'âge en France (2001-2007 – standardisation sur la population Française)**

tranches d'âge	Total		Hommes		Femmes	
	Couverture par la CNAMTS <sup>†</sup>		Incidence standardisée de la SEP		Incidence standardisée de la SEP	
	n	%*	[intervalle de confiance à 95%	[intervalle de confiance à 95%	[intervalle de confiance à 95%	[intervalle de confiance à 95%
0-14	9 677 177	86,7	10	0,02 [ 0,01 - 0,02 ]	0,017 [ 0,01 - 0,02 ]	0,02 [ 0,01 - 0,026 ]
15-24	7 139 097	91,2	383	0,69 [ 0,67 - 0,72 ]	0,37 [ 0,34 - 0,4 ]	0,99 [ 0,94 - 1,04 ]
25-34	7 804 708	96,4	1038	1,78 [ 1,74 - 1,82 ]	1,02 [ 0,97 - 1,06 ]	2,48 [ 2,41 - 2,55 ]
35-44	7 805 979	89,8	1185	2,18 [ 2,13 - 2,23 ]	1,19 [ 1,14 - 1,24 ]	3,08 [ 3 - 3,16 ]
45-54	7 196 207	85,5	928	1,79 [ 1,75 - 1,84 ]	1,04 [ 0,99 - 1,09 ]	2,45 [ 2,38 - 2,52 ]
55-64	5 387 576	85,1	377	0,73 [ 0,7 - 0,76 ]	0,46 [ 0,42 - 0,49 ]	0,98 [ 0,94 - 1,03 ]
65-74	4 020 591	78,5	139	0,29 [ 0,27 - 0,31 ]	0,18 [ 0,16 - 0,2 ]	0,4 [ 0,37 - 0,43 ]
75 +	3 418 533	71	37	0,08 [ 0,07 - 0,09 ]	0,05 [ 0,04 - 0,06 ]	0,12 [ 0,1 - 0,13 ]
Total France	52 449 871	86,7	4097	7,6 [ 7,5 - 7,6 ]	4,3 [ 4,2 - 4,4 ]	10,5 [ 10,3 - 10,6 ]

\* pourcentage de personnes de la population générale affiliées à la CNAMTS ; <sup>†</sup> moyenne estimée pour la période 2001-2007

**Tableau 13: nombre annuel moyen et taux de Scléroses en Plaques en France (2001–2007)**

	CNAMTS*			Population Française globale								
				Estimations tenant compte du taux de couverture de la CNAMTS*			Estimations tenant compte du taux de couverture de la CNAMTS* et des taux de sous notification des cas de SEP*					
							11.5%**			29.0%**		
	Total	Femmes	Hommes	Total	Femmes	Hommes	Total	Femmes	Hommes	Total	Femmes	Hommes
<b>Nombre annuel moyen de cas de SEP* par an</b>	4 097	2 989	1 108	4 536	3 274	1 262	5 058	3 651	1 407	5 851	4 224	1 628
<b>Population annuelle moyenne (millions)</b>	52,4	27,3	25,1	60,5	31,1	29,3	60,5	31,2	29,3	60,5	31,2	29,3
<b>Incidence brute moyenne pour 100 000 habitants [intervalle de confiance à 95%]</b>	7,8 [7,7 – 7,9]	10,9 [10,8 – 11,1]	4,4 [4,3 – 4,5]	7,5 [7,4 – 7,6]	10,5 [10,4 – 10,6]	4,3 [4,2 – 4,4]	8,4 [8,3 – 8,5]	11,7 [11,6 – 11,9]	4,8 [4,7 – 4,9]	9,7 [9,6 – 9,8]	13,6 [13,4 – 13,7]	5,6 [5,5 – 5,7]
<b>Taux d'incidence standardisée sur la population mondiale pour 100 000*** [intervalle de confiance à 95%]</b>	6,6 [6,6 – 6,7]	9,5 [9,4 – 9,7]	3,8 [3,7 – 3,8]	6,7 [6,6 – 6,7]	9,6 [9,4 – 9,7]	3,8 [3,7 – 3,8]	7,4 [7,3 – 7,5]	10,7 [10,5 – 10,8]	4,2 [4,1 – 4,3]	8,6 [8,5 – 8,7]	12,4 [12,2 – 12,5]	4,8 [4,7 – 4,9]
<b>Taux d'incidence standardisée sur la population Européenne pour 100 000*** [intervalle de confiance à 95%]</b>	6,8 [6,7-6,9]	9,8 [9,7-10,0]	3,7 [3,6-3,8]	7,5 [7,4 – 7,6]	10,7 [10,6 – 10,9]	4,2 [4,1 – 4,3]	7,6 [7,5 – 7,7]	11 [10,8 – 11,1]	4,2 [4,1 – 4,3]	8,8 [8,7 – 8,9]	12,7 [12,5 – 12,8]	4,8 [4,7 – 4,9]

\* CNAMTS: « Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés » ; SEP : Sclérose en Plaques

\*\* respectivement estimations des taux de sous-notification de la SEP le plus faible (11.5%) et le plus élevé (29.0%) en Haute-Garonne selon Sagnes-Raffy et coll. (Rev Epidemiol Sante Publique 2010;58:23–31)

\*\*\* Les taux d'incidence globaux étaient standardisés sur l'âge et le sexe alors que les taux d'incidence spécifiques par sexe étaient standardisés uniquement sur l'âge.

### ***3.3 Variations géographiques***

Les taux d'incidence annualisés standardisés moyens pour chaque région sont rapportés dans le tableau 14.

L'incidence standardisée variait de 6,4 pour 100 000 habitants en Provence Alpes Côte d'Azur et en Rhône-Alpes, à 10,6 en Alsace.

Dans notre étude, la valeur du p du test de Potthoff-Whittinghill était de 0,02 reflétant l'existence d'une hétérogénéité spatiale statistiquement significative. Le test de Moran était égal à 0,51 (p-value  $<10^{-4}$ ), ce qui nous a obligé à tenir compte de l'auto-corrélation spatiale dans le modèle hiérarchique Bayésien. Le meilleur modèle pour l'effet spatial était le géospline. Les hyperpriors ont été calculés selon la méthode de Mollié (Mollie, 1990) dans la mesure où le modèle utilisant une géospline et où les hyperpriors avaient le plus petit DIC (3377,9). Ce modèle semblait générer les estimations les plus fiables dans la mesure où la différence relative entre l'incidence standardisée et son estimation Bayésienne était inférieure à 10 % pour plus de 90 % des départements.

En utilisant cette approche Bayésienne, l'incidence dans le nord et l'est de la France était plus élevée que la moyenne nationale (carte 13). Les RR lissés variaient de 1,12 (95%-Bayesian credible interval: 1,01-1,25) dans le département du Nord à 1,38 en Moselle (95%-Bayesian credible interval: 1,23-1,53) et 1,39 (95%- Bayesian credible interval: 1,23-1,55) dans le Bas Rhin. L'incidence de la SEP semblait plus faible sur la côte Atlantique et dans les départements situés de part et d'autre du Rhône. En effet, les RR lissés variaient entre 0,82 (95%- Bayesian credible interval: 0,74-0,91) en Isère et 0,90 (95%- Bayesian credible interval: 0,79-1,00) dans les Alpes-Maritimes. Un gradient d'incidence de la SEP nord-est/sud-ouest a été testé en incluant la latitude (X) et la longitude (Y), soit de façon linéaire (termes en X et Y) soit de façon quadratique (termes en X, Y,  $X^2$ ,  $Y^2$ , et XY). Aucune de ces

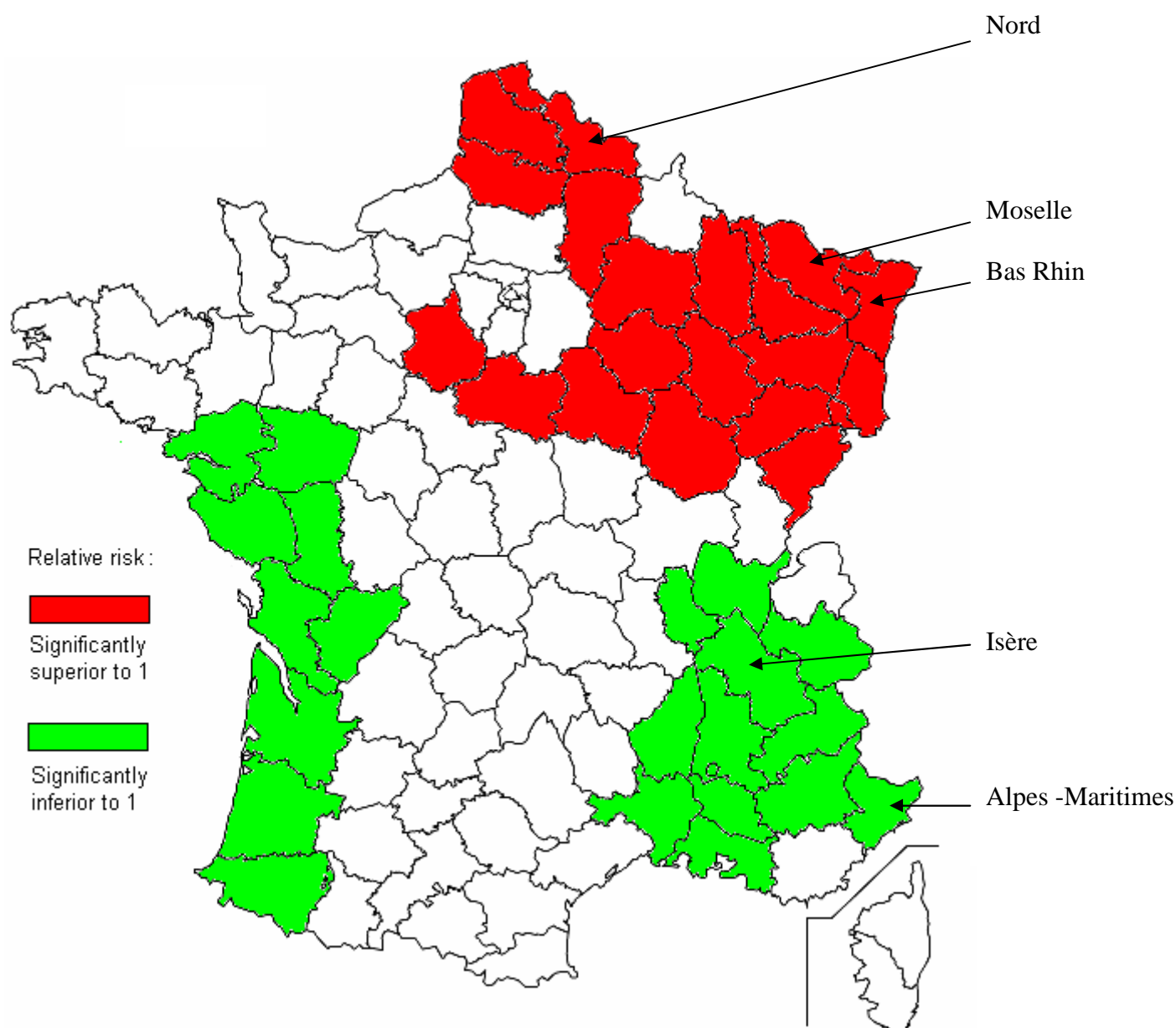
techniques n'améliorait la convergence des données (DIC de 3449,8 et 3449,6 respectivement). Aucune interaction significative entre les départements et d'autres covariables (âge, sexe, et année d'attribution de l'ALD) n'a été mise en évidence dans cette étude.

**Tableau 14: Incidence standardisée moyenne annuelle sur la population Française des ALD pour Sclérose en Plaques pour chaque région de France (2001-2007)**

régions de France	Couverture par la CNAMTS <sup>†</sup>		Nombre d'ALD pour SEP <sup>†</sup>	Total		Hommes		Femmes	
				Incidence standardisée de la SEP	[Intervalle de confiance à 95%]	Incidence standardisée de la SEP	[Intervalle de confiance à 95%]	Incidence standardisée de la SEP	[Intervalle de confiance à 95%]
	n	%*							
Alsace	1 602 547	89,5	178	10,6	[ 10 - 10,2 ]	6,1	[ 5,5 - 6,8 ]	14,8	[ 13,8 - 15,7 ]
Lorraine	2 011 491	86,4	217	10,3	[ 9,8 - 10,8 ]	5,9	[ 5,3 - 6,5 ]	14,4	[ 13,5 - 15,2 ]
Picardie	1 414 355	85,8	137	9,5	[ 8,9 - 10 ]	5,2	[ 4,6 - 5,8 ]	13,4	[ 12,5 - 14,3 ]
Champagne									
Ardenne	1 109 343	82,8	103	9,1	[ 8,4 - 9,8 ]	4,9	[ 4,2 - 5,6 ]	12,9	[ 11,8 - 14,0 ]
Franche Comte	974 763	85,5	88	8,9	[ 8,2 - 9,6 ]	4,7	[ 4,0 - 5,4 ]	12,7	[ 11,5 - 13,8 ]
Centre	2 080 682	83,5	186	8,8	[ 8,3 - 9,3 ]	4,7	[ 4,2 - 5,2 ]	12,5	[ 11,7 - 13,3 ]
Nord Pas de Calais	3 632 529	90,5	313	8,3	[ 8 - 8,7 ]	5,3	[ 4,9 - 5,7 ]	11,2	[ 10,6 - 11,7 ]
Bourgogne	1 332 254	82,1	109	8,1	[ 7,5 - 8,7 ]	4,2	[ 3,6 - 4,8 ]	11,5	[ 10,6 - 12,4 ]
Bretagne	2 386 350	78,7	195	8	[ 7,6 - 8,4 ]	4,4	[ 3,9 - 4,8 ]	11,2	[ 10,5 - 11,9 ]
Basse Normandie	1 181 363	81,7	94	7,9	[ 7,3 - 8,5 ]	4,8	[ 4,1 - 5,5 ]	10,6	[ 9,7 - 11,6 ]
Auvergne	1 066 942	80,4	86	7,8	[ 7,2 - 8,4 ]	3,6	[ 3,0 - 4,2 ]	11,6	[ 10,6 - 12,6 ]
Corse	211 485	74,9	17	7,8	[ 6,4 - 9,2 ]	5,2	[ 3,6 - 6,8 ]	10,1	[ 7,9 - 12,2 ]
Midi Pyrénées	2 163 041	80,0	171	7,6	[ 7,2 - 8,0 ]	4,4	[ 4,0 - 4,9 ]	10,4	[ 9,7 - 11,1 ]
Haute Normandie	1 621 811	90,0	118	7,1	[ 6,6 - 7,6 ]	4,2	[ 3,6 - 4,7 ]	9,8	[ 9,0 - 10,6 ]
Ile de France	10 957 321	96,6	825	7	[ 6,8 - 7,2 ]	4,1	[ 3,9 - 4,3 ]	9,7	[ 9,4 - 10,0 ]
Languedoc Roussillon	1 986 402	80,8	140	6,9	[ 6,5 - 7,3 ]	3,7	[ 3,2 - 4,1 ]	9,7	[ 9,0 - 10,4 ]
Pays de Loire	2 844 424	84,3	194	6,7	[ 6,4 - 7,1 ]	3,8	[ 3,4 - 4,2 ]	9,4	[ 8,8 - 10,0 ]
Aquitaine	2 418 903	79,2	16	6,6	[ 6,2 - 7,0 ]	3,5	[ 3,1 - 3,9 ]	9,2	[ 8,6 - 9,8 ]
Poitou Charentes	1 321 368	77,9	89	6,6	[ 6,0 - 7,1 ]	3,3	[ 2,7 - 3,8 ]	9,4	[ 8,6 - 10,2 ]
PACA	4 182 353	88,7	276	6,5	[ 6,2 - 6,8 ]	3,6	[ 3,2 - 4,0 ]	9,1	[ 8,6 - 9,6 ]
Limousin	557 337	77,1	37	6,4	[ 5,6 - 7,2 ]	3,0	[ 2,2 - 3,8 ]	9,4	[ 8,1 - 9,1 ]
Rhône Alpes	5 190 757	88,0	341	6,4	[ 6,2 - 6,7 ]	4,0	[ 3,7 - 4,3 ]	8,7	[ 8,2 - 9,4 ]
Total France	52 449 871	86,7	4,097	7,6	[ 7,5 - 7,6 ]	4,3	[ 4,2 - 4,4 ]	10,5	[ 10,3 - 10,6 ]

\* pourcentage de personnes affiliées à la CNAMTS dans la population générale ; <sup>†</sup> estimation moyenne pour la période 2001-2007





**Carte 13 : Risques relatifs lissés des taux de notification de Sclérose en Plaques pour chaque département comparés à la moyenne nationale Française (pour les 2 sexes, par un modèle Bayésien, en France, pour la période 2001-2007)**

**Etude des ALD déclarées avant la SEP**  
**à partir des données de la CNAMTS**

# **Etudes des ALD déclarées avant la SEP**

Parmi les données mises à disposition par la CNAMTS, figuraient les autres ALD dont pouvaient bénéficier les patients pour lesquels une ALD SEP avait été attribuée avant le 31 octobre 2004. Dans la littérature, peu d'études se sont intéressées aux pathologies pouvant précéder la SEP, à leur nature et à leur potentiel impact sur le moment où la SEP est reconnue.

## **1. Objectifs**

Le but de l'étude était de décrire la nature et le pourcentage des ALD accordées avant celle de la SEP ainsi que l'âge auquel l'ALD SEP avait été attribuée en fonction de la présence ou non d'autres ALD.

## **2. Matériels et Méthodes**

### ***2.1 Source des données***

Pour atteindre nos objectifs, nous avons utilisé les données collectées par la CNAMTS pour les patients SEP résidants en France métropolitaine (Corse incluse) dont le statut d'ALD pour SEP a été reconnu entre octobre 1995 et octobre 2004. La base de données de la CNAMTS comprend également la nature et la date d'attribution des autres ALD accordées.

### ***2.2 Critères d'inclusion***

Tous les patients ayant bénéficié d'un statut d'ALD pour une SEP avant l'âge de 45 ans auprès de la CNAMTS avant le 31 octobre 2004. Cette limite de 45 ans se justifie par le

souhait d'avoir essentiellement des formes rémittentes de SEP et des patients jeunes parmi lesquels les comorbidités sont rares et donc probablement plus pertinentes.

## ***2.3 Analyse statistique***

Le nombre de patients reconnus en ALD SEP avant l'âge de 45 ans par la CNAMTS qu'ils aient ou non, une ou plusieurs autres ALD avant, a été calculé. La nature et le pourcentage des autres ALD ont été déterminés.

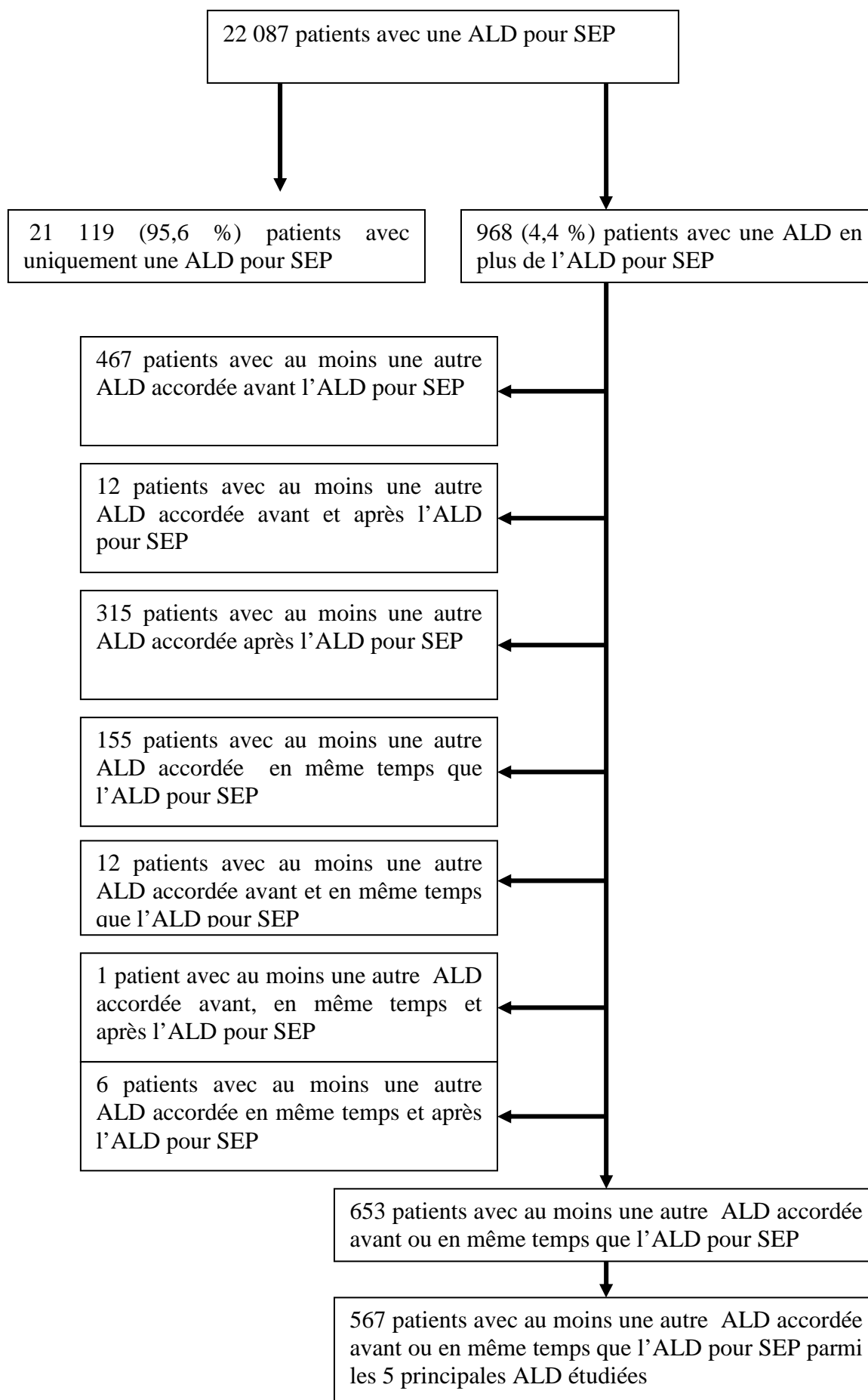
Les âges moyens auxquels l'ALD SEP a été accordée pour les patients ayant uniquement une SEP et ceux ayant d'autres ALD avant ont été calculés puis comparés grâce à un test de Student lorsque la distribution des données était Gaussienne, à un test de Mann et Whitney dans le cas contraire. Les délais moyens entre les âges à la demande de l'ALD SEP sans et avec l'existence d'autres ALD avant ont été calculés.

Nos résultats sur la nature des comorbidités survenant avant la SEP ont été ensuite comparés aux données de Weill et coll. sur la nature des ALD dans la population générale affiliée à la CNAMTS de 15 à 45 ans au 31 Octobre 2004 (Weill et al., 2006).

## **3. Résultats**

Entre le 31 octobre 1995 et le 31 octobre 2004, parmi 32 241 patients bénéficiant d'une ALD SEP accordée par la CNAMTS, 22 087 patients (68%) avaient une ALD SEP reconnue avant l'âge de 45 ans (figure 1). Vingt et un mille cent dix neuf (95,6%) bénéficiaient uniquement d'une ALD pour SEP accordée avant l'âge de 45 ans. Neuf cent soixante huit (4,4%) avaient une autre ALD reconnue avant celle pour SEP. Parmi eux, 315 avaient une ALD accordée après celle de la SEP. Tous ces patients ont été exclus de cette étude. Au total, 653 patients

**Figure 1: « Flowchart » des patients inclus dans l'étude bénéficiant d'une ALD pour SEP attribuée par la CNAMTS en 2004 (âge inférieur à 45 ans)**



ALD : (Affections de Longue Durée) ; SEP : Sclérose en Plaques

avaient au moins une autre ALD déclarée avant ou en même temps que celle de la SEP. Les comorbidités présentes dans notre population ont été classées en 5 catégories principales d'ALD :

- maladies cardiovasculaires (artériopathie chronique avec ischémie, défaillance cardiaque sévère, trouble du rythme sévère, valvulopathie cardiaque, cardiopathie congénitale sévère, hypertension artérielle sévère, coronaropathie, accident vasculaire cérébral),
- cancer (tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique),
- maladies auto-immunes (diabète si le statut d'ALD a été demandé avant l'âge de 35 ans, périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde sévère, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn, spondylarthrite ankylosante sévère),
- maladies psychiatriques (maladies psychiatriques chroniques),
- maladies métaboliques (diabète si ALD demandée après 35 ans, maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé).

Parmi les 653 patients avec une autre ALD avant ou en même temps que celle de la SEP, 567 (86,7%) avaient au moins une ALD appartenant à une des 5 principales étudiées et ont été inclus dans l'étude. Douze d'entre eux avaient deux ALD déclarées avant celle de la SEP.

Le pourcentage des différentes ALD déclarées avant celles de la SEP est répertorié dans le tableau 15. Parmi les 567 patients âgés de moins de 45 ans lors de la reconnaissance de l'ALD SEP, l'ALD la plus fréquente reconnue avant celle de la SEP était une pathologie psychiatrique (40,2%), une pathologie auto-immune (24,5%), une maladie cardiovasculaire (16,2%), un cancer (12,2%) et une maladie métabolique (9,0%). L'âge moyen à la

reconnaissance de l'ALD pour SEP était de 33,6 +/- 7,2 ans pour les patients sans ALD accordée avant alors qu'il était de 36,9 +/- 6,5 ans lorsque une autre ALD était reconnue avant ( $p<0.001$ ). Le délai moyen entre l'âge à la demande de l'ALD pour SEP sans et avec une autre ALD avant était de 3,3 +/- 6,5 années (tableau 16).

