



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

2020

## **THESE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du Troisième Cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Anne-Charlotte SAPONARO**

Le 27 Octobre 2020

## **PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES DE L'ENFANT : EFFICACITE, TOLERANCE, SECURITE DES TRAITEMENTS CLASSIQUES ET DE NOUVELLE GENERATION**

### **Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER

Président du Jury

Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE

Juge

Monsieur le Professeur Kumaran DEIVA

Directeur de Thèse

Madame le Docteur Claire DUFLOT-BILBAULT

Juge

Madame le Docteur Barbara GIRARD

Juge



**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**  
Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

*Premier cycle :* Dr Nicolas GAMBIER  
*Deuxième cycle :* Pr Antoine KIMMOUN  
*Troisième cycle :* Pr Laure JOLY  
*Formation à la recherche :* Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESim :* Pr Stéphane ZUILY  
*SIDES :* Dr Julien BROSEUS  
*Vie Facultaire :* Dr Philippe GUERCI  
*Etudiant :* Mme Audrey MOUGEL

**Chargés de mission**

*Docimologie :* Dr Jacques JONAS  
*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES :* Pr Mathias POUSSEL  
*Relations internationales :* Pr Jacques HUBERT

*Présidente du Conseil de la Pédagogie :* Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique :* Pr Jean-Michel HASCOET

=====  
**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====  
**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Alain LE FAOU - Thierry MAY Patrick NETTER - Luc PICARD - François PLENAT - Paul VERT -Jean-Pierre VILLEMOT – Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Nutrition*)

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

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Immunologie*)

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

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

## **48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)**

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

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY –  
Professeur Antoine KIMMOUN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

### **5<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine d'urgence*)**

Professeur Tahar CHOUIHED

## **49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Neurologie*)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –  
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Neurochirurgie*)**

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

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)**

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)**

Professeur Bernard KABUTH

### **5<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)**

Professeur Jean PAYSANT

## **50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLÉ

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Cardiologie*)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –  
Professeur Yves JUILLIÈRE -

Professeur Batic POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

## **52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2<sup>e</sup> sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (*Néphrologie*)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (*Urologie*)**

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**3° sous-section : (*Médecine générale*)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Pédiatrie*)**

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

**2° sous-section : (*Chirurgie infantile*)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3° sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

**2° sous-section : (*Ophthalmologie*)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3° sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

**66° Section : PHYSIOLOGIE**

Professeur Nguyen TRAN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

**53° Section, 3° sous-section : (*Médecine générale*)**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2° sous-section : (*Histologie, embryologie, et cytogénétique*)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

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

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

**2° sous-section : (*Physiologie*)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2° sous-section :** (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

**2° sous-section** (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

**2° sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section :** (*Immunologie*)

Docteure Alice AARNINK

**4° sous-section :** (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section :** (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI

**3° sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

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

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section :** (*Neurochirurgie*)

Docteur Fabien RECH

**3° sous-section :** (*Psychiatrie d’adultes ; addictologie*)

Docteur Thomas SCHWITZER

**4° sous-section :** (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section :** (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section :** (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section :** (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Anthony LOPEZ

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1° sous-section :** (*Pédiatrie*)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

**4° sous-section :** (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Éva FEIGERLOVA

**5° sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section :** (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 63<sup>e</sup> Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

### 64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

### 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### 53<sup>e</sup> Section, 3<sup>e</sup> sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

# REMERCIEMENTS

**A notre Maître et Président du Jury**

**Monsieur le Professeur Cyril SCHWEITZER**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Pédiatrie

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Vous avez su vous rendre disponible et être à l'écoute de vos internes au cours de ces quatre années d'internat et je vous en remercie.

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

## **A notre Maître et Juge**

**Monsieur le Professeur Marc DEBOUVERIE**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Neurologie

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie de venir apporter votre expertise de la sclérose en plaques et votre regard de neurologue adulte.

Veillez recevoir, Monsieur le Professeur, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance la plus sincère.

**A notre Maître et Directeur de Thèse**

**Monsieur le Professeur Kumaran DEIVA**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Pédiatrie

Neuropédiatre

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce travail.

Je vous remercie également pour votre accueil lors de mon semestre parisien, qui m'a permis de découvrir le fonctionnement d'un service de neurologie pédiatrique et d'appréhender encore davantage toutes les facettes de cette belle spécialité.

Que ce travail soit, pour vous, l'expression de ma reconnaissance la plus sincère et de ma profonde estime.

## **A notre Maître et Juge**

**Madame le Docteur Claire DUFLOT-BILBAULT**

Neuropédiatre

Tu me fais l'honneur d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail, à quelques jours d'un heureux événement.

En quelques mois seulement tu as su me communiquer ta passion pour la neuro-pédiatrie et éveiller mon intérêt pour la pathologie neuro-inflammatoire de l'enfant.

Je t'en suis très reconnaissante.

Reçois tous mes vœux de bonheur pour l'arrivée de cette jolie petite fille venue agrandir la famille.

## **A notre Maître et Juge**

**Madame le Docteur Barbara GIRARD**

Neuropédiatre

Tu me fais l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Je te remercie pour ton encadrement et ta pédagogie, toujours dans la bonne humeur. Ce fut un réel plaisir d'avoir pu travailler avec toi en médecine infantile, en neurologie pédiatrique et en réanimation pédiatrique. Merci pour ta bienveillance et tous tes conseils avisés au cours de ces différentes étapes de mon internat.

Je t'en suis très reconnaissante.

## **A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales qui m'ont accueillie pendant mon internat**

### **Au service de Pédiatrie de l'hôpital Marie-Madeleine de Forbach,**

Merci à tous les médecins et à l'équipe paramédicale pour leur accueil lors de ce premier stage d'internat. Merci en particulier au **Docteur Hatahet** pour sa bienveillance, ainsi qu'à **Géraldine**, notre chefferne et amie, pour ton oreille toujours attentive et tous tes bon conseils.

### **Au service de Pédiatrie de l'hôpital Mercy de Metz,**

Ce semestre aura été des plus enrichissant et formateur, grâce à vos enseignements et votre gentillesse, j'en garde un excellent souvenir.

**Aux Docteurs Emeline Renard et Anne-Charlotte Cullier**, merci d'avoir rendu notre passage au secteur 3B plus agréable et convivial. Travailler avec chacune de vous fut un réel plaisir.

### **Au service de Neurologie Pédiatrique de l'hôpital d'enfants,**

Merci aux **Docteurs Barondiot et Steschenko** ainsi qu'au **Professeur Raffo** pour la transmission de leur savoir, au **Docteur Calina Todosi**, pour avoir partagé avec bonheur et sans limite sa passion pour l'EEG, à **Marie-Christine et Myriam**, ainsi qu'à **Rajah**, pour leur accueil et leur gentillesse. A **Hélène et Justine**. Je me réjouis de rejoindre l'équipe pour de nouvelles aventures...

Merci à **Delphine, Anne et Sophie**, les super infirmières de l'Hôpital de Jour.

### **Au service de Réanimation Pédiatrique,**

Merci à toute l'équipe paramédicale pour son accueil et la confiance qu'elle nous a accordée. Merci au **Docteur Bousard** pour son accueil et sa gentillesse, aux **Docteurs Florent Girard, Claire-Marie Barbier et Mathieu Maria**, pour le partage de leur expérience et de leurs connaissances et pour tous ces déjeuners préparés avec amour. J'ai énormément appris à vos côtés. Merci au **Docteur Arnaud Wiedemann** pour son souci de former les plus jeunes, son soutien permanent, son écoute, ses conseils.

Merci aux **Docteurs Greiner, Greze, Jellimann, Jourdan, Novy, Wittwer, Kecir** de la maternité.

### **Au service de Neurologie Pédiatrique de l'hôpital Bicêtre,**

Merci à toute l'équipe paramédicale pour son accueil et sa bonne humeur, aux **Docteurs Bellesme, Maurey et Sevin** pour leur envie de partager leurs vastes connaissances, à nos formidables chefs, **Laëtitia, Lucie et Mélanie**. Travailler à vos côtés fut un réel plaisir, même en temps mouvementé...

Merci aux **Docteurs Chardon, Hennequin, Houriez, Lebon-Labich et Lemarié** pour leur accueil.

Merci à **Thomas Tully** pour sa précieuse aide statistique, sa pédagogie et toutes ces soirées d'été consacrées à ce travail malgré un emploi du temps déjà bien chargé, ainsi qu'à **Lysiane Bourget** pour la collecte des dossiers archivés.

**A tous les enfants** qui m'ont permis de progresser à leurs côtés et m'ont énormément appris, par leur courage, leurs sourires, leur insouciance, ainsi qu'à **leurs familles**.

**A mes Cointernes et Amis,**

**A Marie-Sophie et Sofia, mieux connues sous les noms de Merlinpimpin et Damotite,**

Le trio de choc de ce premier stage à Forbach. Notre colocation et ce si grand sapin de Noël, nos petits coups de mou, nos longs fous-rires... Une belle amitié et des moments inoubliables à vos côtés, qui se sont poursuivis à Metz, en Médecine Infantile, en Réanimation Pédiatrique et à la Maternité.

**A l'équipe des Minikeums, Anne-Elisabeth, Annabelle, Qiaoyan, Sabrina, Brice, Biagio,**

Merci pour ce formidable semestre d'été à Mercy. Nos parties de baby-foot à l'internat, la petite glace au soleil de la pause déjeuner, le papier à ECR dont on ne savait que faire, et tant d'autres souvenirs...

**A Marie-Eve, Claire, Constance,**

Quelle belle expérience que ce semestre en Réanimation Pédiatrique à vos côtés. Beaucoup de bons moments partagés, et des plus difficiles que notre solidarité et soutien mutuels nous auront permis d'affronter.

**A Sarah, Anne, Ghofrane,**

En souvenir de ce semestre mémorable à la maternité.

**A Agathe, Mathilde, Solène, Pauline, Seraphina,**

Mes cointernes parisiennes, merci d'avoir rendu ces 6+1 mois un peu plus légers, par votre bonne humeur, vos petites blagues et vos caractères si différents mais complémentaires. Agathe, après nos longues marches jusque Bicêtre, je me fais une joie de te retrouver dans les prochains congrès de Neuropédiatrie.

**A mes anciens internes de Pédiatrie,**

**Mathilde, Marie, Laurelia, Lucile, Xavier,**

La bienveillance et la passion dont vous avez fait preuve lors de mes stages d'externat en Pédiatrie et en Néonatalogie à Mercy m'ont confirmée dans mon choix de spécialité. Je vous en remercie.

**A mes deux petites « externes préférées »,**

**Agathe et Hélène,** ce fut un bonheur de travailler un temps à vos côtés, merci pour votre bonne humeur, votre efficacité et votre envie d'apprendre. Je vous souhaite de rester aussi pétillantes et passionnées que vous l'êtes.

**A mes précieux Amis,**

**A Alice,**

Ma Fabichou, après toutes ces années, se retrouver toujours avec bonheur comme si nous nous étions quittées la veille. A très vite, à Vienne, Paris, Metz, Nancy ou ailleurs !

**A Laurène et Pierre,**

Bisounours, Caliméro, quel bonheur de partager avec vous cette longue, belle, solide et fidèle amitié. J'ai hâte d'être un peu plus disponible pour que nous puissions enfin en écrire de nouvelles pages.

**A Maud,**

Mon petit Cucurb, merci pour ton amitié, pour tes si belles qualités humaines et ta joie de vivre communicative.

**A Anne et Killian,**

Anne, ma sœur Anne, sur les bancs du lycée Fabert, puis à Brabois. Les trajets quotidiens de la rue de Ludres jusqu'à l'amphi, nos innombrables repas partagés, ma plus fidèle alliée et un soutien sans faille dans des périodes de révision parfois difficiles. Quel bonheur de vous savoir heureux !

**A Gaëlle,**

Ma Gagouche, de merveilleux voyages et des petits soucis de bus dont les Pouilles se souviennent, de formidables souvenirs, une si belle amitié. Merci pour ton écoute et ton soutien, en toute circonstance.

**A Guillaume,**

A nos années rue de Ludres, au soutien mutuel dans des périodes de travail éprouvantes, et dans des épreuves humaines, je ne peux l'oublier.

**A Natacha et Fred, Diane, Floriane, Manon, Julie, Tiffany, Anne-Laure, Helena, Pauline, Virgile.**

**A la Famille Choquet,**

Merci pour votre soutien, depuis toujours. Vous faites partie de ces exemples qui m'ont permis de grandir et de devenir la personne que je suis.

**A Marie et Mathias,**

Parce que jamais nous ne pourrions vous oublier...

**A ma Famille,**

**A mes grands-parents**, Lucie et Amédée. A mon grand-père Maurice, que je n'ai pas eu le bonheur de connaître. A mamie Bernadette. J'espère que vous êtes fiers de là-haut.

A **Diego**, petite étoile partie briller bien trop tôt...

A **Manon**, ma pitchounette, mon extraordinaire cousine. Merci pour ton soutien permanent. Si tu savais à quel point je suis fière de toi et admirative...

A mes cousins, **Olivier, Thibaut, Brice**, à ces innombrables moments partagés au square, ces fous-rires, ces souvenirs par milliers. **A Elodie, Mathilde, à Martin**, au petit **Clément**. A **Michel et Barabara**. **A Caroline, Romain** et au petit **Roméo**, à **Sophie, Guillaume, Cesare**, vous revoir est toujours un réel bonheur.

A ma tantine, **Yvette**, toujours fidèle au poste, et à toutes nos soirées crêpes.

A mon parrain, **Laurent**, et à **Béa**.

A mes oncles et tantes, **Marie et Hervé**, et ces innombrables barbecues, à **Dany**, à **Michel**, à **Marie-Ange et Christian**, à **Michel et Nathalie**, à **Lucie et Nino**.

**A Pierre-Victor, mon PV, mon frère en or,**

Tu as toujours été un modèle pour moi, depuis notre plus tendre enfance, à l'époque de L'écoland et Duploville. Je suis si fière et admirative de ton parcours incroyable, de ta générosité, de ta patience, de ton rôle de papa que tu endosses à merveille. Merci pour ton soutien permanent et tout ce que tu m'as toujours apporté. Je suis une petite sœur comblée.

**A Clotilde**, ma belle-sœur, et à toutes nos parties de Splendor à venir.

**A Théodore**, mon merveilleux neveu, qui me rend si fière. Quel bonheur de te voir grandir et devenir chaque jour encore un peu plus beau et fabuleux. Tata Lolotte a hâte de partager encore des milliers de belles choses avec toi.

**A mes parents, Geneviève et Jacques,**

Merci pour les belles valeurs que vous nous avez inculquées. Merci pour votre soutien sans compter tout au long de ces années, qui n'ont pas toujours été faciles. Merci maman de nous avoir consacré

ton temps, pour que nous puissions grandir, nous épanouir et devenir les adultes que nous sommes aujourd'hui. Cette réussite, c'est aussi et surtout la vôtre. J'espère que vous en êtes fiers.

**A Fehd,**

Mon Amour,

Merci pour ton soutien indéfectible depuis le début.

Merci pour ta patience, ton amour, ton réconfort, ton écoute, ton aide, tes précieux conseils.

Merci pour ces merveilleux moments partagés, et pour tous ceux à venir.

J'ai hâte de continuer à découvrir et partager avec toi tous ces petits et grands bonheurs qui rendent chaque jour la vie encore un peu plus belle.

**« Le Bonheur est la seule chose qui se double si on le partage »**

Albert Schweitzer

## SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle

aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	22
-------------------	----

## PREMIÈRE PARTIE : LA SCLEROSE EN PLAQUES REMITTENTE RECURRENTE DE L'ENFANT .. 23

I. Généralités .....	23
1. Épidémiologie .....	23
2. Physiopathologie .....	24
2.1. Phénomène de démyélinisation .....	24
2.2. Phénomène de remyélinisation (12).....	25
3. Présentations cliniques.....	26
4. Diagnostic .....	27
4.1. IRM cérébrale et médullaire .....	27
4.2. Liquide céphalo-rachidien .....	29
4.3. Critères diagnostics .....	29
4.4. Diagnostics différentiels.....	30
4.4.1. Syndrome clinique isolé .....	31
4.4.2. Encéphalomyélite aigue disséminée.....	31
4.4.3. Pathologies démyélinisantes médiées par des anticorps.....	31
5. Sévérité et pronostic .....	32
II. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	34
1. Objectifs de la prise en charge .....	34
2. Traitement des poussées.....	34
3. Traitement de fond.....	34
3.1. Spécificités pédiatriques .....	35
3.1.1. Prescription .....	35
3.1.2. Instauration du traitement de fond et suivi .....	35
3.2. Traitements de première ligne.....	36
3.2.1. Interférons beta .....	36
3.2.2. Acétate de Glatiramère.....	37
3.3. Traitements de deuxième ligne.....	37
3.3.1. Natalizumab .....	38

3.3.2.	Fingolimod .....	39
3.3.3.	Teriflunomide.....	40
3.3.4.	Diméthyl Fumarate .....	40
3.3.5.	Alemtuzumab.....	41
3.3.6.	Rituximab et Ocrelizumab.....	41
III.	Intérêt de l'étude .....	43
<b>DEUXIÈME PARTIE : COMPARISON OF NEWER DISEASE-MODIFYING-TREATMENTS VERSUS INTERFERON BETA-1A AND GLATIRAMER ACETATE IN PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS ...</b>		<b>44</b>
	Abstract.....	45
	Introduction.....	46
	Materials and Methods .....	47
	Results.....	50
	Discussion .....	53
	Conclusion .....	56
	Figures.....	57
	Tables.....	61
	Supplementary data .....	64
	References .....	66
<b>TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION ET PERSPECTIVES .....</b>		<b>69</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>74</b>
<b>ANNEXE .....</b>		<b>81</b>
	Le score EDSS (Expanded Disability Status Scale).....	81

## ABREVIATIONS

<b>A</b>	ADEM	Encéphalomyélite Aigue Disséminée
	AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
	AQP4	Aquaporine 4
<b>E</b>	EAE	Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale
	EDSS	Expanded Disability Status Scale
	EBV	Epstein Barr Virus
<b>G</b>	Gado	Gadolinium
<b>I</b>	INF	Interféron
	IL	Interleukine
	IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>L</b>	LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
	LB	Lymphocytes B
	LT	Lymphocytes T
	LEMP	Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
<b>M</b>	MOG	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
	MBP	Myelin Basic Protein
<b>O</b>	O2	Dioxygène
<b>P</b>	PLP	Proteolipid Protein
<b>S</b>	SEMA	Sémaphorines
	SEP RR	Sclérose En Plaques Rémittente Récurrente
	SNC	Système Nerveux Central

# PREMIERE PARTIE : LA SCLEROSE EN PLAQUES REMITTENTE RECURRENTE DE L'ENFANT

## I. Généralités

### 1. Épidémiologie

La sclérose en plaques est une pathologie inflammatoire chronique, démyélinisante et dégénérative du système nerveux central. Elle touche 80 000 personnes en France et représente la deuxième cause de handicap chez l'adulte jeune.

