

Particularités phénotypiques de la SEP selon l'origine géographique

Phenotypic characteristics of MS depending on geographical origin

G. Mathey*

La sclérose en plaques (SEP) affecte 2,5 millions de personnes dans le monde (1). Son incidence (son risque) et son expression (son phénotype) dans une population résultent de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux (2-4). L'ethnicité et le territoire de vie dans le monde offrent une combinaison particulière de ces facteurs, influençant donc le phénotype de la maladie. S'il y a migration d'un groupe ethnique d'un territoire vers un autre, il y a bouleversement de cette combinaison, et l'on peut apprécier à quel point l'origine géographique détermine encore le phénotype de la maladie chez les migrants. L'ancienneté de la migration est d'une importance primordiale, puisque, lors de la migration, c'est un même patrimoine génétique qui s'expose successivement à 2 environnements, alors que, dès la génération suivante, l'environnement aura toujours été celui du territoire d'accueil.

La question du phénotype selon l'origine géographique a un double enjeu : bien sûr, adapter la prise en charge au pronostic lié à l'origine, mais aussi comprendre la part de l'environnement et de la génétique dans la présentation de la maladie.

Le phénotype de la SEP dans le monde

Deux types de SEP sont classiquement décrits. La forme optico-spinale affecte surtout les nerfs optiques, avec une atteinte bilatérale et des séquelles visuelles, et la moelle épinière, avec une surreprésentation des myélites transverses et une évolution plus rapide du score *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). L'âge de début est plus tardif et il y a une prépondérance féminine très marquée. Elle s'oppose à la forme "occidentale" ou "disséminée", dont les premières manifestations sont plus volontiers sensibles, avec moins de séquelles

après les premières poussées et une évolution EDSS plus lente. Quinze pour cent des SEP occidentales sont progressives d'emblée. C'est cette forme, commune en Europe et en Amérique du Nord – où les habitants sont principalement d'origine européenne (5) –, que la majorité des travaux prennent comme modèle. En revanche, les travaux sur les autres aires géographiques sont peu nombreux et de méthodologie variable.

En Asie, 15 à 56 % des patients seraient affectés par la forme optico-spinale, que le pays soit d'incidence faible (Inde) ou modérée (Japon) par rapport aux incidences occidentales (6). Les caractéristiques de cette forme la rendent très proche de la neuromyéélite optique (NMO) ou de pathologies du spectre des neuromyéélites optiques (NMOSD). Le dosage systématique des anticorps anti-AQP4 puis anti-MOG depuis la fin des années 2000 montre que 58 % des patients ayant une forme optico-spinale de SEP en Asie sont séropositifs pour les anticorps anti-AQP4, et les anticorps anti-MOG commencent à être mis en évidence chez les séro-négatifs. La prévalence des NMOSD en Asie/Asie du Sud-Est reste néanmoins beaucoup plus élevée que dans les pays occidentaux, allant jusqu'à 2 NMOSD pour 1 SEP dans certains groupes ethniques (les Chinois en Malaisie). Chez les Asiatiques présentant la forme occidentale de SEP, les lésions en IRM, le sex-ratio, le taux annualisé de poussées initial et la progression de l'EDSS semblent très similaires à ceux des cohortes occidentales (6). Néanmoins, au Japon, il semble que la SEP soit moins évolutive qu'au Royaume-Uni, avec un *Multiple Sclerosis Severity Score* (MSSS, score tenant compte de l'EDSS et de la durée de maladie) de 3,34 versus 5,87 au Royaume-Uni ($p < 0,001$). Cela est toujours vrai pour les seules formes de SEP à début récurrent-rémittent (RR), les formes à début primaire progressif (PP) étant significativement

* Service de neurologie, hôpital Central, CHRU de Nancy.

Points forts⁺⁺

- » Le phénotype de la SEP varie selon les aires géographiques terrestres.
- » L'existence de la forme optico-spinale de SEP – particulièrement fréquente en Asie ou en Amérique latine – est remise en question par l'identification des troubles du spectre des neuromyérites optiques.
- » Sous le 30° parallèle, la SEP évolue plus rapidement vers des scores de handicap élevés. S'il y a migration au-dessus du 30° parallèle, cette particularité phénotypique est conservée.
- » Avec les générations suivantes et l'exposition dès l'enfance à l'environnement du Nord, les caractéristiques s'atténuent mais sont conservées chez les descendants d'ethnies génétiquement éloignées de l'ethnie hôte.