Parmi les 379 femmes âgées de moins de 45 ans au moment de l'attribution de leur ALD pour SEP, l'ALD la plus fréquemment attribuée avant celle de la SEP l'était pour une maladie psychiatrique (42,5%), une maladie auto-immune (23,5%), un cancer (14,8%), une maladie cardiovasculaire (14,2%), une maladie métabolique (7,7%). L'âge moyen à l'attribution d'une ALD pour SEP était de 33,7 +/- 7,2 ans, alors qu'il était de 36,7 +/- 6,5 ans lorsqu'une autre ALD avait été accordée avant ( $p<0.001$ ). Le délai moyen entre l'attribution de l'ALD SEP sans et avec autre ALD avant était de 3,0 +/- 6,5 ans.

Parmi les 188 hommes âgés de moins de 45 ans au moment de l'attribution de leur ALD pour SEP, l'ALD la plus fréquemment attribuée avant celle de la SEP l'était pour une maladie psychiatrique (35,6%), une maladie auto-immune (26,6%) une maladie cardiovasculaire (20,2%), une maladie métabolique (11,7%) un cancer (6,9%). L'âge moyen à l'attribution d'une ALD pour SEP était de 33,5 +/- 7,3 ans, alors qu'il était de 37,3 +/- 6,6 ans lorsque une autre ALD était reconnue avant ( $p<0.001$ ). Le délai moyen entre l'attribution de l'ALD SEP sans et avec autre ALD avant était de 3,8 +/- 6,6 ans.

Par comparaison aux ALD attribuées par sexe dans la population générale âgée de moins de 45 ans affiliée à la CNAMTS en 2004, il existe plus de troubles psychiatriques chez les femmes de notre cohorte (42,5 versus 29,9%), autant chez les hommes (35,6 versus 33,9%), plus de diabète de type I et II chez les femmes et les hommes de notre cohorte (18,5 et 23,9 versus 8,6 et 9,2 %), autant de cancers (femmes 14.8% versus 12.3% ; hommes 6.9% versus 6.9%) (tableau 17).

La distribution des maladies auto-immunes dans notre population révèle une majorité de diabète de type I (tableau 18).



**Tableau 15: Comparaison entre les âges moyens des patients ayant uniquement une ALD pour SEP accordée avant 45 ans et ceux ayant une autre ALD reconnue avant celle de la SEP (CNAMTS – 2004)**

Type d'ALD	Population totale			Hommes			Femmes		
	Nombre de	Age moyen à	p	Nombre de	Age moyen à	p	Nombre de	Age moyen à	P
	patients	l'attribution de l'ALD pour SEP		patients	l'attribution de l'ALD pour SEP		patients	l'attribution de l'ALD pour SEP	
<b>Sclérose en Plaques</b>	21 119	33,6 +/- 7,2		5 620	33,5 +/- 7,3		15 499	33,7 +/- 7,2	
<b>ALD accordées avant</b>									
<b>ou en même temps</b>	567	36,9 +/- 6,5	<b>&lt;0,001</b>	188	37,3 +/- 6,6	<b>&lt;0,001</b>	379	36,7 +/- 6,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>que celle de la SEP</b>									
Cardiovasculaires	92 (16,2)	37,9 +/- 6,4	<b>&lt;0,001</b>	38 (20,2)	37,8 +/- 7,2	<b>&lt;0,001</b>	54 (14,2)	38,0 +/- 5,8	<b>&lt;0,001</b>
Cancers	69 (12,2)	38,4 +/- 5,5	<b>&lt;0,001</b>	13 (6,9)	35,4 +/- 7,9	0,26	56 (14,8)	39,1 +/- 4,6	<b>&lt;0,001</b>
Auto-immunes	139 (24,5)	34,1 +/- 6,9	0,47	50 (26,6)	35,0 +/- 6,6	0,16	89 (23,5)	33,7 +/- 7,0	0,92
Psychiatriques	228 (40,2)	36,8 +/- 6,3	<b>&lt;0,001</b>	67 (35,6)	37,7 +/- 5,9	<b>&lt;0,001</b>	161 (42,5)	36,4 +/- 6,4	<b>&lt;0,001</b>
Métaboliques	51 (9,0)	41,7 +/- 3,2	<b>&lt;0,001</b>	22 (11,7)	41,8 +/- 3,2	<b>&lt;0,001</b>	29 (7,7)	41,7 +/- 3,2	<b>&lt;0,001</b>

SEP: Sclérose en Plaques  
ALD (Affections de Longue Durée)

Maladies cardiovasculaires : artériopathie chronique avec ischémie, défaillance cardiaque sévère, trouble du rythme sévère, valvulopathie cardiaque, cardiopathie congénitale sévère, hypertension artérielle sévère, coronaropathie, accident vasculaire cérébral

Cancer : tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique

Maladies auto-immunes : diabète si le statut d'ALD a été demandé avant l'âge de 35 ans, périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde sévère, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn, spondylarthrite ankylosante sévère

Maladies psychiatriques : maladies psychiatriques chroniques

Maladies métaboliques : diabète si ALD demandée après 35 ans, maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé

**Tableau 16: Délai entre l'âge à l'attribution de l'ALD précédant celle de la SEP et celui de l'attribution de l'ALD SEP parmi les patients affiliés à la CNAMTS en 2004**

Population totale					Hommes			Femmes	
Type d' ALD	Délai entre l'âge à l'attribution de l'ALD SEP				Délai entre l'âge à l'attribution de l'ALD SEP				Délai entre l'âge à l'attribution de l'ALD SEP
	Age moyen à l'attribution de l'ALD pour SEP		Age moyen à l'attribution de l'ALD pour SEP		Age moyen à l'attribution de l'ALD pour SEP		Age moyen à l'attribution de l'ALD pour SEP		Age moyen à l'attribution de l'ALD pour SEP
	Nombre de patients	l'attribution de l'ALD pour SEP	avec et sans ALD avant	Nombre de patients	l'attribution de l'ALD pour SEP	avec et sans ALD avant	Nombre de patients	l'attribution de l'ALD pour SEP	avec et sans ALD avant
Sclérose en Plaques	21 119	33,6 +/- 7,2		5 620	33,5 +/- 7,3		15 499	33,7 +/- 7,2	
ALD avant celle de la SEP									
Psychiatrique	228	36,8 +/- 6,3	3,2 +/- 6,3	67	37,7 +/- 5,9	4,2 +/- 5,9	161	36,4 +/- 6,4	2,7 +/- 6,4
Auto-immunes	139	34,1 +/- 6,9	0,5 +/- 6,9	50	35,0 +/- 6,6	1,5 +/- 6,6	89	33,7 +/- 7,0	0,0 +/- 7,0
Cardiovasculaires	92	37,9 +/- 6,4	4,3 +/- 6,4	38	37,8 +/- 7,2	4,3 +/- 7,2	54	38,0 +/- 5,8	4,3 +/- 5,8
Cancers	69	38,4 +/- 5,5	4,8 +/- 5,5	13	35,4 +/- 7,9	1,9 +/- 7,9	56	39,1 +/- 4,6	5,4 +/- 4,6
Métaboliques	51	41,7 +/- 3,2	8,1 +/- 3,2	22	41,8 +/- 3,2	8,3 +/- 3,2	29	41,7 +/- 3,2	8,0 +/- 3,2

SEP: Sclérose en Plaques

ALD: Affections de Longue Durée

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

Maladies psychiatriques : maladies psychiatriques chroniques

Maladies auto-immunes : diabète si le statut d'ALD a été demandé avant l'âge de 35 ans, périartérite noueuse, polyarthrite rhumatoïde sévère, lupus érythémateux aigu disséminé, sclérodermie, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn, spondylarthrite ankylosante sévère

Maladies cardiovasculaires : artériopathie chronique avec ischémie, défaillance cardiaque sévère, trouble du rythme sévère, valvulopathie cardiaque, cardiopathie congénitale sévère, hypertension artérielle sévère, coronaropathie, accident vasculaire cérébral

Cancer : tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique

Maladies métaboliques : diabète si ALD demandée après 35 ans, maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé

**Tableau 17: Comparaison des pourcentages des 3 principales comorbidités de notre cohorte avec la population âgée de 15 à 45 ans affiliée à la CNAMTS au 31 Octobre 2004**

	Données des patients avec une autre ALD reconnue avant celle de la SEP avant l'âge de 45 ans				Population affiliée à la CNAMTS (15-45 ans)	
	femmes		hommes		femmes	hommes
	nombre	%	nombre	%	%	%
ALD						
Diabète I et II	70	18,5	45	23,9	8,6	9,2
Psychiatrique	161	42,5	67	35,6	29,9	33,9
Cancers	56	14,8	13	6,9	12,3	6,9

ALD : Affections de Longue Durée

Cancer : tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique

Diabètes : si l'ALD est reconnue avant l'âge de 35 ans

Maladies psychiatriques : maladies psychiatriques chroniques

**Tableau 18: Distribution des maladies auto-immunes reconnues en ALD avant l' ALD pour SEP parmi les patients affiliés à la CNAMTS en 2004**

	Nombre de patients					
	Total	%	Hommes	%	Femmes	%
<b>Maladies auto-immunes</b>	139		50		89	
Diabète type I (âge ≤ 35)	71	51,0	24	48,0	47	52,8
Lupus	13	9,3	3	6,0	10	11,2
Périarthrite noueuse	18	12,9	6	12,0	12	13,5
Rectocolite hémorragique et Crohn	23	16,5	8	16,0	15	16,8
Spondylarthrite ankylosante	14	10,1	9	18,0	5	5,6

% : pourcentage

## **Discussion et Perspectives**

# 1. Limites des études existantes

Les études sur l'épidémiologie de la SEP dans le monde se sont multipliées au cours du temps. La comparaison entre elles des données d'incidence ou de prévalence sont difficiles pour diverses raisons. Une des premières limites à ces comparaisons s'explique par des recensements hétérogènes de cas d'une étude à l'autre. Les cas peuvent être recensés à partir de données aussi différentes que celles des hôpitaux, des cliniques, des médecins généralistes, des neurologues libéraux ou de tout autre professionnel de santé prenant en charge les patients atteints de SEP (kinésithérapeutes, rééducateurs fonctionnels, ophtalmologistes...). Certaines sources de données peuvent créer des biais de sélection. Ainsi l'utilisation de données hospitalières peut laisser présager des cas de SEP plus graves avec un handicap plus important qu'en ville. Pour éviter ce type de biais, les études doivent multiplier les sources et être les plus exhaustives possibles ce qui est peu souvent le cas. De plus, le recensement des cas dépend de plusieurs facteurs tels que l'accessibilité aux soins, à l'IRM, du nombre de neurologues... Or ces facteurs ne sont pas identiques dans tous les pays et peuvent fausser les estimations des cas de SEP. Par ailleurs, les données d'incidence et de prévalence portent sur des populations très différentes en taille et structure d'âge. La plupart des études sont des études ponctuelles menées à l'échelon d'une ville ou d'une région et sont rarement faites à l'échelon d'un pays. De plus, les populations étudiées ont des risques de SEP différents. Ce risque peut être plus important du fait de populations très homogènes ayant des caractéristiques génétiques particulières comme en Sardaigne (Cocco et al., 2011). Ces « clusters » ne sont alors pas le reflet de l'épidémiologie des pays adjacents. La comparaison de l'incidence et de la prévalence est alors délicate. Enfin le brassage ethnique de certaines populations peut faire varier les taux d'incidence et de prévalence au sein d'un pays. Ainsi



aux Etats-Unis il y a moins de SEP parmi la population noire que parmi la population d'origine caucasienne (Kurtzke et al., 1979).

A côté de ces problèmes de recensement des cas de SEP, la comparaison entre les études se heurte au problème des modifications des critères diagnostiques de SEP au fil du temps. L'arrivée des critères de McDonald en 2001 (McDonald et al., 2001) puis de leurs révisions (Polman et al., 2010; Polman et al., 2005) a permis de poser un diagnostic plus rapide et plus précoce de la SEP dès les premiers symptômes grâce à l'utilisation de l'IRM comme outil pour affirmer la dissémination temporelle. Ces changements de critères s'accompagnent d'une augmentation de leur sensibilité sans pénaliser leur spécificité. La comparaison d'études ayant recours à des critères diagnostiques différents n'est donc pas souhaitable.

Les méthodes statistiques utilisées constituent un autre facteur limitant la comparaison entre les études. En effet, beaucoup d'études d'épidémiologie reposent sur des calculs bruts d'incidence ou de prévalence or l'âge, le sexe sont liés au risque de la maladie. Si leur répartition est différente entre les populations, la comparaison de la fréquence de la maladie s'en trouvera affectée. Afin que les mesures soient comparables, il est indispensable de standardiser les taux d'incidence et de prévalence. Concernant les incidences et prévalences standardisées, elles ne le sont pas toujours sur la même population « type » dont les structures d'âge sont bien connues. Ainsi la population « type » Européenne est plus âgée que la population « type » Mondiale ce qui dans le cas de la SEP conduit à une surestimation avec la première.

Un autre écueil pour la comparaison des études réside dans le choix de la date de début de la SEP. En effet, la date de début de la SEP c'est-à-dire celle des premiers symptômes est

souvent difficile à établir et la date du diagnostic lui est souvent préférée comme plus sûre. Le délai entre les deux dates est variable mais avec les progrès diagnostiques et l'augmentation de l'offre de soin, il tend à diminuer. Certains ont proposé d'ajuster rétrospectivement la date de diagnostic sur la date de début. Cet ajustement, séduisant au premier abord, n'apporte pas beaucoup d'exactitude et remplace une date imprécise par une autre. De plus dans une étude si parfaite soit elle, il y a toujours des diagnostics erronés et des patients omis. Cet ajustement n'apporte pas de précision aux estimations d'incidence et de prévalence.

Pour toutes ces raisons notre étude a consisté à déterminer l'incidence et la prévalence standardisées de la SEP à l'échelle d'un pays : la France. Le recueil des données était homogène à partir d'une seule source de données celle des ALD SEP de la CNAMTS pour tout le territoire français. Les diagnostics de SEP étaient posés par des neurologues selon les critères diagnostiques en cours puis validés par les médecins de la CNAMTS qui accordent ou non l'ALD. La CNAMTS couvre 87 % de la population Française ce qui garantit une représentativité acceptable. Ce système de recensement des cas de SEP pourrait nous faire craindre de ne pas répertorier les SEP débutantes mais compte tenu des périodes d'études, 2004 pour la prévalence, et 2000-2007 pour l'incidence, les traitements immunomodulateurs étaient déjà utilisés en routine et ce dès le premier événement inflammatoire. Les données de la CNAMTS sont malheureusement succinctes, elles ne permettent pas d'avoir des renseignements sur la forme évolutive de la SEP, ni sur le handicap.

La méthodologie statistique a été adaptée autant que possible à la nature des données et aux caractéristiques des zones géographiques étudiées (différences de densité de population, corrélation entre zones proches) : une analyse géographique a été réalisée grâce à un modèle Bayésien.

## 2. Prévalence et incidence de la SEP en France

A partir des données de la CNAMTS de 2004, la prévalence de la SEP en France est estimée à 94,7 pour 100000, 130,5 parmi les femmes et 54,8 parmi les hommes. Ce chiffre a pu être sous estimé avant 1995 date d'arrivée sur le marché des traitements de fond immuno-modulateurs. A contrario, depuis 1995, ce chiffre a été probablement surestimé par un phénomène de rattrapage lié à l'apparition de plusieurs traitements de fond coûteux nécessitant une prise en charge à 100%.

Concernant l'incidence de la SEP en France à partir des données de la CNAMTS entre 2000 et 2007 standardisée sur la population européenne, elle est évaluée à 6,8 pour 100 000 habitants [6,7-6,9], 9,8 [9,7-10,0] parmi les femmes et 3,7 [3,6-3,8] parmi les hommes. Ce chiffre place la France parmi les pays de moyenne à forte incidence.

Il peut être reproché que 13% de la population ne soit pas couverte par ce système d'assurance maladie et qu'il existe environ 10 % de SEP non traitées (Sekkat et al., 2009) (Sekkat et al., 2012) qui ne nécessitent donc pas forcément un statut d'ALD pour SEP. Ces SEP sans traitement s'expliquent de plusieurs façons, soit elles ont une absence d'activité importante et peuvent être considérées comme « bénignes » soit la progression est très lente soit encore les patients refusent le traitement ou ont une contre indication au traitement. Pour essayer de mieux cerner l'incidence annuelle de la SEP dans la population française, nous avons essayé d'estimer cette frange de la population atteinte de SEP non couverte par la CNAMTS grâce à l'étude de Haute Garonne (Sagnes-Raffy et al., 2010). Dans ce travail, différentes sources de données sont croisées afin d'être le plus exhaustif possible. Les données de l'assurance Maladie, du CHU de Toulouse, et du réseau de SEP Midi-Pyrénées (MIPSEP) sont recoupées. Le réseau permet par le biais des ophtalmologistes, urologues,

rééducateurs fonctionnels.... de prendre en compte les formes « bénignes » et invalidantes de SEP. A partir de cette étude, par une technique statistique de capture-recapture, 11,5 à 29% des patients SEP échapperaient au système d'ALD de l'assurance maladie. Ainsi en redressant nos estimations avec ces taux de sous estimation, l'incidence de la SEP en France serait comprise entre 7,6 et 8,8 pour 100000 habitants. Le fait d'utiliser le même taux de sous estimation pour tous les départements pourrait être critiqué. Cependant, la Haute Garonne semble assez représentative car le taux de couverture par la CNAMTS de la population de Haute Garonne est de 89,2% ce qui place ce département dans la moyenne des taux en France. De plus le sexe ratio femme – homme en Haute Garonne est de 1,05 proche de celui de la population française. Enfin, dans notre étude sur la prévalence, l'incidence et la prévalence de la SEP en Haute Garonne n'étaient pas différentes des moyennes nationales.

Finalement, les chiffres d'incidence et de prévalence obtenus dans notre étude place la France dans une zone intermédiaire entre l'Europe du nord et du sud.

### **3. Variations géographiques de la prévalence et de l'incidence en France**

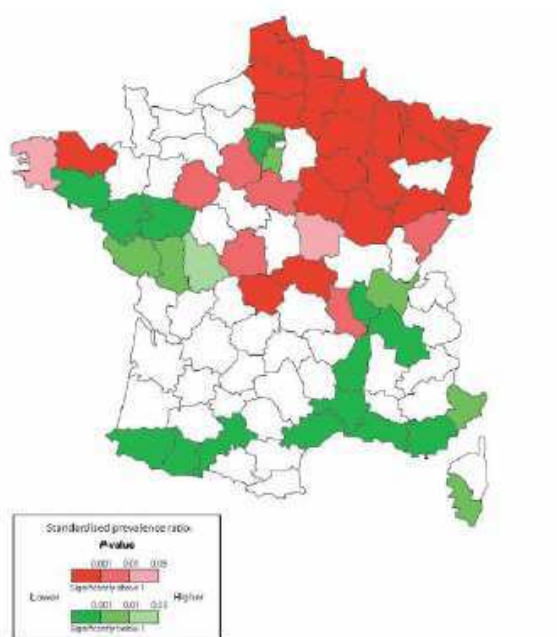
Avec nos données d'ALD pour SEP de la CNAMTS, la prévalence varie entre 120 pour 100 000 au Nord Est et 80 pour 100 000 au Sud Ouest (Fromont et al., 2010). Lorsque des SPR sont utilisés à la place des prévalences standardisées, ces SPR fluctuent entre 1,75 dans le territoire de Belfort et 0,79 en Corse du sud. Ces SPR comparent la prévalence observée dans un département à celle attendue si on lui applique la prévalence nationale. L'avantage de ces SPR est de pouvoir comparer les différents départements et savoir si leur prévalence

diffère significativement de la prévalence nationale moyenne. Ainsi cette étude révèle que peu de départements diffèrent significativement de 1 et donc de la prévalence nationale moyenne.

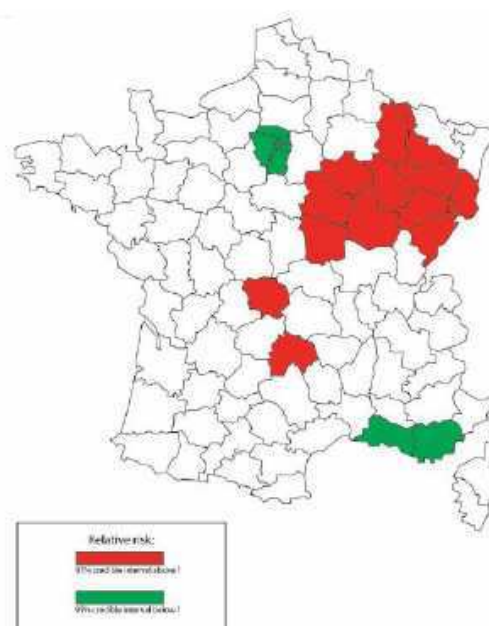
Concernant nos résultats d'incidence ils varient entre 10,6 pour 100 000 habitants en Alsace et 6,4 pour 100 000 en Provence Alpes Côte d'Azur et région Rhône-Alpes. Les SIR varient entre 1,72 dans le territoire de Belfort à 0.69 en Corrèze. De la même façon que pour les SPR peu de SIR diffèrent de 1 et donc de l'incidence nationale moyenne.

Dans notre étude d'épidémiologie descriptive, le découpage géographique retenu est le département du fait de la nécessité du maintien de la confidentialité et de l'absence de possibilité d'identifier les patients. Une conséquence de la nature administrative du découpage est d'induire une forte hétérogénéité dans la répartition des populations avec des zones très peuplées (départements urbains) et d'autres qui le sont beaucoup moins (zones rurales). L'analyse d'un phénomène statistiquement peu fréquent (incidence ou prévalence de la SEP) dans un tel contexte spatial conduit à des représentations cartographiques des SIR ou SPR qui ont l'apparence d'une mosaïque difficilement interprétable (Cartes 14 et 16). Il est alors difficile de distinguer les fluctuations aléatoires des fluctuations réelles du risque entre les départements. Les colorations les plus foncées (valeurs extrêmes) correspondant le plus souvent aux départements les moins peuplés (exemple du département de la Creuse sur les cartes 14 et 16). L'information ainsi représentée est faussée. La représentation des SIR ou SPR risque de refléter directement la structure de peuplement. Le recours à la méthode Bayésienne permet de réduire cette variabilité d'ensemble (cartes 15 et 17). Elle consiste à lisser les différences de précision des estimations initiales (SIR et SPR) en partageant l'information apportée par les différents départements. Ce partage d'information est défini selon un modèle *a priori* et induit une modification du SIR ou SPR d'un département d'autant plus forte que la quantité d'information relative à ce département est faible. Actuellement lorsque la maladie étudiée est rare et/ou les unités géographiques sont de petite taille,

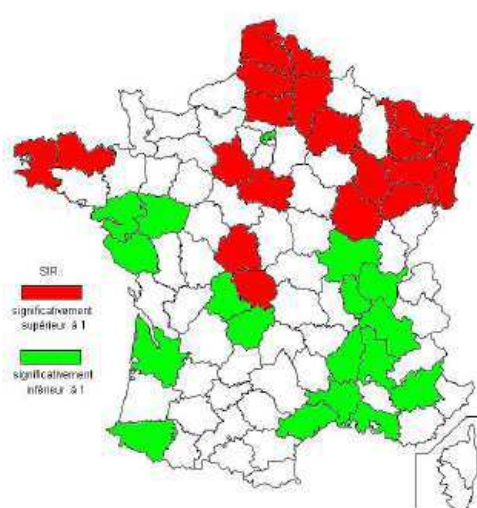
l'approche Bayésienne d'estimation des risques relatifs de la maladie constitue une méthode de référence de plus en plus souvent utilisée. Elle permet la prise en compte de l'hétérogénéité de la taille des populations entre les unités géographiques ainsi que de l'auto-corrélation spatiale c'est-à-dire du fait que deux unités géographiques mitoyennes ont probablement un risque de maladie plus proche que si elles étaient distantes l'une de l'autre. Cette méthode combine l'information provenant de chaque zone géographique à celle provenant des hypothèses *a priori* sur la similarité des risques entre ces zones.



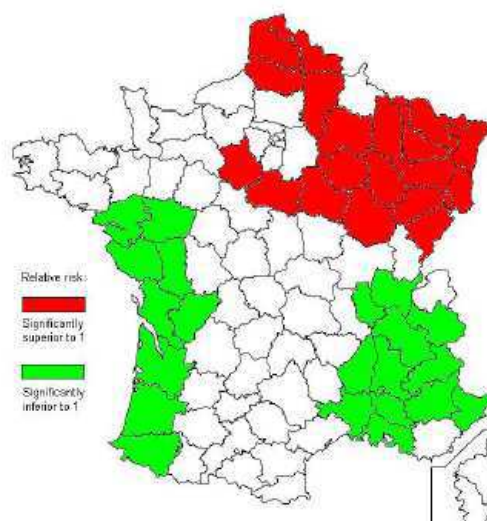
Carte 14 : Ratios de prévalence standardisée des ALD SEP en France par départements en 2004



Carte 15 : Risques relatifs de la prévalence des ALD pour SEP en France par départements en 2004 obtenus par un modèle Bayésien



Carte 16 : Ratios d'incidence standardisée des ALD pour SEP en France 2001-2007



Carte 17 : Risques relatifs lissés des taux de notification de Sclérose en Plaques pour chaque département comparés à la moyenne nationale Française (pour les 2 sexes, par un modèle Bayésien, en France, pour la période 2001-2007)

Cette approche est de plus en plus utilisée dans les études géographiques. Ainsi pour d'autres pathologies auto-immunes comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH)) dont les incidences sont plus élevées dans les pays scandinaves que sur le pourtour méditerranéen, Nerich et coll. utilise un modèle hiérarchique Bayésien afin d'évaluer la distribution géographique des MICI et afin de tester l'hypothèse d'un gradient nord-sud à partir des données d'ALD de l'assurance maladie entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2003 (Nerich et al., 2006). A cause de l'hétérogénéité des SIR d'un département à l'autre secondaire à des tailles de population hétérogènes (variation des SIR de 0,62 à 1,93) et à cause de l'auto-corrélation spatiale entre départements voisins, un modèle spatial hiérarchique Bayésien de Besag York et Mollié a été utilisé dans cette étude. Le modèle comprend les coordonnées des centroïdes de chaque département, il a été ajusté sur la densité en médecins. Pour la MC, l'introduction de la latitude dans le modèle améliore le DIC. La carte des RR lissés fait apparaître un gradient nord-sud d'incidence avec des valeurs variant de 1,69 [95%- Bayesian credible interval : 1,20-2,31] au nord de la France à 0,78 [95%- Bayesian credible interval : 0,68-0,90] au centre avec une ré-augmentation à 1,00 [95%- Bayesian credible interval : 0,68-1,44] au sud. Par contre pour la RCH, la distribution géographique des RR lissés est homogène ne faisant pas apparaître de gradient. Les hypothèses avancées pour expliquer le gradient pour la MC sont le régime alimentaire de type méditerranéen au sud, l'ensoleillement différent, et le tabagisme moins important au sud comme en témoigne indirectement les cartes de mortalité par cancer du poumon. La mortalité par cancer du poumon est plus forte au nord de la France.

