

La SEP dans les Antilles

Multiple sclerosis in the West Indies

Philippe Cabre*

L'inversion du spectre des maladies inflammatoires du système nerveux central

Un phénomène remarquable s'est récemment produit aux Antilles françaises : l'augmentation continue du ratio d'incidence sclérose en plaques (SEP)/neuromyéélite optique (NMO) au sein du spectre des maladies démyélinisantes du système nerveux central (*figure*). En effet, alors que l'incidence de la NMO est restée stable (voisine de 0,2/10⁵) au cours des 15 dernières années, la SEP, jugée encore inconnue dans la population antillaise durant les années 1980, a progressivement émergé pour atteindre une incidence de 1,27/10⁵ (IC₉₅ : 1,16-1,38) lors de la période juillet 2002-juin 2007. Cette inversion "caraïbienne" du spectre est superposable aux observations des chercheurs japonais au cours des dernières décennies (1) et accrédite

Tableau. Évolution du ratio d'incidence femme/homme aux Antilles françaises.

	Juillet 1992- juin 1997 (IC ₉₅)	Juillet 1997- juin 2002 (IC ₉₅)	Juillet 2002- juin 2007 (IC ₉₅)
Incidence SEP femme	1,61 (1,41-1,81)	1,92 (1,7-2,14)	2,37 (2,13-2,61)
Incidence SEP homme	0,19 (0-0,04)	0,43 (0,27-0,59)	0,90 (0,69-1,11)
Ratio incidence femme/homme	8,47	4,47	2,63

l'idée d'une extension progressive de la SEP à toutes les latitudes et à toutes les populations, y compris celles classiquement épargnées par la maladie. La SEP a initialement touché la population féminine des Antilles françaises (*tableau*), ce qui pose la question de sa situation nosologique vis-à-vis de la NMO, maladie quasi exclusivement féminine. Puis le ratio d'incidence femme/homme a régulièrement chuté, passant de 8,47 pour la période 1992-1997 à un ratio beaucoup plus traditionnel de 2,37 pour la période 2002-2007. Ces données illustrent bel et bien la vulnérabilité féminine à la SEP lorsqu'elle s'installe dans une population donnée.

* Service de neurologie, CHU Fort-de-France, Martinique.

Références bibliographiques

1. Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003;2:117-27.
2. Quelvennec E, Bera O, Cabre P et al. Genetic and functional studies in multiple sclerosis patients from Martinique attest for a specific and direct role of the HLA-DR locus in the syndrome. *Tissue Antigens* 2003;61:166-71.
3. Cabre P, Signate A, Olindo S et al. Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain* 2005;128:2899-910.
4. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol* 2005;175:4119-26.
5. La Flamme AC, Ruddenklu K, Bäckström BC. Schistosomiasis decreases central nervous system inflammation and alters the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Infect Immun* 2003;71:4996-5004.

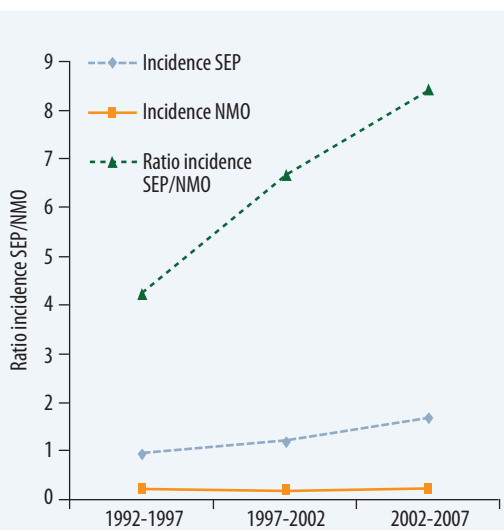


Figure. Évolution de l'incidence de la SEP et de la NMO aux Antilles françaises.

Quels facteurs sont à l'origine de l'émergence de la SEP ?