Il s'agit d'une affection rare chez l'enfant, puisque seulement 3 à 10% des patients sont âgés de moins de 18 ans. L'incidence est variable selon les pays, entre 0.66 et 1.66 pour 100 000 enfants. Environ 30-50 cas pédiatriques sont diagnostiqués chaque année en France.

L'âge médian au diagnostic est de 12 ans. 17 à 30% des enfants présentent une première poussée avant l'âge de 10 ans. On note après la puberté une prédominance chez les enfants de sexe féminin, tandis qu'en période pré-pubertaire, le sex ratio est quasiment de 1. La durée entre la première et la deuxième poussée peut varier de 1 à 111 mois, avec un délai plus long chez les enfants de moins de 10 ans. (1)

Il s'agit d'une pathologie multifactorielle, avec la mise en cause de nombreux facteurs de risque génétiques, épigénétiques et environnementaux.

D'un point de vue génétique, tout comme chez l'adulte, la présence d'allèles HLA-DRB1 semble être un facteur favorisant la survenue de sclérose en plaques, chez les populations d'origine européenne (2). Des données récentes suggèrent par ailleurs un lien de causalité entre l'obésité, et en particulier la présence d'allèles de prédisposition à l'obésité et la survenue d'une sclérose en plaques chez l'enfant (3,4).

Concernant les facteurs environnementaux, l'exposition à certains agents infectieux, notamment le virus d'Epstein Barr, est associée à un surrisque de présenter une première poussée de la maladie dans les semaines suivantes, d'autant plus que l'enfant est âgé de moins de 10 ans (5). Le taux sanguin de vitamine D est, quant à lui, un facteur prédictif de nouvelle poussée, avec des récurrences plus fréquentes chez les enfants carencés (6). Le tabagisme passif et actif est également un facteur prédisposant démontré de la maladie, tout comme chez l'adulte. Quant à la vaccination, notamment la vaccination contre l'hépatite B, elle n'entraîne pas de surrisque de présenter une première poussée de sclérose en plaques (7).

## 2. Physiopathologie

### 2.1. Phénomène de démyélinisation

La sclérose en plaques est une pathologie démyélinisante du système nerveux central. Si des zones d'ombre persistent, la physiopathologie à l'origine des lésions de démyélinisation est de mieux en mieux connue, notamment grâce aux études réalisées sur le modèle animal d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE).

Les lymphocytes T CD4+ ont un rôle prépondérant dans la genèse de la pathologie. Selon les cytokines rencontrées, la différenciation des LTCD4 se fera vers la lignée Th1, Th2, Th17 ou Treg. Dans la sclérose en plaques, la fonction de régulation de la réponse inflammatoire des Treg est moins efficace, tandis que la réponse pro-inflammatoire des Th17 apparaît majorée. Les Th1, activateurs des macrophages et des cellules microgliales via la sécrétion d'INFg et d'IL-2, seraient à l'origine de la constitution d'une auto-immunité. (8)

Il semblerait que les lymphocytes B aient également un rôle majeur dans le processus de démyélinisation. En effet, après différenciation en plasmocytes, ils produisent des immunoglobulines dirigées contre les protéines de la myéline. Des anticorps anti MBP ou PLP ont été mis en évidence lors d'analyses histologiques. Une synthèse intrathécale d'IgG a également lieu. Le mécanisme à l'origine des lésions peut être propre à l'action de ces anticorps contre les protéines de la gaine de myéline, ou être secondaire à l'action immunitaire des cellules phagocytaires et du complément contre les complexes immuns formés. (9)

Le troisième élément fondamental dans ce processus de démyélinisation est l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, qui serait à l'origine du passage des médiateurs cités précédemment vers le système nerveux central.

Tout d'abord, l'activité amplifiée de la réponse Th17 va conduire à une production importante d'IL-17 et IL-22, entraînant la destruction des jonctions serrées de l'endothélium vasculaire. D'autre part, les sélectines, qui sont des glycoprotéines d'adhésion présentes sur l'endothélium vasculaire, voient leur production augmentée sous l'influence des macrophages. Ces intégrines se lient aux leucocytes circulant, ralentissant leur propagation et permettant l'action des chimiokines et la migration des leucocytes. Le passage des lymphocytes activés vers le SNC est alors assuré par l'interaction de l'intégrine alpha4beta1 présente à la surface des leucocytes et de la protéine d'adhésion VCAM-1.

Enfin, la destruction de la barrière hémato-encéphalique peut être secondaire à une dysrégulation de l'action des métalloprotéinases de matrice et de leurs inhibiteurs, au profit des premières. Les métalloprotéinases sont des enzymes protéolytiques produites par les cellules présentatrices d'antigènes et les macrophages, capables de détruire le dystroglycane qui permet l'ancrage des astrocytes dans la membrane basale. (10)

Un élément décrit récemment dans la physiopathologie de la sclérose en plaques est la survenue d'un stress oxydatif. Celui-ci apparaît lorsque la production d'espèces oxydatives dépasse les capacités anti-oxydantes de l'organisme. Le système nerveux central est très sensible au stress oxydatif du fait de sa consommation majeure en O<sub>2</sub>, du grand nombre d'acides gras peroxydables qu'il contient et de son activité anti-oxydante mineure liée à un faible nombre d'enzymes anti-oxydantes. Il contient par ailleurs des taux élevés de fer et d'ascorbate dont l'association, en cas de désorganisation tissulaire - notamment lors d'un phénomène inflammatoire, est fortement pro-oxydante. Cette activité oxydante va aboutir à une altération de la barrière hémato-encéphalique, et ainsi à l'extravasation des leucocytes vers le SNC. Ces leucocytes vont également produire un nombre important d'espèces réactives de l'oxygène, conduisant à la destruction des neurones et de leurs axones, des oligodendrocytes, avec une phagocytose de la gaine de myéline. (11)

## *2.2. Phénomène de remyélinisation (12)*

La remyélinisation survient dans les semaines suivant l'épisode démyélinisant. Elle est secondaire à l'activation des précurseurs des oligodendrocytes. Sous l'influence de facteurs de croissance, ces précurseurs vont pouvoir se différencier en oligodendrocytes et ainsi conduire à une reformation de la gaine de myéline. La gaine de myéline nouvellement formée est plus fine mais fonctionnelle. La conduction axonale saltatoire est à nouveau possible, et le processus de dégénérescence axonale est limité.

Avec la progression de la maladie, on note une diminution de ce phénomène de remyélinisation, qui devient de moins en moins efficace. La destruction axonale est donc progressivement définitive.

Différents facteurs interviennent dans l'inhibition de la remyélinisation.

LINGO-1 est une protéine de la membrane des neurones et des oligodendrocytes. Elle empêche la différenciation des précurseurs des oligodendrocytes sur des modèles animaux (13). Un essai thérapeutique de phase II visant à tester l'efficacité de l'opicinumab, un anticorps dirigé contre cette protéine, mené chez des patients adultes suivis pour une SEP rémittente récurrente et secondairement progressive s'est révélé inefficace (14).

Les sémaphorines sont des protéines de membranes jouant un rôle dans la migration et la différenciation des précurseurs des oligodendrocytes. SEMA3A inhibe leur différenciation, tandis que SEMA3F stimule leur prolifération dans les plaques de démyélinisation. Ces protéines jouent un rôle majeur dans le développement cérébral, puis restent silencieuses à l'âge adulte. Elles sont réactivées au sein des lésions actives de la sclérose en plaques. Dans le modèle expérimental EAE, l'utilisation d'un anticorps anti SEMA3A favoriserait la remyélinisation.

Le rôle des récepteurs Notch dont l'activation inhibe la différenciation des précurseurs des oligodendrocytes lors du développement est actuellement plus controversé pour son intervention dans le processus de remyélinisation.

Le rôle des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine, de la voie de signalisation du récepteur nucléaire rétinol X ainsi que des protéines Wnt sont encore à l'étude mais ils sembleraient avoir une action inhibitrice du phénomène de remyélinisation.

### **3. Présentations cliniques**

La sclérose en plaques fait partie des syndromes démyélinisants aigus, caractérisés par un déficit neurologique aigu durant au moins 24 heures, en dehors de tout contexte fébrile, et régressant de manière plus ou moins complète en quelques semaines.

L'atteinte peut concerner le nerf optique, le tronc cérébral, le cerveau et la moelle épinière, et de nombreux symptômes en découlent. Ainsi, la présentation initiale peut être mono ou multi focale, avec une prédominance des atteintes poly-symptomatiques chez les enfants de moins de 10 ans (1).

Les présentations cliniques sont semblables à celles rapportées chez l'adulte. L'enfant peut présenter une névrite optique rétrobulbaire, un déficit sensitivo-moteur traduisant une atteinte des voies longues, des troubles de la marche ou de l'équilibre signant une atteinte cérébelleuse ou un syndrome cordonal postérieur, une parésie ou paralysie des paires crâniennes dans le cadre d'une atteinte du tronc cérébral, des troubles de la conscience, une atteinte sphinctérienne, des signes de myélite aiguë transverse. Les symptômes les plus fréquents sont les déficits moteurs, sensitifs et visuels. Chez les enfants les plus jeunes âgés de moins de 12 ans, on observe principalement des déficits moteurs, suivis par des troubles de la coordination et une atteinte visuelle (15). Les troubles de la conscience sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte, essentiellement chez le moins de 10 ans.

Chez l'enfant et l'adolescent, 95 à 100% des patients présenteront une sclérose en plaques rémittente récurrente. Les formes progressives concernent moins de 3% des patients présentant une

sclérose en plaques de début pédiatrique, contre 10 à 15% chez l'adulte, et doivent amener à remettre en question le diagnostic. (16)

Il est important de noter les particularités de la description clinique chez l'enfant : tout d'abord, dans des études précédentes, chez de nombreux patients pour lesquels un diagnostic de sclérose en plaques avait été posé, il a par la suite été mis en évidence la présence d'anticorps anti MOG. Ensuite, il apparaît évident que, du fait du jeune âge de certains patients, les descriptions subjectives de la symptomatologie ne sont pas toujours possibles, notamment la présence de paresthésies ou la baisse d'acuité visuelle. (17)

## 4. Diagnostic

Il repose sur la dissémination spatiale et temporelle des lésions et de la symptomatologie.

Aussi, lors d'une première poussée, il est important de rechercher à l'interrogatoire un ou plusieurs épisodes démyélinisants précédents qui n'ont pas conduit l'enfant et sa famille à consulter.

### 4.1. IRM cérébrale et médullaire

L'Imagerie par Résonance Magnétique est l'examen de choix, parfois nécessaire au diagnostic, et dans tous les cas indispensable avant l'initiation d'une thérapeutique et pour le suivi sous traitement. Elle va permettre de quantifier l'activité radiologique de la maladie, et de mettre en évidence les critères de dissémination spatiale et temporelle lors du diagnostic, définis selon les nouveaux critères de Mc Donald 2017.

La dissémination spatiale à l'IRM est définie par la présence d'au moins une lésion en hypersignal T2 dans au moins deux des localisations suivantes : périventriculaire, corticale ou juxta-corticale, sous-tentorielle, médullaire. (18)

La dissémination temporelle à l'IRM est définie par la présence concomitante de lésions se rehaussant et d'autres ne se rehaussant pas après injection de Gadolinium ou l'apparition de nouvelles lésions en hypersignal T2 lors d'un contrôle de l'IRM cérébrale. (18)

Les lésions décrites dans les critères IRM KIDSEP sont plus spécifiques à l'enfant. Il s'agit de lésions perpendiculaires à l'axe du corps calleux et/ou de lésions bien limitées. Ces lésions sont en hypersignal T2, et comme chez l'adulte on peut retrouver un certain nombre de lésions en hyposignal T1 (**Figure1**). Chez l'enfant, les lésions du tronc cérébral et du cervelet sont plus fréquentes que chez l'adulte. (19) On note également une atteinte de la croissance du volume cérébral avec une atrophie plus précoce que chez l'adulte (20).

Une étude canadienne prospective multicentrique a par ailleurs montré une association statistiquement significative entre la présence de lésions en hyposignal T1 ou au moins une lésion périventriculaire et la survenue d'une sclérose en plaques après un premier épisode démyélinisant. Cette association était encore renforcée lorsque les deux paramètres étaient présents de façon concomitante (21).

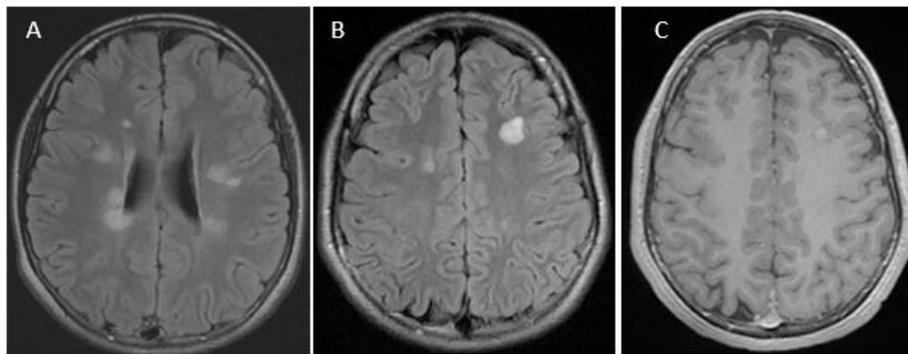


Figure 1. IRM initiale d'une fille de 12 ans ayant une SEP présentant un déficit moteur et troubles dysesthésiques de l'hémicorps gauche, montrant des lésions péri-ventriculaires (A), juxta-corticales (A, B) en coupe axiale Flair et prenant le contraste (C) en coupe axiale T1 avec injection de gadolinium.

Le protocole de réalisation de l'IRM cérébro-médullaire lors du diagnostic inclut les séquences T2\*, T2 FLAIR, T2 STIR et T1 sans et avec injection de gadolinium (22). Chez l'enfant, l'utilisation de séquences injectées est parfois discutée. Elle est certes plus sensible dans le diagnostic des nouvelles lésions ; toutefois, la majoration des lésions en hypersignal T2 étant déjà un argument fort en faveur d'une activité de la maladie, la possible accumulation de Gadolinium dans le SNC – bien que ses répercussions cliniques ne soient pas encore élucidées - lors des IRM répétées (23) plaiderait plutôt en faveur d'une limitation de l'utilisation du Gadolinium.

La réalisation d'une IRM médullaire de routine pose également question et doit encore être évaluée. Certaines études montrent une plus grande sensibilité diagnostique lors de la réalisation de l'IRM médullaire en complément de l'IRM cérébrale (24). Les lésions médullaires sont principalement de siège cervical et de faible étendue. Une étude américaine a, quant à elle, mis en évidence une activité radiologique plus importante chez l'enfant que chez l'adulte lors des deux premières IRM cérébrales, avec, dans la plupart des cas, la possibilité de conclure dès la première imagerie cérébrale à une dissémination spatiale et temporelle (19). Des études sur des cohortes de plus grandes ampleurs sont encore nécessaires pour évaluer l'intérêt diagnostique et pronostic de l'IRM médullaire.

#### 4.2. *Liquide céphalo-rachidien*

En cas de premier épisode de poussée démyélinisante aiguë, la ponction lombaire est également un élément clé. Elle permet de mettre en évidence dans le LCR une pléiocytose entre 5 et 10 cellules le plus souvent, une hyperprotéinorachie entre 0.40 et 1g/L ainsi que des bandes oligoclonales à l'électrophorèse dans 50 à 90% des cas. Ces dernières sont moins fréquemment retrouvées chez les enfants de moins de 10 ans. (1)

La recherche de ces bandes oligoclonales dans le LCR est d'autant plus importante que depuis la révision des critères de Mc Donald en 2017, elle peut se substituer au critère IRM de dissémination temporelle. (18)

#### 4.3. *Critères diagnostics*

Le diagnostic de la sclérose en plaques repose sur la dissémination de l'inflammation du système nerveux central, dans l'espace et dans le temps.

En présence de deux déficits neurologiques aigus de topologies différentes, durant plus de 24h et survenant à plus de 30 jours d'intervalle, le diagnostic pourrait être établi sur la clinique seule. Mais dans la majorité des cas, une IRM cérébrale et médullaire sera réalisée en complément, afin notamment d'écartier d'éventuels diagnostics différentiels, ce qui est désormais indispensable pour établir le diagnostic de sclérose en plaques.

Les critères de McDonald 2010, applicables chez l'adulte et l'enfant de plus de 11 ans ayant présenté un syndrome clinique isolé, ont été révisés en 2017 (**Tableau 1**) avec les caractéristiques suivantes (18):

Le diagnostic de sclérose en plaques est confirmé en cas de dissémination spatiale et temporelle.

La présence de bandes oligoclonales dans le LCR est désormais considérée comme une dissémination temporelle et permet le diagnostic en cas de dissémination spatiale clinique ou radiologique.

Une lésion symptomatique peut désormais être utilisée pour la dissémination spatiale ou temporelle.