Le premier point fort de la méthode Bayésienne est qu'elle semble devenir la méthode de référence pour les analyses géographiques. Les mêmes règles s'appliquent, que les données soient peu ou très nombreuses. Le théorème de Bayes permet de combiner les connaissances *a priori* et les informations venant des données. Les résultats sont faciles à interpréter. Les



intervalles de crédibilité (Bayesian credible interval) sont plus intuitivement perçus. Ils représentent 95 % de la probabilité de trouver la vraie valeur, alors que les intervalles de confiance (IC) des méthodes fréquentistes sont des intervalles aléatoires construits à partir des données qui contiennent la vraie valeur du paramètre dans la population avec une probabilité alpha. Le théorème de Bayes permet aussi une approche hiérarchique c'est-à-dire que les paramètres étant des variables aléatoires autorisent le partage de l'information entre les différents modèles. Ainsi dans notre étude, les RR de SEP de chaque département sont introduits comme paramètres et liés à un hyperparamètre au niveau du pays.

De plus la règle des sommes permet de traiter aisément les paramètres nuisibles. Ainsi dans notre étude cette méthode permet de tenir compte de l'hétérogénéité et de l'auto-corrélation spatiale. Enfin dans cette méthode Bayésienne, « *l'a posteriori* » (résultat de l'expérience) pourrait servir « *d'a priori* » pour une étude future.

Mais cette technique n'a pas que des avantages. En effet, la méthode Bayésienne oblige l'utilisateur à formuler clairement les « *a priori* ». De ces *a priori* vont découler des résultats différents. De plus, il est nécessaire de considérer tous les modèles possibles car en oublier revient à considérer sa probabilité comme nulle et donc sa probabilité *a posteriori* également nulle quel que soit sa vraisemblance. L'autre problème de l'approche Bayésienne est la difficulté pour calculer les inférences puisqu'il est impossible de calculer les intervalles de confiance habituellement utilisés.

L'analyse des données de la CNAMTS à l'aide d'un modèle Bayésien prenant en compte le phénomène d'auto-corrélation spatiale et d'hétérogénéité révèle des zones de forte prévalence de SEP par rapport à la moyenne nationale au Nord Est. L'Ile de France et la Côte d'Azur apparaissent comme deux zones de faible prévalence. L'étude de l'incidence en

France de la SEP à partir des données de la CNAMTS confirme une incidence plus élevée au nord est. La côte Atlantique et les départements de part et d'autre du Rhône semblent avoir une incidence plus faible de SEP.

Un des atouts de notre étude est d'avoir analysé les variations géographiques de la prévalence et de l'incidence en France grâce à un outil original le modèle Bayésien. Cependant, face à ces variations géographiques qui ne ressemblent pas à un gradient, il est légitime de se demander si la notion de gradient existe réellement.

## **4. Gradient nord-sud : mythe ou réalité**

La notion de gradient vient de deux études fondamentales, une menée parmi les vétérans des Etats-Unis (Kurtzke et al., 1979), l'autre en Australie et Nouvelle Zélande (Miller et al., 1990). Ces deux études, où les migrations de population ont été observées, rendent peu probable que le gradient de latitude soit complètement expliqué par la composition génétique de la population ou comme l'avancent certains auteurs par des diagnostics différents de SEP dans des régions contigües. Des études plus récentes mettent l'accent sur une atténuation du gradient de latitude. Les études des infirmières américaines NHS (Nurses' Health Study) et NHSII évaluent l'incidence de la SEP parmi les infirmières nées entre 1921 et 1946 (NHS) et entre 1947 et 1964 (NHSII). Dans l'étude NHS, les femmes nées au nord du 41 - 42ème degré de latitude nord avaient un risque de développer une SEP multiplié par 3,5 par rapport à celles nées au sud du 37ème degré de latitude nord. Au contraire dans NHSII, le fait d'être nées au nord, n'était pas associé à une incidence plus forte de SEP. De façon similaire, l'extension de l'étude menée parmi les vétérans des Etats-Unis par Kurtzke et coll. en 1979 révélait que le risque relatif nord/sud aux Etats-Unis diminuait de 2,6 pour les vétérans de la seconde guerre mondiale et de la guerre de Corée à 2,0 pour ceux de la guerre du Vietnam et de la guerre du

Golfe (Wallin et al., 2004). L'étude d'Alonso et coll. confirme cette atténuation de gradient de latitude et étend cette notion à d'autres pays que les Etats-Unis (Alonso and Hernan, 2008).

En France, seule une étude réalisée avec les données d'ALD pour SEP de la MSA montre l'existence d'un gradient avec une prévalence aux alentours de 100 pour 100 000 au nord est et de 50 pour 100 000 au sud ouest (Vukusic et al., 2007). Cette étude est la première menée à l'échelon de la France étudiant la répartition géographique de la SEP avec un recueil homogène de données sur tout le territoire. Cependant, elle est peu représentative de la population Française. La MSA ne couvre que 7 % de la population, le pourcentage d'affiliés à la MSA est très hétérogène selon les départements, la population de la MSA est plus âgée et comprend moins de femmes que la population générale. Enfin les taux de prévalence n'étaient pas standardisés.

Par ailleurs, la notion de gradient est depuis peu remise en cause (Koch-Henriksen and Sorensen, 2010, 2011). De récentes études révèlent une augmentation des taux d'incidence et de prévalence dans tous les pays du sud de l'Europe qui contribue à estomper la notion de gradient (Fernandez et al., 2011). En effet, les taux de prévalence augmentent dans une même zone géographique lorsque l'on répète les études. Ce phénomène s'explique par le défaut d'identification des cas de SEP dans les premières études alors que les plus récentes incluent les nouveaux cas accumulés avec le temps. De plus, l'incidence et la prévalence augmentent du fait d'un meilleur accès aux soins dans la plupart des pays du sud. Ainsi l'étude de Fernandez trouve dans les estimations les plus récentes, une prévalence de la SEP à Malaga, dont la latitude est de 35 degrés nord, comprise entre 102 et 169 pour 100 000 alors qu'elle est entre 110 et 149 en Haute Garonne dont la latitude est de 45 degrés nord (Fernandez et al.,

2011; Sagnes-Raffy et al., 2010). Ces deux études utilisent une technique de capture-recapture similaire afin d'assurer l'exhaustivité de l'identification des cas de SEP.

La généralisation de l'utilisation de l'IRM, des critères de McDonald, le recours aux traitements immunomodulateurs favorisent un diagnostic rapide, précoce et ont amélioré le recensement des cas de SEP. Enfin, l'augmentation de la prévalence peut s'expliquer par un allongement de l'espérance de vie par une meilleure prise en charge et connaissance de la maladie (Bronnum-Hansen et al., 2004).

A côté de ces problèmes de recensement des cas de SEP qui ont pu contribuer à faire apparaître un gradient, les méthodes statistiques utilisées ont également pu participer à ce phénomène. L'incidence de la SEP montre un pic à 35 ans et la prévalence à 50 ans (Koch-Henriksen and Sorensen, 2010). Les taux bruts d'incidence et de prévalence dépendent également de la distribution de l'âge de la population. Depuis quelques temps, la standardisation des taux sur une hypothétique population standard devient plus fréquente dans les études d'incidence et de prévalence. La méta-analyse de Zivadinov incluant toutes les études d'incidence et prévalence de la SEP réalisées entre 1980 et 1998 dans les pays situés entre 40 et 60 degrés de latitude nord montre que l'effet de la latitude sur la prévalence standardisée s'est réduit et que l'effet de la latitude sur l'incidence ne survit pas à la standardisation (Zivadinov et al., 2003). Cette étude remet sérieusement à l'épreuve un effet de latitude pour l'hémisphère nord dans la fourchette de latitude étudiée.

En dehors de ces aléas statistiques qui pourraient expliquer que le gradient ne soit qu'un artefact méthodologique, les phénomènes migratoires ont pu contribuer à estomper la notion de gradient. Les migrations ont pu atténuer l'augmentation de l'incidence en Europe du nord. En effet, les migrants viennent presque exclusivement de régions à faible risque de SEP. Ce phénomène est limité parce que les immigrants de seconde génération n'ont pas encore

atteint, pour la plupart, l'âge de déclarer une SEP. De plus, il existe un phénomène d'adaptation du risque au pays d'accueil qui limite davantage l'effet de l'immigration.

Des considérations environnementales pourraient aussi influencer l'existence d'un gradient de latitude. Plusieurs études ont montré une corrélation négative entre risque de SEP et ensoleillement (Beretich and Beretich, 2009; Orton et al., 2011). Par ailleurs, une étude Norvégienne a montré que les activités d'extérieur dans l'enfance et l'adolescence réduisaient le risque d'avoir une SEP et ceci même au nord du cercle arctique (Kampman et al., 2007). Cependant, les habitudes d'exposition au soleil des Européens du nord qui profitent du rare soleil en été sur leur plage alors que ceux du sud se protègent du soleil tendent à niveler un possible effet des radiations solaires.

En plus de toutes ces influences sur le gradient, il existe des exceptions à celui-ci que ce soit dans l'hémisphère nord ou sud s'expliquant principalement par la génétique. Ainsi en Norvège, la prévalence de la SEP est plus forte au sud qu'au nord peuplé par des Samis dont certains gènes les protégeraient de la SEP. En Italie, la Sardaigne bien que située au sud a une prévalence anormalement forte compte tenu de sa latitude. Enfin, dans l'hémisphère sud, la prévalence de la SEP en Nouvelle Zélande est faible pour sa position géographique. Ce phénomène s'explique par sa population constituée de Maoris.

D'après Kock Henriksen (Koch-Henriksen and Sorensen, 2011) le gradient de prévalence dans l'hémisphère nord (Europe et Amérique du nord) serait à la limite de la significativité. Par contre, il n'existerait plus de gradient d'incidence. Dans l'hémisphère sud, le gradient de prévalence n'existerait pas. Seul persisterait un gradient d'incidence bien marqué selon les études peu nombreuses mais bien documentées qui ne portent pratiquement que sur l'Australie et la Nouvelle Zélande. Dans cet hémisphère et dans ces deux pays en particulier, le gradient de latitude est bien net pour l'incidence. Ainsi Fawcett dans son étude menée en Nouvelle Zélande a montré une augmentation de l'incidence du nord au sud sur les

13 degrés de différence de latitude de ce pays (Fawcett and Skegg, 1988). La persistance de ce gradient dans l'hémisphère sud est difficile à expliquer. En Australie et en Nouvelle Zélande, la population est très homogène. Les premiers habitants aborigènes et Maoris ont un risque de SEP très faible. La majeure partie de la population a pour ancêtres des britanniques et cette population a un risque de SEP deux fois plus faible que les britanniques vivant en Grande Bretagne. Ce gradient de latitude préservé dans l'hémisphère sud est un argument important en faveur d'une forte influence de l'environnement sur le risque de SEP.

Une récente étude relance le débat sur l'existence ou non d'un gradient de prévalence de la SEP. Cette étude est une méta-analyse reprenant 321 études réalisées dans 59 pays entre 1923 et 2009. La conclusion est qu'il existe un gradient de latitude de prévalence qui persiste après standardisation sur l'âge. Les auteurs expliquent les différences de résultats avec ceux de Koch Henricksen (Koch-Henriksen and Sorensen, 2010) et de Zivadinov (Zivadinov et al., 2003) par un meilleur recueil des données grâce à l'utilisation de plusieurs sources, à l'inclusion de travaux non publiés en langue anglaise et par une meilleure analyse statistique. Dans l'article de Simpson, les études sont pondérées par l'inverse de la variance ce qui permet de pondérer les travaux dont les nombres de cas de SEP sont faibles avec une variance importante (Simpson et al., 2011a). Dans ce travail contrairement à celui de Koch Henricksen, les études comportant moins de 20 cas de SEP sont incluses évitant ainsi un biais. En effet ne pas tenir compte de ces articles risque d'exclure de l'analyse un grand nombre d'études effectuées dans les zones de plus faible latitude et donc d'estomper la notion de gradient. Dans la publication de Simpson, les données de prévalence sont standardisées sur l'âge afin de prendre en compte les différences de structures d'âge entre les zones considérées. Elles sont également ajustées sur l'année de prévalence ce qui renforce l'amplitude et la significativité de l'association entre latitude et prévalence. Malgré tous ses avantages méthodologiques cette étude a également des points faibles. Les travaux inclus ont été réalisés

dans des centres différents ce qui implique un recensement hétérogène des cas. De plus les séries de cas et autres estimations de prévalence non réalisées sur des études de population étaient exclues. Dans la publication de Simpson il n'a pas été possible de retirer toute la variance résiduelle entre les études.

Par ailleurs, cette étude comporte des biais de sélection à cause de l'inclusion de séries d'estimation de prévalence issues d'une même région et de l'exclusion d'études « non peer review » ainsi que des biais de mesure car les recherches incluses n'utilisaient pas de façon systématique les critères diagnostiques de la SEP.

Finalement pour l'hémisphère nord, les deux études de Simpson et Koch Henrickson s'accordent pour dire qu'il persiste un gradient de prévalence. Ce gradient serait très marqué pour le premier, à la limite de la significativité pour le second. Cependant, dans l'étude de Simpson, les changements de prévalence pour 100 000 habitants par degré de latitude (pente) ne sont pas aussi marqués d'un continent ou d'un pays à l'autre. Si ces changements sont très importants pour l'Amérique du nord (pente=15,35), l'Australie et la Nouvelle Zélande (pente=8,38) ils sont moins évidents pour l'Europe Centrale et Atlantique (pente=2,82). Ce gradient étant peu important en Europe, il est possible que les techniques de lissage Bayésien le fassent disparaître au profit de zones de sur et sous prévalence car les études incluses dans la méta-analyse de Simpson ne tiennent pas compte de l'hétérogénéité spatiale ni de l'auto-corrélation. Le gradient serait donc dépendant de la méthodologie utilisée.

En somme, la notion de zones de sur et sous prévalence et incidence semble plus recevable et importante que celle de gradient. Ces zones de sur et sous risque seront utiles afin d'avancer des hypothèses pour les expliquer et afin de trouver les causes de la SEP. L'environnement pourrait pour une grande part expliquer ces variations géographiques plus

que la génétique (Hutchinson, 2011; Sawcer, 2011; Taylor, 2011) surtout dans un pays comme la France où la population est assez homogène génétiquement (Olerup et al., 1991).

## **5. Hypothèses pouvant expliquer les variations géographiques de la SEP : de l'épidémiologie descriptive vers l'épidémiologie analytique**

L'étape suivant celle de l'épidémiologie descriptive c'est à dire de la mise en évidence d'une distribution non homogène de la SEP en France est d'essayer, grâce à l'épidémiologie analytique, d'en déterminer les raisons.

En dehors des facteurs endogènes génétiques, plusieurs facteurs exogènes environnementaux sont incriminés dans le déclenchement de la SEP et dans sa distribution non homogène. La rapidité avec laquelle l'incidence de la SEP augmente dans de nombreux pays plaide contre l'intervention de la génétique car elle ne peut pas expliquer un tel changement en un laps de temps si court (Debouverie et al., 2007a; Forbes and Swingler, 1999; Grytten et al., 2006; Hernan et al., 1999; McDonnell and Hawkins, 1999; Nicoletti et al., 2005; Noonan et al., 2002; Pugliatti et al., 2005; Pugliatti et al., 2006; Simpson et al., 2011a; Wasay et al., 2006). D'autre part, si cette augmentation était expliquée uniquement par les améliorations des outils diagnostiques, l'incidence se stabiliserait ce qui n'est pas le cas.

Plusieurs autres arguments plaident en faveur du rôle de facteurs environnementaux dans la survenue de la SEP et sa distribution inhomogène. Ainsi aux Antilles, l'incidence de la SEP a doublé sur la période 2002-2007 par rapport aux 5 années précédentes alors que les moyens pour établir le diagnostic n'ont pas changé (Cabre, 2009). Trois explications sont avancées



afin d'expliquer cette augmentation d'incidence. D'une part les phénomènes de migration, avant l'âge de 15 ans, des antillais vers la métropole qui retournent par la suite aux Antilles et auraient un risque plus important de déclencher une SEP que ceux qui seraient restés aux Antilles. D'autre part, cette augmentation d'incidence serait liée au changement d'habitat et à l'urbanisation et enfin à l'éradication des helminthiases selon l'hypothèse hygiéniste de Leibowitz (Leibowitz et al., 1966).

Les données sur les migrations des populations confortent l'idée d'une intervention de l'environnement (tableau 19). Ainsi les personnes migrant d'une zone de forte prévalence vers une zone de faible prévalence auraient un risque peu important de déclarer une SEP alors que ceux migrant d'une zone de faible prévalence vers une zone de forte prévalence conserveraient leur faible risque de développer une SEP (Dean, 1967; Dean and Kurtzke, 1971) (Leibowitz and Alter, 1973). L'étude des immigrants venant du Commonwealth à haut risque de SEP (Australie, Canada, Nouvelle Zélande) et à moyen risque (Amérique du Sud, Egypte, Turquie et Iran) allant à Londres entre 1960 et 1972 ont un risque identique de SEP à celui des personnes nées en Angleterre (Dean et al., 1976). Les immigrants venant du Commonwealth à faible risque de SEP (Inde, Pakistan, Asie, Afrique, Antilles) garderaient en revanche un faible risque de SEP. Kurtzke et coll. ont étudié la prévalence de la SEP parmi 260 personnes nées en Afrique du nord (Algérie, Maroc, Tunisie) ayant migré en France entre 1923 et 1986 (Kurtzke et al., 1998). Pour les migrants qui avaient acquis la SEP en Afrique du nord avant leur arrivée en France, la prévalence était de 16 pour 100 000, et de 76,8 pour ceux l'ayant acquise en France. Les migrants étaient plus jeunes au moment de l'étude (42,3 ans) et au début de la SEP (29,4 ans) que les personnes atteintes de SEP nées en France (46,6 ; 31,3 ans respectivement). Si l'environnement dans lequel les personnes vivent semble déterminant, cela paraît d'autant plus vrai dans l'enfance et l'adolescence. Ainsi les Indiens ou les Pakistanais qui migrent en Angleterre avant l'âge de 15 ans ont un fort risque de SEP

contrairement à ceux qui migrent après (Dean and Elian, 1997). Cependant, cette différence n'est pas mise en évidence chez les immigrants des caraïbes (Dean and Elian, 1997). Dans les années 1950-1960 beaucoup d'Antillais (Martiniquais et Guadeloupéens) ont migré en métropole avant de retourner aux Antilles. La prévalence de la SEP en 1999 parmi les migrants était de 36,1 pour 100 000 contre 15,1 chez ceux étant restés aux Antilles (Cabre et al., 2005). Le risque était plus important si la migration avait lieu avant l'âge de 15 ans. Concernant les migrations des zones de haut risque vers celles de bas risque, Dean a montré que la prévalence de la SEP parmi des migrants nés en Europe du nord (Angleterre et autres zones d'Europe de nord et centrale) allant en Afrique du sud était de 49 pour 100 000 alors qu'elle n'était que de 11 chez les Blancs parlant anglais nés en Afrique du sud (Dean and Kurtzke, 1971). Avant l'âge de 15-16 ans le risque de SEP était réduit d'un tiers.

L'étude de ces cohortes de migrants a permis d'analyser le risque de SEP chez leurs descendants et confirme l'intervention de l'environnement. Ainsi les descendants d'israéliens originaires d'Afrique et d'Asie auraient un risque de SEP important plus proche de leurs compatriotes Ashkénazes venant d'Europe ou des Etats Unis que de leurs ancêtres Sépharades. Les descendants d'immigrants d'Inde, d'Afrique et des Caraïbes nés en Angleterre auraient un risque de SEP identique à la population générale d'Angleterre (Elian et al., 1990).

Tableau 19 : effet des migrations sur le risque de SEP

Auteurs	Population étudiée	Résultats
Dean (Dean and Kurtzke, 1971)	Afrique du sud	Les immigrants d'Angleterre en Afrique du Sud ont une prévalence de SEP de 49 pour 100 000 versus 11 pour 100 000 pour les personnes blanches nées en Afrique du Sud.  Le risque de développer une SEP pour les immigrants d'Angleterre en Afrique du Sud est réduit d'un tiers parmi ceux qui arrivent avant l'âge de 15 ans.
Dean (Dean et al., 1976)	Angleterre	Les immigrants d'Europe, d'Australie, d'Amérique du Nord et du Sud, d'Egypte, de Turquie et d'Iran ont un risque modéré à élevé de SEP alors que ce risque est faible chez les immigrants d'Inde, du Pakistan, d'Afrique et des Antilles
Kurtzke (Kurtzke et al., 1998)	France	La prévalence de la SEP chez les migrants d'Afrique du Nord était plus importante chez ceux l'ayant acquis en France (77 pour 100 000) que chez ceux l'ayant débuté en Afrique du Nord (17 pour 100 000)
Dean (Dean and Elian, 1997)	Angleterre	Les immigrants Indous et Pakistanais arrivés en Angleterre avant l'âge de 15 ans ont un risque de SEP plus important que ceux arrivés après. Cette différence n'est pas retrouvée pour les Antillais
Cabre (Cabre et al., 2005)	Antilles	Les Antillais retournant aux Antilles après avoir résidé en France ont 1,7 fois [1,19-2,38] plus de risque de SEP ; ce risque étant 4 fois[2,17-6,83] plus important s'ils sont restés en France avant l'âge de 15 ans
Elian (Elian et al., 1990)	Angleterre	Les enfants d'immigrants d'Asie, d'Afrique et des Antilles nés en Angleterre ont une prévalence élevée de SEP proche de celle de la population Anglaise
D'après Ramagopalan V (Ramagopalan et al., 2010)		

Un autre argument en faveur de l'intervention de l'environnement dans la SEP est apporté par l'influence du mois de naissance. En effet, le risque de développer une SEP dans l'hémisphère nord chez les personnes nées en mai est 9,1% plus élevé que la normale. Pour celles nées en novembre le risque est 8,5% plus faible qu'attendu (Willer et al., 2005). L'effet était plus important en Ecosse avec un ratio de naissance mai/novembre à 1,89 [1.09-3.28] contre 1,22 [1,08-1,38] au Danemark, 1,18 [1,05-1,33] en Suède et 1,13 [1,05-1,22] au Canada. Ce risque plus important de SEP pour les personnes nées au printemps dans l'hémisphère nord a été montré par d'autres études (Bayes et al., 2009; Templer et al., 1992) (Salzer et al., 2010). Un effet des radiations ultra violettes est probable dans la mesure où le phénomène inverse est observé dans l'hémisphère sud avec plus de SEP chez les personnes nées en novembre qu'en mai (Staples et al., 2010). Trois hypothèses peuvent être avancées afin d'expliquer cette variation saisonnière du risque de SEP, elles reposent sur l'intervention de facteurs de risque variant également avec les saisons. Les infections pendant la grossesse et la période périnatale pourraient jouer un rôle sans qu'aucun agent infectieux particulier n'ait été incriminé. L'alimentation pourrait également intervenir. En effet, en Nouvelle Zélande, il a été montré parmi des femmes enceintes que l'alimentation et la concentration en nutriments variaient au cours de l'année (Watson and McDonald, 2007). Pendant l'été, la prise d'antioxydant était au plus bas entraînant possiblement des dégâts oxydatifs sur les neurones et cellules du système immunitaire. Enfin le déficit en vitamine D pendant la grossesse pourrait jouer un rôle. Il s'agit de l'hypothèse pour laquelle les arguments sont les plus nombreux. Trois études menées en Angleterre pendant les années 70-80 montraient que le taux de vitamine D chez les femmes enceintes ou non était très bas à la fin de l'hiver et du printemps surtout si cela coïncidait avec le troisième trimestre de la grossesse (MacLennan et al., 1980; Turton et al., 1977; Verity et al., 1981). Mais cette constatation était contradictoire avec l'augmentation de 1-25(OH) 2D constatée pendant la grossesse probablement liée à une augmentation de l'absorption

intestinale du calcium (Verhaeghe and Bouillon, 1992). Parmi ces femmes, la prise alimentaire de vitamine D ne modifiait pas leurs taux plasmatiques, seules les suppléments pouvaient le faire (Turton et al., 1977; Verity et al., 1981). La vitamine D biologiquement active est essentiellement générée dans la peau pendant l'exposition aux UV (Holick, 1987). Dans les pays nordiques (Canada, Angleterre, Danemark, Suède) dans lesquels une variation saisonnière du risque de SEP a été démontrée, l'ensoleillement est rare pendant l'hiver. Or toutes les femmes donnant naissance pendant la période à risque (février à juillet) sont enceintes pendant les trois mois (décembre à février) où l'ensoleillement est le plus faible. De façon intéressante, le manque en vitamine D augmente le risque des infections des voies aériennes supérieures causées par le virus influenza à cause de son effet immunomodulateur. Ainsi des interactions entre les différentes hypothèses peuvent être établies.