Les facteurs génétiques

Une étude d'association a démontré que la susceptibilité génétique à la SEP concernait, au sein des molécules HLA de type II, l'allèle DRB1 1503*, hérité de la population africaine, dont la population antillaise est issue, contrairement à l'allèle DRB1 1501*, incriminé dans les populations caucasiennes (2). La population antillaise est également caractérisée par l'absence relative de déséquilibre de liaison entre les allèles DRB1 1503* et DQB1 0602*, ce qui a permis de démontrer le rôle neutre de l'allèle DQB1 0602* dans la susceptibilité génétique.

Points forts⁺

Mots-clés

Sclérose en plaques
Antilles françaises
Incidence
Environnement
Génétique

» Aux Antilles françaises, le spectre des maladies démyélinisantes du système nerveux central, longtemps confiné à la neuromyérite optique, s'est élargi à la sclérose en plaques (SEP), dont l'incidence est allée croissant ces 15 dernières années.

» La maladie, initialement très majoritairement féminine, touche à présent les deux sexes.

» La susceptibilité génétique à la SEP a mis en évidence le rôle d'un allèle africain, DRB1 1503*, et la neutralité de l'allèle DQB1 0602*.

» Parmi les facteurs environnementaux responsables de cette émergence sont incriminés la migration des Antillais en France métropolitaine, des modifications du mode de vie incluant l'exposition solaire, et des facteurs hygiéniques, dont l'éradication récente des helminthiases intestinales.

Highlights

In the French West Indies, the neuromyelitis optica/multiple sclerosis (MS) ratio has recently reversed. The first wave of MS occurred in women. Genetic susceptibility involves the DRB1 1503 allele. Environmental factors imply, in combination, migration to metropolitan France, a decrease in sun exposure, and improved sanitation including recent clearance of helminthiasis in young generations.*

Keywords

Multiple sclerosis
French West Indies
Incidence
Environment
Genetic

Les facteurs environnementaux

Le rôle dans cette émergence du retour aux Antilles de la population antillaise émigrée en France métropolitaine est probable, puisque le ratio standardisé d'incidence est de 1,71 (IC₉₅: 1,19-2,38 [$p < 0,01$]) pour les Antillais ayant migré en France métropolitaine (3). Par ailleurs, la Martinique, dont le taux de migrants-retour est le plus important, présente à la fois une prévalence (21,0/10⁵ versus 8,5/10⁵) et une incidence (2,0/10⁵ versus 0,7/10⁵) de la SEP plus importantes que la Guadeloupe. Le risque d'acquisition de la SEP est le plus net si cette migration s'est effectuée avant l'âge de 15 ans, avec un ratio standardisé d'incidence de 4,05 (IC₉₅: 2,17-6,83 [$p < 0,0001$]). Ces données suggèrent que les migrants ont été exposés en France métropolitaine

à des facteurs environnementaux déclenchant la SEP et/ou qu'ils se sont soustraits par la migration à des facteurs protecteurs présents aux Antilles françaises. Deux facteurs environnementaux sont suspectés. Le premier, authentifié par une étude cas-témoins, suggère une modification de la population antillaise vis-à-vis de l'exposition solaire, dont le rôle protecteur a été mis en évidence dans les modèles animaux de SEP (4). Le second fait appel à l'hypothèse hygiénique de la SEP, également démontrée dans l'encéphalomyélite allergique expérimentale prévenue par la préinfection par *Schistosoma mansoni* (5). Or, sur un plan écologique, il s'avère que la disparition des helminthiases, dont *Schistosoma mansoni*, est un phénomène récent pour les nouvelles générations d'Antillais, et a pu jouer un rôle dans l'apparition de la SEP. ■

TEGELINE® : Composition : Immunoglobuline humaine normale 50 mg/ml, saccharose, chlorure de sodium (Iga ≤ 17 mg/g de protéines, traces de pepsine animale). Poudre et solvant (eau ppi) pour solution pour perfusion.

Indications : • Traitement de substitution : - déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale, - infections bactériennes récurrentes chez l'enfant infecté par le VIH, - déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection. • Traitement immunomodulateur : - purpura thrombopénique idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes, - rétinopathie de Birdshot, - syndrome de Guillain et Barré de l'adulte, - neuropathie motrice multifocale (NMM). • Maladie de Kawasaki.