plus fréquentes au Royaume-Uni (12,9 %) qu'au Japon (3,0 %) [7]. Enfin l'évolution des données épidémiologiques au cours des dernières décennies vers une prépondérance féminine plus marquée, un âge de début jeune et un taux de poussées initial plus élevé est la même en Asie qu'en Occident (6). Les Latino-Américains sont issus du métissage des Amérindiens, des Européens et des Africains d'Afrique subsaharienne. Le phénotype des patients latins vivants en Amérique latine (où l'incidence est faible) ne semble pas différent du phénotype occidental, sans description d'une forme optico-spinale, avec une minorité de formes PP et une rapidité d'évolution comparable (8). Pour les Brésiliens, avoir un ancêtre africain est un facteur de risque de progression EDSS rapide (9).

Dans les Antilles françaises, chez les patients afro-caribéens dont les origines lointaines sont africaines d'Afrique subsaharienne et européennes, il semble qu'il y ait une surreprésentation des formes avec atteinte optique initiale sévère (10). Il y a toujours eu une surreprésentation des cas de NMOSD par rapport à l'Europe continentale, mais la part des NMOSD par rapport aux SEP ne cesse de diminuer, du fait d'une augmentation d'incidence de la SEP ces 30 dernières années (11).

Les études au Moyen-Orient sont rares. L'incidence de la maladie y est très faible, les formes PP sont peut-être plus rares. En Iran, en revanche, la prévalence de la SEP est très élevée, proche de celle de certains pays européens. Le phénotype des Perses apparaît semblable au phénotype occidental (avec peut-être moins de formes PP) et sans précision quant à l'évolution du score EDSS (12).

Les travaux chez les Nord-Africains résidant au Maghreb ont étudié de petites cohortes. Au total, 460 patients marocains présentent des paramètres suggérant une agressivité de la maladie: le pourcentage de "progresseurs rapides" (MSSS > 5) est de 62,6 %, et l'EDSS moyen à 7 ans de suivi est de 4,09 (± 2,43) [13]. À l'inverse, en Tunisie, 437 patients montrent des délais médians pour atteindre un EDSS 3 ou 6 de 8 et 15 ans respectivement, relativement comparables aux délais occidentaux (14). Les données d'Afrique subsaharienne manquent. La SEP y est extrêmement rare, si ce n'est parmi les immigrants européens (en Afrique du Sud, notam-

ment). À noter l'importance relative des cas de NMOSD.

Les variations phénotypiques de la SEP selon l'origine ethnique sur un même territoire

Contrairement aux études relatives au risque de SEP, celles sur les différences phénotypiques de la maladie selon l'origine géographique dans un pays donné sont rares. Les différents travaux comparatifs sur le handicap (EDSS/MSSS) sont résumés dans le **tableau (p. 46)**.

Chez les Afro-Américains (AA) descendants des esclaves africains arrivés en Amérique du Nord entre le début du XVII^e siècle et le XIX^e siècle, le phénotype est plus sévère que chez les Américains d'origine européenne (AE): malgré un âge plus tardif à la première manifestation, celle-ci est plus souvent polysymptomatique. Les autres manifestations touchent plus volontiers la moelle épinière et les nerfs optiques chez les AA, avec plus de myérites transverses et de névrites optiques bilatérales dans ce groupe par rapport aux AE. Enfin, la SEP est plus sévère chez les AA, avec une évolution plus rapide vers un EDSS 6 (15, 16). D'autres travaux ont montré une évolution IRM plus sévère et une réponse moindre à l'interféron β chez les AA que chez les AE (17). Une étude canadienne a montré qu'un ajustement sur le statut socio-économique pouvait nuancer cette perspective d'évolution péjorative (18). Malgré un métissage réel des AA avec les AE (au moins 12,5 % du génome étant d'origine européenne chez 58 % des AA), des différences dans le patrimoine génétique persistent et semblent expliquer une expression différente de la maladie. Dans les travaux de l'équipe de San Francisco, la présence de l'allèle HLA DRB1*15 (*1501 et *1503) chez les AA favorise le phénotype occidental, qui est 2 fois plus fréquent en présence de DRB1*15 ($p = 0,001$), l'âge à l'apparition de la maladie étant inférieur de 2,1 ans ($p < 0,001$) [19]. Cet allèle est de longue date reconnu comme facteur associé au risque et au phénotype de la SEP chez les Occiden-

Mots-clés

Sclérose en plaques
Épidémiologie
Phénotype
Origine
Migration

Highlights

- » Multiple sclerosis' phenotype depends on geographical area over the world.
- » The existence of the optico-spinal form of multiple sclerosis – common in Asia and Latin America – is questionable due to the identification of neuromyelitis optica spectrum disorders.
- » High levels of disability are reached faster under the 30th parallel. After migration, this feature is initially conserved.
- » Multiple sclerosis' ethnical characteristics are reduced with generations after migration, but partly maintained in people with genetic patterns distant from the host population.