L'évolution du sexe ratio au cours du temps est un élément supplémentaire qui conforte le rôle de l'environnement sur la SEP. Depuis ces 30 dernières années, le sexe ratio (SR) de la SEP s'est modifié à cause d'une augmentation de l'incidence de la SEP chez les femmes. Entre 1960 et 2005, le sexe ratio ajusté sur l'année de début de la SEP est passé de 1,68 à 2,45 ( $p=0,017$ ) sur la base de données de SEP de Lyon utilisant le logiciel EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis). Cette analyse a été réalisée à partir de 4495 patients dont 3030 femmes (67,4 %). Ce changement du SR avec le temps a été constaté uniquement parmi les formes rémittentes de SEP ( $p=0,009$ ) et non parmi les formes d'emblée progressives ( $p=0,53$ ) (Debouverie et al., 2008). Au Canada, le SR par année de naissance a augmenté de 1,9 entre 1936 et 1940 à 3,2 entre 1976 et 1980 (Orton et al., 2006). Le registre national Danois montre que l'incidence chez les femmes a doublé depuis 1970 alors qu'elle est restée stable chez les hommes. La même constatation a été faite en Lorraine (Debouverie et al., 2007a), en Norvège (Midgard et al., 1996) et en Australie (Barnett et al., 2003).

Cette augmentation du SR en faveur des femmes pourrait s'expliquer par l'amélioration de l'accès aux soins et par le fait que les femmes consultent plus facilement que les hommes y compris pour des symptômes mineurs (Owens, 2008). Une autre explication serait qu'il existerait plus de cas « benins » de SEP chez les femmes qui seraient plus rapidement identifiés depuis l'utilisation de l'IRM et avec les nouveaux critères diagnostiques. Cette dernière hypothèse n'est pas confirmée par l'étude Canadienne de Orton et coll. dans laquelle le délai entre le début des symptômes et le diagnostique est identique selon le sexe (Orton et al., 2006).

L'augmentation du SR aux dépens des femmes est un marqueur indirect de l'augmentation de l'incidence dans ce groupe. L'incidence chez les femmes augmente effectivement (Debouverie et al., 2007a; Forbes and Swingler, 1999; Hernan et al., 1999; Krökki et al., 2011; McDonnell and Hawkins, 1999; Noonan et al., 2002; Pugliatti et al., 2006; Simpson et al., 2011a; Wasay et al., 2006). Cette augmentation pourrait dans ce cas indiquer un changement d'environnement secondaire à une modification de leur style de vie. Plusieurs facteurs sont mis en avant : Les grossesses qui sont plus tardives, la contraception orale, le tabagisme, l'obésité dont la prévalence a augmenté au cours du temps chez la femme à cause des changements d'habitudes alimentaires, de la diminution d'activités physiques, du stress (Azarbad and Gonder-Frederick, 2010; Pi-Sunyer, 2009)... Ces changements de style de vie à l'origine de l'augmentation de l'incidence de la SEP chez les femmes ont été bien étudiés dans une étude cas-contrôle réalisée en Crète entre 1980 et 2008 (Kotzamani et al., 2012). Sur 3 décennies, le SR est passé de 0.9 en 1980 à 2,1 en 2008. Comparativement aux sujets contrôles, les femmes atteintes de SEP utilisaient plus souvent une contraception, elles étaient plus âgées au moment de leur première grossesse, elles consommaient plus de tabac, d'alcool et de vitamines. De plus les patients porteurs de SEP avaient eu moins de maladies infectieuses infantiles, par contre ils avaient moins de pathologies associées que les sujets

témoins. Enfin, les patients avec une SEP vivaient plus souvent en milieu urbain ou avaient quitté le milieu rural depuis plus longtemps que les sujets témoins et ils consommaient du lait pasteurisé de vaches et non du lait de chèvres comme les témoins. Les protéines du lait pasteurisé de vaches seraient proches de la MOG. Ce mimétisme moléculaire expliquerait ces différences.

Dans notre étude, les zones de sur-risque de SEP en terme de prévalence ou d'incidence correspondent au nord est de la France. Ces résultats sont concordants avec ceux de Vukusic et coll. (Vukusic et al., 2007). Par contre les zones de sous-risque d'incidence et de prévalence sont différentes. Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que s'il existe bien un lien entre prévalence et incidence (la prévalence est le produit de l'incidence par la durée de la maladie), ces deux paramètres ne reflètent pas et ne mesurent pas la même chose. La prévalence évalue les stocks (nombre de cas de SEP en 2004) alors que l'incidence reflète plus le dynamisme de la maladie dans la population (nouveaux cas de SEP entre 2001 et 2007).

Une surprenante faible prévalence est mise en évidence en Ile de France alors que le taux de nouvelles notifications des cas de SEP dans cette zone est dans la moyenne nationale. Cette divergence pourrait s'expliquer par la forte densité en population issue de l'immigration en Ile de France. Or cette population est à plus faible risque de SEP. De plus la population de cette zone est composée d'employés français, jeunes, amenés à se déplacer ce qui contribue à diminuer le taux de prévalence. En effet Baccaini et coll. (Baccaini, 2007), ont montré que les jeunes adultes de la région parisienne étaient plus mobiles que le reste de la population à cause de la richesse de l'offre d'emplois. Cependant à cause du fort coût de la vie dans la région parisienne (Fesseau et al., 2008), les sujets plus âgés ont tendance à partir.

Notre étude révèle aussi que le taux de notification des SEP est plus faible sur la côte Atlantique et sur les bords du Rhône. Ceci pourrait s'expliquer par divers facteurs tels que des facteurs génétiques, socio-économiques ou environnementaux. La SEP semble moins fréquente dans les zones bénéficiant d'un fort ensoleillement (Beretich and Beretich, 2009; Ebers, 2008). Ce phénomène pourrait expliquer la plus faible incidence sur la côte Atlantique et sur les bords du Rhône. Orton et coll. dans leur étude ont montré que le niveau moyen annuel mais aussi hivernal de radiations UVB est plus fort dans la région Rhône Alpes, en Provence- Côte d'Azur et sur la côte Atlantique (Orton et al., 2011).

Afin d'essayer d'expliquer les zones de sur et sous risque de la SEP, nous avons réalisé une étude préliminaire en incluant dans notre modèle Bayésien M0b plusieurs variables explicatives agrégées à l'échelon des départements appartenant à 3 domaines : socioéconomiques, offre de soins et environnement (tableau 20). L'effet de ces variables potentiellement explicatives a été estimé dans des modèles séparés ajustés sur l'âge et le sexe et l'effet spatial. Seules les variables d'un même domaine ayant un effet significatif c'est-à-dire entraînant une diminution d'au moins 4 points du DIC seront retenues (tableau 21).

Nos premiers résultats suggèrent qu'inclure le score de Townsend, qui est un score composite socio-économique incluant le pourcentage de personnes sans emploi, le pourcentage de ménages non propriétaires de leur logement, le pourcentage de ménages sans voiture, le pourcentage de ménages vivant dans des logements surpeuplés, pourrait jouer un rôle dans les variations géographiques de la prévalence de la SEP en France (carte 18 ; figure 2). Le modèle M0b + population rurale décrit le mieux la répartition de la SEP en France (carte 19 ; figure 3).



**Tableau 20 : variables testées pour expliquer les variations géographiques de la SEP en France**

Nom des variables	description
<b>Variables socio économique</b>	
chômage	taux de chômage
non propriétaire	proportion de foyers qui ne sont pas propriétaire de leur logement
sans voiture	proportion de ménages sans voiture (%)
foyer surpeuplé	% de foyer avec plus d'une personne par pièce du logement
revenu	Médiane du Revenu fiscal par personne en euros
Population urbaine	Population dans les pôles urbains (Le pôle urbain est une unité urbaine offrant au moins 5000 emplois et qui n'est pas située dans la couronne péri-urbaine d'un autre pôle urbain.)
Population rurale	Population dans les espaces à dominante rurale (L'espace à dominante rurale, ou espace rural, regroupe l'ensemble des petites unités urbaines et communes rurales n'appartenant pas à l'espace à dominante urbaine (pôles urbains, couronnes péri-urbaines et communes multipolarisées). Cet espace est très vaste, il représente 70 % de la superficie totale et les deux tiers des communes.)
industrie	Ensemble des établissements de l'industrie; nombre pour 1 000 habitants
Solde migratoire	Taux de variation annuel moyen dû au solde migratoire en % obtenu par différence entre la variation totale de population et le solde naturel. Il correspond au bilan des arrivées et des départs de l'espace considéré. Il concerne aussi bien les migrations entre régions que celles entre la France et le reste du monde
Taux migration	Taux annuel de migration interdépartementale de la population total pour 1 000 hab. Ce taux correspond au taux d'évolution de la population imputable aux mouvements migratoires entre cette zone et les autres parties du territoire national. Il est égal à la différence entre les entrées et les sorties de la zone considérée liés à des mouvements internes, rapportés à la population moyenne de la zone.
DIP0	pourcentage n'ayant aucun diplôme
bac et plus	pourcentage ayant un bac et plus
DIP5	pourcentage ayant un Bac+2
DIP6	pourcentage ayant un Diplôme supérieur
taux étranger	% d'étranger en 1999
taux d'affiliation	% de la population affiliée à la CNAMTS
cmu	% d'habitants bénéficiant de la cmu

Score de Townsend	score de Townsend calculé avec les variables (% de non propriétaire, % de foyer sans voiture, % de foyer surpeuplé, % de personne au chômage).
nom variable	description
<b>Variables structures sanitaires</b>	
neurologues	nombre de neurologue pour 100 000 habitants
Décès liés au tabac	décès avant 65 ans dus au tabac pour 10 000 habitants
Espérance de vie	espérance de vie globale à la naissance
Etablissements publics	Nombre d'établissements de la sphère publique exerçant une activité relative à la santé au 31/12
lits médecine	Taux d'équipement en lits et places en médecine pour 100 000 habitants
Nombre de lits de médecine en CH/CHR	Nombre de lits pour 1000 habitants en médecine dans les CH et CHR
<b>Variables environnementales</b>	
précipitations	Cumul annuel de précipitations (en millimètres)
ensoleillement	Cumul annuel d'ensoleillement (en heures)

**Tableau 21 : valeur des DIC (Deviance Information Criterion)**

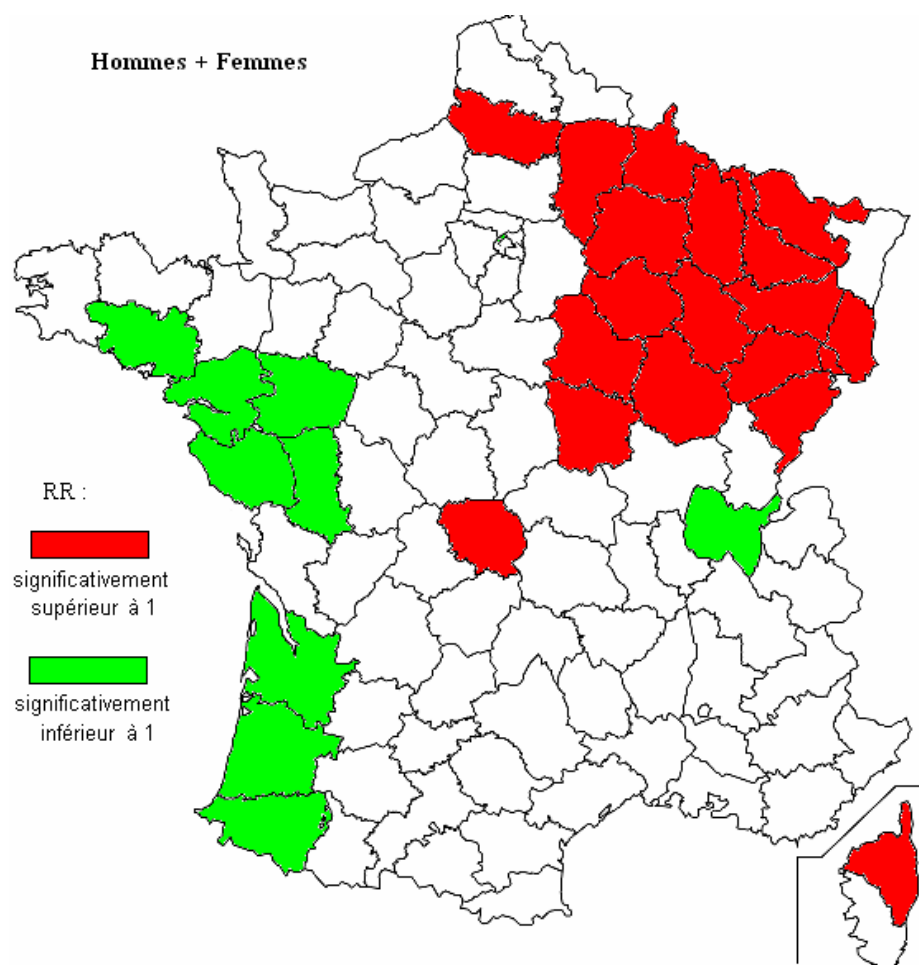
<b>Modèles</b>	<b>DIC</b>
M0b	31739,74
M0b+chômage	<b>31740,66</b>
M0b+non propriétaire	<b>31737,18</b>
M0b+sans voiture	31741,15
M0b+foyer surpeuplé	31738,19
M0b+revenu	<b>31734,57</b>
M0b+population urbaine	31735,73
M0b+population rurale	<b>31732,81</b>
M0b+industrie	<b>31741,07</b>
M0b+solde migratoire	<b>31739,56</b>
M0b + taux migration	31741,02
M0b+DIP0	<b>31739,23</b>
M0b+bac et plus	<b>31740,11</b>
M0b+DIP5	<b>3173907</b>
M0b+DIP6	<b>31742,49</b>
M0b+taux étrangers	<b>31737,76</b>
M0b+taux affiliation	<b>31734,47</b>
M0b+cmu	<b>31740,90</b>
M0b+score de Townsend	<b>31736,49</b>
M0b+neurologues	<b>31736,66</b>
M0b+décès liés au tabac	<b>31740,26</b>
M0b+espérance de vie	<b>31736,40</b>
M0b+établissements publics	<b>31735,73</b>
M0b+lits de médecine	<b>31739,08</b>
M0b+nombre de lits en CH/CHR	<b>31739,58</b>
M0b+précipitations	<b>31739,57</b>
M0b+ensoleillement	<b>31737,71</b>

DIP0 : aucun diplôme

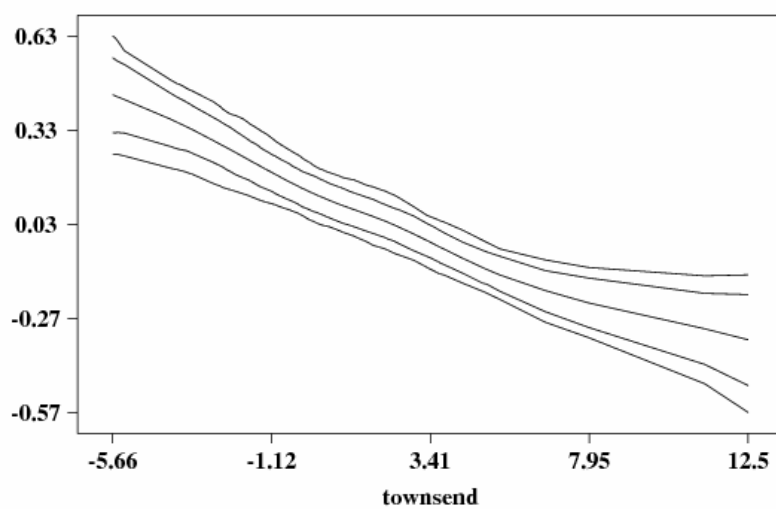
DIP5 : Bac+2

DIP6 : Diplôme supérieur

**Carte 18 : Modèle bayésien ajusté sur l'âge, le sexe et le score de Townsend (Modèle M0b + score de Townsend)**

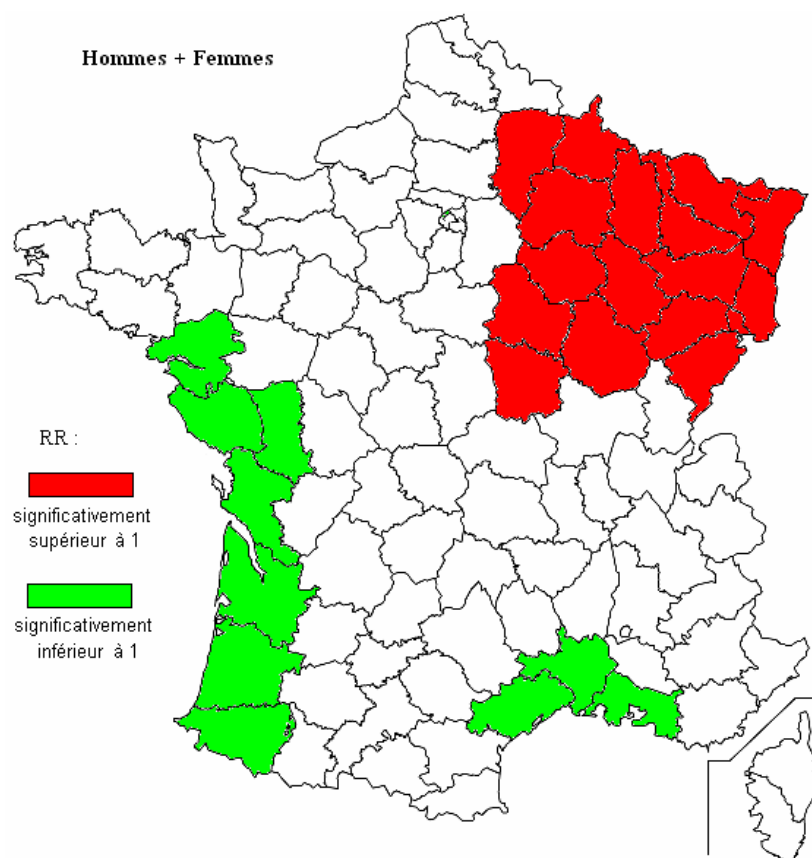


**Figure 2 : Effet du score de Townsend**

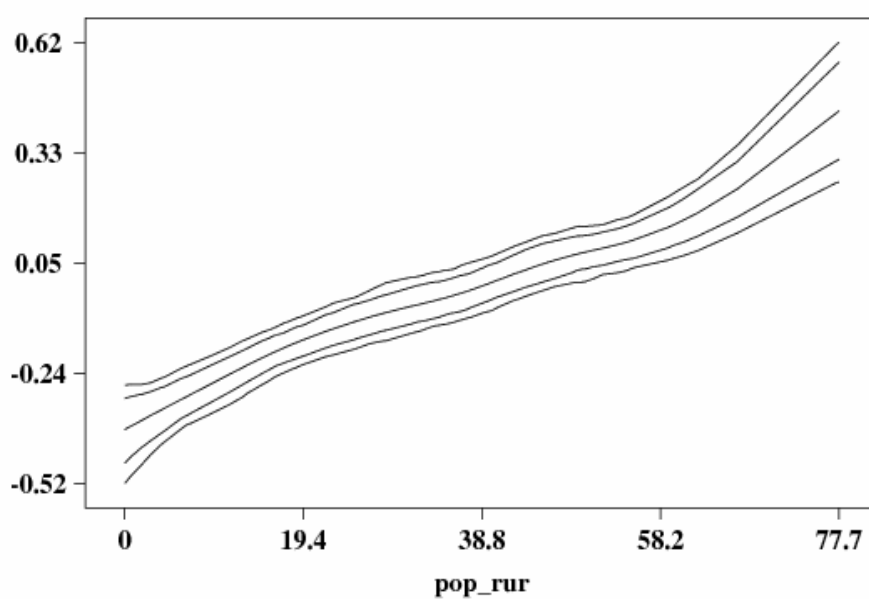


Plus le score du townsend augmente (plus on est dans la précarité) et moins il y a de risque de SEP

**Carte 19 : Modèle bayésien ajusté sur l'âge, le sexe et la population rurale (Modèle M0b + population rurale)**



**Figure 3 : Effet de la population rurale**



Plus nous sommes dans une zone rurale, plus il y a de risque d'être atteint de SEP. atlantique et méditerranéen.

## **6. Comorbidités au moment du diagnostic de la SEP**

Les pathologies survenant avant la SEP appelées par excès de langage « comorbidités » sont mal connues de même que leur éventuel impact sur le diagnostic de la SEP. La base de données de la CNAMTS comporte les ALD accordées avant celles de la SEP ce qui nous a permis de les étudier chez les personnes qui avaient moins de 45 ans à l'âge d'attribution de l'ALD SEP. Cette limite d'âge se justifie par la volonté d'avoir essentiellement les formes rémittentes de SEP et par le fait que chez le sujet jeune les comorbidités sont rares et donc plus pertinentes. Ainsi dans la population française affiliée à la CNAMTS en 2004, seules 2,3% des ALD sont accordées avant 45 ans (Weill et al., 2006). Notre étude confirme que ces comorbidités avant la SEP sont rares (3%). Une question reste à résoudre : est ce que la survenue de pathologies avant la SEP est fortuite ou non. Si tel n'est pas le cas la pathologie déclarée avant la SEP n'est elle pas déjà un des symptômes de la SEP ? Ainsi une manifestation psychiatrique comme la dépression peut être un des premiers symptômes de la SEP sans que cette dernière ne soit tout de suite diagnostiquée (Zarei et al., 2003). Une autre façon d'expliquer cette association non fortuite entre la survenue de pathologies avant la SEP et cette dernière est un mécanisme sous jacent commun. Ainsi des études ont rapporté la co occurrence entre SEP et diabète de type 1 (Dorman et al., 2003; Marrosu et al., 2002; Nielsen et al., 2006) avec un risque démontré multiplié par 3 d'avoir une SEP en cas de diabète de type 1 (Nielsen et al., 2006). Le mécanisme sous jacent pourrait impliquer un terrain génétique propice ainsi que des facteurs environnementaux. Ces deux maladies ont un haplotype HLA DRB1 commun qui a été identifié chez les Sardes. De plus le diabète de type 1 et la SEP ont des distributions similaires avec des prévalences plus importantes au nord qu'au sud de l'Europe et des Etats-Unis (Shapira et al., 2009). Cette distribution suggère

l'intervention de facteurs environnementaux tels que la vitamine D, l'ensoleillement, le mode de vie....

Concernant la distribution des pathologies sur la cohorte entière, chez les femmes et chez les hommes, les troubles psychiatriques et les pathologies auto-immunes dont le diabète de type 1 sont les plus fréquents. Par comparaison aux ALD attribuées par sexe dans la population générale âgée de moins de 45 ans affiliée à la CNAMTS en 2004 (Weill et al., 2006), il existe plus de troubles psychiatriques chez les femmes de notre cohorte (42,5 versus 29,9%), autant chez les hommes (35,6 versus 33,9%), plus de diabète de type I et II chez les femmes et les hommes de notre cohorte (18,5 et 23,9 versus 8,6 et 9,2 %), autant de cancers (femmes 14.8% versus 12.3% ; hommes 6.9% versus 6.9%).

Notre étude confirme les données de Marrie et coll. selon lesquelles la présence d'une pathologie avant la SEP retarde le diagnostic de la SEP (Marrie et al., 2009). Ainsi les patients ayant une comorbidité avant la SEP voient l'attribution de leur ALD SEP retardée de 3,3 +/- 6,5 ans par rapport à ceux n'ayant qu'une ALD SEP. Ce retard est constaté quelle que soit la comorbidité précédente, à l'exception des pathologies auto-immunes. De plus quel que soit le sexe, ce délai est mis en évidence, en dépit des différences connues de prise en charge, entre hommes et femmes en matière de santé (Owens, 2008). Parmi les hypothèses avancées pour expliquer cette constatation, il est possible que les symptômes de la première ALD soient en fait les premières manifestations de la SEP. Trente trois pour cent des patients consultants pour un premier événement démyélinisant ont déjà eu des premiers symptômes évocateurs d'atteinte du système nerveux central passés inaperçus (Gout, 2011). Ainsi les symptômes d'une dépression peuvent être considérés comme un trouble psychiatrique alors qu'ils peuvent être les premières manifestations d'une SEP atypique (Zarei et al., 2003). Les symptômes de la SEP peuvent être confondus ou masqués par ceux d'une première maladie. Ainsi, la survenue de troubles sensitifs au décours d'un cancer peut être par erreur attribuée à une

neuropathie post-chimiothérapie. L'existence d'une première maladie peut modifier la prise en charge neurologique en masquant les symptômes de la SEP, en retardant l'accès aux soins et en empêchant l'évocation d'autres étiologies.

## **7. Comment améliorer nos connaissances sur l'épidémiologie de la SEP en France**

L'intérêt des études épidémiologiques est quadruple :

- déterminer la fréquence d'une maladie en termes d'incidence et de prévalence
- définir les besoins en soins et aides diverses pour les patients
- étudier l'histoire naturelle de la maladie chez des patients non traités
- fournir des hypothèses sur les causes de la maladie

Les études sur l'incidence et la prévalence de la SEP, malgré leurs biais, ont révélé une distribution hétérogène de la SEP à travers le monde avec l'existence d'isolats prouvant l'intervention de la génétique, et des variations rapides d'incidence que la génétique seule ne peut pas expliquer. Ce dernier point a donc permis avec d'autres arguments (migration, exposition aux UV, mois de naissance...) de démontrer le rôle important de l'environnement dans la survenue et la distribution géographique de la SEP. Il est légitime devant les nombreuses données publiées sur la prévalence et l'incidence de la SEP, de s'interroger sur l'intérêt qui existe à poursuivre de telles études ?