Les lésions corticales sont désormais incluses dans la définition radiologique, au même titre que les lésions juxta-corticales, infra-tentorielles, péri-ventriculaires et de la moelle épinière. Est également apparue la nécessité d'exclure les diagnostics différentiels éventuels.

**Tableau 1.** The 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack at onset(18)

Number of lesions with objective clinical evidence		Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

Enfin, les critères établis par l'*International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group* en 2013 (25) sont les plus appropriés pour établir le diagnostic de sclérose en plaques chez l'enfant. Il peut être posé en cas de la survenue de :

- Deux épisodes cliniques ou plus ne rentrant pas dans la définition de l'ADEM avec une origine inflammatoire supposée, séparés de plus de 30 jours et intéressant plus d'une région du système nerveux central.
- Un épisode typique de sclérose en plaques, sans trouble de la conscience, et associé à des lésions à l'IRM entrant dans la définition de dissémination spatiale et temporelle selon les critères de McDonald.
- Un épisode d'ADEM suivi, au moins trois mois plus tard, par une poussée clinique sans trouble de la conscience et associée à des lésions répondant aux critères de McDonald à l'IRM.
- Un premier épisode aigu isolé ne rentrant pas dans la définition de l'ADEM et dont les lésions présentes à l'IRM cérébrale rentrent dans la définition de la dissémination spatiale et temporelle selon les critères de McDonald.

#### 4.4. *Diagnostics différentiels*

Chez l'adulte, la majeure partie des patients présentant un syndrome démyélinisant acquis présentera par la suite de nouvelles poussées avec un diagnostic confirmé de sclérose en plaques. A l'inverse, chez l'enfant, la majeure partie ne présentera pas de récurrence, et environ 40% des enfants présentant une nouvelle poussée ne présentent pas de sclérose en plaques.

Les diagnostics différentiels à évoquer sont les pathologies démyélinisantes médiées par des anticorps (anti AQP4, anti MOG), les pathologies infectieuses du système nerveux central (EBV, mycoplasme, entérovirus, Lyme), les leucodystrophies, les vascularites cérébrales (lupus érythémateux disséminé, maladie de Behçet), l'encéphalite d'Hashimoto, un lymphome cérébral ou un syndrome lympho-histiocytose hémophagocytaire. Ces pathologies peuvent en effet présenter des similitudes avec la sclérose en plaques, par leurs caractéristiques inflammatoires à l'IRM, la présence de bandes oligoclonales dans le LCR, la présence de poussées et une réponse parfois à la corticothérapie (17). L'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) et le syndrome clinique isolé sont également deux entités distinctes.

#### *4.4.1. Syndrome clinique isolé*

Il s'agit d'un premier épisode démyélinisant d'origine inflammatoire supposée chez un enfant ne présentant pas de trouble de la conscience. La dissémination spatiale et temporelle n'est pas visible à l'IRM. Les présentations initiales les plus fréquentes sont la névrite optique et la myélite aiguë transverse. Ce premier épisode, d'une durée d'au moins 24h, pourra rester isolé ou être un mode d'entrée dans une pathologie inflammatoire démyélinisante. (25)

#### *4.4.2. Encéphalomyélite aiguë disséminée*

L'ADEM est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central. La présentation initiale associe le plus souvent une symptomatologie multifocale et des troubles de la conscience, sans fièvre associée. Le diagnostic différentiel avec la sclérose en plaques peut être fait généralement grâce à l'IRM cérébrale, qui met en évidence des lésions de la substance blanche bilatérales diffuses, mal limitées, avec de rares hyposignaux T1 et des atteintes possibles du thalamus et des ganglions de la base, du cervelet et de la moelle épinière. Cet épisode démyélinisant peut rester isolé ou s'intégrer dans le cadre d'une pathologie inflammatoire chronique en cas de nouvelle poussée survenant plus de trois mois après l'épisode initial. (25)

#### *4.4.3. Pathologies démyélinisantes médiées par des anticorps*

Il s'agit de pathologies de découvertes récentes. L'émergence de ces nouvelles connaissances conduit à des diagnostics plus précoces, permettant l'initiation rapide des thérapeutiques adaptées. En effet, ces pathologies démyélinisantes ne répondent pas aux thérapeutiques de première ligne utilisées dans la sclérose en plaques.

- Anticorps anti AQP4

Cette pathologie médiée par les anticorps anti aquaporine 4 est appelée neuromyéélite optique. Avant la découverte de cette entité, le diagnostic de sclérose en plaques avec atteinte du nerf optique et de la moelle épinière était porté. Bien que rares chez l'enfant, les anticorps anti AQP4 sont tout de même présents chez 0.7 à 4.5% de ceux présentant un syndrome démyélinisant aigu. En cas d'atteinte exclusive de l'area postrema, les symptômes initiaux peuvent être des vomissements isolés. (26) Le diagnostic peut être posé en présence d'une névrite optique, d'une myélite aiguë et d'au moins deux des trois critères suivants : - une atteinte médullaire en regard d'au moins 3 vertèbres contiguës, - l'absence de critère IRM en faveur du diagnostic de sclérose en plaques, - la présence d'anticorps anti AQP4 (25).

- Anticorps anti MOG

Cette entité de découverte récente est associée à un syndrome démyélinisant aigu dans un tiers des cas chez l'enfant. Parmi eux, environ un tiers présentera une seconde poussée, souvent très à distance du premier épisode, parfois jusqu'à 10 ans. Avant l'âge de 10 ans, la révélation initiale se fera le plus fréquemment sous forme d'ADEM, tandis que chez l'enfant plus âgé et l'adulte, le mode de révélation le plus fréquent est la névrite optique. (26)

## 5. Sévérité et pronostic

La sévérité est caractérisée par l'activité de la maladie, avec la présence de poussées et le taux annualisé de poussées, la présence de séquelles de poussées antérieures ou l'apparition d'un handicap, l'apparition de nouvelles lésions en hypersignal T2 ou prenant le contraste après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale.

Une séquelle est définie par la persistance d'un symptôme neurologique à 6 mois de la poussée à l'origine de cette séquelle.

Le suivi des séquelles neurologiques est possible grâce au score EDSS (Expanded Disability Status Scale). Il s'intéresse à l'atteinte pyramidale, cérébelleuse, sensitive, sphinctérienne, visuelle, cognitive et du tronc cérébral avec une cotation de chaque fonction. Le score final peut aller de 0 à 10 (**Annexe 1**) et est proportionnel à la sévérité du handicap, bien que non représentatif du degré d'atteinte cognitive. (27)

Contrairement à l'adulte qui présente souvent une atteinte séquellaire des différentes poussées, les atteintes cliniques, en dehors des périodes de poussées, sont beaucoup moins marquées chez l'enfant, et ce y compris en cas de maladie active. Cela se traduit par des scores EDSS bas, avec fréquemment un examen neurologique normal en dehors des poussées. En comparaison avec

l'adulte, chez l'enfant, le handicap (EDSS  $\geq 4$ ), surviendra en moyenne 10 ans plus tard par rapport au début de la maladie. (28)

En revanche, l'atteinte cognitive paraît plus marquée chez les patients ayant présenté une sclérose en plaques de début pédiatrique, avec notamment des troubles attentionnels et de mémorisation (29). Les épisodes répétés de démyélinisation surviennent en effet sur un cerveau en développement, avec de probables altérations de la myélinisation cérébrale. (1)

## **II. Prise en charge thérapeutique**

### **1. Objectifs de la prise en charge**

Il n'existe à ce jour pas de traitement curatif de la sclérose en plaques. La prise en charge thérapeutique va donc s'articuler autour du traitement des poussées et de l'instauration d'un traitement de fond visant à contrôler l'activité de la maladie. Une prise en charge rééducative pourra être initiée pour éviter l'installation de séquelles, ainsi qu'un suivi psychologique dans le cadre de cette pathologie chronique.

La prise en charge globale vise donc à limiter la survenue des poussées et à les prendre en charge le cas échéant, à permettre l'intégration sociale des enfants et leurs apprentissages, à éviter l'apparition de séquelles, d'un handicap ou son évolution, tout en limitant la survenue d'effets secondaires liés aux traitements.

### **2. Traitement des poussées**

Qu'il s'agisse d'un premier épisode démyélinisant acquis ou d'une nouvelle poussée, le traitement consiste en une corticothérapie intraveineuse à forte dose, à raison de un bolus intraveineux de 30mg/kg (maximum 1g) de Méthylprednisolone par jour pendant 3 à 5 jours selon la sévérité de l'atteinte. Le relais par une corticothérapie orale n'a pas fait la preuve de son efficacité chez l'adulte et elle n'est actuellement pas recommandée chez l'enfant. (1)

Le bilan pré-thérapeutique doit s'assurer de l'absence d'infection en cours, de la mise à jour des vaccinations, de l'absence de trouble ionique ou glycémique ainsi que de la normalité de la tension artérielle.

### **3. Traitement de fond**

L'évolution des connaissances concernant la physiopathologie et la pathogénie de la sclérose en plaques a permis d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'arsenal thérapeutique a ainsi considérablement évolué au cours de ces dernières décennies, et de nombreux traitements sont encore à l'essai. L'utilisation de ces nouvelles thérapeutiques reste, pour la plupart, encore à être validée chez l'enfant.

### 3.1. *Spécificités pédiatriques*

#### 3.1.1. *Prescription*

Si tous les traitements actuellement disponibles sur le marché ont été étudiés chez l'adulte et ont fait la preuve de leur efficacité, il est nécessaire de rappeler que la majorité des thérapeutiques proposées à l'enfant ne dispose actuellement pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Les prescriptions se font alors hors AMM ou dans le cadre de protocoles thérapeutiques actuellement en cours.

Dans ce contexte, il est indispensable d'indiquer au patient et à sa famille l'absence d'AMM pour la spécialité pharmaceutique proposée, en spécifiant que la prescription est autorisée en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée. Comme pour toute prescription thérapeutique, les bénéfices et les risques du traitement ou du protocole thérapeutique doivent être signifiés à l'enfant et sa famille.

#### 3.1.2. *Instauration du traitement de fond et suivi*

Les recommandations actuelles sont en faveur de l'instauration précoce d'un traitement de fond dès le diagnostic de sclérose en plaques posé. Cela se justifie par le fait que les poussées successives surviennent au cours du développement cérébral, induisant des atteintes cognitives plus ou moins marquées (30). Par ailleurs, certains patients présenteront une forme très active de leur maladie, nécessitant une prise en charge précoce, et à ce jour, aucun facteur prédisposant à ces formes sévères n'est validé.

Le choix du traitement de fond doit se faire en association avec l'enfant et sa famille, selon la sévérité de la maladie, le mode d'administration des thérapeutiques et les effets secondaires qui peuvent en découler. Il est également important de rappeler que la compliance au traitement peut être difficile chez des enfants, et notamment des adolescents, qui sont parfois en opposition avec les règles. Trente-sept pour cent des enfants interrogés rapportent avoir oublié leur traitement au moins 20% du temps sur le mois précédent (31).

Après instauration d'un traitement de fond, un suivi régulier est de mise afin de déterminer l'efficacité de la thérapeutique initiée. Il consiste en une surveillance clinique et radiologique, respectivement tous les 3 à 6 mois et tous les 6 à 12 mois. Dans la mesure du possible, la surveillance radiologique couple la réalisation d'une IRM cérébrale et d'une IRM médullaire.

Le traitement est jugé inefficace selon les recommandations du groupe d'étude international de la sclérose en plaques, parues en 2012, en cas d'augmentation ou d'absence de diminution du taux de poussées ou de l'apparition de nouvelles lésions en hypersignal T2 ou prise de contraste gadolinium

ou d'au moins deux poussées confirmées dans les 12 mois suivant l'introduction du traitement, chez un patient ayant reçu un traitement à pleine dose pendant au moins 6 mois et présentant une bonne observance thérapeutique (32). L'activité de la maladie étant particulièrement importante dans la population pédiatrique, le passage aux thérapeutiques de seconde ligne est souvent nécessaire (17).

Peu d'études se sont intéressées à l'efficacité des thérapeutiques sur le long terme. La pathologie de l'enfant étant souvent très active, les traitements sont changés rapidement, dès que leur inefficacité est suspectée. Le suivi ne peut alors être que de courte durée. Cependant, certaines études ont montré l'efficacité de l'instauration d'un traitement par rapport à l'absence de prise en charge thérapeutique, avec une diminution notamment de l'apparition de nouvelles lésions à l'imagerie ; une étude de longue durée a montré une réduction du taux annualisé de poussées avant traitement de 1.9-3.2 à 0.04-0.9 après traitement. (33)

L'objectif de la prise en charge est de permettre que la maladie soit la moins active possible afin de minimiser au maximum les séquelles et le handicap pouvant en découler. Une maladie non active est caractérisée par une absence de nouvelle poussée, d'apparition ou de progression d'un handicap, de nouvelle lésion en hyper signal T2 et de l'absence de prise de contraste à l'IRM, c'est ce que l'on appelle le NEDA (« No Evidence of Disease Activity »). (34)

### *3.2. Traitements de première ligne*

#### *3.2.1. Interférons beta*

L'AMM est disponible chez l'adolescent à partir de 12 ans. Il s'agit des premiers traitements mis sur le marché, en 1996. Quatre spécialités sont actuellement proposées et s'administrent par voie injectable intramusculaire ou sous cutanée, à raison d'une injection intramusculaire par semaine ou une injection sous cutanée tous les 2 jours ou 3 fois par semaine.

Les Interférons ont des propriétés anti-virale, anti-proliférative et immuno-modulatrice. En se liant à ses récepteurs IFNAR, l'interféron bêta 1a entraîne une cascade de phosphorylation et d'activations cellulaires, qui aura entre autres pour conséquence de modifier l'action des cellules présentatrices d'antigène, entraînant une diminution de la présentation des antigènes de myéline et donc une diminution de la stimulation des lymphocytes T. L'interféron a également un rôle immuno-modulateur, par l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires telles que IL-2, IL-12, TNFa et IFNg et l'induction des médiateurs anti-inflammatoires tels que IL-4 et IL-10. Il réduit également le passage

de la barrière hémato encéphalique par les lymphocytes en empêchant leur fixation aux cellules endothéliales. (35)

Les effets secondaires sont multiples, avec dans la majorité des cas un syndrome pseudo-grippal ou une réaction locale au point d'injection. Sur le plan biologique on note également une augmentation possible des transaminases, la survenue d'une leucopénie, d'une thrombopénie ou d'une anémie, avec nécessité d'un suivi biologique initialement tous les trois mois puis tous les six mois. (36,37)

L'efficacité constatée chez l'adulte, avec une diminution du taux annualisé de poussées de 30% versus placebo, se confirme dans plusieurs études rétrospectives menées chez l'enfant avec une diminution de la fréquence de survenue des poussées après traitement. (36,38)

### *3.2.2. Acétate de Glatiramère*

Ce traitement a obtenu une AMM chez l'adolescent à partir de 12 ans. Classiquement son administration est sous-cutanée, à raison d'une injection par jour. Les nouvelles possibilités de traitement 3 fois par semaine avec une efficacité identique aux injections quotidiennes peuvent être une bonne alternative pour les patients qui ne tolèrent pas les interférons. (39)

Il s'agit de l'acétate d'un polypeptide constitué des 4 acides aminés suivants : Acide L-glutamine, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine. Son mode d'action n'est pas encore clairement établi. Il serait lié au mimétisme de la molécule avec une protéine de la myéline. Après fixation sur les CMH II et présentation aux lymphocytes T, il entraîne la production de cytokines anti-inflammatoires. (40)

Les effets secondaires rapportés chez l'enfant sont des réactions systémiques secondaires à l'injection à type de douleur thoracique, palpitation, vasodilatation. L'évolution est spontanément favorable.

Chez l'adulte, des études randomisées versus placebo montrent une diminution de 30% du nombre de poussées. Ces données semblent se confirmer chez l'enfant dans des études rétrospectives toutefois peu nombreuses et concernant un nombre de patients limité (41).

### *3.3. Traitements de deuxième ligne*

Ces traitements sont prescrits en cas de persistance d'une activité clinique et radiologique de la maladie malgré un traitement de première ligne bien conduit, ou en cas de mauvaise tolérance du traitement initial. Environ 50% des enfants et adolescents traités pour une sclérose en plaques

bénéficieront d'un traitement de deuxième ligne dans les deux ans suivant l'introduction du traitement de première ligne. (42)

Chez l'adulte, les études ont démontré une efficacité supérieure aux thérapeutiques de première ligne, et de premières études chez l'enfant tendent à confirmer cet aspect. Des effets secondaires plus nombreux sont cependant rapportés.

### 3.3.1. *Natalizumab*

L'AMM n'est actuellement pas disponible avant 18 ans et est restreinte aux formes sévères de sclérose en plaques rémittente récurrente. Le natalizumab s'administre en perfusion intraveineuse lente mensuelle à raison de 3 à 5 mg/kg (maximum 300mg).

Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti intégrine alpha4 beta1, dont le rôle est, par conséquent, d'empêcher le passage des lymphocytes B et T à travers la barrière hémato-encéphalique.

Du fait de ce mode d'action, ce traitement peut avoir pour effet indésirable la survenue d'une infection à JC virus, caractérisée par une leucoencéphalopathie multifocale progressive (43). La sérologie JC virus est ainsi à réaliser avant l'instauration du traitement, avec par la suite des contrôles tous les trois mois. Une sérologie JC virus positive, l'utilisation antérieure d'un traitement immunosuppresseur et une durée de traitement de plus de deux ans doivent faire reconsidérer le bénéfice et le risque de ces perfusions mensuelles (44). Le traitement est par ailleurs globalement bien toléré puisque moins de 50% des patients présentent des effets secondaires et dont moins de 16% d'effets indésirables graves. Il peut s'agir de céphalées, réactions allergiques, infections, difficultés respiratoires, vertiges, troubles digestifs (45). Des lésions cutanées malignes ont été rapportées chez l'adulte dans certaines études à long terme (44).