Keywords

Multiple sclerosis
Epidemiology
Phenotype
Origin
Migration

Tableau. Études comparatives des scores de gravité entre populations d'origines géographiques/ethniques différentes vivant sur un même territoire.

| Échantillons comparés | Scores de gravité | Résultats | Test statistique |
|---|--------------------|---|--|
| 375 Afro-américains 427 Africains d'origine européenne (16) | Délai avant EDSS 6 | Médianes : • 16 ans (AA) • 22 ans (AE) | Modèle de Cox ajusté sur l'âge au début de la SEP et le sexe : HR = 1,67 (1,29-2,15), $p < 0,001$ |
| 391 Afro-américains 258 Américains hispanophones 1 255 Américains d'origine européenne (15) | P-MSSS | Moyennes (ET) : • 4,5 ± 3,0 (AA) • 3,9 ± 2,6 (AH) • 3,4 ± 2,6 (AE) | ANCOVA ajustée sur l'âge et le sexe : F = 23,4, $p < 0,0001$ t-test : • AA vs AE $p < 0,0001$ • AH vs AE $p < 0,0001$ • AH vs AA $p = 0,11$ |
| 119 Américains hispanophones 76 Américains d'origine européenne (21) | EDSS 6 | | Régression logistique avec ajustement sur la durée de la maladie, le sexe et l'âge : $p = 0,35$ |
| 47 immigrants non occidentaux 48 immigrants occidentaux (Europe, Amérique du Nord, Australie) 447 Norvégiens autochtones (28) | MSSS | Moyennes (IC _{95%}) : • 5,68 (4,85-6,52) [INO] • 3,98 (3,19-4,78) [IO] • 4,13 (3,85-4,41) [Nor] | Régression linéaire multiple ajustée sur l'âge au début de la SEP, l'année de naissance, le sexe et la forme de la SE : $p < 0,001$ t-test : • INO vs Nor $p < 0,001$ • IO vs Nor $p = 0,73$ • INO vs IO $p = 0,004$ |
| 211 Français d'origine nord-africaine 2 945 Français d'origine européenne (24) | Délai avant EDSS 6 | Médianes pour début rémittent : • 17,0 ans (FNA) • 27,3 ans (FE) Médianes pour début progressif : • 9,0 (FNA) • 10,0 (FE) | Modèle de Cox ajusté sur l'âge au début de la SEP, le sexe et la forme de début : HR = 2,24 (1,92-2,62), $p < 0,0001$ |
| 54 Français d'origine nord-africaine de première génération 86 Français d'origine nord-africaine de deuxième génération 171 Français d'origine européenne (27) | Délai avant EDSS 6 | Médianes pour début rémittent : • 17 ans (FNAG1) • 13 ans (FNAG2) • 24 ans (FE) Médianes pour début progressif : • 8 ans (FNAG1) • 6 ans (FNAG2) • 15 ans (FE) | Comparaisons multiples (pour début rémittent) : • FNAG1 vs FE $p < 0,05$ • FNAG2 vs FE $p < 0,05$ • FNAG1 vs FNAG2 $p > 0,05$ ANOVA (pour début progressif) : $p = 0,06$ |
| 80 Français d'origine nord-africaine de première génération 167 Français d'origine nord-africaine de deuxième génération 5 200 Français d'origine européenne (travaux personnels acceptés pour publication) | Délai avant EDSS 6 | Médianes : • 14 ans (FNAG1) • 39 ans (FNAG2) • 26 ans (FE) | Modèle de Cox ajusté sur le sexe, l'âge au début de la SEP, la forme de la SEP, le taux annualisé de poussées, les séquelles après la première poussée • FNAG1 vs FE : HR = 2,37 (1,63-3,46), $p < 0,0001$ • FNAG2 vs FE : HR = 0,81 (0,47-1,40), $p = 0,45$ |
| 26 Canadiens amérindiens et 5 708 Canadiens d'origine européenne (22) | Délai avant EDSS 6 | Médianes : • 14,4 ans (CA) • 35,2 ans (CE) | Log-rank avec appariement 1:7 sur le sexe, l'âge au début de la SEP et la forme de la SEP : $p = 0,004$ |