Un des arguments qui motive la poursuite de ces travaux d'épidémiologie est d'essayer de savoir si l'augmentation de la prévalence constatée dans de nombreux pays est réelle ou



uniquement le reflet d'une meilleure survie. De même, l'incidence augmente-t-elle véritablement ou ne s'agit-il que du reflet de l'amélioration de la détection des cas grâce aux progrès de l'IRM et des critères diagnostiques ? Ces informations sont importantes en termes de santé publique. Car un des autres objectifs de l'épidémiologie plus que jamais d'actualité en 2012 est d'évaluer les besoins en matière de santé publique dans le domaine de la SEP. Il est important de connaître le nombre de patients touchés par la SEP ainsi que leur répartition sur le territoire afin que les autorités de santé prévoient les coûts des traitements, les structures d'hospitalisations et de rééducations nécessaires ainsi que les budgets à allouer à cet effet. Afin de mieux évaluer l'incidence et la prévalence en France, il serait important de mener des études prospectives exhaustives. Pour cela, les techniques de capture-recapture croisant plusieurs sources de données sont indispensables. Ainsi en Haute Garonne, en croisant les données de l'assurance maladie (régime général et agricole, régime social des indépendants), les données du CHU de Toulouse d'hospitalisation et de consultation, les données du réseau Midi-Pyrénées de Sclérose en Plaques (MIPSEP) qui comprend des neurologues hospitaliers et libéraux, des rééducateurs fonctionnels, des radiologues et autres professionnels de santé prenant en charge la SEP, la prévalence est estimée entre 110 et 149 cas pour 100 000 habitants de Haute Garonne (Sagnes-Raffy et al., 2010). Dans cette étude, les auteurs ont estimé le nombre de doublons communs aux 3 sources en les prenant 2 à 2 puis ils ont déterminé le nombre total de SEP ainsi que le nombre de SEP certaines. Ce type de technique permet de prendre en compte un maximum de patients dont les formes bénignes ou au contraire très invalidantes qui pourraient ne pas être comptabilisées par les deux premières sources de données. En Espagne Fernandez a également utilisé cette technique de capture-recapture afin d'estimer la prévalence de la SEP dans la province de Malaga au sud de l'Espagne (Fernandez et al., 2011). Dans cette étude, quatre sources de données ont été croisées. Ces données étaient issues de la base de l'unité de Neuroimmunologie de l'hôpital

régional universitaire Carlos Haya de la ville de Malaga, de la base de données de l'hôpital universitaire Virgen de la Victoria dans la ville de Malaga, des enregistrements des hôpitaux de deux villes de la province de Malaga : Ronda et Velez-Malaga. De la même façon en Lorraine El Adssi et coll. ont estimé l'incidence et la prévalence de cette région en croisant les données des 119 hôpitaux de la région, de l'assurance maladie régionale, du réseau Lorrain de SEP (El Adssi et al., 2012). Ainsi la prévalence était de 188,2 pour 100 000 [182,7-193,8] au 31 décembre 2008 et l'incidence de 8,5 pour 100 000 [7,3-9,7] en 2008.

Un autre outil va permettre d'améliorer la connaissance de l'épidémiologie de la SEP en France. Il s'agit de l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP). L'OFSEP regroupe deux réseaux complémentaires et liés. L'un composé des 28 centres de référence de prise en charge de la SEP situés dans des hôpitaux universitaires. L'autre constitué des 16 réseaux régionaux de soins ville-hôpital. L'OFSEP va permettre de constituer une cohorte de patients suivis dans les deux réseaux et tous colligés dans une base de données utilisant le logiciel EDMUS. Le logiciel EDMUS a été créé dans un but de recherche clinique, thérapeutique et de standardisation du recueil des données sur la SEP dans le cadre de la « commission of the European communities » (CEC). Ce logiciel est largement utilisé par les différents centres Européens de SEP car il permet d'adopter un langage commun. EDMUS comprend des données démographiques et d'identification : date de naissance, sexe, adresse, noms des médecins référents. Une partie est consacrée à l'histoire de la maladie : symptômes initiaux, chaque nouvelle poussée et ses symptômes, forme clinique initiale, évolution de la maladie. L'apparition d'un handicap irréversible est renseignée avec sa date. A chaque nouvelle consultation ou hospitalisation, l'état du patient est actualisé. L'existence ou non d'une poussée concomitante, l'examen neurologique, le score de handicap sont rapportés. Les patients sont vus au minimum une fois par an dans l'une des structures participant au réseau. Les données d'imagerie (IRM cérébrales et médullaires), l'analyse du LCS, et les potentiels

évoqués peuvent être ajoutés. Les traitements reçus et leurs effets secondaires sont recensés. Ces données recueillies par le neurologue consultant sont ensuite validées et saisies prospectivement ou rétrospectivement par un autre neurologue sur le logiciel EDMUS. Le diagnostic de SEP est établi automatiquement selon les critères diagnostiques en vigueur de façon objective grâce à un algorithme inclus dans le logiciel EDMUS. La confidentialité des données est conforme aux recommandations de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL). Grâce à cet outil EDMUS, l'OFSEP a constitué une cohorte qui comportait 30 101 patients en février 2010. Cette cohorte ne cesse de croître. Un des objectifs de l'OFSEP est de produire une photographie de la SEP en France qui pourrait conduire à une source unique d'information sur l'épidémiologie de cette maladie.

Les études épidémiologiques ont permis de mieux comprendre l'histoire naturelle de la SEP grâce aux travaux d'Ebers, Confavreux, Edan, Andersen, Tremlett. Maintenant que des traitements sont à notre disposition pour la SEP, cela ouvre un nouveau champ d'investigation à l'épidémiologie en plus des travaux sur l'histoire naturelle de la maladie qu'ils vont limiter. Outre les études sur l'efficacité de ces traitements, celles sur leurs effets secondaires seront importantes à long terme. L'OFSEP sera un outil indispensable pour mener ce type travaux.

Un des autres objectifs de l'épidémiologie qui lui conserve tout son intérêt est l'épidémiologie analytique. Elle découle de l'épidémiologie descriptive et permet d'avancer des hypothèses étiologiques. Dans ce domaine les pistes sont nombreuses mais demeurent incertaines. Ce type d'étude a permis de montrer le rôle de la vitamine D, via l'ensoleillement qui en est la principale source, dans la susceptibilité de la SEP en corrélant les cartes de répartition de la SEP avec celles des radiations UV. Par ailleurs grâce aux travaux réalisés sur le sexe ratio sur plusieurs décennies il a été possible de démontrer son augmentation aux dépens des femmes

par le biais de l'augmentation de l'incidence chez les femmes. En parallèle il a été démontré que les femmes fumaient davantage sur la même période d'où l'idée que le tabagisme pouvait probablement expliquer en partie cette évolution du sexe ratio. Cet exemple confirme l'intérêt qui peut exister à poursuivre ce type d'étude au long cours afin de déterminer les causes de la SEP. Cependant une des erreurs dans le domaine de l'épidémiologie analytique de la SEP est de considérer chaque facteur de risque indépendamment les uns des autres. De plus du fait des interactions entre facteurs exogènes (environnementaux) et endogènes (génétiques), il est important de poursuivre des études les prenant en compte. Ainsi il a été démontré le rôle important de l'EBV dans la SEP avec un effet plus important chez le fumeur. Ce lien étant encore plus net si la personne est HLA DRB1 15\*01. L'OFSEP constitue un des outils indispensable à la poursuite de ces travaux sur les causes de la SEP. Il sera nécessaire d'apparier les données de l'OFSEP avec celles d'autres cohortes comme par exemple celles sur les habitudes alimentaires ou sur des données socio-économiques afin d'avancer sur l'identification formelle des facteurs de risque de la SEP.

L'épidémiologie de la SEP est encore une science « jeune » permettant d'espérer de nombreuses études utiles pour les patients.

## **Conclusion**

Grâce aux données de la CNAMTS, notre étude a été réalisée au niveau de la France avec une seule source de données pour tout le territoire et une même méthodologie. La prévalence est évaluée à 94,7 pour 100 000 en 2004 et l'incidence à 6,8 pour 100 000 entre 2000 et 2007. Ces chiffres placent la France parmi les pays à prévalence et incidence élevées. Peu d'études ont été réalisées à l'échelle d'un pays en dehors du Canada, des Etats-Unis, de la Grande Bretagne. Par ailleurs, nous avons étudié par la méthode Bayésienne les variations géographiques de la prévalence et de l'incidence de la SEP en France au niveau départemental. Plus qu'un gradient, la méthode Bayésienne met en évidence des zones de sur et sous risque de SEP. Un risque élevé est identifié au nord-est de la France qu'il s'agisse de données d'incidence ou de prévalence. En termes de zones à sous risque, elles diffèrent selon que l'analyse porte sur les données de prévalence (Région Parisienne et Côte d'Azur) ou d'incidence (Côte Atlantique, bords du Rhône). L'analyse de ces disparités géographiques pourra permettre d'avancer des pistes étiologiques de la SEP. Cependant si ces données de la CNAMTS sont justes et représentatives de la population française, ces dernières sont succinctes ne permettant pas de connaître la forme ni le handicap de la maladie. Seul le suivi de cohortes au long cours permettra de répondre à nos questions.

Dans les données de la CNAMTS figurent les autres ALD pour lesquelles les patients sont pris en charge. L'étude de celles survenant avant la SEP (comorbidités) montre qu'elles sont rares et essentiellement représentées par les troubles psychiatriques et le diabète. Ces comorbidités peuvent être fortuitement associées à la SEP, mais elles pourraient correspondre à des premiers symptômes de la SEP ou enfin avoir un mécanisme sous jacent commun avec elle.

L'épidémiologie descriptive et analytique permet de mieux comprendre la maladie mais aussi d'améliorer la prise en charge thérapeutique et même médico-sociale.

L'organisation en réseaux sur le territoire français, l'observatoire français de la SEP (OFSEP), la collaboration accrue avec la CNAMTS bientôt enrichie des données de la MSA permettront d'affiner nos résultats sur la durée.

## **Bibliographie**



Abad, P., Perez, M., Castro, E., Alarcon, T., Santibanez, R., and Diaz, F. (2010). [Prevalence of multiple sclerosis in Ecuador]. *Neurologia* 25, 309-313.

Achiron, A., Garty, B.Z., Menascu, S., Magalashvili, D., Dolev, M., Ben-Zeev, B., and Pinhas-Hamiel, O. (2012). Multiple sclerosis in Israeli children: incidence, an clinical, cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging findings. *Isr Med Assoc J* 14, 234-239.

Adam, A.M. (1989). Multiple sclerosis: epidemic in Kenya. *East Afr Med J* 66, 503-506.

Ahlgren, C., Lycke, J., Oden, A., and Andersen, O. (2010). High risk of MS in Iranian immigrants in Gothenburg, Sweden. *Mult Scler* 16, 1079-1082.

Ahlgren, C., Oden, A., and Lycke, J. (2011). High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler* 17, 901-908.

Al-Din, A., El-Khateeb, M., Kurdi, A., Mubaidin, A., Wriekat, A., Al-Shehab, A., and Khalil, R. (1995). Multiple sclerosis in Arabs in Jordan. *J Neurol Sci* 131, 144-149.

Al-Din, A.S. (1986). Multiple sclerosis in Kuwait: clinical and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49, 928-931.

Aladro, Y., Alemany, M., Perez-Vieitez, M., Amela, R., Conde, M., Reyes, M., Alamo, F., and Angel\_Moreno, A. (2005). Prevalence and incidence of Multiple Sclerosis in Las Palmas, Canary Islands, Spain. *Neuroepidemiology* 24, 70-75.

Allison, R. (1931). Disseminated sclerosis in North Wales: an inquiry into its incidence, frequency, distribution and other etiological factors. *Brain* 53, 391-430.

Allison, R., and Millar, J. (1954). Prevalence of disseminated sclerosis in Northern Ireland. *Ulster Med J* 23, 5-27.

Alonso, A., and Hernan, M.A. (2008). Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 71, 129-135.

Alonso, A., Jick, S.S., Olek, M.J., and Hernan, M.A. (2007). Incidence of multiple sclerosis in the United Kingdom : findings from a population-based cohort. *J Neurol* 254, 1736-1741.

Alshubaili, A., Alramzy, K.A., YM. , and Gerish, Y. (2005). Epidemiology of multiple sclerosis in Kuwait: new trends in incidence and prevalence. *Eur Neurol* 53, 125-131.

Alter, M., Kahana, E., Zilber, N., and Miller, A. (2006). Multiple sclerosis frequency in Israel's diverse populations. *Neurology* 66, 1061-1066.

Alter, M., Okihiro, M., Rowley, W., and Morris, T. (1971). Multiple sclerosis among orientals and caucasians in Hawaii. *Neurology* 21, 122-130.

Alvarenga, R., Santos, C., Vasconcelos, C., and Poser, C. (2000). Multiple sclerosis in Rio de Janeiro. *Rev Neurol (Paris)* 156, 159-160.

Ammar, N., Gouider-Khouja, N., and Hentati, F. (2006). [A comparative study of clinical and paramedical aspects of multiple sclerosis in Tunisia]. *Rev Neurol (Paris)* 162, 729-733.

Andersson, M., Alvarez-Cermeno, J., Bernardi, G., Cogato, I., Fredman, P., Frederiksen, J., Fredrikson, S., Gallo, P., Grimaldi, L.M., Gronning, M., *et al.* (1994). Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57, 897-902.

Ares, B., Prieto, J., Lema, M., Dapena, D., Arias, M., and Noya, M. (2007). Prevalence of Multiple Sclerosis in Santiago de Compostela (Galicia Spain). *Mult Scler* 13, 262-264.

Artemiadis, A.K., Anagnostouli, M.C., and Alexopoulos, E.C. (2011). Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology* 36, 109-120.

Ascherio, A., and Munger, K.L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 61, 288-299.

Ascherio, A., Zhang, S.M., Hernan, M.A., Olek, M.J., Coplan, P.M., Brodovicz, K., and Walker, A.M. (2001). Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 344, 327-332.

Attia Romdhane, N., Ben Hamida, M., Mrabet, A., Larnaout, A., Samoud, S., Ben Hamda, A., Ben Hamda, M., and Oueslati, S. (1993;). Prevalence study of neurologic disorders in Kelibia (Tunisia). *Neuroepidemiology* 12, 285-299.

Azarbad, L., and Gonder-Frederick, L. (2010). Obesity in women. *Psychiatr Clin North Am* 33, 423-440.

Baccaini, B. (2007). Inter regional migration flows in France over the last fifty years. *Revue Population* 1, 139-156.

Barahona, J., Montero, A., and Flores, A. (2004). Multiple sclerosis in Chile. . *Archivos de Neuro-Psiquiatria* 62, 11.

Barkhof, F., Filippi, M., Miller, D.H., Scheltens, P., Campi, A., Polman, C.H., Comi, G., Ader, H.J., Losseff, N., and Valk, J. (1997). Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 120, 2059-2069.

Barnett, M.H., Williams, D.B., Day, S., Macaskill, P., and McLeod, J.G. (2003). Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J Neurol Sci* 213, 1-6.

Baum, H., and Rothschild, B. (1981). The incidence and prevalence of reported multiple sclerosis. *Ann Neurol* 10, 420-428.

Baumhackl, U., Eibl, G., Ganzinger, U., Hartung, H.P., Mamoli, B., Pfeiffer, K.P., Fazekas, F., and Vass, K. (2002). Prevalence of multiple sclerosis in Austria. Results of a nationwide survey. *Neuroepidemiology* 21, 226-234.

- Bayes, H.K., Weir, C.J., and O'Leary, C. (2009). Timing of birth and risk of multiple sclerosis in the Scottish population. *Eur Neurol* 63, 36-40.
- Beck, C., Metz, L.M., Svenson, L.W., and Patten, S. (2005). Regional variation of multiple sclerosis prevalence in Canada. *Mult Scler* 11, 516-519.
- Becus, T., and Popoviciu, L. (1994). Epidemiologic survey of multiple sclerosis in Mures County, Romania. *Rom J Neurol Psychiatry* 32, 115-122.
- Beer, S., and Kesselring, J. (1994). High prevalence of multiple sclerosis in Switzerland. *Neuroepidemiology* 13, 14-18.
- Ben Hamida, M. (1982). Epidemiological study of multiple sclerosis in Tunisia. *Afr J Neurol Sci* 1, 45-47.
- Bencsik, K., Rajda, C., Füvesi, J., Klivényi, P., Jardanhazy, T., Török, M., and Vécsei, L. (2001). The Prevalence of Multiple Sclerosis, Distribution of Clinical Forms of the Disease and Functional Status of Patients in Csongrad County, Hungary. *Eur Neurol* 46, 206–209.
- Bencsik, K., Rajda, C., Klivenyi, P., Jardanhazy, T., and Vecsei, L. (1998). The prevalence of multiple sclerosis in the Hungarian city of Szeged. *Acta Neurol Scand* 97, 315-319.
- Benito-Leon, J., Martin, E., Vela, L., Villar, M.E., Felgueroso, B., Marrero, C., Guerrero, A., and Ruiz-Galiana, J. (1998). Multiple sclerosis in Mostoles, central Spain. *Acta Neurol Scand* 98, 238-242.
- Bennett, L., Hamilton, R., Neutel, C., and al., E. (1976). Survey of persons with multiple sclerosis in Ottawa, 1974-1975. *Can J Public Health* 68, 141-147.
- Bentzen, J., Flachs, E.M., Stenager, E., Bronnum-Hansen, H., and Koch-Henriksen, N. (2010). Prevalence of multiple sclerosis in Denmark 1950--2005. *Mult Scler* 16, 520-525.
- Beretich, B., and Beretich, T. (2009). Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis. *Mult Scler* 15, 891-898.
- Berr, C., Puel, J., Clanet, M., Ruidavets, J.B., Mas, J.L., and Alperovitch, A. (1989). Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrenees, France. *Acta Neurol Scand* 80, 46-50.
- Besag, J., Yorke, J., and Mollié, A. (1991). Bayesian image restoration with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math* 43, 1-59.
- Bhat, R., and Steinman, L. (2009). Innate and adaptive autoimmunity directed to the central nervous system. *Neuron* 64, 123-132.
- Bhigjee, A., Moodley, K., and Ramkissoon, K. (2007). Multiple sclerosis in KwaZulu Natal, South Africa: an epidemiological and clinical study. *Mult Scler* 13 1095–1099.

- Boiko, A., Deomina, T., Favorova, O., Gusev, E., Sudomoina, M., and Turetskaya, R. (1995). Epidemiology of multiple sclerosis in Russia and other countries of the former Soviet Union: investigations of environmental and genetic factors. *Acta Neurol Scand Suppl* 161, 71-76.
- Bostrom, I., Callander, M., Kurtzke, J.F., and Landtblom, A.M. (2009). High prevalence of multiple sclerosis in the Swedish county of Varmland. *Mult Scler* 15, 1253-1262.
- Breslow, N., and Day, N. (1980). *Statistical Methods in Cancer Research. The Design and Analysis of Cohort Studies Vol 2* (Lyon, IARC Scientific Publication).
- Brewis, M., Poskanzer, D.C., Rolland, C., and Miller, H. (1966). Neurological disease in an English city. *Acta Neurol Scand* 42, Suppl 24:21-89.
- Brocke, S., Veromaa, T., Weissman, I.L., Gijbels, K., and Steinman, L. (1994). Infection and multiple sclerosis: a possible role for superantigens? *Trends Microbiol* 2, 250-254.
- Bronnum-Hansen, H., Koch-Henriksen, N., and Stenager, E. (2004). Trends in survival and cause of death in Danish patients with multiple sclerosis. *Brain* 127, 844-850.
- Bufill, E., Blesa, R., Galan, I., and Dean, G. (1995). Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona, Catalonia, northern Spain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58, 577-581.
- Cabre, P. (2009). Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in French West Indies. *Journal of Neurological Sciences* 286, 58-61.
- Cabre, P., Heinzlef, O., Merle, H., Buisson, G., Bera, O., Bellance, R., Vernant, J.C., and Smadja, D. (2001). MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology* 56, 507-514.
- Cabre, P., Signate, A., Olindo, S., Merle, H., Caparros-Lefebvre, D., Bera, O., and Smadja, D. (2005). Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain* 128, 2899-2910.
- Cabrera-Gomez, J., and Rivera-Olmos, V. (2000). Multiple sclerosis in Cuba and Central America countries: a review. *Rev Neurol (Paris)* 156, 162-163.
- Casetta, I., Granieri, E., Marchi, D., Murgia, S.B., Tola, M.R., Ticca, A., Lauria, G., Govoni, V., Murgia, B., and Pugliatti, M. (1998). An epidemiological study of multiple sclerosis in central Sardinia, Italy. *Acta Neurol Scand* 98, 391-394.
- Casquero, P., Villoslada, P., Montalban, X., and Torrent, M. (2001). Frequency of multiple sclerosis in Menorca, Balearic islands, Spain. *Neuroepidemiology* 20, 129-133.
- Celius, E. (1998). Multiple sclerosis in Oslo, Norway. *Mult Scler* 4, 367.
- Chapuy, M., Preziosi, P., Maamer, M., Arnaud, S., Galan, P., Hercberg, S., and Meunier, P. (1996). Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 7, 439-443.

Cheng, Q., Miao, L., Zhang, J., Ding, S.J., Liu, Z.G., Wang, X., Sun, X.J., Zhao, Z.X., Song, Y.J., Ding, X.Y., *et al.* (2007). A population-based survey of multiple sclerosis in Shanghai, China. *Neurology* 68, 1495-1500.

Christensen, J. (1975). Multiple sclerosis: some epidemiological clues to its etiology. *Acta Neurol Latinoamer* 21, 66-85.

Chung, Y., Chang, S.H., Martinez, G.J., Yang, X.O., Nurieva, R., Kang, H.S., Ma, L., Watowich, S.S., Jetten, A.M., Tian, Q., *et al.* (2009). Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity* 30, 576-587.

Cliff, A., and Ord, J. (1981). Spatial process. In *Models and applications*, Pion, ed. (London).

Cocco, E., Sardu, C., Massa, R., Mamusa, E., Musu, L., Ferrigno, P., Melis, M., Montomoli, C., Ferretti, V., Coghe, G., *et al.* (2011). Epidemiology of multiple sclerosis in south western Sardinia. *Mult Scler* 17, 1282-1289.

Colacios, C., Casemayou, A., Dejean, A.S., Gaits-Iacovoni, F., Pedros, C., Bernard, I., Lagrange, D., Deckert, M., Lamouroux, L., Jagodic, M., *et al.* (2011). The p.Arg63Trp polymorphism controls Vav1 functions and Foxp3 regulatory T cell development. *J Exp Med* 208, 2183-2191.

Colonna, M. (2006). [Influence of a priori parameters on bayesian relative risks estimations. Spatial distribution of bladder cancer in the urban area of Grenoble]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 54, 529-542.

Comi, G., Filippi, M., Barkhof, F., Durelli, L., Edan, G., Fernandez, O., Hartung, H., Seeldrayers, P., Sorensen, P.S., Rovaris, M., *et al.* (2001). Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 357, 1576-1582.

Compston, A. (1999). The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354, 1623-1634.

Confavreux, C., Aimard, G., and Devic, M. (1980). Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 103, 281-300.

Confavreux, C., Darchy, P., Alperovitch, A., Aimard, G., and Devic, M. (1987). [South-Eastern France, a high risk area for multiple sclerosis?]. *Presse Med* 16, 622-623.

Confavreux, C., Suissa, S., Saddier, P., Bourdes, V., and Vukusic, S. (2001). Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 344, 319-326.

Confavreux, C., Vukusic, S., and Adeleine, P. (2003). Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 126, 770-782.

Cook, S.D., Cromarty, J.I., Tapp, W., Poskanzer, D., Walker, J.D., and Dowling, P.C. (1985). Declining incidence of multiple sclerosis in the Orkney Islands. *Neurology* 35, 545-551.

Cristiano, E., Patrucco, L., Giunta, D., Videla, G., Soriano, E.R., and Rojas, J.I. (2010). Incidence of multiple sclerosis in Buenos Aires: a 16-year health maintenance organization-based study. *Eur J Neurol* 17, 479-482.

Cristiano, E., Patrucco, L., Soriano, E., Videla, G., Hares, D., and Bauzo, T. (2002). Incidence and prevalence of Multiple Sclerosis in an HMO in Argentina. *Mult Scler* 8, S36.

Dahl, O.P., Aarseth, J.H., Myhr, K.M., Nyland, H., and Midgard, R. (2004). Multiple sclerosis in Nord-Trøndelag County, Norway: a prevalence and incidence study. *Acta Neurol Scand* 109, 378-384.

De Graaf, A.S. (1974). Multiple sclerosis in northern Norway. *Eur Neurol* 11, 281-295.

De Jager, P.L., Jia, X., Wang, J., de Bakker, P.I., Ottoboni, L., Aggarwal, N.T., Piccio, L., Raychaudhuri, S., Tran, D., Aubin, C., *et al.* (2009). Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet* 41, 776-782.

De Jager, P.L., Simon, K.C., Munger, K.L., Rioux, J.D., Hafler, D.A., and Ascherio, A. (2008). Integrating risk factors: HLA-DRB1\*1501 and Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *Neurology* 70, 1113-1118.

De Sa, J., Alcalde-Cabero, E., Almazan-Isla, J., Sempere, A., and de Pedro-Cuesta, J. (2012). Capture-Recapture as a Potentially Useful Procedure for Assessing Prevalence of Multiple Sclerosis: Methodologic Exercise Using Portuguese Data. *Neuroepidemiology* 38, 209-216.

De Sa, J., Mendes, H., Pallos, A., and al., E. (1998). The prevalence of multiple sclerosis in Portugal: results of a population-based study. *Mult Scler* 4, 368.

Dean, G. (1967). Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa. *Br Med J* 2, 724-730.

Dean, G., and Elian, M. (1997). Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and the risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63, 565-568.

Dean, G., Elian, M., de Bono, A.G., Asciak, R.P., Vella, N., Mifsud, V., and Aquilina, J. (2002). Multiple sclerosis in Malta in 1999: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73, 256-260.

Dean, G., and Kurtzke, J.F. (1971). On the risk of multiple sclerosis according to age at immigration to South Africa. *Br Med J* 3, 725-729.

Dean, G., McLoughlin, H., Brady, R., Adelstein, A.M., and Tallett-Williams, J. (1976). Multiple sclerosis among immigrants in Greater London. *Br Med J* 1, 861-864.