Chez l'adulte, l'étude AFFIRM a montré une réduction statistiquement significative du taux annualisé de poussées de 68%, du risque de progression du handicap de 42%, et du nombre de nouvelles lésions à l'IRM cérébrale de 83%, versus placebo (46). Un *case report* de 3 enfants réfractaires aux thérapeutiques de première ligne ainsi qu'une étude prospective menée chez 55 enfants versus placebo semblent montrer une efficacité et une tolérance similaires à celles décrites chez l'adulte (45,47). Aussi, au même titre que le fingolimod, ce traitement tend à être de plus en plus utilisé dans les cas pédiatriques de pathologie très active malgré un traitement de première ligne bien conduit (48).

### 3.3.2. Fingolimod

Il s'agit du premier traitement oral disponible sur le marché. L'AMM concerne désormais les patients dès l'âge de 10 ans, présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement de première ligne bien conduit. Il peut être utilisé en première ligne thérapeutique en cas de maladie sévère d'emblée. La dose prescrite est de 0.5mg par jour en une prise.

Il s'agit d'un analogue de la sphingosine, dirigé vers les récepteurs de la sphingosine 1-phosphate couplés aux protéines G, présents à la surface des lymphocytes, des neurones et des oligodendrocytes. Le récepteur S1P1 est localisé principalement à la surface des lymphocytes. Il permet de réguler le passage des lymphocytes entre le tissu lymphoïde et le sang. Le fingolimod, une fois phosphorylé, se fixe au récepteur S1P1, inhibant ce dernier. Il diminue alors d'environ 30% le taux de lymphocytes T activés circulant, et réduit par conséquent le passage de la barrière hémato-encéphalique par ces cellules. Il aurait également une action anti-inflammatoire en facilitant le passage de la barrière hémato-encéphalique par les lymphocytes B et en stimulant la production d'IL-10. Enfin, le fingolimod est lipophile et peut, de ce fait, passer facilement la barrière hémato-encéphalique. Il va alors se fixer sur les récepteurs S1P1 des oligodendrocytes et des neurones. Il jouerait ainsi un rôle protecteur direct pour le neurone et aurait une action contre les médiateurs de l'inflammation à l'origine du processus de démyélinisation. Il permet également de stimuler la remyélinisation. (49)

Chez l'enfant, une étude randomisée contrôlée en groupes parallèles du fingolimod et de l'INTERFERON beta-1a a montré une diminution significative du taux annualisé de poussées de 82%, associée à une diminution de l'apparition de nouveaux hypersignaux T2 à l'IRM de 53% versus interféron-beta1a (50).

Une étude française observationnelle multicentrique a montré chez l'adulte une supériorité du natalizumab par rapport au fingolimod dans l'indication de SEP rémittente récurrente avec une forte activité, concernant la réduction du nombre de poussées et des lésions prenant le contraste à l'IRM cérébrale (51). Ces données sont cependant à relativiser chez l'enfant puisque l'efficacité du fingolimod semble supérieure à celle démontrée chez l'adulte. Une étude contrôlée randomisée en double aveugle menée chez l'adulte a en effet montré une diminution du taux annualisé de poussées de 39-51% versus interféron (52).

Les effets secondaires les plus fréquents sont les céphalées, les troubles digestifs. Les infections sont plus fréquentes du fait de la diminution du taux de lymphocytes circulant (50). Des troubles de la conduction cardiaque étant également rapportés (52), l'introduction du traitement se fait donc en

hospitalisation, avec réalisation d'un ECG avant la première prise et à 6h de la prise, une surveillance de la fréquence cardiaque et tensionnelle est également indiquée. Un suivi dermatologique et ophtalmologique est nécessaire tous les 6 mois à 1an, tout comme des contrôles biologiques réguliers (NFS, bilan lipidique, bilan hépatique).

### 3.3.3. *Teriflunomide*

L'AMM n'est pas disponible avant 18 ans. Chez l'adulte, le teriflunomide peut être proposé en première intention. Il est commercialisé depuis 2014. Il s'agit d'un traitement oral, à raison de 14mg en une prise par jour.

Son mode d'action dans la sclérose en plaques n'est pas encore totalement élucidé. Il inhibe la synthèse de pyrimidine en bloquant l'action d'une enzyme mitochondriale, la dihydroorotate déshydrogénase. Il empêche ainsi la prolifération des lymphocytes B et T activés qui dépend de la pyrimidine. (53)

Les études randomisées versus placebo réalisées chez l'adulte ont montré une diminution du taux annualisé de poussées de 31 à 36% (54,55), une diminution du risque de progression du handicap de 31% (54) ainsi qu'une diminution des lésions visibles à l'IRM cérébrale (55). Chez l'enfant, l'étude *TERIKIDS*, randomisée contrôlée en double aveugle versus placebo est actuellement en cours pour évaluer le profil de sécurité et d'efficacité du teriflunomide.

Les effets secondaires sont multiples. Les principaux sont l'augmentation des enzymes hépatiques et la leucopénie. L'alopécie, les céphalées et les troubles digestifs sont également fréquents (54,55). Un suivi biologique régulier de la fonction hépatique et de la numération formule sanguine est nécessaire.

### 3.3.4. *Diméthyl Fumarate*

Commercialisé depuis 2013, il n'a pas l'AMM avant 18 ans mais peut être proposé en première intention chez l'adulte. Il s'agit d'un traitement oral quotidien. La dose recommandée est de 240mg, après une initiation à 120mg.

Son mode d'action n'est pas clairement établi. Il aurait une action anti-oxydante avec par conséquent un effet protecteur sur les cellules neuronales et astrocytaires. Il semble avoir également une action anti-inflammatoire propre par inhibition de NF-kB et de la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires.(56)

Les études réalisées chez l'adulte versus placebo montrent une diminution du taux annualisé de poussées de 44 à 51%, de la progression du handicap de 21 à 25%, selon la dose administrée quotidiennement, ainsi qu'une diminution des lésions en hypersignal T2 ou hyposignal T1 (57). Chez l'enfant, l'étude *CONNECT*, randomisée contrôlée versus Interféron est actuellement en cours.

Les effets secondaires les plus fréquents sont les troubles digestifs et les bouffées vaso-motrices (57).

### 3.3.5. *Alemtuzumab*

L'alemtuzumab n'a pas d'AMM en pédiatrie. Il s'administre en milieu hospitalier uniquement, à raison d'une perfusion intraveineuse lente pendant 5 jours répétée 12 mois plus tard pendant 3 jours.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé vers la glycoprotéine CD52 qui est présente sur les lymphocytes B et T, les monocytes et les macrophages. Sa fixation conduit à l'activation du complément et d'une cytotoxicité à l'origine de la lyse des lymphocytes. (58)

Chez l'adulte, des études versus interféron ont montré une efficacité supérieure de l'alemtuzumab avec une diminution du taux annualisé de poussées (59). Chez l'enfant, l'essai thérapeutique *LEMKIDS* a été interrompu après la survenue d'événements indésirables graves chez l'adulte.

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'apparition d'une éruption cutanée, de céphalées, d'un syndrome pseudo-grippal, d'infections. La survenue d'un purpura thrombopénique idiopathique, d'une thyroïdite et d'atteintes rénales a également été rapportée. (59) La surveillance des plaquettes, du bilan rénal et thyroïdien doit se faire de façon rapprochée. Plus récemment, des effets indésirables graves ont été rapportés chez l'adulte, comme des dissections artérielles ou des hémorragies cérébrales (60,61).

### 3.3.6. *Rituximab et Ocrelizumab*

L'ocrelizumab a récemment obtenu l'AMM dans le traitement de la sclérose en plaques rémittente récurrente de l'adulte. Il peut désormais être proposé en première et deuxième intention dans les formes actives de sclérose en plaques rémittente récurrente de l'adulte. Il s'administre en perfusion intraveineuse lente à deux semaines d'intervalle puis tous les 6 mois.

Le mécanisme d'action de l'ocrelizumab dans la sclérose en plaques n'est pas encore complètement élucidé. L'ocrelizumab est un anticorps anti CD20, entraînant une déplétion des lymphocytes B et de ce fait une diminution de la réaction immunitaire.

Deux études de phase III, randomisées en double aveugle ayant concerné 1656 patients ont montré une diminution significative du taux annualisé de poussées de 46% chez les patients traités par ocrelizumab versus interféron bêta-1a, ainsi que du nombre de lésions prenant le contraste à l'IRM de 95% et du risque de progression du handicap. (62)

Dans ces études, les effets secondaires ont été plus fréquents dans le groupe interféron bêta-1a, avec un nombre équivalent d'effets secondaires graves. Dans le groupe ocrelizumab, les plus fréquents ont été les réactions locales lors de la perfusion et les infections. Aucun cas de LEMP n'a été rapporté, mais le risque potentiel n'est toutefois pas à écarter. Un plus grand nombre de patients a présenté un diagnostic de tumeur maligne (4 versus 2) ou de lésion précancéreuse (5 versus 0) dans le groupe ocrelizumab, et ce risque est encore à l'étude.

Le rituximab est également un immunosuppresseur dont le mécanisme d'action est identique à celui de l'ocrelizumab. Il n'a pas obtenu l'AMM chez l'adulte mais était fréquemment utilisé avant l'autorisation de mise sur le marché de l'ocrelizumab. Mieux connu et déjà utilisé dans d'autres pathologies auto-inflammatoires de l'enfant, il est parfois utilisé hors AMM chez des enfants présentant une SEP RR très active malgré plusieurs lignes thérapeutiques (63,64). Dans une série de 14 patients, aucun a présenté de nouvelle poussée après introduction du rituximab pour une durée moyenne de traitement de 24 mois (64).

### III. Intérêt de l'étude

La connaissance accrue des processus physiopathologiques à l'origine de la sclérose en plaques a conduit à l'émergence de nouvelles thérapeutiques immuno-modulatrices. Ces nouveaux traitements, pour la plupart étudiés et approuvés chez l'adulte, ne sont pas encore validés chez l'enfant. A l'heure actuelle, l'interféron bêta-1a et l'acétate de glatiramère sont les premières molécules à avoir obtenu l'AMM en pédiatrie, chez l'enfant de plus de 12 ans, et leur utilisation est basée sur les résultats d'efficacité et de sécurité d'études rétrospectives. Le fingolimod, premier traitement oral apparu sur le marché, a récemment obtenu l'AMM chez l'enfant de plus de 10 ans, suite à la réalisation d'un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle avec double bras comparatif, montrant une supériorité du fingolimod par rapport à l'interféron sur la réduction du taux annualisé de poussées et du nombre de nouvelles lésions observées à l'IRM cérébrale. Les autres traitements sont encore à l'étude, et bien que non validés chez l'enfant, l'intérêt qu'ils suscitent est réel et leur prescription croissante en pédiatrie.

L'enjeu est en effet majeur, puisqu'il s'agit de mieux contrôler une maladie plus active que chez l'adulte, avec un âge de survenue du handicap plus précoce et des atteintes cognitives parfois marquées.

Notre étude vise à comparer l'efficacité des nouveaux traitements disponibles par rapport à l'interféron bêta-1a et à l'acétate de glatiramère, qui sont actuellement les traitements les plus couramment utilisés dans la prise en charge de la sclérose en plaques de l'enfant, ainsi qu'à analyser le profil de sécurité des différentes thérapeutiques. Nous nous sommes également intéressés à l'impact de la période précédant l'introduction d'un traitement de fond et des caractéristiques intrinsèques des patients sur la sévérité de la maladie.

# DEUXIÈME PARTIE : COMPARISON OF NEWER DISEASE-MODIFYING-TREATMENTS VERSUS INTERFERON BETA-1A AND GLATIRAMER ACETATE IN PEDIATRIC MULTIPLE SCLEROSIS

Anne-Charlotte Saponaro<sup>1,2</sup> M.D., Hélène Maurey<sup>3</sup> M.D., Thomas Tully<sup>4</sup>, Kumaran Deiva<sup>3,5</sup> M.D. PhD.,  
On Behalf of the KidBiosep Cohort

## Affiliations:

1. Department of Pediatric Neurology, CHRU Nancy, France
2. University of Lorraine, France
3. Department of Pediatric Neurology, National Referral Center for Rare Inflammatory Brain and Spinal Diseases, Hopitaux Universitaires Paris-Sud, Le Kremlin-Bicetre 94276, France
4. Sorbonne Université, CNRS, Institute of ecology and environmental sciences, iEES-Paris, F-75005, Paris, France.
5. UMR1184 Immunology of Viral Infections and Autoimmune Diseases, CEA Centre, Infectious Disease Models and Innovative Therapies, Le Kremlin-Bicêtre, France.

## Address correspondence to:

Anne-Charlotte Saponaro, Pediatric Neurology, Children's Hospital  
C.H.R.U, 54500 Vandoeuvre-les-Nancy, France

## Short title:

**Disease-modifying treatments in pediatric multiple sclerosis**

## Abstract

**Background and Aims:** Increasing knowledge about multiple sclerosis pathogenesis has led to new therapies. Many of them have been evaluated and approved for adults, but only few studies have been performed in patients younger than 18 years of age. We compared the efficacy and safety of newer disease modifying treatments (DMTs) with that of interferon beta-1a and glatiramer acetate (GA).

**Materials and Methods:** This is an observational retrospective study. All patients less than 18 years old of the French KIDBIOSEP cohort were eligible to be enrolled in our study if they had a diagnosis of relapsing multiple sclerosis, between the 1<sup>st</sup> of March 2008 and the 1<sup>st</sup> of March 2019 and if they received at least one disease modifying treatment during the follow-up. The primary end point was the annualized relapse rate.

**Results:** 78 patients with pediatric onset multiple sclerosis have been enrolled, with a median age at onset of 14.12 years old. The annualized relapse rate with interferon beta-1a & GA was 0.67. Patients treated with newer DMTs had on average lower ARR: 0.27 with fingolimod ( $p=0.013$ ), 0.25 with teriflunomide ( $p=0.225$ ), 0.14 with dimethyl-fumarate ( $p=0.045$ ), 0.06 with alemtuzumab/rituximab/ocrelizumab ( $p=0.021$ ) and 0.03 with natalizumab ( $p=0.007$ ). The key secondary end point of the risk of having new T2 lesions on magnetic resonance imaging was higher with interferon beta-1a & GA (0.76) than with newer DMTs (0.52 with dimethyl-fumarate ( $p>0.05$ ), 0.47 with fingolimod ( $p<0.05$ ), 0.41 with teriflunomide ( $p<0.05$ ), 0.21 with alemtuzumab/rituximab/ocrelizumab ( $p<0.01$ ) and 0.19 with natalizumab ( $p<0.001$ )). There were less adverse events in patients treated with new DMTs than in those treated with interferon beta-1a & GA ( $p=0.044$ ). Boys had a lower relapse rate when receiving newer treatments ( $p=0.03$ ) and a lower risk of having new T2 lesions ( $p=0.02$ ) than girls.

**Conclusion:** When compared to classical multiple sclerosis DMTs (interferon beta-1a & glatiramer acetate), a better efficacy of new DMTs was observed on the decrease of annualized relapse rate and the risk of observing new T2 lesions on control MRI. A good safety profile of newer DMTs was also noticed and among them, natalizumab seems to have a strong effect on clinical and radiological outcomes. Further prospective studies in larger cohorts are needed to confirm our results.

**Key words:** Pediatric neurology, Multiple sclerosis, Pediatric onset multiple sclerosis, Disease-modifying treatments

## Introduction

Multiple sclerosis is an inflammatory demyelinating disease. Most patients experience the first symptoms in young adulthood and pediatric onset multiple sclerosis (POMS) concerns 3 to 10% of the patients (1).

Growing knowledge about multiple sclerosis pathogenesis has led to propose new therapies in the last decades. These new disease modifying treatments (DMTs), that can be injectable or oral treatments, have already been evaluated and approved in adults, as it has been showed a proof of safety and a greater efficacy than classical DMTs. Safety and efficacy of newest DMTs still need to be established in POMS.

Long-term follow-up studies have shown a better control of disease in children who received treatments compared with pre-treatment area: the annual relapsing rate decreases from 1.9 to 3.2 before treatment to 0.04-0.9 after treatment (2). However, the use of interferon and glatiramer acetate (GA) as first line therapies has been approved only for children older than 12 years old and is solely based on retrospective studies. *PARADIGMS*, a recent phase 3 randomized trial with a total of 215 children has compared safety and efficacy of fingolimod versus interferon beta-1a: it has showed a decrease of relapse rate of 82% and a decrease of new or newly enlarged T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) of 53% in the fingolimod group (3).

There are some clinical differences between pediatric and adult onset multiple sclerosis. In children, there is commonly a fast and complete recovery after relapse and time before disability and secondary progression is longer (4). However, patients with POMS experience a more active disease, with a higher relapse rate and more lesions at the MRI and the demyelination process occurs on a developing brain. This leads to premature cerebral atrophy (5) and cognitive impairment (6). Children will also present handicap on average 10 years before adults (4).

Thus, early diagnosis of POMS in order to treat children earlier with effective therapies is a major challenge to clinicians. First line therapies currently approved for children are usually not enough efficient in such an active disease with an important demyelinating and inflammatory process, and often need to be switched. Better understanding of efficacy and safety profile of new DMTs in children could improve the prognosis or slow down the progression of multiple sclerosis in children, as new DMTs could have higher control on early inflammatory activity than former well-known treatments.

The main aim of our retrospective study is to compare the efficacy and safety of first and new disease-modifying treatments commonly used in pediatric onset multiple sclerosis.

## Materials and Methods

### Study Population

All patients of the French KIDBIOSEP cohort were eligible to be enrolled in our study if they had a diagnosis of relapsing multiple sclerosis before the age of 18 years old, between the 1<sup>st</sup> of March 2008 and the 1<sup>st</sup> of March 2019. Patients were secondly excluded if they had no treatment during the follow-up period, if their treatment had been introduced before arriving in France, or if there were no medical records available.

POMS was defined by the *Krupp et al* (7) criteria : at least two non-encephalopathic clinical events separated by more than 30 days and involving more than one area of the central nervous system, or one non-encephalopathic episode associated with MRI findings consistent with 2010 Revised McDonald criteria for dissemination in space (DIS) and in time (DIT), or ADEM attack followed at least three months later by a non-encephalopathic clinical event with new MRI lesions consistent with 2010 DIS Revised McDonald criteria.