Posologie* : La posologie et l'intervalle entre les administrations dépendent du traitement (substitution ou immunomodulation) et de la demi-vie de l'immunoglobuline humaine normale par voie intraveineuse (IgIV) *in vivo* chez les patients atteints de déficit immunitaire. A titre indicatif : • **Déficit immunitaire primitif (DIP) :** Assurer un taux d'IgG résiduel d'au moins 6 g/l. La persistance des infections peut amener à respecter un seuil d'IgG résiduel de 8 voire 10 g/l. Dose de charge : 0,4 à 0,8 g/kg sur perfusion de 0,2 g/kg toutes les 3 semaines (doses d'IgIV nécessaires : 0,3 g/kg/mois, extrêmes de 0,2 à 0,8 g/kg/mois). Fréquence de perfusion de 15 jours à 1 mois. Perfusions plus fréquentes si survenue d'infections. Doser les concentrations sériques d'IgG avant chaque perfusion pour contrôler l'activité du traitement et éventuellement ajuster la dose ou l'intervalle d'administration. • **Déficit immunitaire secondaire (DIS) :** 0,2 à 0,4 g/kg toutes les 3 à 4 semaines. Le traitement de substitution dans les DIP et DIS peut être effectué à domicile chez les patients préalablement traités par TEGELINE pendant au moins 6 mois en milieu hospitalier sans apparition d'effet indésirable. L'administration doit être initiée et surveillée par une infirmière ou une personne ayant satisfait à une formation spécifique par l'équipe hospitalière en charge du patient. • **PTI :** 0,8 à 1 g/kg/j à J 1, éventuellement répété à J 3, ou 0,4 g/kg/j pendant 2 à 5 jours. Peut être renouvelé en cas de réapparition d'une thrombopénie sévère. • **Rétinopathie de Birdshot :** Posologie initiale de 1,6 g/kg sur 2 à 4 jours toutes les 4 semaines pendant 6 mois. En entretien : 1,2 g/kg sur 2 à 4 jours, toutes les 4 à 10 semaines. • **Syndrome de Guillain et Barré de l'adulte :** 0,4 g/kg/j pendant 5 jours • **Neuropathie motrice multifocale (NMM) :** Traitement d'attaque : 2 g/kg sur 2 à 5 jours toutes les 4 semaines pendant 6 mois. En entretien : 2 g/kg sur 2 à 5 jours, intervalle et durée de traitement à adapter au délai individuel de réapparition des symptômes. En l'absence d'effet thérapeutique : arrêt du traitement après 3 mois ou avant 6 mois. • **Maladie de Kawasaki :** 1,6 à 2,0 g/kg administrés en plusieurs doses réparties sur 2 à 5 jours ou 2 g/kg en dose unique, associées à l'acide acétylsalicylique. **Mode et voie d'administration* :** Administrer par voie IV stricte, en une seule fois, immédiatement après reconstitution. Adapter le débit en fonction de la tolérance clinique, sans dépasser 1 ml/kg/h pendant la première demi-heure, puis augmenter progressivement sans dépasser 4 ml/kg/h. Ne pas utiliser de solution trouble ou contenant un dépôt.