Debouverie, M., Pittion-Vouyovitch, S., Louis, S., Roederer, T., and Guillemin, F. (2007a). Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Mult Scler* 13, 962-967.

- Debouverie, M., Rumbach, L., and Clavelou, P. (2007b). [The organisation of health care and epidemiology of multiple sclerosis in France]. *Rev Neurol (Paris)* 163, 637-645.
- Debouverie, M., Vukusic, S., Ritzleng, C., Laforest, L., Van Ganse, E., and Confavreux, C. (2008). Change of demographic data over time in Multiple Sclerosis. The Lyon Multiple Sclerosis Cohort experience: Part I: sex ratio. *Mult Scler* 14, P116.
- Deussing, E. (2011). Multiple sclerosis, active component, U.S. Armed Forces, 2000-2009. *MSMR* 18, 12-15.
- Di Pauli, F., Reindi, M., Ehling, R., Schautzer, F., Gneiss, C., Lutterotti, A., O'Reilly, E., Munger, K., Deisenhammer, F., Ascherio, A., *et al.* (2008). Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 14, 1026-1030.
- Disanto, G., Morahan, J.M., Barnett, M.H., Giovannoni, G., and Ramagopalan, S.V. (2012a). The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology* 78, 823-832.
- Disanto, G., Pakpoor, J., Morahan, J.M., Hall, C., Meier, U.C., Giovannoni, G., and Ramagopalan, S.V. (2012b). Epstein-Barr virus, latitude and multiple sclerosis. *Mult Scler* [Epub ahead of print].
- Disanto, G., Ramagopalan, S.V., Morahan, J., Hypponen, E., Ebers, G.C., and Chaplin, G. (2011). Gestational Ultraviolet and Vitamin D Exposure and the Risk of Multiple Sclerosis in the United Kingdom. *Neurology* 77, 198.
- Dokuchaeva, N.N., and Boiko, A.N. (2006). [Clinical and epidemiological study of multiple sclerosis in Volgograd city]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova Spec No* 3, 4-10.
- Dong, C. (2008). TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol* 8, 337-348.
- Donnan, P.T., Parratt, J.D., Wilson, S.V., Forbes, R.B., O'Riordan, J.I., and Swingler, R.J. (2005). Multiple sclerosis in Tayside, Scotland: detection of clusters using a spatial scan statistic. *Mult Scler* 11, 403-408.
- Dorman, J.S., Steenkiste, A.R., Burke, J.P., and Songini, M. (2003). Type 1 diabetes and multiple sclerosis: together at last. *Diabetes Care* 26, 3192-3193.
- Dutta, R., McDonough, J., Yin, X., Peterson, J., Chang, A., Torres, T., Gudz, T., Macklin, W.B., Lewis, D.A., Fox, R.J., *et al.* (2006). Mitochondrial dysfunction as a cause of axonal degeneration in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 59, 478-489.
- Dyment, D.A., Herrera, B.M., Cader, M.Z., Willer, C.J., Lincoln, M.R., Sadovnick, A.D., Risch, N., and Ebers, G.C. (2005). Complex interactions among MHC haplotypes in multiple sclerosis: susceptibility and resistance. *Hum Mol Genet* 14, 2019-2026.
- Ebers, G.C. (2008). Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 7, 268-277.

El Adssi, H., Debouverie, M., and Guillemin, F. (2012). Estimating the prevalence and incidence of multiple sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Mult Scler* 18, 1244-1250.

El Salem, K., Al Shimmery, E., Horany, K., Al Refai, A., Al Hayk, K., and Khader, Y. (2006). Multiple sclerosis in Jordan: a clinical and epidemiological study. *J Neurol* 253, 1210-1216.

Elhami, S., Mohammad, K., Ali Sahraian, M., and Eftekhari, H. (2011). A 20-year incidence trend (1989-2008) and point prevalence (March 20, 2009) of multiple sclerosis in Tehran, Iran: a population based study. *Neuroepidemiology* 36, 141-147.

Elián, M., Nightingale, S., and Dean, G. (1990). Multiple sclerosis among United Kingdom-born children of immigrants from the Indian subcontinent, Africa and the West Indies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53, 906-911.

Eliasdóttir, O.J., Ólafsson, E., and Kjartansson, O. (2011). Incidence of multiple sclerosis in Iceland, 2002-2007: a population-based study. *Mult Scler* 17, 909-913.

Etemadifar, M., and Maghzi, A. (2011). Sharp increase in the incidence and prevalence of Multiple Sclerosis in Isfahan, Iran. *Mult Scler* ; 17, 1022-1027.

Fawcett, J., and Skegg, D.C. (1988). Geographic distribution of MS in New Zealand: evidence from hospital admissions and deaths. *Neurology* 38, 416-418.

Fender, P., Paita, M., Ganay, D., and Benech, J.M. (1997). [Prevalence of thirty long term disorders for French health insurance members in 1994]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 45, 454-464.

Fernandez, O., Fernandez, V., Guerrero, M., Leon, A., Lopez-Madrona, J., Alonso, A., Bustamante, R., Tamayo, J., Romero, F., Bravo, M., *et al.* (2011). Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler* 18, 372-376.

Fernandez, O., Luque, G., San Roman, C., Bravo, M., and Dean, G. (1994). The prevalence of multiple sclerosis in the Sanitary District of Velez-Malaga, southern Spain. *Neurology* 44, 425-429.

Fesseau, M., Passeron, W., and Verone, M. (2008). Les prix plus élevés en Ile de France qu'en province. *Insee première* 1210.

Fisniku, L.K., Brex, P.A., Altmann, D.R., Miszkiet, K.A., Benton, C.E., Lanyon, R., Thompson, A.J., and Miller, D.H. (2008). Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 131, 808-817.

Fleischer, B. (1994). Superantigens. *Behring Inst Mitt*, 104-112.

Forbes, R.B., and Swingler, R.J. (1999). Estimating the prevalence of Multiple Sclerosis in the United Kingdom by using capture-recapture methodology. *Am J Epidemiol* 149, 1016-1024.



- Forbes, R.B., Wilson, S.V., and Swingler, R.J. (1999). The prevalence of multiple sclerosis in Tayside, Scotland: do latitudinal gradients really exist? *J Neurol* 246, 1033-1040.
- Ford, H.L., Gerry, E., Johnson, M., and Williams, R. (2002). A prospective study of the incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in Leeds. *J Neurol* 249, 260-265.
- Foster, R.M., and Harries, J.R. (1970). Multiple sclerosis in the African. *Br Med J* 3, 628.
- Fox, C.M., Bensa, S., Bray, I., and Zajicek, J.P. (2004). The epidemiology of multiple sclerosis in Devon: a comparison of the new and old classification criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 56-60.
- Fromont, A., Binquet, C., Sauleau, E., Fournel, I., Bellisario, A., Adnet, J., Weill, A., Vukusic, S., Confavreux, C., Debouverie, M., *et al.* (2010). Geographic variations of Multiple Sclerosis in France. *Brain* 133, 1889-1899.
- Fromont, A., Binquet, C., Sauleau, E., Fournel, I., Despalins, R., Rollet, F., Weill, A., Clerc, L., Bonithon-Kopp, C., and Moreau, T. (2012). National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). *Mult Scler* 18, 1108-1115.
- Gallou, M., Madigand, M., Masse, L., Morel, G., Oger, J., and Sabouraud, O. (1983). [Epidemiology of multiple sclerosis in Brittany]. *Presse Med* 12, 995-999.
- Giraudon, P., and Bernard, A. (2009). Chronic viral infections of the central nervous system: Aspects specific to multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 165, 789-795.
- Goldbaum, M., Morais, I., Callegaro, C., and al., E. (1998). Prevalence of multiple sclerosis in the city of Sao Paulo, Brasil, in 1997. *Mult Scler* 4, 369.
- Goldstein, B. (1946). Two cases of disseminated sclerosis in African natives. *East Afr Med J* 23, 170-173.
- Gourraud, P.A., Harbo, H.F., Hauser, S.L., and Baranzini, S.E. (2012). The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunol Rev* 248, 87-103.
- Gout, O. (2011). Prior suggestive symptoms in one third of patients consulting for a first demyelinating event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82, 323-325.
- Granieri, E., Casetta, I., Govoni, V., Tola, M., Marchi, D., Murgia, S., Ticca, A., Pugliatti, M., Murgia, B., and Rosati, G. (2000). The increasing incidence and prevalence of MS in a Sardinian province. *Neurology* 55, 842-847.
- Granieri, E., Economou, N., De Gennaro, R., Tola, M., Caniatti, L., Govoni, V., Fainardi, E., and Casetta, I. (2007). Multiple Sclerosis in the province of Ferrara: evidence for an increasing trend. *J Neurol* 12, 1642-1648.
- Granieri, E., Malagu, S., Casetta, I., Tola, M.R., Govoni, V., Paolino, E., and Monetti, V.C. (1996). Multiple sclerosis in Italy. A reappraisal of incidence and prevalence in Ferrara. *Arch Neurol* 53, 793-798.

Granieri, E., Monaldini, C., De Gennaro, R., Guttmann, S., Volpini, M., Stumpo, M., Fazio, P., and Casetta, I. (2008). Multiple sclerosis in the Republic of San Marino: a prevalence and incidence study. *Mult Scler* 14, 325-329.

Granieri, E., and Rosati, G. (1982). Italy: a medium- or high-risk area for multiple sclerosis? An epidemiologic study in Barbagia, Sardinia, southern Italy. *Neurology* 32, 466-472.

Granieri, E., Rosati, G., Tola, R., Pinna, L., Carreras, M., Manca, M., and Boldrini, P. (1983). The frequency of multiple sclerosis in Mediterranean Europe. An incidence and prevalence study in Barbagia, Sardinia, insular Italy. *Acta Neurol Scand* 68, 84-89.

Granieri, E., and Tola, M.R. (1994). Experience in Multiple Sclerosis epidemiology in Italy. In *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*, W. Firnhaber, and K. Lauer, eds. (Darmstadt : Leuchtturm-Verlag, LTV Press), pp. 184-189.

Granieri, E., Tola, R., Paolino, E., Rosati, G., Carreras, M., and Monetti, V.C. (1985). The frequency of multiple sclerosis in Italy: a descriptive study in Ferrara. *Ann Neurol* 17, 80-84.

Gray, O., McDonnell, G., and Hawkins, S. (2008). Factors in the rising prevalence of multiple sclerosis in the north-east of Ireland. *Mult Scler* 14, 880-886.

Grimaldi, G., Palmeri, B., Salemi, G., Giglia, G., D'Amelio, M., Grimaldi, R., Vitello, G., Ragonese, P., and Savettieri, G. (2007). High prevalence and fast rising incidence of Multiple Sclerosis in Caltanissetta, Sicily, Southern Italy. *Neuroepidemiology* 28, 28-32.

Grimaldi, L., Salemi, G., Grimaldi, G., Rizzo, A., Marziolo, R., Lo Presti, C., Maimone, D., and Savettieri, G. (2001). High incidence and increasing prevalence of MS in Enna (Sicily) southern Italy. *Neurology* 57, 1891-1893.

Gronlie, S.A., Myrvoll, E., Hansen, G., Gronning, M., and Mellgren, S.I. (2000). Multiple sclerosis in North Norway, and first appearance in an indigenous population. *J Neurol* 247, 129-133.

Gronning, M. (1994). The epidemiology of Multiple Sclerosis in Norway : a 50 year follow up in a stable population. In *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*, W. Firnhaber, and K. Lauer, eds. (Darmstadt : Leuchtturm-Verlag, LTV Press), pp. 62-66.

Gronning, M., and Mellgren, S.I. (1985). Multiple sclerosis in the two northernmost counties of Norway. *Acta Neurol Scand* 72, 321-327.

Gronning, M., Riise, T., Kvale, G., Nyland, H., Larsen, J.P., and Aarli, J.A. (1991). Incidence of multiple sclerosis in Hordaland, western Norway: a fluctuating pattern. *Neuroepidemiology* 10, 53-61.

Grytten, N., Glad, S.B., Aarseth, J.H., Nyland, H., Midgard, R., and Myhr, K.M. (2006). A 50-year follow-up of the incidence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway. *Neurology* 66, 182-186.

- Guevara, J., Escudero, A., Schoener, G., and al., E. (1985). Esclerosis multiple: estudio clinico, paraclinico y manejo de 24 casos. *Rev Invest Clin (Mex)* 37, 231-235.
- Guimond, C., Dymont, D., Ramagopalan, S., Giovannoni, G., Criscuoli, M., Yee, I., and al., E. (2010). Prevalence of MS in Iranian immigrants to British Columbia, Canada. *J Neurol* 257 667-668.
- Guseo, A., Jofeju, E., and Koosis, A. (1994). Epidemiology of Multiple Sclerosis in western Hungary 1957-1992. In *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*, W. Firnhaber, and K. Lauer, eds. (Darmstadt: Leuchtturm-Verlag, LTV Press).
- Habek, M., Hojsak, I., and Brinar, V.V. (2010). Nutrition in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 112, 616-620.
- Hader, W. (1982). Prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon. *Can Med Assoc J* 127, 295-297.
- Hader, W. (1999). The incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan: a reappraisal. *Neuroepidemiology* 18, 331.
- Hader, W. (2004). The incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan: 1970-2003. *Neuroepidemiology* 23, 153.
- Hader, W. (2007). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Saskatoon, Saskatchewan. *Neurology* 69, 1224-1229.
- Hader, W., Elliott, M., and Ebers, G.C. (1988). Epidemiology of multiple sclerosis in London and Middlesex County, Ontario, Canada. *Neurology* 38, 617-621.
- Hamdi, T. (1975). Multiple sclerosis in Iraq: a clinical and geomedical survey. *J Postgrad Med* 21, 1-9.
- Hammond, S.R., McLeod, J.G., Millingen, K.S., Stewart-Wynne, E.G., English, D., Holland, J.T., and McCall, M.G. (1988). The epidemiology of multiple sclerosis in three Australian cities: Perth, Newcastle and Hobart. *Brain* 111 ( Pt 1), 1-25.
- Handel, A.E., Williamson, A.J., Disanto, G., Handunnetthi, L., Giovannoni, G., and Ramagopalan, S.V. (2010). An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One* 5, e12496.
- Haupts, M., Schejbal, P., Pohlau, D., Malin, J., Przuntek, H., and Gehlen, W. (1994). Epidemiological data on Multiple Sclerosis from an industrial area in north west Germany. In *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*, W. Firnhaber, and K. Lauer, eds. (Darmstadt: Leuchtturm-Verlag, LTV Press), pp. 279-289.
- Hawkes, C. (2007). Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 13, 610-615.
- Healy, B.C., Liguori, M., Tran, D., Chitnis, T., Glanz, B., Wolfish, C., Gauthier, S., Buckle, G., Houtchens, M., Stazzone, L., et al. (2010). HLA B\*44: protective effects in MS susceptibility and MRI outcome measures. *Neurology* 75, 634-640.

Hedstrom, A.K., Baarnhielm, M., Olsson, T., and Alfredsson, L. (2009). Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 73, 696-701.

Hedstrom, A.K., Olsson, T., and Alfredsson, L. (2012). High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler* 18, 1334-1336.

Hein, T., and Hopfenmuller, W. (2000). [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Nervenarzt* 71, 288-294.

Hernan, M.A., Jick, S.S., Logroscino, G., Olek, M.J., Ascherio, A., and Jick, H. (2005). Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 128, 1461-1465.

Hernan, M.A., Jick, S.S., Olek, M.J., and Jick, H. (2004). Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 63, 838-842.

Hernan, M.A., Olek, M.J., and Ascherio, A. (1999). Geographic variation of MS incidence in two prospective studies of US women. *Neurology* 53, 1711-1718.

Hernandez, M.A. (2002). Epidemiology of multiple sclerosis in the Canary Islands (Spain): a study on the island of La Palma. *J Neurol* 249, 1378-1381.

Hirst, C., Ingram, G., Pickersgill, T., Swingle, R., Compston, D., and Robertson, N. (2009). Increasing prevalence and incidence of Multiple Sclerosis in south east Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 386-391.

Hoffman, R., Zach, M., Davis, L., and Burchfiel, C. (1981). Increased incidence and prevalence of multiple sclerosis in Los Alamos county, New Mexico. *Neurology* 31, 1489-1492.

Holick, M.F. (1987). Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Fed Proc* 46, 1876-1882.

Hopkins, R., Indian, R., Pinnow, E., and Conomy, J. (1991). Multiple sclerosis in Galion, Ohio: prevalence and results of a case-control study. *Neuroepidemiology* 10, 192-199.

Hou, J.B., and Zhang, Z.X. (1992). Prevalence of multiple sclerosis: a door-to-door survey in Lan Cang La Hu Zu Autonomous County, Yunnan Province of China. *Neuroepidemiology* 11, 52.

Houzen, H., Niino, M., Hata, D., Nakano, F., Kikuchi, S., Fukazawa, T., and Sasaki, H. (2008). Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan. *Mult Scler* 14, 887-892.

Houzen, H., Niino, M., Kikuchi, S., and al., e. (2003). The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *Neurol Sci* 211, 49-53.

Huppert, J., Closhen, D., Croxford, A., White, R., Kulig, P., Pietrowski, E., Bechmann, I., Becher, B., Luhmann, H.J., Waisman, A., *et al.* (2009). Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption. *FASEB J* 24, 1023-1034.

Hutchinson, M. (2011). The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetics has a minor role--commentary. *Mult Scler* 17, 1176.

Hyllested, K. (1956). Disseminated Sclerosis in Denmark: Prevalence and Geographical Distribution. In (Copenhagen, J Jorgensen).

Inshasi, J., and Thakre, M. (2011). Prevalence of Multiple Sclerosis in Dubai, United Arab Emirates. *International Journal of Neuroscience* 121, 393–398.

Itoh, T., Aizawa, H., Hashimoto, K., Yoshida, K., Kimura, T., Katayama, T., Koyama, S., Yahara, O., and Kikuchi, K. (2003). Prevalence of multiple sclerosis in Asahikawa, a city in northern Japan. *J Neurol Sci* 214, 7-9.

Iuliano, G., and Napoletano, R. (2008). Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Salerno (southern Italy) and its province. *Eur J Neurol* 15, 73-76.

Jacobs, L.D., Beck, R.W., Simon, J.H., Kinkel, R.P., Brownschidle, C.M., Murray, T.J., Simonian, N.A., Slasor, P.J., and Sandrock, A.W. (2000). Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 343, 898-904.

Jagodic, M., Colacios, C., Nohra, R., Dejean, A.S., Beyeen, A.D., Khademi, M., Casemayou, A., Lamouroux, L., Duthoit, C., Papapietro, O., *et al.* (2009). A role for VAV1 in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Sci Transl Med* 1, 10ra21.

Jain, S., and Maheshwari, M. (1985). Multiple sclerosis: Indian experience in the last thirty years. *Neuroepidemiology* 4, 96-107.

Jedlicka, P., Benes, B., Hron, B., and al., E. (1994). Epidemiology of Multiple Sclerosis in the Czech Republic. In *Multiple Sclerosis in Europe: An epidemiological update*, W. Firnhaber, and K. Lauer, eds. (Darmstadt: Leuchtturm-Verlag, LTV Press ), pp. 261-265.

Joensen, P. (2009). Multiple sclerosis incidence in the Faroe Islands 1986-2007. *Acta Neurol Scand* 121, 348-353.

Joensen, P. (2011). Multiple sclerosis: variation of incidence of onset over time in the Faroe Islands. *Mult Scler* 17, 241-244.

Kahana, E., Zilber, N., Abramson, J.H., Biton, V., Leibowitz, Y., and Abramsky, O. (1994). Multiple sclerosis: genetic versus environmental aetiology: epidemiology in Israel updated. *J Neurol* 241, 341-346.

Kampman, M.T., Wilsgaard, T., and Mellgren, S.I. (2007). Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol* 254, 471-477.

Kanyerezi, B.R., Kiire, C.F., and Obace, A. (1980). Multiple sclerosis in Mulago Hospital, Uganda. *East Afr Med J* 57, 262-266.

Kappos, L., Polman, C.H., Freedman, M.S., Edan, G., Hartung, H.P., Miller, D.H., Montalban, X., Barkhof, F., Bauer, L., Jakobs, P., *et al.* (2006). Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 67, 1242-1249.

Karni, A., Abraham, M., Monsonogo, A., Cai, G., Freeman, G.J., Hafler, D., Khoury, S.J., and Weiner, H.L. (2006). Innate immunity in multiple sclerosis: myeloid dendritic cells in secondary progressive multiple sclerosis are activated and drive a proinflammatory immune response. *J Immunol* 177, 4196-4202.

Karni, A., Kahana, E., Zilber, N., Abramsky, O., Alter, M., and Karussis, D. (2003). The frequency of multiple sclerosis in jewish and arab populations in greater jerusalem. *Neuroepidemiology* 22, 82-86.

Kern, S., and Ziemssen, T. (2008). Brain-immune communication psychoneuroimmunology of multiple sclerosis. *Mult Scler* 14, 6-21.

Kies, B. (1989). An epidemiological study of MS in Cape Town, South Africa. *Neurology India* 37, 278.

Kim, N.H., Kim, H.J., Cheong, H.K., Kim, B.J., Lee, K.H., Kim, E.H., Kim, E.A., Kim, S., Park, M.S., and Yoon, W.T. (2010). Prevalence of multiple sclerosis in Korea. *Neurology* 75, 1432-1438.

Kinnunen, E. (1984). Multiple sclerosis in Finland: evidence of increasing frequency and uneven geographic distribution. *Neurology* 34, 457-461.

Kira, J. (2003). Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2, 117-127.

Koch-Henriksen, N. (1999). The Danish Multiple Sclerosis Registry: a 50-year follow-up. *Mult Scler* 5, 293-296.

Koch-Henriksen, N., Bronnum-Hansen, H., and Hyllested, K. (1992). Incidence of multiple sclerosis in Denmark 1948-1982: a descriptive nationwide study. *Neuroepidemiology* 11, 1-10.

Koch-Henriksen, N., and Sorensen, P.S. (2010). The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 9, 520-532.

Koch-Henriksen, N., and Sorensen, P.S. (2011). Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the northern hemisphere? *J Neurol Sci* 311, 58-63.

Koncan-Vracko, B. (1994). Epidemiological investigations of Multiple Sclerosis in Slovenia. In *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*, W. Firnhaber, and K. Lauer, eds. (Darmstadt : Leuchtturm-Verlag, LTV Press), p. 294.

Kotzamani, D., Panou, T., Mastorodemos, V., Tzagournissakis, M., Nikolakaki, H., Spanaki, C., and Plaitakis, A. (2012). Rising incidence of multiple sclerosis in females associated with urbanization. *Neurology* 78, 1728-1735.

Kotzin, B.L., Leung, D.Y., Kappler, J., and Marrack, P. (1993). Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Immunol* 54, 99-166.

Kranz, J., Kurland, L.T., Schuman, L., and Layton, D. (1983). Multiple sclerosis in Olmsted and Mower Counties, Minnesota. *Neuroepidemiology* 2, 206-218.

Kraus, J., Kuehne, B.S., Tofighi, J., Frielinghaus, P., Stolz, E., Blaes, F., Laske, C., Engelhardt, B., Traupe, H., Kaps, M., *et al.* (2002). Serum cytokine levels do not correlate with disease activity and severity assessed by brain MRI in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 105, 300-308.

Krishnamoorthy, G., Saxena, A., Mars, L.T., Domingues, H.S., Mentele, R., Ben-Nun, A., Lassmann, H., Dornmair, K., Kurschus, F.C., Liblau, R.S., *et al.* (2009). Myelin-specific T cells also recognize neuronal autoantigen in a transgenic mouse model of multiple sclerosis. *Nat Med* 15, 626-632.

Krökki, O., Bloigu, R., Reunanen, M., and Remes, A. (2011). Increasing incidence of multiple sclerosis in Women in Northern Finland. *Mult Scler* 17, 133-138.

Kulkarni, A.P., Kellaway, L.A., Lahiri, D.K., and Kotwal, G.J. (2004). Neuroprotection from complement-mediated inflammatory damage. *Ann N Y Acad Sci* 1035, 147-164.

Kurtzke, J.F. (1975). A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. Part one. *Acta Neurol Scand* 51, 110-136.

Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444-1452.

Kurtzke, J.F., Beebe, G., and Norman, J. (1979). Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans: 1. Race, sex, and geographic distribution. *Neurology* 29, 1228-1235.

Kurtzke, J.F., Delasnerie-Laupretre, N., and Wallin, M.T. (1998). Multiple sclerosis in North African migrants to France. *Acta Neurol Scand* 98, 302-309.

Kurtzke, J.F., and Heltberg, A. (2001). Multiple sclerosis in the Faroe Islands: an epitome. *J Clin Epidemiol* 54, 1-22.

Kurtzke, J.F., and Hyllested, K. (1979). Multiple sclerosis in the Faroe Islands: I. Clinical and epidemiological features. *Ann Neurol* 5, 6-21.

Kurtzke, J.F., and Hyllested, K. (1992). Multiple sclerosis in the Faroe Islands and the lack of protection by exposure in infancy. *Neuroepidemiology* 11, 90-99.

Lampropoulou, V., Calderon-Gomez, E., Roch, T., Neves, P., Shen, P., Stervbo, U., Boudinot, P., Anderton, S.M., and Fillatreau, S. (2010). Suppressive functions of activated B

cells in autoimmune diseases reveal the dual roles of Toll-like receptors in immunity. *Immunol Rev* 233, 146-161.

Larsen, J.P., Aarli, J.A., Nyland, H., and Riise, T. (1984). Western Norway, a high-risk area for multiple sclerosis: a prevalence/incidence study in the county of Hordaland. *Neurology* 34, 1202-1207.

Lauer, K., Firnhaber, W., Reining, R., and Leuchtweis, B. (1984). Epidemiological investigations into multiple sclerosis in southern Hesse. I. Methodological problems and basic epidemiologic characteristics. *Acta Neurol Scand* 70, 257-265.