### Study Outcomes

The first aim of our study is to compare the efficacy of newer disease-modifying treatments currently used in children with multiple sclerosis with the classical DMTs which included interferon beta-1a and glatiramer acetate. Natalizumab, alemtuzumab, rituximab/ocrelizumab, teriflunomide, dimethyl-fumarate and fingolimod are considered as newer DMTs.

The primary outcome is the annualized relapse rate. The key secondary outcome is the probability for a patient to have at least one new T2-weighted lesion on control MRI after treatment start. Other secondary outcomes are the probability for a patient to present at least one relapse, the probability for a patient to have at least one new gadolinium-enhancing lesion on MRI, the evolution of the Expanded Disability Status Score (EDSS) over the treatment period, and the median duration before treatment change.

The second aim is to describe and compare the safety profile of classical and newer DMTs.

The third aim is to determine whether the period without treatment and the patient's characteristics have an effect on the outcome of the disease.

### Study Design

This is a retrospective study of children with POMS followed in the French KIDBIOSEP cohort. Data were collected in the medical records of each patient from the 1<sup>st</sup> of March 2008 to the 1<sup>st</sup> of July 2020. The time of follow-up began with the first acute neurological symptom and ended at 1<sup>st</sup> of July 2020 or when the patient was last seen during his follow-up.

In the analysis we only considered the treatments when they were applied during a period of at least 20 weeks. We considered that the MRI were representative of a treatment when they had been realised at least 20 weeks after a treatment instauration and until 2 weeks after the end of this treatment (See supplementary material, **Figure S1**). Clinical and demographic data (first symptoms, sex, birth date, age, geographic origin, past medical history, family history) were reviewed in the medical records at onset. Number of relapses, EDSS score and MRI (number of new T2 lesions and of new gadolinium-enhancing lesions) were reviewed in the medical records before the start of the first disease modifying treatment (DMT), when there was a switch and every six months after. Relapse was defined as an acute neurologic symptom that occurred at least 30 days after a previous attack and persisted over a minimum of 24 hours in the absence of fever and infection. Annualized relapse rate was defined as the number of relapses per year over the period of follow-up and was calculated for the period preceding the instauration of the first treatment and for the period of treatments longer than 20 weeks.

Our study has been performed according to the French law relative to clinical non-interventional research. The patient's legal representative written informed consent had been previously collected when the patient had been included in the KIDBIOSEP cohort. Data were analysed anonymously, according to recommendations of the French authority for data protection.

## **Statistical Analysis**

### *Relapse rate*

We analysed the number of relapses occurring during a treatment period with generalized linear mixed-effects models (function *glmer*, from the package *lme4*, Poisson family). Treatment duration was included as a linear predictor (*offset* option) in the different models. This enabled to easily get the model predictions expressed in number of relapses per year. We initially had nine types of treatment (initial period with no treatment, interferon beta-1a, glatiramer acetate, alemtuzumab, natalizumab, rituximab/ocrelizumab, teriflunomide, dimethyl-fumarate, fingolimod) but as we progressed in the analysis, we pooled together interferon beta-1a & glatiramer acetate and alemtuzumab & rituximab/ocrelizumab because of their relatedness and of the small number of patients for some of these treatments.

We ran models that included all the six treatments and the period with no treatment ("none") and models without the "none" period to compare the efficiency of treatments. In these models, "interferon beta-1a & glatiramer acetate" was the reference.

To test the hypothesis that the duration of the initial period without any treatment could affect the efficacy of the first treatment, we ran specific models using only the first treatment period. We used a simple generalized linear model (*glm* function, family=poisson) with no random effect. In this

analysis, we used the duration of the treatment period as a linear predictor of the number of relapses (offset) and the patient sex and the duration of the previous period with no treatment as covariates. We also included a treatment variable with two categories (“interferon beta-1a and glatiramer acetate”, “other treatment”).

#### *Gadolinium-enhancing and T2-weighted lesions*

The new T2 and gadolinium-enhancing lesions have been precisely counted when less than 10, but not when exceeding 10. Over the whole dataset (321 MRI), we observed new T2 lesions in about 60% of the MRI and new gadolinium-enhancing lesions in about 32% of the MRI (See supplementary material, **Figure S2**). We thus chose to analyse the probability of observing at least one new lesion per MRI. We used generalized linear mixed-effects models for binomial variables (*glmer* function, binomial family).

#### *EDSS scores*

The paired t-test was used to compare mean EDSS scores at the start and at the end of a treatment period.

#### *Model selection*

We initially ran models with the fixed effects and the second and third order interactions of these effects. We then simplified these initial complex models by removing the non-significant interactions. We used the *drop1* and *anova* functions for this model simplification step. The potential between-patient differences in the severity of the disease or in the overall response to the treatments was taken into account by adding the patient code as a random factor. Fixed effects included for all analysis were the patient’s sex, age at the beginning of the treatment period and the type of treatment.

#### *Model prediction*

To visualize the meaning of the selected models, we plotted the responses predicted (and their 95% confidence intervals) by these simplified models. Differences were considered as significant when p value was < 0.05.

All the analysis and graphics have been done using the program R 4.0.2 (27).

## Results

### Patients and treatments characteristics

From March 2008 to March 2019, a total of 100 patients from the KIDBIOSEP cohort have been screened and 78 have been included in our study. During the time of follow-up, 52 (67%) of them had been treated with interferon beta-1a, 2 (2.6%) with GA, 4 (5%) with rituximab or ocrelizumab, 3 (3.9%) with alemtuzumab, 13 (16.7%) with natalizumab, 35 (45%) with fingolimod, 16 (20.5%) with teriflunomide and 15 (19.2%) with dimethyl fumarate. **(Figure 1)**

Median age of patients from our cohort was 14.12 years old [12.2-15.0] and sex ratio was of 0.5 boy for 1 girl. Predominant symptoms at onset were motor (42.3%) and sensitive (39.7%) deficits followed by optic neuritis (33.3%). Patients presented an active disease with a mean annualized relapse rate of 3 (SD 2.8) before treatment and 28/45 (62.2%) had more than 10 new T2 lesions on the control MRI before treatment instauration. Forty over 71 (56.3%) had no sequel of previous relapse at treatment start, and none experienced disability before treatment **(Table 1)**. We found no effect of age at onset and sex on ARR before treatment. We observed that the ARR before treatment increased with the number of new-T2 lesions ( $p=0.0074$ ) and new gadolinium-enhancing lesions ( $p=0.016$ ).

All patients received at least one disease modifying therapy. Forty-four of them (56%) needed a second-line treatment, 13 (16.7%) a third-line and 5 (6.4%) needed further treatments. Seventeen patients with onset before 2014 (68%) needed a second-line treatment while they were 27 (50.9%) in the group with onset after 2014 ( $p>0.05$ ).

All patients treated with interferon beta-1a received it as first-line treatment. Natalizumab was used as second or third-line treatment for 12 patients (92.3%). Alemtuzumab was used as first-line treatment for two patients in the context of clinical trial and as third-line for the other patient. Rituximab and ocrelizumab were used as third or fourth-line treatment. Nine patients (11.5%) were first treated with fingolimod but most patients of this group (18, 51.4%) received it as second-line treatment. Teriflunomide and dimethyl-fumarate were used as first-line treatment for respectively 8 (10.3%) and 6 (7.7%) patients and as second-line treatment.

When patients were treated with interferon beta-1a as first line treatment, a second line was needed for 40/52 (76.9%) of them, while only 4/26 (15.4%) needed a second line treatment when treated first with another treatment ( $p<0.00001$ ). Twenty patients with onset before 2014 (85%) were first treated with interferon beta-1a and they were 32 (60.3%) in the group with onset after 2014 ( $p=0.0862$ ). Median treatment duration was longer when patients were treated with new DMTs than with interferon beta-1a & GA ( $p<0.00001$ ) **(Table 2)**.

## **Efficacy**

### *Relapses*

#### *Effect of the first period with no treatment on the ARR of the first treatment period.*

We showed a significant reduction of ARR after first treatment start in comparison with the period without treatment (“none”) (ARR 1.7,  $p=0.013$ ). We did not find any significant effect of age at treatment start, sex and duration of “none” period on ARR during the first treatment period.

#### *Comparison of efficacy of the different treatments on the ARR over the follow-up.*

As expected, we found that the ARR during the treatment periods was lower than during the first period with no treatment ( $p<0.01$  for alemtuzumab & rituximab/ocrelizumab,  $p<0.001$  for interferon beta-1a & GA, natalizumab, fingolimod, teriflunomide, dimethyl-fumarate) (**Figure 2A**).

We also found that the efficacy of the new treatments on the ARR was higher than that of interferon beta-1a & GA (except for teriflunomide). Patients treated with Natalizumab had the lowest mean ARR, but we found no significant difference on the ARR among the five new treatments ( $p=0.167$ ). (**Table 2, Figure 2B**).

The risk of having a new relapse was lower after treatment instauration ( $p<0.001$ ) in comparison with the period without treatment. In comparison with interferon beta-1a & GA, the risk was lower when treated with natalizumab ( $p=0.036$ ). This risk was also lower with other new DMTs but the difference with interferon beta-1a & GA was not significant.

We showed no statistical difference on annualized relapse rate between girls and boys when treated with interferon beta-1a ( $p=0.225$ ) but there was a significant reduction of ARR when boys received other treatments than interferon beta-1a & GA ( $p=0.03$ ). (**Figure 3**)

### *MRI*

The risk of observing new T2 lesions on control MRI was lower for patients under treatment than during the initial period with no treatment ( $p<0.01$ , **Figure 4A**). In comparison to patients treated with interferon beta-1a & GA, we showed significant reduction of the mean risk for all treatments except dimethyl-fumarate (**Table 2, Figure 4A**). We also found that the risk of observing new T2 lesions on control MRI was slightly lower for boys compared to girls across all treatments ( $p=0.021$ )

We found no significant reduction of the risk of observing new gadolinium-enhancing lesions after treatment introduction ( $p=0.157$ ). However, patients treated with natalizumab had a lower risk of observing new gadolinium-enhancing lesions (0.10 95%CI [0.03-0.25], relative difference 30%, absolute difference 0.23,  $p=0.029$ ) than patients treated with interferon beta-1a (0.33, 95%CI [0.20-0.47], **Figure 4B**).

### *EDSS score*

From the beginning to the end of each treatment period, there was a decrease of the mean EDSS score. Most important decreases were reported in the dimethyl-fumarate group with a reduction from 0.7 (SD 1.02) at the beginning of the treatment period to 0.15 (SD 0.38) at the end of the treatment period ( $p < 0.05$ ) and in the teriflunomide group with a diminution from 0.3 (SD 0.65) at the beginning to 0.07 (SD 0.27) at the end ( $p > 0.05$ ). The less effective treatment on EDSS variation seemed to be interferon beta-1a with a reduction from 0.86 (SD 1.08) to 0.79 (SD 1.27) ( $p > 0.05$ ). At the end of the treatment period, no disability of previous relapse (EDSS=0) was reported with alemtuzumab & rituximab/ocrelizumab for 2/5 children (40%), with natalizumab for 6/11 (54.54%), with fingolimod for 16/27 (59.26%), with interferon for 24/40 (60%), with dimethyl-fumarate for 11/13 (84.62%) and with teriflunomide for 13/14 (92.86%). There was no significant difference between interferon beta-1a & GA group and other treatments ( $p = 0.363$ ). Three children out of 40 (7.5%) had disability (EDSS  $\geq 4$ ) at the end of the interferon beta-1a & GA period while no child had disability at the end of other treatment periods.

### **Safety**

A total of 63 adverse events (AEs) occurred in 41 patients (52.6%). AEs presented by at least 10% of children of each treatment group are reported in **Table 3**. They were more frequent in the interferon beta-1a & GA group and in the dimethyl-fumarate groups with respectively 24 (48%) and 7 (53.85%) children reporting at least one adverse event. No AE has been reported by children treated with natalizumab, rituximab/ocrelizumab nor alemtuzumab. No patient presented hemodynamic disturbance, cardiac conduction disorder, convulsion nor infection. There was no death during the time of follow-up.

Comparing new treatments with interferon beta-1a & GA, there was less AEs in the new treatments group ( $p = 0.044$ ).

## Discussion

In our retrospective observational cohort study of 78 children, we showed a better clinical and radiological efficacy of new DMTs comparing to interferon beta-1a & glatiramer acetate, particularly for natalizumab with significant results for all outcomes. Safety profile was also better when children were treated with new DMTs than with interferon beta & GA, except for dimethyl-fumarate. Interestingly, we also showed significant differences between girls and boys concerning ARR and new T2 lesions: boys presented lower annualized relapse rates when treated with new DMTs ( $p=0.03$ ) and a lower risk of having new T2 lesions across all treatments ( $p=0.02$ ).

Natalizumab seems to have the strongest effect on clinical and radiological outcomes, as there was significant reduction of ARR, risk of having a new T2 or new gadolinium-enhancing lesion and risk of having a new relapse. Thus, it could be the best treatment to achieve NEDA-3 status (No Evidence of Disease Activity, defined as: no relapse, no new lesion and no disability). Our results are in line with *Ghezzi et al* who lead a prospective study of 55 children with a mean age of  $12.5\pm 2.6$  years: they showed a decrease of ARR from  $2.4\pm 1.6$  in the year before treatment to  $0.1\pm 0.2$  ( $p<0.001$ ) at the end of the treatment period, 88% of children were free from relapse and 74% free from new T2 or gadolinium-enhancing lesions on MRI controls at the end of the second year of treatment (8). In a recent prospective study of 20 naïve POMS treated with natalizumab, NEDA-3 plus status was maintained in 16 (80%) patients (9). However, in both studies, there was no comparison with interferon beta-1a or glatiramer acetate.

As reported in the *PARADIGMS* trial, fingolimod was associated with a lower rate of relapse and a lower risk of presenting new T2 lesions than interferon beta-1a, although efficacy reported in the trial was higher than ours (relative difference for ARR 82% vs 40%) (3). The relative difference for ARR of fingolimod versus interferon beta-1a reported in our study (40%) was almost the same than the one reported in adults by *Cohen et al* in the *TRANSFORMS* trial, a prospective double-blind, double-dummy, randomized trial (39 or 51% depending on the dose) (10).

Children treated with rituximab or alemtuzumab have been studied in the same group, as both treatments are commonly used as third-line DMTs and as we did not show any significant difference of ARR between all new treatments. We showed significant decrease in ARR and new T2 lesions in this group. Efficacy of rituximab had also been observed by *Salzer et al* in a retrospective case series of 14 children: none had a relapse and 5 had a total of 10 new lesions on MRI over median treatment duration of 23.6 months [1-48] (11). Ocrelizumab is also a B cell depleting monoclonal anti-CD20-antibody. *OPERA I and II* are two international randomized double-blind, active comparator-controlled clinical trials of ocrelizumab versus interferon beta-1a in a total of 1656 adults. Results

published in 2017 showed lower rates of disease activity and progression in ocrelizumab group than in interferon beta-1a group (12). Thus ocrelizumab obtained marketing authorization in adults and it could be also used in children in the coming years.

Dimethyl-fumarate and teriflunomide are being currently investigated in randomized controlled trials in children. Concerning dimethyl-fumarate, the *FOCUS* study, a phase 2, multicentre study of 22 patients aged 10 to 17 years with MS showed significant reduction in T2 hyperintense lesion incidence from baseline to the final eight weeks of treatment ( $p= 0.009$ ) and a decrease in ARR of 46%. However, 20 patients received dimethyl-fumarate as first-line DMT and treatment has been compared with the previous period without treatment (13) while we compared it with the none period (significant results for all end points) and with the interferon beta-1a & GA group (no significant result for new T2 lesions). We found no difference in adjusted ARR between interferon beta-1a and teriflunomide, as reported in the *TENERE* study, a phase 3, multicentre, parallel-group, rater-blinded study in which 324 patients with multiple sclerosis aged of 18 years and more had been enrolled to compare efficacy, safety and tolerability of teriflunomide with interferon beta-1a (14).

All treatments lead to the diminution of EDSS scores at the end of the treatment period in comparison with the EDSS at the beginning of the treatment period, but results were significant only for teriflunomide. EDSS score is used in many clinical trials in order to compare between studies but this score is not adapted to children and criticized for focusing only on ambulation status. This may explain why we did not find any significant positive effect of treatments on EDSS score.

Compared to interferon beta-1a & GA, median treatment durations were longer when children were treated with new DMTs ( $p<0.00001$ ), probably due to higher efficacy and/or better tolerance of these treatments.

We have shown that new disease modifying treatments seem to be more efficient than interferon beta-1a & glatiramer acetate. Nevertheless, no absolute conclusion can be drawn because the number of patients was very small for some groups of treatments. Furthermore we could not rule out the natural history of the disease due to the retrospective design of our study.

Moreover, these observations about treatment efficacy on clinical and MRI outcomes are probably biased because this was a “real life” study and we did not have any information about treatment adherence. It is indeed well known that non adherence is important in transitioning youth. *Lulu et al* showed in their study that 37% of questioned adolescents reported non adherence (15). Natalizumab, alemtuzumab, rituximab and ocrelizumab are indeed intravenous treatments performed at the hospital, while other therapies are taken at home without medical surveillance. Children treated with interferon are often younger ( $p=0.07$ ), receive it as first line-treatment, and probably have a better parental control with better treatment adherence. Thus, the effect of

fingolimod, teriflunomide and dimethyl-fumarate may have been minimized by a poor treatment adherence. When an adolescent with active disease confesses a poor treatment adherence, treatments performed at the hospital could be a good alternative.