AA: Afro-américains; AE: Américains d'origine européenne; AH: Américains hispanophones; ET: écart-type; INO: immigrants non occidentaux; IO: immigrants occidentaux; Nor: Norvégiens autochtones; FNA: Français d'origine nord-africaine; FE: Français d'origine européenne; FNAG1: Français d'origine nord-africaine de première génération; FNAG2: Français d'origine nord-africaine de deuxième génération; CA: Canadiens amérindiens; CE: Canadiens d'origine européenne; EDSS: Expanded Disability Status Scale; P-MSSS: Patient-derived Multiple Sclerosis Severity Score; HR: hazard-ratio; MSSS: Multiple Sclerosis Severity Score.

taux (2). À l'inverse, les traits "africains" comme un score MSSS plus élevé sont favorisés par les allèles "africains" de l'HLA ($p < 0,001$). Néanmoins, les effets de l'HLA sur la maladie semblent moins prononcés que chez les AE, et une étude plus récente du même groupe a associé certains variants

alléliques d'autres gènes avec des particularités phénotypiques chez les AA: gène RGS1 et âge de début ou gène TNFRSF1A et MSSS. Ces gènes sont aussi considérés comme gènes de susceptibilité chez les sujets d'origine européenne, confortant l'idée de facteurs génétiques transethniques (20).

Les Américains hispanophones (AH) originaires d'Amérique latine semblent avoir un âge plus jeune au début de la maladie, et plus volontiers une névrite optique et/ou une myélite lors de la première poussée que les AE (21). L'évolution vers un handicap élevé est plus fréquente chez les AH que chez les AE, résultats nuancés mais toujours significatifs après ajustement sur le type d'assurance santé (15).

Au Canada, les descendants des Indiens, Inuits et Métis (peuples autochtones) ont un risque de SEP quasi nul, mais un phénotype particulièrement agressif, avec un délai plus court pour atteindre un EDSS 6 malgré une même proportion de formes RR et un âge de début identique lorsqu'on les compare aux Canadiens descendants des émigrés européens (22). Il existe aussi proportionnellement une surreprésentation des formes optico-spinales/NMOSD chez ces descendants des peuples autochtones. Il n'y a pas d'étude de grande ampleur sur la génétique de ces groupes ethniques, seulement une association peut-être moins marquée entre l'HLA-DRB1*1501 et l'expression de la SEP chez les Amérindiens autochtones par rapport aux Canadiens d'origine européenne (23).

Les études chez les immigrés nord-africains en France (Français d'origine nord-africaine [FNA]) atteints retrouvent une proportion moins grande de femmes que chez les Français d'origine européenne (FE), avec un âge de début plus jeune de 3 ans. Chez les FNA, le phénotype de la maladie est plus agressif, avec une récupération plus fréquemment incomplète après la première poussée, un plus grand nombre de poussées dans les 5 premières années et un délai plus court avant d'atteindre un EDSS 4 ou 6 (24). Il n'y a pas de différence significative dans la répartition des formes RR ou PP. Les FNA ont un traitement plus précoce après le diagnostic, avec un recours plus fréquent aux immunosuppresseurs (25).

L'effet de la migration sur le phénotype de la SEP

Si les travaux sur les populations d'origine géographique différente sur un même territoire soulignent le poids de la génétique sur le mode d'expression de la SEP, les travaux sur les migrations récentes mettent en évidence l'effet de l'environnement à "patrimoine génétique constant". Là aussi, beaucoup d'études ont été publiées sur l'effet des migrations sur le risque de développer la maladie.

Brièvement, si la migration s'effectue à la génération précédente (les parents du sujet ont émigré) ou lors de l'enfance ou de l'adolescence du sujet, son risque de développer la maladie est proche de celui du pays d'accueil, augmentant par rapport au pays d'origine si le pays d'accueil est à risque plus élevé de SEP (migrants vers un pays occidental), diminuant si le pays d'accueil est à risque moindre (migrants vers un pays non occidental) [1]. Les travaux sur les patients afro-caribéens dans les Antilles françaises ont confirmé ce résultat, avec une augmentation du risque de SEP ces dernières années en Martinique et en Guadeloupe, particulièrement chez les sujets ayant migré en Europe, puis revenant aux Antilles et y déclarant leur maladie. Ce surrisque est plus marqué si l'émigration en métropole a eu lieu avant l'âge de 15 ans (26). Des données équivalentes sont retrouvées sur le phénotype de la maladie, avec une prépondérance de névrites optiques avec atteinte visuelle sévère chez les sujets n'ayant jamais quitté les Antilles françaises par rapport à ceux ayant séjourné en Europe (10).