Leibowitz, U., and Alter, M. (1973). Multiple sclerosis: Clues to its cause (Amsterdam, North Holland Publ).

Leibowitz, U., Antonovsky, A., Medalie, J.M., Smith, H.A., Halpern, L., and Alter, M. (1966). Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 29, 60-68.

Leibowitz, U., Kahana, E., and Alter, M. (1969). Multiple sclerosis in immigrant and native populations of Israel. *Lancet* 2, 1323-1325.

Levin, L.I., Munger, K.L., Rubertone, M.V., Peck, C.A., Lennette, E.T., Spiegelman, D., and Ascherio, A. (2005). Temporal relationship between elevation of epstein-barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA* 293, 2496-2500.

Lhermitte, F., Alperovitch, A., and Lyon-Caen, O. (1988). Enquête sur la Sclérose en Plaques lancée par la télévision Française. *Rev Neurol (Paris)* 144, 135-136.

Li, J., Johansen, C., Bronnum-Hansen, H., Stenager, E., Koch-Henriksen, N., and Olsen, J. (2004). The risk of multiple sclerosis in bereaved parents: A nationwide cohort study in Denmark. *Neurology* 62, 726-729.

Lisk, D. (1991). Multiple Sclerosis in west African. *Afr J Neurol Sci* 10, 10-12.

Lonergan, R., Kinsella, K., Fitzpatrick, P., Brady, J., Murray, B., Dunne, C., Hagan, R., Duggan, M., Jordan, S., McKenna, M., *et al.* (2011). Multiple sclerosis prevalence in Ireland: relationship to vitamin D status and HLA genotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82, 317-322.

Lublin, F.D., and Reingold, S.C. (1996). 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* 46, 907-911.

Lucchinetti, C.F., Bruck, W., and Lassmann, H. (2004). Evidence for pathogenic heterogeneity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 56, 308.

Lunemann, J.D., and Munz, C. (2009). EBV in MS: guilty by association? *Trends Immunol* 30, 243-248.



MacLennan, W.J., Hamilton, J.C., and Darmady, J.M. (1980). The effects of season and stage of pregnancy on plasma 25-hydroxy-vitamin D concentrations in pregnant women. *Postgrad Med J* 56, 75-79.

Magliozzi, R., Howell, O., Vora, A., Serafini, B., Nicholas, R., Puopolo, M., Reynolds, R., and Aloisi, F. (2007). Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 130, 1089-1104.

Maiti, T., and et al. (1998). Hierarchical Bayes estimation of mortality rates of disease mapping. *Journal of Statistical Planning and Inference* 69, 339-348.

Malkova, N.A., Shperling, L.P., Riabukhina, O.V., and Merkulova, E.A. (2006). [Multiple sclerosis in Eastern Siberia: a 20-year prospective study in Novosibirsk city]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova Spec No* 3, 11-16.

Marrack, P., and Kappler, J. (1990). The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 248, 705-711.

Marrie, R., Yu, N., Blanchard, J., Leung, S., and Elliott, L. (2010). The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology* 74, 465-471.

Marrie, R.A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., and Vollmer, T. (2009). Comorbidity delays diagnosis and increases disability at diagnosis in MS. *Neurology* 72, 117-124.

Marrosu, M.G., Cocco, E., Lai, M., Spinicci, G., Pischedda, M.P., and Contu, P. (2002). Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: a cohort study. *Lancet* 359, 1461-1465.

Mathey, E.K., Derfuss, T., Storch, M.K., Williams, K.R., Hales, K., Woolley, D.R., Al-Hayani, A., Davies, S.N., Rasband, M.N., Olsson, T., *et al.* (2007). Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury. *J Exp Med* 204, 2363-2372.

Matias-Guiu, J., Ferri, L., Falip, R., Galiano, L., and Martin, R. (1994). Birth order in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Alcoi, Spain. *Neuroepidemiology* 13, 129-130.

Matthews, D., Wilson, J., and Zilkha, K. (1965). Cyanide metabolism and vitamin B12 in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 28, 426-428.

Mayr, W.T., Pittock, S.J., McClelland, R.L., Jorgensen, N.W., Noseworthy, J.H., and Rodriguez, M. (2003). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 61, 1373-1377.

Mbonda, E., Larnaout, A., Maertens, A., Appel, B., Lowenthal, A., Mbede, J., and Evrard, P. (1990). Multiple sclerosis in a black Cameroonian woman. *Acta Neurol Belg* 90, 218-222.

McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., *et al.* (2001). Recommended

diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50, 121-127.

McDonnell, G.V., and Hawkins, S.A. (1999). High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66, 411.

McFarland, H.F., and Martin, R. (2007). Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* 8, 913-919.

McGuigan, C., McCarthy, A., Quigley, C., Bannan, L., Hawkins, S.A., and Hutchinson, M. (2004). Latitudinal variation in the prevalence of multiple sclerosis in Ireland, an effect of genetic diversity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 572-576.

McLeod, J.G., Hammond, S.R., and Hallpike, J.F. (1994). Epidemiology of multiple sclerosis in Australia. With NSW and SA survey results. *Med J Aust* 160, 117-122.

Medzhitov, R. (2001). Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 1, 135-145.

Melcon, M., Vergara, R., and Ceratto, R. (1994). Prevalencia de Esclerosis Multiple en Junín, Provincia de Buenos Aires, Argentina. *Revista de Neurologia* 19, 3-8.

Melcon, M.O., Gold, L., Carra, A., Caceres, F., Correale, J., Cristiano, E., Fernandez Liguori, N., Garcea, O., Luetic, G., and Kremenchutzky, M. (2008). Argentine Patagonia: prevalence and clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler* 14, 656-662.

Meyer-Rienecker, H. (1994). Epidemiological analyses on Multiple Sclerosis in region of Rostock, North-East Germany. In *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*, W. Firnhaber, and K. Lauer, eds. (Darmstadt: Leuchtturm-Verlag, LTV Press), pp. 134-142.

Meyer-Rienecker, H., and Buddenhagen, F. (1988). Incidence of multiple sclerosis: a periodic or stable phenomenon. *J Neurol* 235, 241-244.

Midgard, R., Riise, T., and Nyland, H. (1991). Epidemiologic trends in Multiple Sclerosis in More and Romsdal, Norway: a prevalence/incidence study in a stable population. *Neurology* 41, 887-892.

Midgard, R., Riise, T., Svanes, C., Kvale, G., and Nyland, H. (1996). Incidence of multiple sclerosis in More and Romsdal, Norway from 1950 to 1991. An age-period-cohort analysis. *Brain* 119, 203-211.

Mikaeloff, Y., Caridade, G., Assi, S., Tardieu, M., and Suissa, S. (2007a). Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain* 130, 1105-1110.

Mikaeloff, Y., Caridade, G., Tardieu, M., and Suissa, S. (2007b). Parental smoking at home and the risk of childhood onset multiple sclerosis in children. *Brain* 130, 2589-2595.

Milanov, I., Georgiev, D., Kmetska, K., Jordanova, L., and Topalov, N. (1997). Prevalence of multiple sclerosis in Bulgaria. *Neuroepidemiology* 16, 304-307.

- Milanov, I., Topalov, N., and Kmetzski, T. (1999). Prevalence of multiple sclerosis in Gypsies and Bulgarians. *Neuroepidemiology* 18, 218-222.
- Millefiorini, E., Cortese, A., Di Rezze, S., Barletta, G., Bellantonio, P., Batocchi, A.P., Di Battista, G., Fiore, S., Gasperini, C., Grasso, M.G., *et al.* (2010). The prevalence of multiple sclerosis in central Italy. *Mult Scler* 16, 1432-1436.
- Miller, D.H., Hammond, S.R., McLeod, J.G., Purdie, G., and Skegg, D.C. (1990). Multiple sclerosis in Australia and New Zealand: are the determinants genetic or environmental? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53, 903-905.
- Milonas, I., Tsounis, S., and Logothetis, I. (1990). Epidemiology of multiple sclerosis in northern Greece. *Acta Neurol Scand* 81, 43-47.
- Mirshafiey, A., and Jadidi-Niaragh, F. (2010). Prostaglandins in pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 32, 543-554.
- Modrego Pardo, P.J., Latorre, M.A., Lopez, A., and Errea, J.M. (1997). Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain. *J Neurol* 244, 182-185.
- Modrego, P.J., and Pina, M.A. (2003). Trends in prevalence and incidence of multiple sclerosis in Bajo Aragon, Spain. *J Neurol Sci* 216, 89-93.
- Mohr, D.C., Goodkin, D.E., Bacchetti, P., Boudewyn, A.C., Huang, L., Marrietta, P., Cheuk, W., and Dee, B. (2000). Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS. *Neurology* 55, 55-61.
- Mohr, D.C., Hart, S.L., Julian, L., Cox, D., and Pelletier, D. (2004). Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ* 328, 731.
- Mollie, A. (1990). Représentation géographique des taux de mortalité: modélisation spatiale et méthodes bayésiennes. (Paris-France, Paris 6).
- Moreau, T., Manceau, E., Lucas, B., Lemesle, M., Urbinelli, R., and Giroud, M. (2000). Incidence of multiple sclerosis in Dijon, France: a population-based ascertainment. *Neurol Res* 22, 156-159.
- Munger, K., Chitnis, T., and Ascherio, A. (2009). Body size and risk of multiple sclerosis in two cohorts of US women. *Neurology* 73, 1543-1550.
- Munger, K., Levin, L., Hollis, B., Howard, N., and Ascherio, A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 296, 2832-2838.
- Murray, S., Bashir, K., Penrice, G., and Womersley, S.J. (2004). Epidemiology of multiple sclerosis in Glasgow. *Scott Med J* 49, 100-104.
- Nelson, L., Hamman, R., Thomson, D., and al., E. (1986). Higher than expected prevalence of multiple sclerosis in northern Colorado: dependence on methodologic issues. *Neuroepidemiology* 5, 17-28.

- Nerich, V., Monnet, E., Etienne, A., Louafi, S., Ramee, C., Rican, S., Weill, A., Vallier, N., Vanbockstael, V., Auleley, G.R., *et al.* (2006). Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 12, 218-226.
- Nicoletti, A., Lo Bartolo, M., Lo Fermo, S., and al., E. (2000). Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Catania, Sicily. *Neuroepidemiology* 19, 160.
- Nicoletti, A., Lo Bartolo, M., Lo Fermo, S., and al., E. (2001). Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Catania, Sicily. *Neurology* 56, 62-66.
- Nicoletti, A., Patti, F., Lo Fermo, S., Messina, S., Bruno, E., Quattrocchi, G., Laisa, P., Cilia, S., Mostile, G., Marziolo, R., *et al.* (2010). Increasing frequency of multiple sclerosis in Catania, Sicily : a 30-year survey. *Mult Scler* 17, 273-280.
- Nicoletti, A., Patti, F., Lo Fermo, S., Sorbello, V., Reggio, E., Maimone, D., Zappia, M., and Reggio, A. (2005). Possible increasing risk of multiple sclerosis in Catania, Sicily. *Neurology* 65, 1259-1263.
- Nielsen, N.M., Westergaard, T., Frisch, M., Rostgaard, K., Wohlfahrt, J., Koch-Henriksen, N., Melbye, M., and Hjalgrim, H. (2006). Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *Arch Neurol* 63, 1001-1004.
- Nisipeanu, P., and Korczyn, A.D. (1993). Psychological stress as risk factor for exacerbations in multiple sclerosis. *Neurology* 43, 1311-1312.
- Noonan, C.W., Kathman, S.J., and White, M.C. (2002). Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of an increasing trend for women. *Neurology* 58, 136-138.
- Noonan, C.W., Williamson, D., Henry, J., Indian, R., Lynch, S., Neuberger, J., Schiffer, R., Trottier, J., Wagner, L., and Marrie, R. (2010). The Prevalence of Multiple Sclerosis in 3 US Communities. *Prev Chronic Dis* 7, 1-8.
- Okuda, D.T., Srinivasan, R., Oksenberg, J.R., Goodin, D.S., Baranzini, S.E., Beheshtian, A., Waubant, E., Zamvil, S.S., Leppert, D., Qualley, P., *et al.* (2009). Genotype-Phenotype correlations in multiple sclerosis: HLA genes influence disease severity inferred by 1HMR spectroscopy and MRI measures. *Brain* 132, 250-259.
- Olerup, O., Troye-Blomberg, M., Schreuder, G.M., and Riley, E.M. (1991). HLA-DR and -DQ gene polymorphism in West Africans is twice as extensive as in north European Caucasians: evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 8480-8484.
- Olsen, S.F., Martuzzi, M., and Elliott, P. (1996). Cluster analysis and disease mapping--why, when, and how? A step by step guide. *BMJ* 313, 863-866.
- Orton, S.M., Herrera, B.M., Yee, I.M., Valdar, W., Ramagopalan, S.V., Sadovnick, A.D., and Ebers, G.C. (2006). Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 5, 932-936.

Orton, S.M., Wald, L., Confavreux, C., Vukusic, S., Krohn, J., Ramagopalan, S.V., Herrera, B.M., Sadovnick, A.D., and Ebers, G.C. (2011). Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *neurology* 76, 425-431.

Osoegawa, M., Kira, J., Fukazawa, T., Fujihara, K., Kikuchi, S., Matsui, M., Kohriyama, T., Sobue, G., Yamamura, T., Itoyama, Y., *et al.* (2009). Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler* 15, 159-173.

Ousman, S.S., Tomooka, B.H., van Noort, J.M., Wawrousek, E.F., O'Connor, K.C., Hafler, D.A., Sobel, R.A., Robinson, W.H., and Steinman, L. (2007). Protective and therapeutic role for alphaB-crystallin in autoimmune demyelination. *Nature* 448, 474-479.

Owens, G. (2008). Gender differences in health care expenditures, resource utilization, and quality of care. *J Manag Care Pharm* 14, 2-6.

Padovan, E., Casorati, G., Dellabona, P., Meyer, S., Brockhaus, M., and Lanzavecchia, A. (1993). Expression of two T cell receptor alpha chains: dual receptor T cells. *Science* 262, 422-424.

Palffy, G., Czopf, J., Kuntar, L., and Gyodi, E. (1994). Multiple Sclerosis in Baranya County in Hungarians and Gypsies. In *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*, W. Firnhaber, and K. Lauer, eds. (Darmstadt: Leuchtturm-Verlag, LTV Press), pp. 274-278.

Papathanasopoulos, P., Gourzoulidou, E., Messinis, L., Georgiou, V., and Leotsinidis, M. (2008). Prevalence and incidence of multiple sclerosis in western Greece: a 23-year survey. *Neuroepidemiology* 30, 167-173.

Pascutto, C., and et al. (2000). Statistical issues in the analysis of disease mapping data. *Statist Med* 19, 2493-2519.

Pekmezovic, T., Jarebinski, M., Drulovic, J., Stojavljevic, N., and Levic, Z. (2001). Prevalence of multiple sclerosis in Belgrade, Yugoslavia. *Acta Neurol Scand* 104, 353-357.

Pender, M.P. (2010). The essential role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Neuroscientist* 17, 351-367.

Petrescu, A. (1994). Epidemiology of Multiple Sclerosis in Rumania. In *Multiple Sclerosis in Europe: An Epidemiological Update*, W. Firnhaber, and K. Lauer, eds. (Darmstadt : Leuchtturm-Verlag, LTV Press), pp. 287-293.

Phadke, J.G. (1990). Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis. *Brain* 113, 1597-1628.

Phadke, J.G., and Downie, A.W. (1987). Epidemiology of multiple sclerosis in the north-east (Grampian region) of Scotland--an update. *J Epidemiol Community Health* 41, 5-13.

Pi-Sunyer, X. (2009). The medical risks of obesity. *Postgrad Med* 121, 21-33.

- Pierrot-Deseilligny, C., and Souberbielle, J. (2010). Is hypovitaminose D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010, 1869-1888.
- Pina, M.A., Ara, J.R., Modrego, P.J., Morales, F., and Capablo, J.L. (1998). Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, Northern Spain: is Spain a zone of high risk for this disease? *Neuroepidemiology* 17, 258-264.
- Piperidou, H.N., Heliopoulos, I.N., Maltezos, E.S., and Milonas, I.A. (2003). Epidemiological data of multiple sclerosis in the province of Evros, Greece. *Eur Neurol* 49, 8-12.
- Pittock, S.J., and Lucchinetti, C.F. (2007). The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *Neurologist* 13, 45-56.
- Polman, C., Reingold, S., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., *et al.* (2010). Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69, 292-302.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Metz, L.M., McFarland, H.F., O'Connor, P.W., *et al.* (2005). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 58, 840-846.
- Poser, C.M., Paty, D.W., Scheinberg, L., McDonald, W.I., Davis, F.A., Ebers, G.C., Johnson, K.P., Sibley, W.A., Silberberg, D.H., and Tourtellotte, W.W. (1983). New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13, 227-231.
- Poser, S., and Kurtzke, J.F. (1991). Epidemiology of MS. *Neurology* 41, 157-158.
- Poser, S., Kurtzke, J.F., Poser, W., and Schlaf, G. (1989). Survival in multiple sclerosis. *J Clin Epidemiol* 42, 159-168.
- Poskanzer, D.C., Prenney, L.B., Sheridan, J.L., and Kondy, J.Y. (1980). Multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. I: Epidemiology, clinical factors, and methodology. *J Epidemiol Community Health* 34, 229-239.
- Potthoff, R., and Whittinghill, M. (1966). Testing for homogeneity: the binomial and multinomial distributions. *Biometrika* 53, 167-182.
- Prange, A.J., Lauer, K., Poser, S., Palffy, G., Minderhoud, J.M., Firnhaber, W., Dassel, H., and Bauer, H. (1986). Epidemiological aspects of multiple sclerosis: a comparative study of four centres in Europe. *Neuroepidemiology* 5, 71-79.
- Pryse-Phillips, W.E. (1986). The incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newfoundland and Labrador, 1960-1984. *Ann Neurol* 20, 323-328.
- Pugliatti, M., Riise, T., Sotgiu, M.A., Sotgiu, S., Satta, W.M., Mannu, L., Sanna, G., and Rosati, G. (2005). Increasing incidence of multiple sclerosis in the province of Sassari, northern Sardinia. *Neuroepidemiology* 25, 129-134.
- Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vecsei, L., and Milanov, I. (2006). The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 13, 700-722.

Pugliatti, M., Sotgiu, S., Solinas, G., Castiglia, P., Pirastru, M.I., Murgia, B., Mannu, L., Sanna, G., and Rosati, G. (2001). Multiple sclerosis epidemiology in Sardinia: evidence for a true increasing risk. *Acta Neurol Scand* 103, 20-26.

Radhakrishnan, K., Ashok, P., Sridharan, R., and Mousa, M. (1985). Prevalence and pattern of multiple sclerosis in Benghazi, north-eastern Libya. *J Neurol Sci* 70, 39-46.

Ramagopalan, S.V., Dobson, R., Meier, U.C., and Giovannoni, G. (2010). Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol* 9, 727-739.

Ransohoff, R.M., Kivisakk, P., and Kidd, G. (2003). Three or more routes for leukocyte migration into the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 3, 569-581.

Ranzato, F., Perini, P., Tzintzeva, E., Tiberio, M., Calabrese, M., Ermani, M., Davettag, F., De Zanche, L., Garbin, E., Verdelli, F., *et al.* (2003). Increasing frequency of multiple sclerosis in Padova, Italy: a 30 year epidemiological survey. *Mult Scler* 9, 387-392.

Ribeiro, S.B., Maia, D.F., Ribeiro, J.B., Cardoso, F.A., and Silva, C. (2011). Clinical and epidemiological profile of patients with multiple sclerosis in Uberaba, Minas Gerais, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 69, 184-187.

Riise, T., Gronning, M., Fernandez, O., Lauer, K., Midgard, R., Minderhoud, J.M., Nyland, H., Palfy, G., Poser, S., and Aarli, J.A. (1992). Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study. *Acta Neurol Scand* 85, 212-218.

Risberg, G., Aarseth, J.H., Nyland, H., Lauer, K., Myhr, K.M., and Midgard, R. (2010). Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Oppland County: a cross-sectional population-based study in a landlocked county of Eastern Norway. *Acta Neurol Scand* 124, 250-257.

Risco, J., Maldonado, H., Luna, L., Osada, J., Ruiz, P., Juarez, A., and Vizcarra, D. (2011 ). Latitudinal prevalence gradient of multiple sclerosis in Latin America. *Mult Scler* 17, 1055-1059.

Roberts, M.H., Martin, J.P., McLellan, D.L., McIntosh-Michaelis, S.A., and Spackman, A.J. (1991). The prevalence of multiple sclerosis in the Southampton and South West Hampshire Health Authority. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54, 55-59.

Rosati, G. (1989). The infections hypothesis of Multiple Sclerosis in epidemiology. The time trend of the disease in Sardinia, Italy. In *Multiple Sclerosis Research*, M.A. Battaglia, ed. (Amsterdam, Elsevier), pp. 137-146.

Rosati, G. (1994). Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: a critical overview. *Ann Neurol* 36 Suppl 2, S164-174.

Rosati, G., Aiello, I., Granieri, E., Pirastru, M.I., Becciu, S., Demontis, G., Mannu, L., and Zoccheddu, A. (1986). Incidence of multiple sclerosis in Macomer, Sardinia, 1912-1981: onset of the disease after 1950. *Neurology* 36, 14-19.

Rosati, G., Aiello, I., Mannu, L., Pirastru, M.I., Agnetti, V., Sau, G., Garau, M., Gioia, R., and Sanna, G. (1988). Incidence of multiple sclerosis in the town of Sassari, Sardinia, 1965 to 1985: evidence for increasing occurrence of the disease. *Neurology* 38, 384-388.

Rosati, G., Aiello, I., Pirastru, M.I., Mannu, L., Demontis, G., Becciu, S., Sau, G., and Zoccheddu, A. (1987). Sardinia, a high-risk area for multiple sclerosis: a prevalence and incidence study in the district of Alghero. *Ann Neurol* 21, 190-194.

Rosati, G., Granieri, E., Carreras, M., Pinna, L., Paolino, E., Tola, R., Aiello, I., and De Bastiani, P. (1981). Multiple sclerosis in northern Italy. Prevalence in the province of Ferrara in 1978. *Ital J Neurol Sci* 2, 17-23.

Rothwell, P.M., and Charlton, D. (1998). High incidence and prevalence of multiple sclerosis in south east Scotland: evidence of a genetic predisposition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 730-735.

Rouse, B.T. (2007). Regulatory T cells in health and disease. *J Intern Med* 262, 78-95.

Runmarker, B., and Andersen, O. (1993). Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 116, 117-134.

Sadovnick, A.D., and Scheifele, D.W. (2000). School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 355, 549-550.

Sagnes-Raffy, C., Gourraud, P.-A., Hannon, V., Bourrel, R., Laffontan, M.-A., Gaulene, M.-C., Viala, F., and Clanet, M. (2010). Multiple sclerosis in Haute-Garonne: an important underestimation of case numbers. *Rev Epidemiol Sante Publique* 58, 23-31.

Sahraian, M., Khorramnia, S., Ebrahim, M., Moinfar, Z., Lotfi, J., and Pakdaman, H. (2010 ). Multiple Sclerosis in Iran: a demographic study of 8000 patients and changes over time. *Eur Neurol* 64, 331-336.

Salzer, J., Svenningsson, A., and Sundstrom, P. (2010). Season of birth and multiple sclerosis in Sweden. *Acta Neurol Scand* 122, 70-73.

Sanchez, J.L., Aguirre, C., Arcos-Burgos, O.M., Jimenez, I., Jimenez, M., Leon, F., Pareja, J., Pradilla, G., Uribe, B., Uribe, C.S., *et al.* (2000). [Prevalence of multiple sclerosis in Colombia]. *Rev Neurol* 31, 1101-1103.

Sarasoja, T., Wikstrom, J., Paltamaa, J., Hakama, M., and Sumelahti, M.L. (2004). Occurrence of multiple sclerosis in central Finland: a regional and temporal comparison during 30 years. *Acta Neurol Scand* 110, 331-336.

Savettieri, G., Elian, M., Giordano, D., Grimaldi, G., Ventura, A., and Dean, G. (1986). A further study on the prevalence of multiple sclerosis in Sicily: Caltanissetta city. *Acta Neurol Scand* 73, 71-75.

Savettieri, G., Salemi, G., Ragonese, P., Aridon, P., Scola, G., and Randisi, G. (1998). Prevalence and incidence of multiple sclerosis in the city of Monreale, Italy. *J Neurol* 245, 40-43.



Sawcer, S. (2011). The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetics has a minor role--no. *Mult Scler* 17, 1174-1175.

Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C.C., Patsopoulos, N.A., Moutsianas, L., Dilthey, A., Su, Z., Freeman, C., Hunt, S.E., *et al.* (2012). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 476, 214-219.

Sayao, A.L., Devonshire, V., and Tremlett, H. (2007). Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology* 68, 496-500.

Scherer, M.T., Ignatowicz, L., Winslow, G.M., Kappler, J.W., and Marrack, P. (1993). Superantigens: bacterial and viral proteins that manipulate the immune system. *Annu Rev Cell Biol* 9, 101-128.

Schiffenbauer, J., Soos, J., and Johnson, H. (1998). The possible role of bacterial superantigens in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Immunol Today* 19, 117-120.

Schumacker, G.A., Beebe, G., Kibler, R.F., Kurland, L.T., Kurtzke, J.F., McDowell, F., Nagler, B., Sibley, W.A., Tourtellotte, W.W., and Willmon, T.L. (1965). Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report By the Panel On the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 122, 552-568.

Schwarz, S., and Leweling, H. (2005). Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler* 11, 24-32.

Seamons, A., Perchellet, A., and Goverman, J. (2003). Immune tolerance to myelin proteins. *Immunol Res* 28, 201-221.

Sekkat, Z., Ongagna, J., Barady, B., Collongues, N., and De Seze, J. (2009). Frequency and non treatment's reasons for multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 15, S122.