It is now well known that children present a more active disease than adults from disease onset, with higher relapse rate and higher lesions on MRI (16,17). Indeed, children treated with fingolimod and interferon beta-1a in our cohort had 1.35 time more relapse than adults treated with fingolimod and interferon beta-1a in the *TRANSFORMS* trial (10). Although they experienced motor disability later than adults (4), there are important consequences on brain maturation (5) and cognitive development (6). Therefore, there is a requirement to treat children the soonest with effective therapy but due to POMS' scarcity, poor knowledge about pediatric pharmacokinetics and the lack of approved treatments for children, treatment management is currently "lower-efficacy but safer treatment". DMTs with higher efficacy are then proposed when there is an inadequate response to treatment, defined by the International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) in 2012 as an increase or no reduction in relapse rate, or new T2 or contrast enhancing lesions on MRI or at least two confirmed relapses within a 12-month period or less after a minimum time on full-dose therapy 6 months, in a patient fully compliant on treatment (18). In our study, interferon beta-1a & GA was used as first-line in 52 children (66.7%), as it is the most common and first-line therapy used in multiple sclerosis, it has obtained marketing authorization at least in children older than 12 and many retrospective studies demonstrating the safety and efficacy in POMS are available (19–22). However, we showed that a second line treatment was needed for 40 children treated first with interferon beta-1a & GA (77%), while they were only 4 needing further treatments when receiving new DMTs (15%) ( $p < 0.00001$ ). To avoid this escalation therapy, more effective treatment than interferon beta-1a & GA should be used as first-line treatment to reduce inflammatory activity early and efficiently. After that period, a treatment de-escalation could be proposed. This is what *McGinley and Rossman* suggested in their treatment strategy called "Highest Efficacy Early Treatment" (23). This therapeutic approach could help to achieve NEDA-3 status (24). Nevertheless, some reluctance using this strategy could be explained by a lack of safety profile for these new treatments in children.

In our study, no serious AE has been reported. AEs were less frequent in the new treatments group (except dimethyl-fumarate) than in the interferon & GA's one ( $p = 0.044$ ). This is in line with previous retrospective studies in which safety profile of natalizumab and rituximab have been reported (8,11), but not concordant with the *PARADIGMS trial* in which there was more AEs in the fingolimod group than in the interferon's one (3), which could be mainly explained by the study design as the latter is randomized controlled study while ours is a retrospective study. However there was probably no

serious AE missing. Prospective and long-term studies are needed to confirm efficacy and safety profile of DMTs in children.

In the future, the choice of therapeutic induction or escalation could be personalized and based on the patient's risk to present a disability or an active disease.

In our study, we did not manage to find any association between the age at treatment start and ARR during the treatment period. This is probably due to low number of patients in each treatment group. Interestingly, *Gärtner et al* suggested that the treatment efficacy might be inversely proportional to patient's age when assessing the percentage of reduction of ARR (25), suggesting that treatment start should be fast after disease onset. *Kopp et al* reported recently that female sex ( $p=0.0003$ ) and disease duration  $\geq 2$  years before treatment initiation ( $p=0.015$ ) were potential risk factors associated with a higher ARR during follow-up (26). We showed that boys had a better response than girls to new DMTs in comparison with interferon beta-1a & GA ( $p=0.03$ ) and that the risk of observing new T2 lesions on control MRI was lower for boys compared to girls, whatever the treatment's choice ( $p=0.021$ ). Thus, in our cohort it seems that either treatments' efficacy could be higher or that the natural history of multiple sclerosis would be less severe in boys than in girls. To our knowledges, this is the first time these associations are reported.

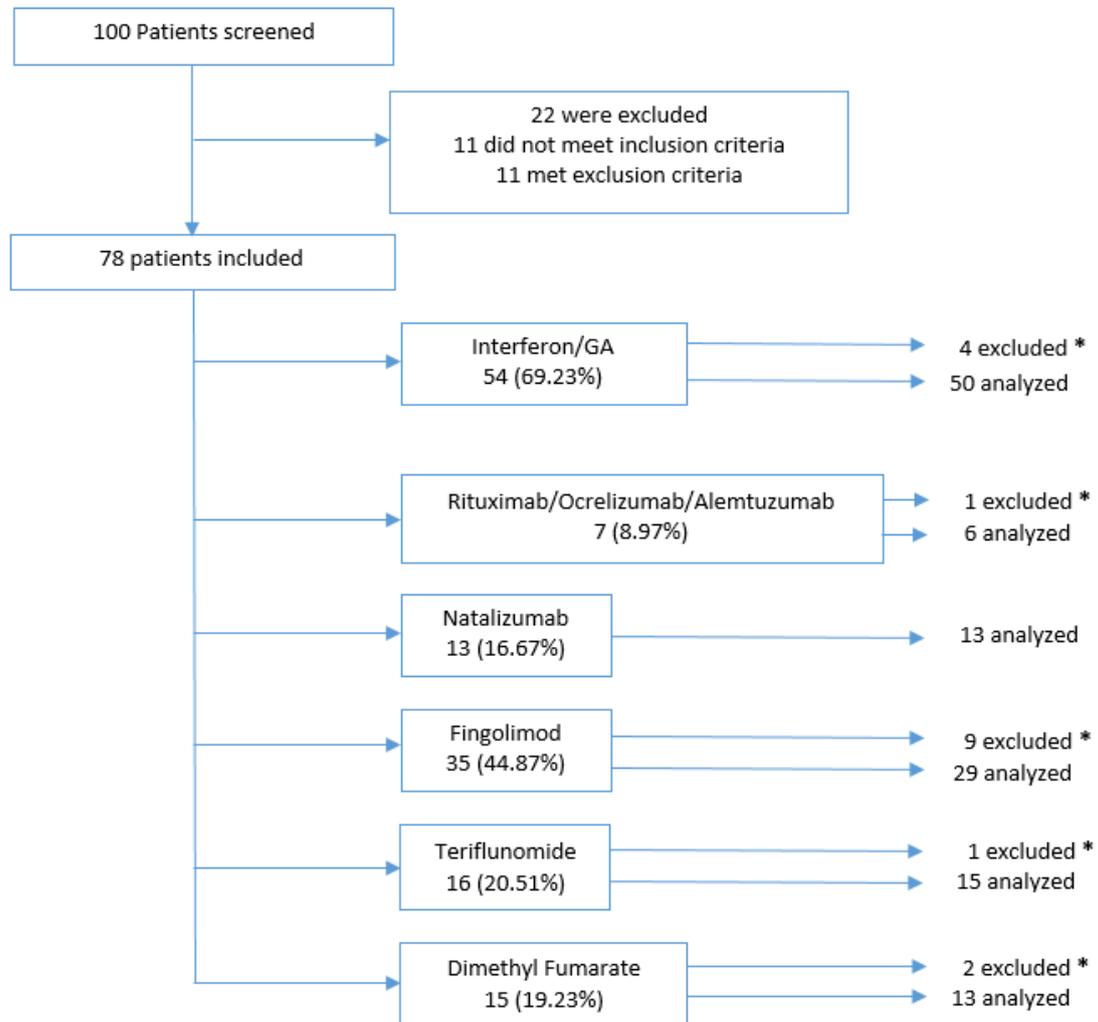
## Conclusion

Comparing with interferon beta-1a & glatiramer acetate, there was a better efficacy of newer disease-modifying treatments concerning the decrease of annualized relapse rate and the risk of observing new T2 lesions on control MRI, with a good safety profile. Natalizumab seems to have a strong effect on clinical and radiological outcomes. Further studies and prospective trials are needed to confirm our results.

In the future, a personalized therapeutic management could be proposed according to the patient's risk of having a more active disease or a disability and second line treatment with a better efficacy on higher inflammatory disease should be proposed straightaway in order to avoid the escalation therapy. Our results concerning lower severity in boys with pediatric onset multiple sclerosis should be confirm in larger prospective cohorts.

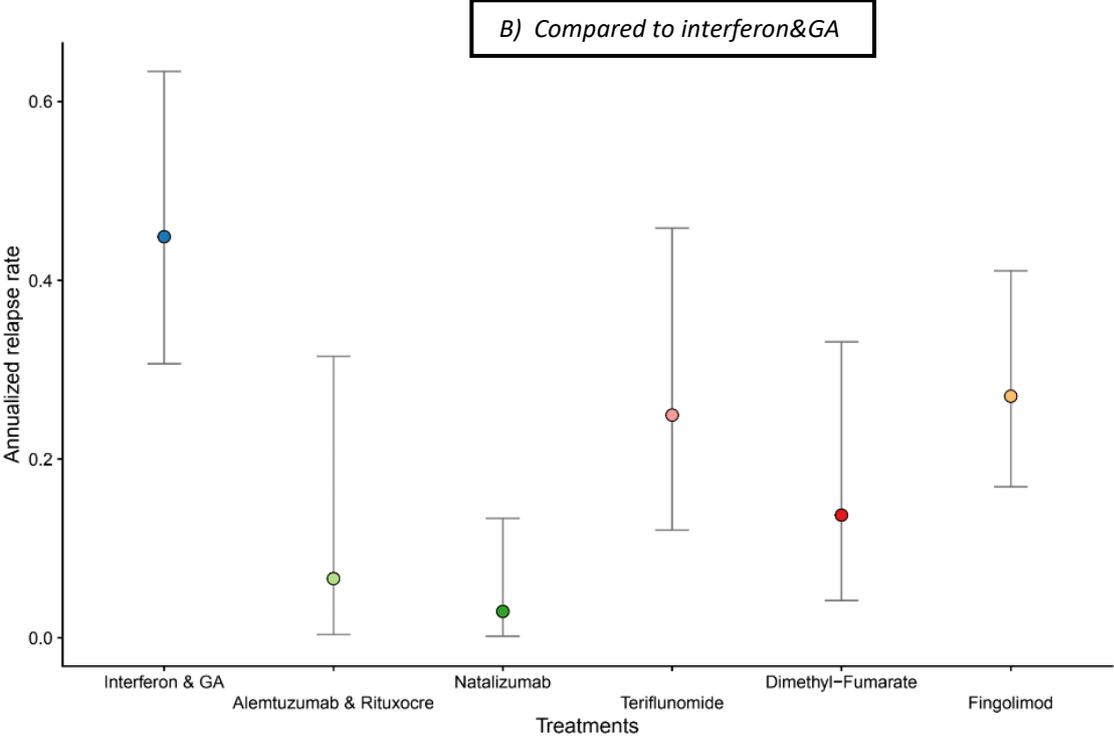
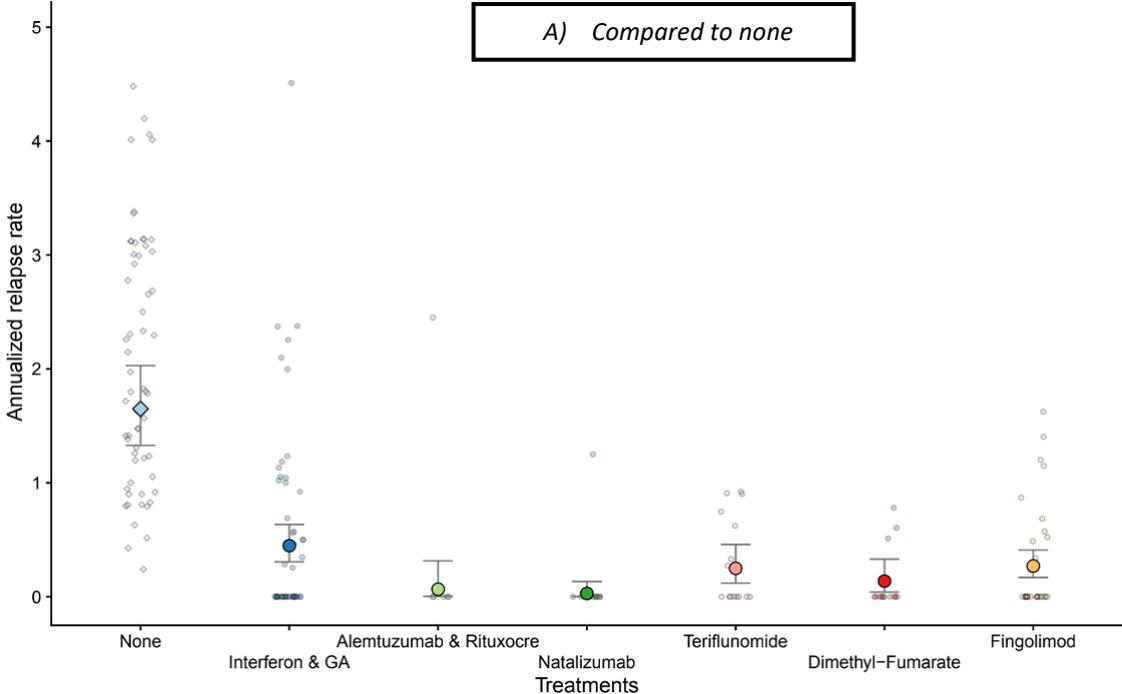
# Figures

**Figure 1. Patients' selection diagram**

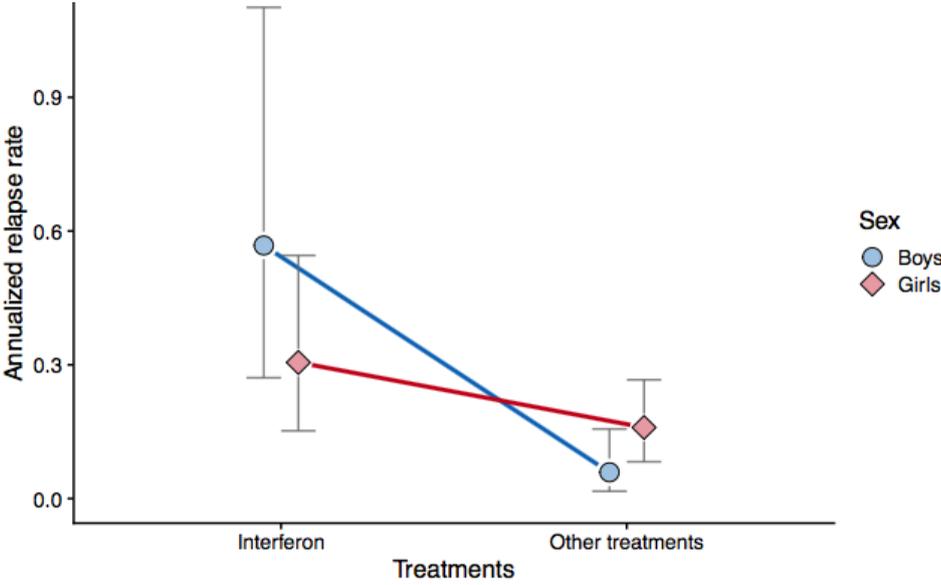


\* patients excluded because of a treatment period less than 20 weeks

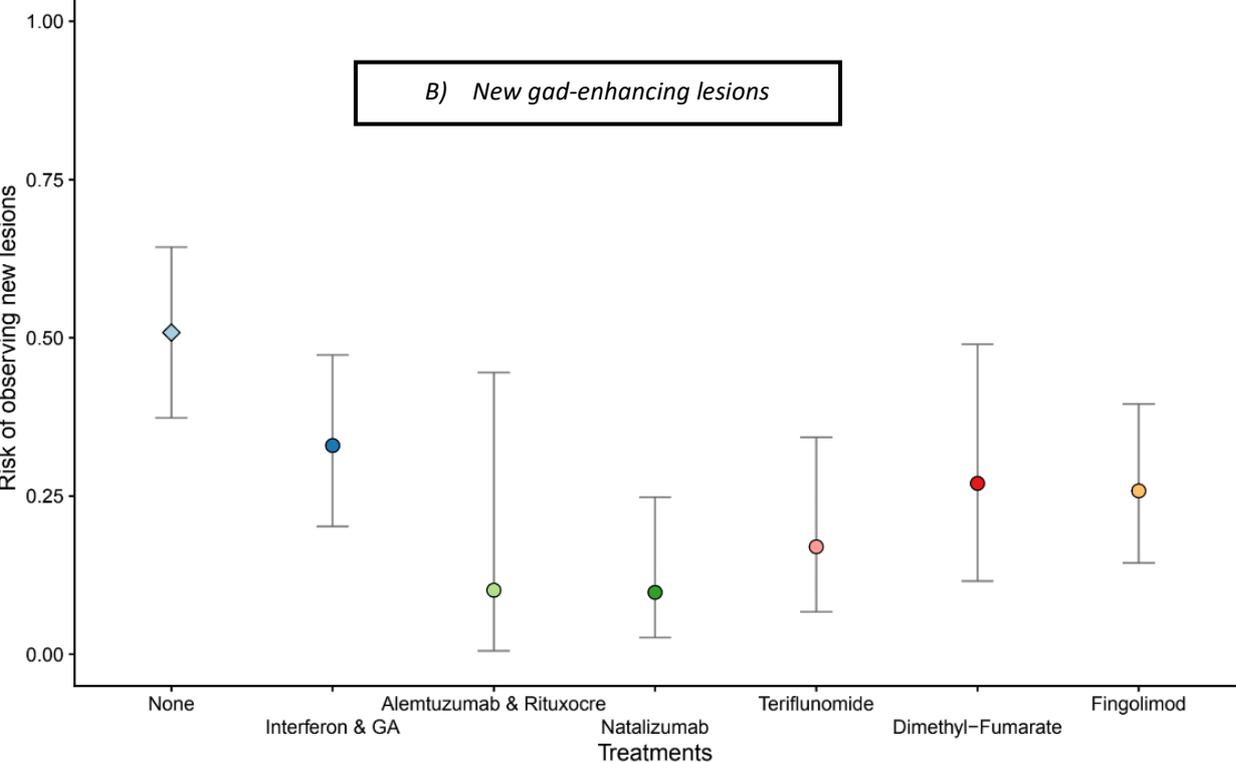
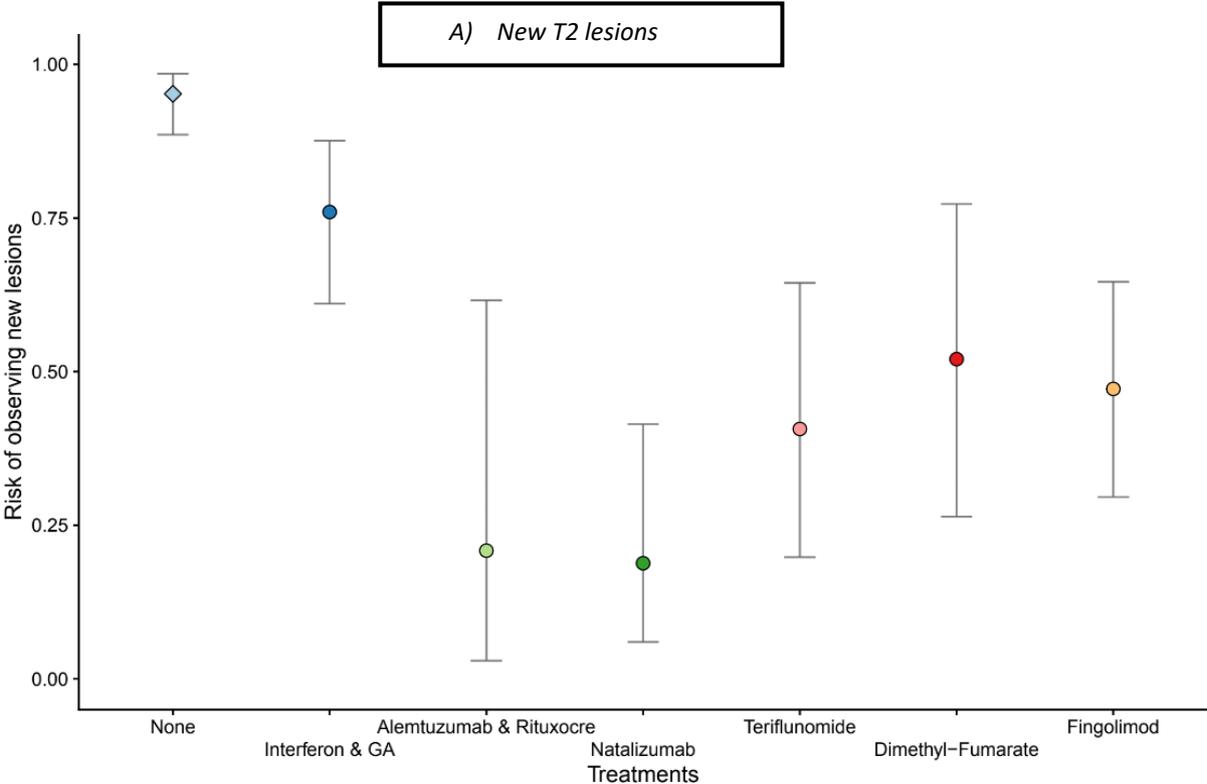
**Figure 2. Annualized relapse rate. A) Compared to none. B) Compared to interferon&GA**