Cette modification du phénotype propre à la migration est retrouvée par les rares travaux s'intéressant au phénotype chez les immigrés de première génération et ceux de deuxième génération (la génération de leurs enfants). Les immigrés de première génération ont bénéficié un temps de l'environnement du pays d'origine, alors que la deuxième génération, jamais. Ainsi, il semble que les FNA de deuxième génération aient un âge au début de la maladie plus jeune que les FE et que les FNA de première génération ([27] et travaux personnels acceptés pour publication). Les conclusions sont limitées, sans prise en compte de l'âge au moment de la migration et du possible biais constitué par l'absence des sujets atteints de SEP à un âge jeune et "renonçant" à l'émigration. Après ajustement sur les autres facteurs pronostiques, il semble néanmoins que les FNA de première génération aient un risque plus élevé que les FE d'évoluer rapidement vers un EDSS 3 et 6, alors que les FNA de deuxième génération ont un risque comparable à celui des FE (travaux personnels acceptés pour publication). L'équipe de la Pitié-Salpêtrière a croisé des données parisiennes sur les FNA (d'origine algérienne, marocaine ou tunisienne) et celles de patients tunisiens vivant en Tunisie (27). Les analyses non ajustées sur les autres facteurs pronostiques retrouvent un phénotype plus agressif de la SEP chez les FNA par rapport aux Tunisiens vivant en Tunisie, avec une récupération moindre après la première poussée,

qui est plus fréquemment polysymptomatique, et des délais médians plus courts avant un score EDSS 3, 4 et 6. Cela provient peut-être d'un phénotype particulièrement "bénin" chez les Tunisiens ou d'un défaut de représentativité des cohortes dont les caractéristiques ne sont pas ajustées, mais un phénotype différent entre populations non émigrées et émigrées peut exister.

Conclusion

À l'échelle du monde, il semble que la SEP soit une maladie dont l'expression est commune, à l'exception de la forme optico-spinale, dont l'incidence diminue avec l'occidentalisation des modes de vie et dont l'existence même est remise en question par le spectre NMO. L'évolutivité de la forme commune, occidentale, est en revanche variable selon les ethnies et les aires géographiques. Grossièrement, sous le 30^e parallèle, l'évolution semble plus rapide vers des niveaux de handicap élevés. La géographie n'explique pas seule cette diversité, puisque, au moins chez les descendants des populations africaines ayant migré en Amérique du Nord,

il persiste une sévérité plus grande de la maladie malgré une exposition pluriséculaire à l'environnement occidental et un certain métissage avec les populations d'origine européenne. L'impact des facteurs socioéconomiques nuance probablement cette variation, mais cette sévérité justifie une prise en charge adaptée, avec un recours probablement plus rapide aux thérapies de deuxième ou troisième ligne. Surtout, ces différences semblent plus labiles entre d'autres groupes ethniques, tels que les Nord-Africains vivant en France et les Français d'origine européenne, dont les différences évolutives s'effaceraient dès la deuxième génération après immigration.

Les travaux à venir devront préciser quels variants génétiques propres à chaque groupe ethnique ont un effet sur l'expression de la maladie. Surtout, les facteurs d'environnement, qui d'une génération à l'autre modifient considérablement le risque et l'expression de la maladie chez les migrants, doivent être spécifiquement étudiés. D'autres études longitudinales ont déjà montré comment la modification des modes de vie sur un territoire donné a profondément impacté le risque de la maladie, et il est probable que cet effet se retrouve sur le phénotype de la maladie. ■

L'auteur déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Merck, Novartis, Genzyme-Sanofi, Almirall, Roche et Teva.