Contre-indications : Hypersensibilité aux Ig, en particulier chez les patients présentant un déficit en Iga et avec des anticorps circulants anti-Iga. Hypersensibilité connue à l'un des constituants de la préparation. **Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi* :** Pour le diagnostic de NMM : expertise clinique préalable dans un centre de référence labellisé. Surveiller attentivement le débit des perfusions. S'assurer initialement de la tolérance par perfusion lente (1 ml/kg/h). Tenir compte de la teneur en saccharose (2 g/g d'IgG) et du taux de sodium (8 mg/10 ml) en cas de régime hyposodé strict, en cas de diabète latent, de diabète ou de régime hypoglycémique. Garder les patients sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion et les maintenir sous observation pendant au moins 20 min après la fin de la perfusion voire 1 h en cas de première perfusion. Chez les patients présentant un des facteurs de risque, tels qu'une insuffisance rénale pré-existante, un diabète, une hypovolémie, une obésité, la prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou un âge supérieur à 65 ans, l'administration d'IgIV impose : - une hydratation correcte avant administration d'IgIV, - de surveiller la diurèse, - de doser la créatininémie, - d'éviter d'associer des diurétiques de l'anse. Chez ces patients à risque, l'utilisation d'IgIV ne contenant pas de saccharose doit être envisagée. En cas de réactions de type allergique ou anaphylactique, interrompre immédiatement la perfusion. En cas de choc instaurer un traitement symptomatique. Le risque de transmission d'agents infectieux, y compris ceux dont la nature est encore inconnue, ne peut pas être définitivement exclu lorsque sont administrés des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain. Ce risque est cependant limité par : - l'entretien médical avec les donneurs et les contrôles et tests effectués sur chaque don, - la recherche du matériel génomique sur les pools de plasma, - les étapes d'élimination et d'inactivation virales du procédé, dûment validées. L'efficacité reste limitée vis-à-vis de certains virus non enveloppés particulièrement résistants. **Interactions* :** Risque d'entraîner l'efficacité des vaccins constitués de virus vivants atténués, attendre au minimum 6 semaines (de préférence 3 mois) avant administration. Augmentation transitoire de la concentration de divers anticorps transférés (test de Coombs positif transitoirement). **Grossesse et allaitement :** Administrer chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité bien établie. Passage dans le lait maternel. **Effets indésirables* :** • Plus fréquents chez les malades atteints de déficits immunitaires primitifs. • Occasionnellement réactions de type frissons-hyperthermie parfois accompagnées de céphalées, nausées, vomissements, manifestations allergiques, élévation ou chute de la pression artérielle, arthralgies, lombalgies et myalgies modérées. • Risque de réaction anaphylactique plus élevé en cas de perfusion IV rapide chez des patients agammaglobulinémiques avec déficit en Iga ou hypogammaglobulinémiques qui n'ont jamais reçu d'immunoglobuline ou dont le dernier traitement par Ig IV remonte à plus de 8 semaines. Un débit rapide pourrait même être responsable d'accidents thrombotiques artériels et veineux plus particulièrement chez le sujet à risque vasculaire. • Rares cas d'hypotension et de chocs anaphylactiques même chez des patients n'ayant pas présenté de réactions d'hypersensibilité lors d'injections antérieures. • Rares cas de poussées hypertensives isolées. • Rares cas de réactions cutanées surtout eczématiformes, régressives, d'anémie hémolytique et/ou d'hémolyse régressive, d'élévation de la créatinine et/ou d'insuffisance rénale aiguë et très rares cas d'augmentation transitoire des transaminases. • Réaction méningée aseptique, particulièrement chez les patients présentant un PTI, réversible en quelques jours après l'arrêt du traitement. • Rares cas de thrombose en majorité chez les sujets âgés, et chez les patients présentant des risques d'ischémie cérébrale ou cardiaque, une surcharge pondérale ou atteints d'hypovolémie sévère. • Leuco-neutropénie asymptomatique, de survenue précoce et rapidement réversible, en particulier chez les patients traités par de fortes doses. **Surdosage* :** Certains effets dose-dépendants pourraient être favorisés : méningite aseptique, insuffisance rénale, hyperviscosité sanguine.

Incompatibilités : Ne mélanger avec aucun autre produit et/ou médicament. **Conservation :** 3 ans à température $< 25^{\circ}\text{C}$, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Produit reconstitué : administration immédiate. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** LFB BIOMÉDICAMENTS 3, Avenue des Tropiques - B.P. 305 - LES ULIS - 91958 Courtabœuf Cedex - FRANCE. **AMM n°** 559 899-9 (10 g/200 ml) - 559 898-2 (5 g/100 ml) - 559 897-6 (2,5 g/50 ml) - 559 895-3 (0,5 g/10 ml). JUILLET 1996 / JUILLET 2006. **Conditions de prescription et de délivrance :** Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée. Agréé Coll.

* Pour une information complète, se reporter au RCP ou au dictionnaire des spécialités pharmaceutiques.