Sekkat, Z., Ongagna, J.C., Collongues, N., Fleury, M., Blanc, F., and de Seze, J. (2012). [Multiple sclerosis without treatment: characteristic features of 70 untreated patients in a cohort of 1187 patients]. *Rev Neurol (Paris)* 168, 338-343.

Sepcic, J., Antonelli, L., Materljan, E., and Sepcic-Grahovac, D. (1989). Multiple Sclerosis cluster in Gorski Kotar, Croatia, Yugoslavia. In *Multiple Sclerosis Research*, M.A. Battaglia, ed. (Amsterdam, Elsevier), pp. 165-169.

Sepcic, J., Mesaros, E., Materljan, E., and Sepic-Grahovac, D. (1993). Nutritional factors and multiple sclerosis in Gorski Kotar, Croatia. *Neuroepidemiology* 12, 234-240.

Serafini, B., Rosicarelli, B., Franciotta, D., Magliozzi, R., Reynolds, R., Cinque, P., Andreoni, L., Trivedi, P., Salvetti, M., Faggioni, A., *et al.* (2007). Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 204, 2899-2912.

Shapira, Y., Agmon-Levin, N., and Shoenfeld, Y. (2009). Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun* 34, J168-177.

Sharpe, G., Price, S.E., Last, A., and Thompson, R.J. (1995). Multiple sclerosis in island populations: prevalence in the Bailiwicks of Guernsey and Jersey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58, 22-26.

Sheremata, W., Poskanzer, D., Withum, D., and al., E. (1985). Unusual occurrence on a tropical island of multiple sclerosis. *Lancet* 2, 618.

Simmons, R.D., Hall, C.A., Gleeson, P., Everard, G., Casse, R.F., and O'Brien, E.D. (2001). Prevalence survey of multiple sclerosis in the Australian Capital Territory. *Intern Med J* 31, 161-167.

Simpson, S., Jr., Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I., and Taylor, B. (2011a). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82, 1132-1141.

Simpson, S., Jr., Pittas, F., van der Mei, I., Blizzard, L., Ponsonby, A.L., and Taylor, B. (2011b). Trends in the epidemiology of multiple sclerosis in Greater Hobart, Tasmania: 1951 to 2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82, 180-187.

Sironi, L., D'Alessandro, G., Corso, G., and Bottacchi, E. (1997). Epidemiology of multiple sclerosis in Valle d'Aosta, Italy. *Mult Scler* 3, 283.

Skegg, D.C., Corwin, P.A., Craven, R.S., Malloch, J.A., and Pollock, M. (1987). Occurrence of multiple sclerosis in the north and south of New Zealand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50, 134-139.

Sloka, J.S., Pryse-Phillips, W.E., and Stefanelli, M. (2005). Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newfoundland and Labrador. *Can J Neurol Sci* 32, 37-42.

Smith, D., Hoffman, A., David, D., Adams, C., and Gerhardt, G. (1998). Nicotine evoked nitric oxide release in the rat hippocampal slice. *Neurosci Lett* 255, 127-130.

Solaro, C., Allemani, C., Messmer Uccelli, M., Canevari, E., Dagnino, N., Pizio, R., Regesta, G., Tanganelli, P., Battaglia, M.A., and Mancardi, G.L. (2005). The prevalence of multiple sclerosis in the north-west Italian province of Genoa. *J Neurol* 252, 436-440.

Sonobe, Y., Jin, S., Wang, J., Kawanokuchi, J., Takeuchi, H., Mizuno, T., and Suzumura, A. (2007). Chronological changes of CD4(+) and CD8(+) T cell subsets in the experimental autoimmune encephalomyelitis, a mouse model of multiple sclerosis. *Tohoku J Exp Med* 213, 329-339.

Spiegelhalter, D., Best, N., Carlin, B., and Van der Linde, A. (2002). Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion) *Journal of the Royal Statistical Society* 64, 583-639.

Sriram, S., Stratton, C.W., Yao, S., Tharp, A., Ding, L., Bannan, J.D., and Mitchell, W.M. (1999). Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 46, 6-14.

Staples, J., Ponsonby, A.L., and Lim, L. (2010). Low maternal exposure to ultraviolet radiation in pregnancy, month of birth, and risk of multiple sclerosis in offspring: longitudinal analysis. *BMJ* 340, c1640.

Stratton, C.W., and Wheldon, D.B. (2006). Multiple sclerosis: an infectious syndrome involving *Chlamydomydia pneumoniae*. *Trends Microbiol* 14, 474-479.

Suemaru, K., Kawasaki, H., Gomita, Y., and Tanizaki, Y. (1997). Involvement of nitric oxide in development of tail tremor induced by repeated nicotine administration in rats. *Eur J Pharmacol* 335, 139-143.

Sumelahti, M.L., Tienari, P., Wikstrom, J., Palo, J., and Hakama, M. (2000). Regional and temporal variation in the incidence of Multiple Sclerosis in Finland 1979-1993. *Neuroepidemiology* 19, 67-75.

Sumelahti, M.L., Tienari, P.J., Hakama, M., and Wikstrom, J. (2003). Multiple sclerosis in Finland: incidence trends and differences in relapsing remitting and primary progressive disease courses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 25-28.

Sumelahti, M.L., Tienari, P.J., Wikstrom, J., Palo, J., and Hakama, M. (2001). Increasing prevalence of multiple sclerosis in Finland. *Acta Neurol Scand* 103, 153-158.

Sundstrom, P., and Nystrom, L. (2008). Smoking worsens the prognosis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 14, 1031-1035.

Sundstrom, P., Nystrom, L., and Forsgren, L. (2003a). Incidence (1988-97) and prevalence (1997) of multiple sclerosis in Vasterbotten County in northern Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 29-32.

Sundstrom, P., Nystrom, L., Svenningsson, A., and Forsgren, L. (2003b). Sick leave and professional assistance for multiple sclerosis individuals in Vasterbotten County, northern Sweden. *Mult Scler* 9, 515-520.

Sutherland, J.M., Tyrer, J.H., Eadie, M.J., Casey, J.H., and Kurland, L.T. (1966). The prevalence of multiple sclerosis in Queensland, Australia. A field survey. *Acta Neurol Scand* 42, Suppl 19:57-67.

Sutton, I., Lahoria, R., Tan, I., Clouston, P., and Barnett, M. (2009). CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler* 15, 116-119.

Svejgaard, A. (2008). The immunogenetics of multiple sclerosis. *Immunogenetics* 60, 275-286.

Svenningsson, A., Runmarker, B., Lycke, J., and Andersen, O. (1990). Incidence of MS during two fifteen-year periods in the Gothenburg region of Sweden. *Acta Neurol Scand* 82, 161-168.

Swingler, R.J., and Compston, D. (1986). The distribution of multiple sclerosis in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49, 1115-1124.

- Tai, A.K., O'Reilly, E.J., Alroy, K.A., Simon, K.C., Munger, K.L., Huber, B.T., and Ascherio, A. (2008). Human endogenous retrovirus-K18 Env as a risk factor in multiple sclerosis. *Mult Scler* *14*, 1175-1180.
- Taithe, F., Tilignac, C., Rieu, L., Murat, C., and Clavelou, P. (2006). Incidence of Multiple Sclerosis in Auvergne (French Country): a population-based study. *Mult Scler* *12*, S132.
- Takeda, K., Kaisho, T., and Akira, S. (2003). Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* *21*, 335-376.
- Taylor, B., Pearson, J., Clarke, G., Mason, D., Abernethy, D., Willoughby, E., and Sabel, C. (2010). MS prevalence in New Zealand, an ethnically and latitudinally diverse country. *Mult scler* *16*, 1422-1431.
- Taylor, B.V. (2011). The major cause of multiple sclerosis is environmental: genetics has a minor role--yes. *Mult Scler* *17*, 1171-1173.
- Tekle-Haimanot, R. (1985). Multiple sclerosis--a case report on an Ethiopian. *Ethiop Med J* *23*, 27-29.
- Templer, D.I., Trent, N.H., Spencer, D.A., Trent, A., Corgiat, M.D., Mortensen, P.B., and Gorton, M. (1992). Season of birth in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* *85*, 107-109.
- Thacker, E.L., Mirzaei, F., and Ascherio, A. (2006). Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol* *59*, 499-503.
- Tienari, P.J., Sumelahti, M.L., Rantamaki, T., and Wikstrom, J. (2004). Multiple sclerosis in western Finland: evidence for a founder effect. *Clin Neurol Neurosurg* *106*, 175-179.
- Tola, M.A., Yugueros, M.I., Fernandez-Buey, N., and Fernandez-Herranz, R. (1999). Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain. *J Neurol* *246*, 170-174.
- Tola, M.R., Granieri, E., Malagu, S., Caniatti, L., Casetta, I., Govoni, V., Paolino, E., Cinzia Monetti, V., Canducci, E., and Panatta, G.B. (1994). Dietary habits and multiple sclerosis. A retrospective study in Ferrara, Italy. *Acta Neurol (Napoli)* *16*, 189-197.
- Toro, J., Sarmiento, O., Diaz del Castillo, A., and al., e. (2007). Prevalence of multiple sclerosis in Bogota, Colombia. *Neuroepidemiology* *28*, 33-38.
- Totaro, R., Marini, C., Cialfi, A., Giunta, M., and Carolei, A. (2000). Prevalence of multiple sclerosis in the L'Aquila district, central Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* *68*, 349-352.
- Trapp, B.D., Peterson, J., Ransohoff, R.M., Rudick, R., Mork, S., and Bo, L. (1998). Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* *338*, 278-285.
- Tsai, C.P., Yuan, C.L., Yu, H.Y., Chen, C., Guo, Y.C., and Shan, D.E. (2004). Multiple sclerosis in Taiwan. *J Chin Med Assoc* *67*, 500-505.

Turabelidze, G., Schootman, M., Zhu, B.P., Malone, J.L., Horowitz, S., Weidinger, J., Williamson, D., and Simoes, E. (2008). Multiple sclerosis prevalence and possible lead exposure. *J Neurol Sci* 269, 158-162.

Turton, C.W., Stanley, P., Stamp, T.C., and Maxwell, J.D. (1977). Altered vitamin-D metabolism in pregnancy. *Lancet* 1, 222-225.

Tzartos, J.S., Friese, M.A., Craner, M.J., Palace, J., Newcombe, J., Esiri, M.M., and Fugger, L. (2008). Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol* 172, 146-155.

Upton, G., and Fingleton, B. (1985). *Spatial data analysis by example* (Chichester).

Uria, D., Calatayud, M., Virgala, P., and al., E. (1997). Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain. *Acta Neurol Scand* 96, 375-379.

Van der Mei, I.A., Ponsonby, A.L., Dwyer, T., and al., E. (2003). Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case control study. *Brit Med J*, 1-6.

Van Houten, W., and Friede, R. (1961). Histochemical studies of experimental demyelination produced with cyanide. *Exp Neurol* 4, 402-412.

Van Ooteghem, P., D'Hooghe, M.B., Vlietinck, R., and Carton, H. (1994). Prevalence of multiple sclerosis in Flanders, Belgium. *Neuroepidemiology* 13, 220-225.

Vassallo, L., Elian, M., and Dean, G. (1979). Multiple sclerosis in southern Europe. II: Prevalence in Malta in 1978. *J Epidemiol Community Health* 33, 111-113.

Vassilopoulos, D. (1984). Epidemiological data for multiple sclerosis in Greece. *Neuroepidemiology* 3, 52-56.

Vatne, A., Mygland, A., and Ljostad, U. (2011). Multiple sclerosis in Vest-Agder county, Norway. *Acta Neurol Scand* 123, 396-399.

Venken, K., Hellings, N., Thewissen, M., Somers, V., Hensen, K., Rummens, J.L., Medaer, R., Hupperts, R., and Stinissen, P. (2008). Compromised CD4<sup>+</sup> CD25(high) regulatory T-cell function in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis is correlated with a reduced frequency of FOXP3-positive cells and reduced FOXP3 expression at the single-cell level. *Immunology* 123, 79-89.

Verbeek, R., van Dongen, H., Wawrousek, E.F., Amor, S., and van Noort, J.M. (2007). Induction of EAE by T cells specific for alpha B-crystallin depends on prior viral infection in the CNS. *Int Immunol* 19, 277-285.

Verdes, F., Petrescu, A., and Cernescu, C. (1978). Epidemiologic survey of multiple sclerosis in the Bucharest city and suburban area. *Acta Neurol Scand* 58, 109-120.

Verhaeghe, J., and Bouillon, R. (1992). Calciotropic hormones during reproduction. *J Steroid Biochem Mol Biol* 41, 469-477.

Verity, C.M., Burman, D., Beadle, P.C., Holton, J.B., and Morris, A. (1981). Seasonal changes in perinatal vitamin D metabolism: maternal and cord blood biochemistry in normal pregnancies. *Arch Dis Child* 56, 943-948.

Visscher, B., Detels, R., Coulson, A., and al., E. (1977). Latitude migration, and prevalence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol* 106, 470-475.

Vitale, G., Mion, F., and Pucillo, C. (2010). Regulatory B cells: evidence, developmental origin and population diversity. *Mol Immunol* 48, 1-8.

Vukusic, S., Van Bockstael, V., Gosselin, S., and Confavreux, C. (2007). Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 707-709.

Wadia, N.H., and Bhatia, K. (1990). Multiple sclerosis is prevalent in the Zoroastrians (Parsis) of India. *Ann Neurol* 28, 177-179.

Wallin, M.T., Page, W.F., and Kurtzke, J.F. (2004). Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: race, sex, and geography. *Ann Neurol* 55, 65-71.

Wan, Y.Y., and Flavell, R.A. (2009). How diverse--CD4 effector T cells and their functions. *J Mol Cell Biol* 1, 20-36.

Warren, S., Svenson, L., and Warren, K. (2008). Contribution of incidence to increasing prevalence of multiple sclerosis in Alberta Canada. *Mult Scler* 14, 872-879.

Warren, S., and Warren, K. (2001). *Multiple Sclerosis* (Geneva).

Warren, S., and Warren, K.G. (1992). Prevalence of multiple sclerosis in Barrhead County, Alberta, Canada. *Can J Neurol Sci* 19, 72-75.

Wasay, M., Khatri, I.A., Khealani, B., and Sheerani, M. (2006). MS in Asian countries. *Int MS J* 13, 58-65.

Watson, P.E., and McDonald, B.W. (2007). Seasonal variation of nutrient intake in pregnancy: effects on infant measures and possible influence on diseases related to season of birth. *Eur J Clin Nutr* 61, 1271-1280.

Weill, A., Fender, P., and Vallier, N. (2005). Multiple Sclerosis in France: incidence of the disease and prevalence on the treated patients. A study for the Public Health Fund. *Mult Scler* 11, S107.

Weill, A., Vallier, N., Salanave, B., Bourrel, R., Cayla, M., Suarez, C., Ricordeau, P., and Allemand, H. (2006). Frequency of thirty long-term illness for beneficiaries of the French general health insurance scheme in 2004. *Pratiques et Organisation des soins* 37, 173-188.

Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., and Ebers, G.C. (1989). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 112, 1419-1428.

Weinshenker, B.G., Rice, G.P., Noseworthy, J.H., Carriere, W., Baskerville, J., and Ebers, G.C. (1991). The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 114, 1045-1056.

Weinshenker, B.G., and Rodriguez, M. (1995). Epidemiology of multiple sclerosis. In *Hanboock of Neuroepidemiology*, P. Gorelick, and M. Alter, eds. (New York, Marcel Decker), pp. 533-564.

Wender, M., Kowal, P., Pruchnik-Grabowska, D., Hertmanowska, H., Marcinkowski, J., Zielinska, M., and Namysl, I. (1985). The clustering of multiple sclerosis in various administrative subunits of western Poland. *J Neurol* 232, 240-245.

Willer, C.J., Dymment, D.A., Sadovnick, A.D., Rothwell, P.M., Murray, T.J., and Ebers, G.C. (2005). Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 330, 120.

Williams, E.S., and McKeran, R.O. (1986). Prevalence of multiple sclerosis in a south London borough. *Br Med J (Clin Res Ed)* 293, 237-239.

Williamson, D.M., Henry, J.P., Schiffer, R., and Wagner, L. (2007). Prevalence of multiple sclerosis in 19 Texas counties, 1998-2000. *J Environ Health* 69, 41-45.

Willis, S.N., Stadelmann, C., Rodig, S.J., Caron, T., Gattenloehner, S., Mallozzi, S.S., Roughan, J.E., Almendinger, S.E., Blewett, M.M., Bruck, W., *et al.* (2009). Epstein-Barr virus infection is not a characteristic feature of multiple sclerosis brain. *Brain* 132, 3318-3328.

Wynn, D.R., Rodriguez, M., O'Fallon, W.M., and Kurland, L.T. (1990). A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 40, 780-786.

Yamout, B., Itani, S., Hourany, R., Sibaii, A.M., and Yaghi, S. (2009). The effect of war stress on multiple sclerosis exacerbations and radiological disease activity. *J Neurol Sci* 288, 42-44.

Yaqub, B., and Daif, A. (1988). Multiple sclerosis in Saudi Arabia. *Neurology* 38, 621-623.

Zarei, M., Chandran, S., Compston, A., and Hodges, J. (2003). Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 872-877.

Zhang, X., Tang, Y., Sujkowska, D., Wang, J., Ramgolam, V., Sospedra, M., Adams, J., Martin, R., Pinilla, C., and Markovic-Plese, S. (2008). Degenerate TCR recognition and dual DR2 restriction of autoreactive T cells: implications for the initiation of the autoimmune response in multiple sclerosis. *Eur J Immunol* 38, 1297-1309.

Zivadnov, R., Iona, L., Monti-Bragadin, L., Bosco, A., Jurjevic, A., Taus, C., Cazzato, G., and Zorzon, M. (2003). The use of standardized incidence and prevalence rates in epidemiological studies on multiple sclerosis. A meta-analysis study. *Neuroepidemiology* 22, 65-74.

Zivadnov, R., Weinstock-Guttman, B., Hashmi, K., Abdelrahman, N., Stosic, M., Dwyer, M., Hussein, S., Durfee, J., and Ramanathan, M. (2009). Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 73, 504-510.

# Annexes

Annexe 1: Score “expanded disability status scale” (EDSS) d’après Kurtzke, J.F (Kurtzke, 1983).

-0 Examen neurologique normal (degré 0 pour tous les paramètres fonctionnels (PF) ; pour les fonctions cérébrales, le degré 1 est acceptable).

-1 Absence de handicap, signes minimales dans un PF (c'est-à-dire degré 1, à l'exclusion du degré 1 pour les fonctions cérébrales).

-1.5 Absence de handicap, signes minimales dans plus d'un PF (plus d'un degré 1 à l'exclusion du degré 1 pour les fonctions cérébrales).

-2 Handicap minime dans un PF (degré 2 pour un PF, les autres étant à 0 ou à 1)

-2.5 Handicap minime dans deux PF (degré 2 pour deux PF, les autres étant à 0 ou à 1)

-3 Handicap modéré dans un PF (degré 3 pour un PF, les autres étant à 0 ou à 1), ou handicap léger dans 3 ou 4 PF (degré 2 pour 3 ou 4 PF, les autres étant à 0 ou à 1), mais patient encore parfaitement ambulateur.

-3.5 Patient parfaitement ambulateur, mais avec handicap modéré dans un PF (degré 3 pour un PF) et degré 2 pour 1 ou 2 PF ou degré 3 pour 2 PF, ou degré 2 pour 5 PF (les autres étant à 0 ou à 1).

-4 Patient parfaitement ambulateur sans aide, autonome, actif environ 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un degré 4 pour un PF (les autres étant à 0 ou à 1) ou en des associations de PF de degré moindre mais dépassant les limites des étapes précédentes. Patient apte à parcourir environ 500 mètres sans aide ni repos.

-4.5 Patient parfaitement ambulateur sans aide, actif la majeure partie de la journée, apte à travailler toute la journée ou dont l'activité complète se heurte à certaines limitations ou requérant une assistance minime, avec un handicap relativement sévère consistant généralement en un degré 4 pour un PF (les autres étant à 0 ou à 1) ou en des associations de PF de degré moindre mais dépassant les limites des étapes précédentes. Patient apte à parcourir environ 300 mètres sans aide ou sans se reposer.

-5 Patient apte à parcourir environ 200 mètres sans aide ou sans se reposer ; handicap suffisamment sévère pour gêner les activités quotidiennes à temps plein (par exemple, incapacité à travailler toute la journée sans précaution particulière). (Les équivalents usuels pour les PF sont de un seul degré 5, les autres étant à 0 ou à 1, ou des associations de PF de degré moindre mais dépassant généralement les limites de l'étape 4).

-5.5 Patient apte à parcourir environ 100 mètres sans aide ou sans se reposer ; handicap suffisamment sévère pour exclure toute activité complète au cours de la journée. (les



équivalents usuels pour les PF sont de un seul degré 5, les autres étant de 0 ou 1, ou des associations de PF de degré moindre mais dépassant généralement les limites de l'étape 4).

-6 Pour pouvoir parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos, le patient a besoin d'une assistance intermittente ou constante, mais unilatérale (cane, béquille ou appareil orthopédique). (les équivalents usuels pour les PF sont des associations de PF de degré 3 ou plus pour plus de PF).

-6.5 Pour pouvoir parcourir environ 20 mètres sans repos, le patient a besoin d'une assistance constante et bilatérale (cannes, béquilles ou appareils orthopédiques). (Les équivalents usuels pour les PF sont des associations de PF de degré 3 ou plus pour plus de 2 PF).

-7 Même avec de l'aide, le patient est incapable de parcourir plus d'environ 5 mètres ; il est pratiquement confiné au fauteuil roulant. Il peut faire fonctionner lui-même un fauteuil standard et assurer lui-même le transfert. Dans le fauteuil, il est actif pendant environ 12 heures par jour. (Les équivalents usuels pour les PF sont des associations de PF de degré 4 ou plus pour plus d'un PF ; très rarement, PF de degré 5, uniquement pour le système pyramidal).

-7.5 Le patient ne peut pas faire plus de quelques pas. Il est confiné à son fauteuil roulant et peut avoir besoin d'aide pour les transferts. Il peut faire fonctionner lui-même le fauteuil mais ne peut pas rester une journée entière dans un fauteuil roulant standard ; il peut avoir besoin d'un fauteuil motorisé. (Les équivalents usuels pour les PF sont des associations de PF de degré 4 ou plus pour plus d'un PF).

-8 Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil ou promené en fauteuil roulant, mais apte à rester hors du lit une bonne partie de la journée ; encore en mesure de s'occuper de lui-même avec de l'aide. (Les équivalents usuels pour les PF sont des associations généralement de PF de degré 4 ou plus pour plusieurs PF).

-8.5 Essentiellement confiné au lit la majeure partie de la journée ; peut encore quelque peu utiliser ses bras ; encore en mesure de s'occuper de lui-même avec de l'aide. (Les équivalents usuels pour les PF sont généralement des associations de PF de degré 4 ou plus pour plusieurs PF).

-9 Patient confiné au lit, dépendant mais encore apte à communiquer et à manger. (Les équivalents usuels pour les PF sont des associations le plus souvent de PF de degré 4 ou plus).

-9.5 Patient confiné au lit, totalement dépendant, inapte à communiquer correctement ou à manger/déglutir. (Les équivalents usuels pour les PF sont des associations de PF de degré 4 ou plus pour presque tous les PF).

-10 Décès dû à la SEP.

Différents Paramètres Fonctionnels évalués dans l'EDSS et scores attribués à chaque paramètre fonctionnel

0 1  2 3 4 5 6 V	<u>FONCTION PYRAMIDALE</u> Normale Perturbée sans handicap  Handicap minimal Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée : monoparésie sévère Paraparésie ou hémiparésie marquée : Quadriparésie marquée : quadriparésie modérée ou monoplégie Paraplégie, hémiparésie ou quadriparésie marquée Quadriplégie Inconnue	0 1  2 3 4 5 6 V	<u>TRANSIT INTESTINAL ET URINAIRE</u> Normal Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence rare, constipation ou épisodes diarrhéiques Incontinence urinaire fréquente Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante Incontinence urinaire Incontinence urinaire et fécale Inconnue
0 1 2 3 4  V	<u>FONCTION CEREBELLEUSE</u> Normale Perturbée sans handicap Ataxie débutante Ataxie du tronc ou d'un membre modérée Ataxie sévère touchant tous les membres L'ataxie ne permet pas la réalisation de mouvements coordonnés Inconnue	0 1 2 3 4 5 V	<u>FONCTION MENTALE</u> Normale Altération isolée (n'interfère pas avec le score EDSS) Diminution légère de l'idéation Diminution modérée de l'idéation Diminution marquée de l'idéation Démence Inconnue
0 1 2 3 4 5 6 V	<u>FONCTION SENSITIVE</u> Normale Perception des vibrations ou reconnaissance des figures dessinées sur la peau seulement diminuée Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou diminution modérée de la perception des vibrations dans un ou deux membres ou diminution isolée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de position et/ou perte de la perception des vibrations dans un ou deux membres, ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps au dessous de la tête Perte de la sensibilité au dessous de la tête Inconnue	0 1 2 3 4 5 6 V	<u>FONCTION VISUELLE</u> Normale Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0,7 Œil atteint avec large scotome, acuité visuelle comprise entre 0,4 et 0,7 Œil atteint avec large scotome ou diminution modérée du champ, mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0,2 ou 0,3 Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité maximale (avec correction) de 0,1 ou 0,2 ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0,3 au moins Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (avec correction) inférieure à 0,1 ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0,3 au moins Niveau 5 plus acuité visuelle du meilleur œil de 0,3 au moins Inconnue
0 1 2 3 4 5 V	<u>FONCTION DU TRONC CEREBRAL</u> Normale Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle Nystagmus modéré ou autre handicap modéré Nystagmus sévère, faiblesse extra oculaire marquée ou handicap modéré au niveau d'autres nerfs crâniens Dysarthrie ou autre handicap marqué Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler Inconnue	0 1 V	<u>AUTRE</u> Pas d'altération Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier) Inconnue