Références bibliographiques

- Compston A. *McAlpine's multiple sclerosis*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.
- Goodin DS. *The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade*. *Handb Clin Neurol* 2016;138:173-206.
- Ramagopalan SV, Deluca GC, Degenhardt A et al. *The genetics of clinical outcome in multiple sclerosis*. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:183-99.
- Horakova D, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B et al. *Environmental factors associated with disease progression after the first demyelinating event: results from the multicenter SET study*. *PLoS One* 2013;8(1):e53996.
- Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. *New perspectives in the natural history of multiple sclerosis*. *Neurology* 2010;74(24):2004-15.
- Ochi H, Fujihara K. *Demyelinating diseases in Asia*. *Curr Opin Neurol* 2016;29(3):222-8.
- Piccolo L, Kumar G, Nakashima I et al. *Multiple sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK*. *J Neurol* 2015;262(4):831-6.
- Rojas JJ, Patrucco L, Trojano M, Lugaresi A, Izquierdo G, Butzkueven H et al. *Multiple sclerosis in Latin America: A different disease course severity? A collaborative study from the MSBase registry*. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2015;1:2055217315600193.
- Vasconcelos CCF, Thuler LCS, Rodrigues BC et al. *Multiple sclerosis in Brazil: A systematic review*. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;151:24-30.
- Merle H, Smadja D, Merle S et al. *Visual phenotype of multiple sclerosis in the Afro-Caribbean population and the influence of migration to metropolitan France*. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(3):392-9.
- Cabre P. *Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies: A systematic review and meta-analysis*. *Neuroepidemiology* 2009;28(1-2):58-61.
- Heydarpour P, Khoshkish S, Abtahi S et al. *Multiple sclerosis epidemiology in Middle East and North Africa: a systematic review and meta-analysis*. *Neuroepidemiology* 2015;44(4):232-44.
- Araqi-Houssaini A, Lahlou I, Benkadir Y et al. *Multiple sclerosis severity score in a cohort of Moroccan patients*. *Mult Scler* 2014;20(6):764-5.
- Sidhom Y, Damak M, Riahi A et al. *Clinical features and disability progression in multiple sclerosis in Tunisia: do we really have a more aggressive disease course?* *J Neurol Sci* 2014;343(1-2):110-4.
- Ventura RE, Antezana AO, Bacon T et al. *Hispanic Americans and African Americans with multiple sclerosis have more severe disease course than Caucasian Americans*. *Mult Scler* 2016;1352458516679894.
- Cree BA, Khan O, Bourdette D et al. *Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis*. *Neurology* 2004;63(11):2039-45.
- Berg-Hansen P, Celiu EG. *Socio-economic factors and immigrant population studies of multiple sclerosis*. *Acta Neurol Scand* 2015;132(199):37-41.
- Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T, Campagnolo D. *Does multiple sclerosis-associated disability differ between races?* *Neurology* 2006;66(8):1235-40.
- Cree BAC, Reich DE, Khan O et al. *Modification of multiple sclerosis phenotypes by African ancestry at HLA*. *Arch Neurol* 2009;66(2):226-33.
- Johnson BA, Wang J, Taylor EM et al. *Multiple sclerosis susceptibility alleles in African Americans*. *Genes Immun* 2010;11(4):343-50.
- Amezua L, Lund BT, Weiner LP et al. *Multiple sclerosis in Hispanics: a study of clinical disease expression*. *Mult Scler* 2011;17(8):1010-6.
- Saeedi J, Rieckmann P, Yee I et al. *Characteristics of multiple sclerosis in aboriginals living in British Columbia, Canada*. *Mult Scler* 2012;18(9):1239-43.
- Marrie RA, Hall N, Sadovnick AD. *Multiple sclerosis in first nations Canadians: a pilot comparison study*. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2016;2:2055217316666093.
- Debouverie M, Lebrun C, Jeannin S. *More severe disability in North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France*. *Neurology* 2007;68(1):29-32.
- Lebrun C, Debouverie M, Jeannin S, Pittion-Vouyovitch S, Bayreuther C, Berthier F. *Impact of disease-modifying treatments in North African migrants with multiple sclerosis in France*. *Mult Scler* 2008;14(7):933-9.
- Cabre P, Signate A, Olindo S et al. *Role of return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies*. *Brain J Neurol* 2005;128(Pt 12):2899-910.
- Sidhom Y, Maillart E, Tezenas du Montcel S et al. *Fast multiple sclerosis progression in North Africans: Both genetics and environment matter*. *Neurology* 2017;88(13):1218-25.
- Berg-Hansen P, Smestad C, Sandvik L et al. *Increased disease severity in non-Western immigrants with multiple sclerosis in Oslo, Norway*. *Eur J Neuro*. 2013;20(12):1546-52.