**Figure 3.** Effect of sex and treatment on annualized relapse rate



**Figure 4. Risk of observing new lesions at MRI. A) New T2 lesions. B) New gad-enhancing lesions**



## Tables

**Table 1. Characteristics of the patients at onset of the disease**

Patients (Number)	78
Follow-up time (year, Median, IQR)	4.1 [2.8-6.4]
Age at onset (year, Median, IQR)	14.1 [12.2-15.0]
Date of onset (Number, %)	
<b>Before 2010</b>	6 (7.7)
<b>Before 2014</b>	25 (32.1)
<b>After 2014</b>	53 (68.0)
Demographics (Number, %)	
<b>Region of Paris</b>	41 (52.6)
<b>Sex: male</b>	26 (33.3)
Medical history (Number, %)	
<b>Previous neurological history</b>	6 (7.7)
<b>Previous auto-immune disease</b>	6 (7.7)
<b>Family history of MS</b>	14 (17.9)
<b>Infection before 1st relapse</b>	12 (/52) (23.1)
Symptoms at 1st onset (Number,%)	
<b>One</b>	40 (51.3)
<b>Two and more</b>	38 (48.7)
<b>Sensitive</b>	31 (39.7)
<b>Motor</b>	33 (42.3)
<b>Cerebellar</b>	11 (14.1)
<b>Vestibular</b>	12 (15.4)
<b>Facial paralysis</b>	9 (11.6)
<b>Diplopia</b>	11 (14.1)
<b>Optic neuritis</b>	26 (33.3)
<b>Sphincter disorder</b>	4 (5.1)
<b>Loss of consciousness</b>	1 (1.3)
<b>Convulsion</b>	1 (1.3)
Relapsing before treatment (Mean, SD)	2.0 (0.8)
<b>Annualized relapse rate (Mean, SD)</b>	3.0 (2.8)
MRI before treatment (Number, %)	
<b>Spinal lesions</b>	7 (9.0)
<b><u>New T2 lesions</u> N=45</b>	
<b>0</b>	3 (6.7)
<b>1-2</b>	1 (2.2)
<b>3-5</b>	6 (13.3)
<b>6-10</b>	3 (6.7)
<b>&gt;10</b>	28 (62.2)
<b><u>New Gado enhancing lesions</u> N=45</b>	
<b>0</b>	19 (42.2)
<b>1-2</b>	6 (13.3)
<b>3-5</b>	7 (15.6)
<b>6-10</b>	3 (6.7)
<b>&gt;10</b>	9 (20.0)
EDSS score before treatment (Mean, SD) N=71	0.72 (1)
<b>0 (N, %)</b>	40 (56.3)
<b>1</b>	17 (23.9)
<b>&gt;1</b>	14 (19.7)

**Table 2. Primary and key secondary end point**

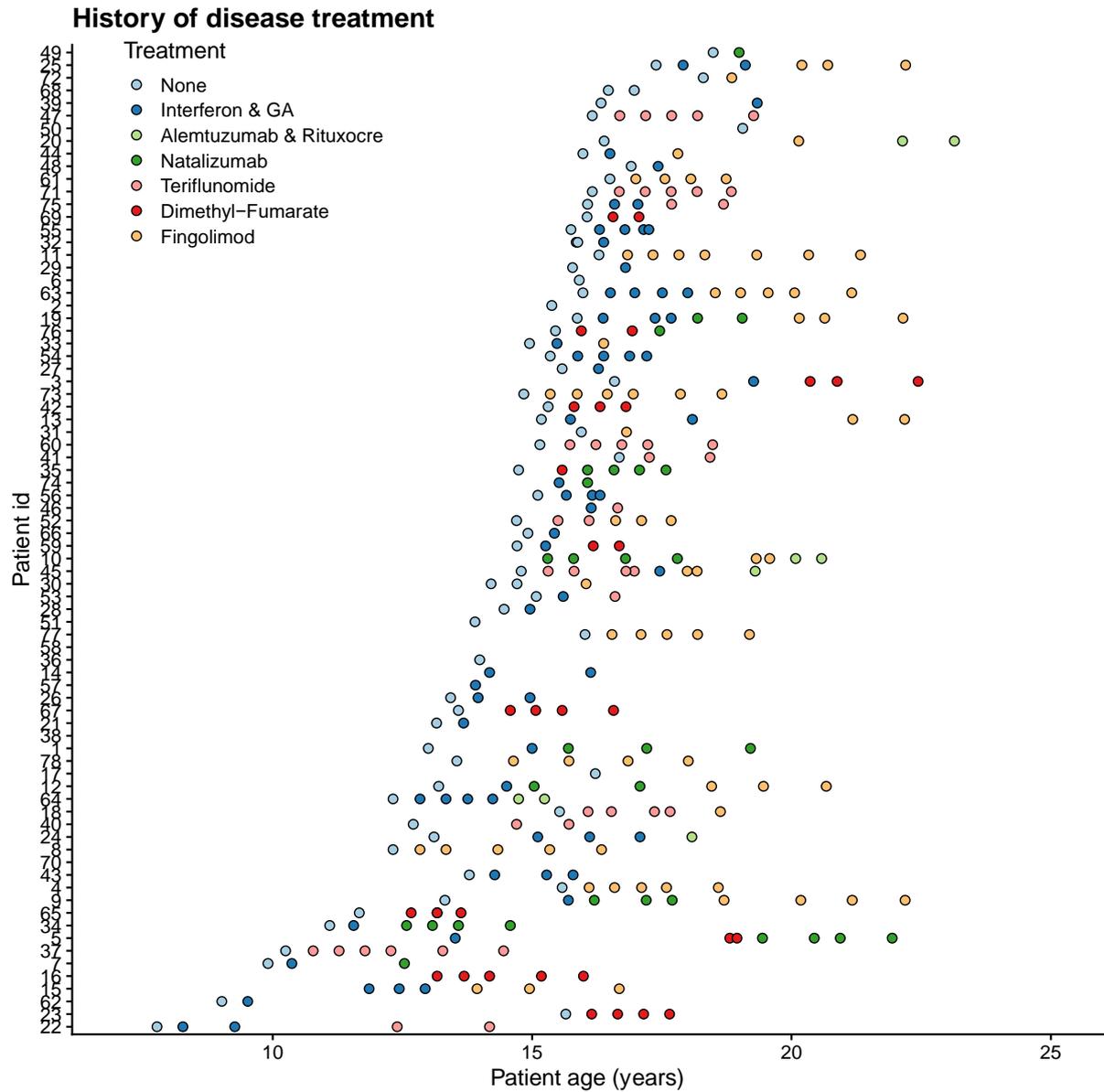
	Interferon & GA	Alemtuzumab & RituxOcre	Natalizumab	Fingolimod	Teriflunomide	Dimethyl-Fumarate
Patients analyzed	50	6	13	29	15	13
Age at treatment start Mean (SD)	14.33 (2.18)	18.72 (2.74) p=0.353	15.64 (2.19) p=0.405	16.64 (1.73) p=0.153	15.03 (2.04) p=0.193	15.49 (2.07) p=0.155
Proportion of boys	0.36	0.33	0.38	0.34	0.27	0.31
Period duration, months Median, [IQR]	15.17 [10.0-25.55]	17.74 [8.82-21.84] p=0.5	26.93 [12.85-38.14] <b>p&lt;0.001</b>	36.95 [11.77-45.89] <b>p&lt;0.00001</b>	26.56 [15.44-34.50] p=0.33	17.51 [12.77-30] p=0.17
<b>Primary end point</b>						
ARR, Mean [95% CI]	0.45 [0.31-0.63]	0.06 [0.004-0.32] <b>p=0.021</b>	0.03 [0.002-0.13] <b>p=0.007</b>	0.27 [0.17-0.41] <b>p=0.013</b>	0.25 [0.12-0.46] p=0.225	0.14 [0.04-0,33] <b>p=0.045</b>
Relative difference, %		86.67	93.33	40	44.44	68.89
<b>Key secondary end point</b>						
Risk of new T2 Mean [95% CI]	0.76 [0.61-0.87]	0.21 [0.03-0.21] <b>p&lt;0.01</b>	0.19 [0.06-0.41] <b>p&lt;0.001</b>	0.47 [0.30-0.65] <b>p&lt;0.05</b>	0.41 [0.20-0.64] <b>p&lt;0.05</b>	0.52 [0.26-0.77] p>0.05
Relative difference, %		72.37	75.00	38.16	77.63	31.58

**Table 3. Adverse events**

Events	Interferon & GA N = 50	Teriflunomide N = 15	Dimethyl-Fumarate N=13	Fingolimod N=29
<b>Number of patients (%)</b>				
<b>All</b>	24 (48)	6 (40)	7 (53.85)	10 (34.48)
<b>Headache</b>	5 (20.83)	2 (33.33)	1 (14.29)	1 (10)
<b>Influenza-like illness</b>	15 (62.5)	0	0	0
<b>Flush</b>	0	0	3 (42.86)	0
<b>Cutaneous reaction</b>	3 (12.5)	0	1	1
<b>Hair loss</b>	1 (4.17)	5 (83.33)	1	2 (20)
<b>Asthenia</b>	0	2	1	1
<b>Digestive disorder</b>	3 (12.5)	2	2 (28.57)	5 (50)
<b>Lymphopenia</b>	0	0	1	5 (50)

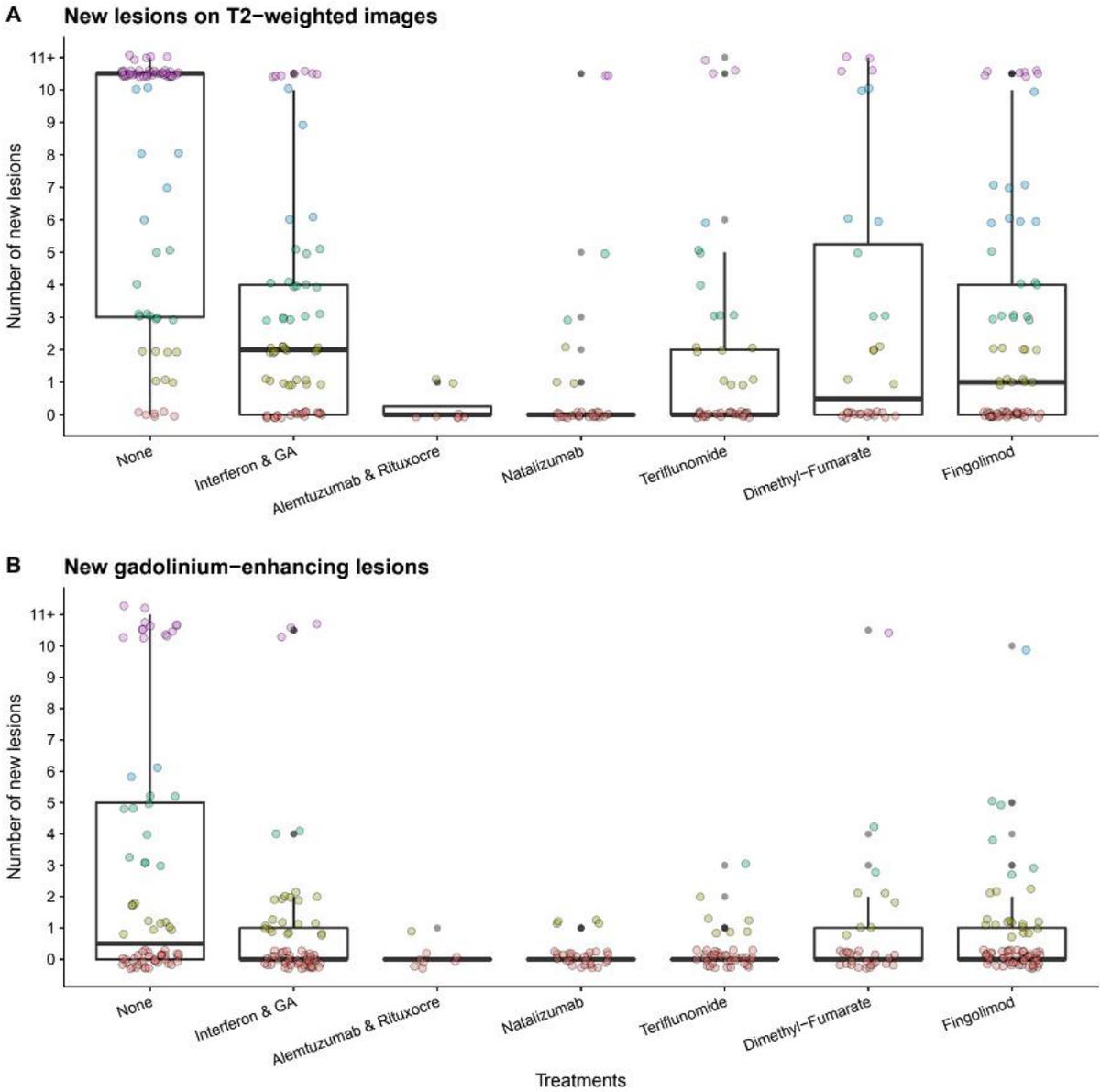
# Supplementary data

**Figure S1.** Representation of the patients' treatment history.



The patients are ordered by increasing age at onset of the disease. The colours represent the different treatments. The circles and squares represent the MRI.

**Figure S2. Number of new lesions on control MRI**



The circles represent the number of lesions on control MRI analyzed during each treatment period.

## References

1. Deiva K. Pediatric onset multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. févr 2020;176(1-2):30-6.
2. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gärtner J, Tenenbaum S. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology*. 30 août 2016;87(9 Suppl 2):S97-102.
3. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 13 2018;379(11):1017-27.
4. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *New England Journal of Medicine*. 21 juin 2007;356(25):2603-13.
5. Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S, Arnold DL, Araujo D, Fetco D, et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology*. 2 déc 2014;83(23):2140-6.
6. Charvet LE, O'Donnell EH, Belman AL, Chitnis T, Ness JM, Parrish J, et al. Longitudinal evaluation of cognitive functioning in pediatric multiple sclerosis: report from the US Pediatric Multiple Sclerosis Network. *Multiple Sclerosis Journal*. 31 mars 2014
7. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. sept 2013;19(10):1261-7.
8. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi L, Moiola L, Brescia-Morra V, Lugaresi A, et al. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Mult Scler*. juill 2013;19(8):1106-12.
9. Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, Franciotta S, Perini P, Gallo P. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol*. janv 2020;267(1):100-5.
10. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 4 févr 2010;362(5):402-15.

11. Salzer J, Lycke J, Wickström R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol.* févr 2016;263(2):322-6.
12. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 19 2017;376(3):221-34.
13. Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol.* 2018;83:19-24.
14. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler.* mai 2014;20(6):705-16.
15. Lulu S, Julian L, Shapiro E, Hudson K, Waubant E. Treatment adherence and transitioning youth in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* nov 2014;3(6):689-95.
16. Waubant E, Chabas D, Okuda DT, Glenn O, Mowry E, Henry RG, et al. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch Neurol.* août 2009;66(8):967-71.
17. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased Relapse Rate in Pediatric-Onset Compared With Adult-Onset Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* [Internet]. 1 janv 2009;66(1).
18. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler.* janv 2012;18(1):116-27.
19. Waubant E, Hietpas J, Stewart T, Dyme Z, Herbert J, Lacy J, et al. Interferon Beta-1a in Children with Multiple Sclerosis is Well Tolerated. *Neuropediatrics.* août 2001;32(4):211-3.
20. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, Pelletier J, Lebrun C, Gout O, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr.* sept 2001;139(3):443-6.
21. Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology.* 8 mars 2005;64(5):888-90.

22. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler.* août 2005;11(4):420-4.
23. McGinley M, Rossman IT. Bringing the HEET: The Argument for High-Efficacy Early Treatment for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* oct 2017;14(4):985-98.
24. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* juill 2015;4(4):329-33.
25. Gärtner J, Chitnis T, Ghezzi A, Pohl D, Brück W, Häring DA, et al. Relapse Rate and MRI Activity in Young Adult Patients With Multiple Sclerosis: A Post Hoc Analysis of Phase 3 Fingolimod Trials. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical.* avr 2018;4(2):205521731877861.
26. Kopp TI, Blinkenberg M, Chalmer TA, Petersen T, Ravnborg MH, Soelberg Sørensen P, et al. Predictors of treatment outcome in patients with paediatric onset multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1 juill 2020;26(8):964-75.
27. Ihaka, R., & Gentleman, R. (1996). R: a language for data analysis and graphics. *Journal of computational and graphical statistics*, 5(3), 299-314.

## TROISIÈME PARTIE : DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Des connaissances nouvelles dans la physiopathologie de la sclérose en plaques ont permis l'émergence de nombreuses nouvelles thérapeutiques au cours des dernières décennies. Si la majorité d'entre elles ont déjà été évaluées et validées chez l'adulte et sont désormais utilisées en pratique clinique, ces nouveaux traitements sont actuellement en cours d'évaluation chez l'enfant, et seul le fingolimod a pour le moment reçu une autorisation de mise sur le marché par la FDA (« Food and Drug Administration ») et l'EMA (« European Medicines Agency»), chez l'enfant de plus de 10 ans.

Dans notre étude rétrospective menée chez 78 patients de moins de 18 ans issus de la cohorte française KIDBIOSEP, nous avons mis en évidence une meilleure efficacité des nouveaux traitements immuno-modulateurs par rapport aux traitements classiques utilisés en première ligne que sont l'interféron bêta-1a et l'acétate de glatiramère, en particulier sur la réduction du taux annualisé de poussées. Nous avons montré une diminution de ce taux pouvant aller de 40% avec le fingolimod ( $p=0.013$ ), jusqu'à 93.3% avec le natalizumab ( $p=0.007$ ) comparativement à ces traitements classiques. Seul le teriflunomide n'a pas montré de différence statistiquement significative avec le groupe interféron bêta-1a & acétate de glatiramère, ce qui concorde avec l'étude *TENERE*, une étude multicentrique en groupe parallèle et double aveugle menée chez 324 patients âgés de plus de 18 ans (66). Dans notre étude, le traitement permettant de se rapprocher au mieux du NEDA («No Evidence of Disease Activity»), caractérisé par 3 paramètres : absence de nouvelle poussée, absence de progression des séquelles ou du handicap, absence d'activité à l'IRM cérébrale) est le natalizumab, pour lequel nous avons également montré, en comparaison avec le groupe interféron bêta-1a & acétate de glatiramère, une réduction significative du risque de voir apparaître une nouvelle lésion en hypersignal T2 ou prenant le contraste sur une IRM de contrôle ainsi que le risque de présenter une nouvelle poussée. Ces observations sont concordantes avec de précédentes études rétrospectives (45) ainsi qu'une étude prospective récente menée chez 20 enfants suivis pour une sclérose en plaques et naïfs de tout traitement au moment de l'introduction du natalizumab : à deux ans de suivi, le NEDA-3 plus était maintenu chez 80% des enfants (74). Bien qu'ayant mis en évidence une diminution du score EDSS entre le début et la fin de chaque traitement et en particulier du natalizumab, cette différence n'était statistiquement significative que pour le groupe teriflunomide. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que le score EDSS est peu adapté à l'enfant, avec des variations beaucoup plus faibles de ce score que dans la population adulte.

Nos observations concernant l'efficacité des thérapeutiques peuvent être en partie biaisées car il s'agit d'une étude de « vraie vie », aussi nous ne pouvons être certains de l'observance thérapeutique chez ces jeunes patients. En effet, le natalizumab, l'alemtuzumab, le rituximab et l'ocrelizumab, pour lesquels nous avons montré un effet robuste sur la réduction du taux annualisé de poussées et du risque d'observer de nouvelles lésions en hypersignal T2 à l'IRM par rapport à l'interféron bêta-1a & acétate de glatiramère, sont des traitements administrés en perfusions hospitalières. Les autres traitements sont suivis à domicile, sans surveillance médicale ou paramédicale. Plusieurs études ont rapporté une opposition et des difficultés d'observance chez les adolescents, notamment *Lulu et al* qui notent dans leur étude parue en 2014 un défaut d'observance thérapeutique rapporté par 37% des adolescents interrogés (31). Le traitement par interféron bêta-1a, bien que sous forme injectable, est initié chez des enfants plus jeunes (moyenne d'âge de 14.33 ans pour le groupe interféron bêta-1a & acétate de glatiramère versus 16.30 ans pour l'ensemble des nouveaux traitements), au début de leur maladie (traitement de première intention dans 67% des cas) et sous contrôle parental avec par conséquent une meilleure observance thérapeutique. Ce biais d'observance pourrait donc avoir minimisé l'effet positif des nouveaux traitements oraux que sont le fingolimod, le diméthyl-fumarate et le teriflunomide dans notre étude. En cas de difficultés d'observance reconnues par un adolescent présentant une maladie active, des traitements administrés par perfusions hospitalières, bien que plus contraignants que les nouveaux traitements oraux, pourraient être plus facilement proposés.

Actuellement deux approches thérapeutiques tendent à se faire face, à savoir l'induction versus l'escalade thérapeutique.

Chez l'enfant, la rareté du diagnostic, le faible nombre de traitements validés pour la prise en charge et l'absence de données de pharmacocinétique et de sécurité, ainsi que l'importance du diagnostic différentiel sont des facteurs favorisant une prise en charge initiale peut être moins efficace mais plus sûre en terme de tolérance. Un switch vers un traitement de seconde ligne est opéré dans un second temps, en cas de réponse insuffisante au traitement de première ligne, selon les recommandations du groupe d'étude international de la sclérose en plaques, parues en 2012 : en cas d'augmentation ou d'absence de diminution du taux de poussées, ou de l'apparition de nouvelles lésions en hypersignal T2 ou prenant le contraste après injection de Gadolinium, ou d'au moins deux poussées confirmées dans les 12 mois suivant l'introduction du traitement, chez un patient ayant reçu un traitement à pleine dose pendant au moins 6 mois et présentant une bonne observance thérapeutique (32).

Dans notre étude en effet, l'interféron bêta-1a est le traitement le plus prescrit en première intention, chez 52 enfants inclus (66.7%), parmi lesquels 20 ont été diagnostiqués avant 2014 (85%) et 32 (60.3%) ont été diagnostiqués après 2014 ( $p=0.08$ ). Cela s'explique par le fait qu'il s'agisse du traitement le plus ancien et le plus communément utilisé dans la sclérose en plaques de l'enfant, avec une efficacité et un profil de sécurité rapportés par de nombreuses études rétrospectives (36,37,38,69) et ayant conduit à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché chez le plus de 12 ans.

Cette tendance, bien qu'en diminution, semble donc se poursuivre chez l'enfant malgré l'émergence des nouveaux traitements immuno-modulateurs. Nous avons montré dans notre étude que 77% des enfants traités en première intention avec de l'interféron bêta-1a & acétate de glatiramère avaient par la suite nécessité un switch pour un traitement de seconde ligne, tandis qu'ils n'étaient que 15% parmi les enfants traités avec un des nouveaux traitements en première intention ( $p<0.00001$ ). Cela peut s'expliquer par le fait que les enfants suivis pour une sclérose en plaques présentent d'emblée une maladie bien plus active avec un processus inflammatoire plus important que chez l'adulte (19,67). L'interféron bêta-1a n'est souvent pas suffisamment efficace chez ces enfants et une escalade thérapeutique est par conséquent nécessaire.

Ainsi, certains auteurs comme *McGinley* et *Rossmann* ont proposé une approche thérapeutique appelée « Highest Efficacy Early Treatment », qui consiste à traiter d'emblée avec des traitements plus efficaces que l'interféron bêta-1a ou l'acétate de glatiramère sur le processus inflammatoire afin de réduire l'activité de la maladie le plus précocement possible et de manière efficace (71). Cette approche thérapeutique pourrait permettre d'atteindre plus facilement le NEDA-3, finalité difficile à obtenir mais recherchée dans toute prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. Elle pourrait également permettre d'éviter l'escalade thérapeutique qui conduit à des changements de traitements, souvent à l'origine d'une recrudescence du nombre de poussées lors de cette transition thérapeutique.

Le choix de la stratégie thérapeutique devrait pouvoir se faire à l'avenir selon les facteurs de risque de sévérité présentés par le patient au moment du diagnostic. Dans notre étude, nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence d'association entre l'âge au diagnostic, la durée de la période sans traitement, le taux annualisé de poussées avant traitement et la sévérité de la maladie, ce qui peut être lié à la faible puissance de notre analyse réalisée sur un petit nombre de patients. Nous avons en revanche mis en évidence une association significative entre, le nombre de nouvelles lésions en hypersignal T2 et de nouvelles lésions prenant le contraste sur l'IRM pré-thérapeutique, et la sévérité initiale de la maladie, définie par le taux annualisé de poussée lors de la période sans traitement ( $p=0.007$  pour T2,  $p=0.016$  pour Gado). Nous avons également montré que le sexe

masculin était associé à une meilleure réponse aux nouveaux traitements par rapport au sexe féminin ( $p=0.03$ ) ainsi qu'à un risque plus faible de présenter une nouvelle lésion en hypersignal T2, quel que soit le traitement choisi ( $p=0.02$ ). *Kopp et al* ont récemment mis en évidence que le sexe féminin et une durée avant traitement d'au moins 2 ans étaient significativement associés à un taux plus élevé de poussées sous traitement (73). *Santoro et al* ont, quant à eux, montré que le score EDSS à 1 an et le fait de présenter une poussée motrice étaient prédictifs de la progression de la maladie. Ils ont par ailleurs développé un score de sévérité de la sclérose en plaques pédiatrique (Ped-MSSS) qui pourrait être une alternative au score EDSS souvent critiqué car peu adapté à l'enfant (75). Ces facteurs prédictifs de sévérité restent à être précisés et confirmés mais pourraient permettre d'envisager une prise en charge thérapeutique personnalisée pour chaque patient, selon la stratégie d'induction ou d'escalade thérapeutique.

L'enjeu est d'autant plus important que les conséquences d'une maladie active chez l'enfant sont sévères. S'il est désormais admis que les enfants présenteront un handicap plus tardivement que les adultes dans l'histoire de leur maladie, celui-ci surviendra environ 10 ans avant l'âge de survenue chez un adulte (28). En outre, le processus de démyélinisation survient sur un cerveau en plein développement, avec notamment pour conséquence une atrophie cérébrale (20) et des atteintes cognitives non négligeables (30). Le niveau d'atrophie cérébrale et l'atteinte cognitive n'ont pas été évalués dans notre étude, bien que désormais de plus en plus intégrés au score NEDA.

Malgré l'enjeu d'obtenir un meilleur contrôle de l'activité de la maladie, certains cliniciens restent réticents face à l'utilisation des nouveaux traitements chez l'enfant, du fait notamment de l'absence d'études suffisantes concernant le profil de sécurité de ces nouvelles thérapeutiques. Dans notre étude, aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. En particulier, aucun enfant n'a présenté de trouble hémodynamique, d'anaphylaxie, d'infection opportuniste, de convulsion, d'œdème maculaire. Si l'on peut supposer que certains effets indésirables n'aient pas été notifiés dans les dossiers médicaux et donc pas analysés dans notre étude du fait de son design rétrospectif, il apparaît peu probable que des effets indésirables graves aient pu survenir sans être reportés dans les dossiers médicaux. En dehors du groupe traité par diméthyl-fumarate au sein duquel 50.85% des patients ont présenté des effets indésirables, le nombre d'enfants ayant présenté des effets indésirables était plus important dans le groupe interféron bêta-1a & acétate de glatiramère que dans le groupe des autres traitements ( $p=0.044$ ). Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les enfants traités par alemtuzumab/ rituximab/ocrelizumab et natalizumab. Cela est en accord avec des études rétrospectives qui ont montré le bon profil de tolérance de ces différents traitements chez l'enfant (45,64,76).

Notre propos se doit cependant de rester nuancé, notre étude ayant été menée sur de petits effectifs au sein de chaque groupe de traitement. Des études de long terme sur de plus grandes cohortes doivent encore être réalisées afin de pouvoir déterminer le plus justement possible le profil de sécurité de ces nouvelles thérapeutiques. En effet, chez l'adulte, des effets indésirables graves ont notamment été mis en évidence lors de l'utilisation de l'alemtuzumab avec la survenue de pathologies auto-immunes, de cancers et plus récemment des cas de dissections artérielles et d'hémorragies intracérébrales (60,61).

En conclusion, nous avons montré une plus grande efficacité des traitements de nouvelle génération en comparaison à l'interféron bêta-1a & acétate de glatiramère, en termes de réduction du taux annualisé de poussées et du risque de présenter une nouvelle lésion à l'IRM cérébrale, avec un profil de sécurité satisfaisant. En particulier, le natalizumab, traitement fréquemment utilisé en 2<sup>e</sup> voire 3<sup>e</sup> ligne thérapeutique, a montré un effet positif robuste sur la réduction du taux annualisé de poussées, la réduction du risque de voir apparaître une nouvelle lésion en hypersignal T2 ou prenant le contraste après injection de gadolinium en T1, ainsi que sur la réduction du risque de présenter une nouvelle poussée sous traitement.

Ces traitements pourraient à l'avenir être utilisés de façon personnalisée pour chaque patient, selon l'activité de sa maladie et ses facteurs de risque d'évolution vers une maladie plus sévère ou un handicap. L'utilisation d'emblée en première intention de traitements dits de 2<sup>e</sup> ligne pourrait alors se discuter au cas par cas.

Pour cela, des études sur des cohortes de plus grande ampleur et à plus long terme doivent encore être réalisées afin de confirmer les résultats obtenus.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Deiva K. Pediatric onset multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. févr 2020;176(1-2):30-6.
2. Disanto G, Magalhaes S, Handel AE, Morrison KM, Sadovnick AD, Ebers GC, et al. HLA-DRB1 confers increased risk of pediatric-onset MS in children with acquired demyelination. *Neurology*. 1 mars 2011;76(9):781-6.
3. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*. 5 févr 2013;80(6):548-52.
4. Gianfrancesco MA, Glymour MM, Walter S, Rhead B, Shao X, Shen L, et al. Causal Effect of Genetic Variants Associated With Body Mass Index on Multiple Sclerosis Susceptibility. *Am J Epidemiol*. 9 janv 2017
5. Pohl D, Krone B, Rostasy K, Kahler E, Brunner E, Lehnert M, et al. High seroprevalence of Epstein-Barr virus in children with multiple sclerosis. *Neurology*. 12 déc 2006;67(11):2063-5.
6. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. mai 2010;67(5):618-24.
7. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. juin 2017;264(6):1035-50.
8. Mallucci G, Peruzzotti-Jametti L, Bernstock JD, Pluchino S. The role of immune cells, glia and neurons in white and gray matter pathology in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*. avr 2015;127-128:1-22.
9. Wekerle H. B cells in multiple sclerosis. *Autoimmunity*. févr 2017;50(1):57-60.
10. Høglund RA, Maghazachi AA. Multiple sclerosis and the role of immune cells. *World J Exp Med*. 20 août 2014;4(3):27-37.
11. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Bitzer-Quintero OK, Ramírez-Anguiano AC, Flores-Alvarado LJ, Ramírez-Ramírez V, et al. Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:708659.

12. Chamberlain KA, Nanescu SE, Psachoulia K, Huang JK. Oligodendrocyte regeneration: its significance in myelin replacement and neuroprotection in multiple sclerosis. *Neuropharmacology*. nov 2016;110(Pt B):633-43.
13. Mi S, Sandrock A, Miller RH. LINGO-1 and its role in CNS repair. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(10):1971-8.
14. Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, Edwards KR, Calabresi PA, Drulović J, et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(9):845-56.
15. Belman AL, Krupp LB, Olsen CS, Rose JW, Aaen G, Benson L, et al. Characteristics of Children and Adolescents With Multiple Sclerosis. *Pediatrics*. 2016;138(1).
16. Fisher KS, Cuascut FX, Rivera VM, Hutton GJ. Current Advances in Pediatric Onset Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 28 mars 2020;8(4).
17. Duignan S, Brownlee W, Wassmer E, Hemingway C, Lim M, Ciccarelli O, et al. Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(9):1039-49.
18. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. févr 2018;17(2):162-73.
19. Waubant E, Chabas D, Okuda DT, Glenn O, Mowry E, Henry RG, et al. Difference in disease burden and activity in pediatric patients on brain magnetic resonance imaging at time of multiple sclerosis onset vs adults. *Arch Neurol*. août 2009;66(8):967-71.
20. Aubert-Broche B, Fonov V, Narayanan S, Arnold DL, Araujo D, Fetco D, et al. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology*. 2 déc 2014;83(23):2140-6.
21. Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, Callen DJ, Sled JG, Narayanan S, et al. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*. déc 2011;10(12):1065-73.
22. Hemond CC, Bakshi R. *Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med. 01 2018;8(5).

23. Flood TF, Stence NV, Maloney JA, Mirsky DM. Pediatric Brain: Repeated Exposure to Linear Gadolinium-based Contrast Material Is Associated with Increased Signal Intensity at Unenhanced T1-weighted MR Imaging. *Radiology*. janv 2017;282(1):222-8.
24. Hummel H-M, Brück W, Dreha-Kulaczewski S, Gärtner J, Wuerfel J. Pediatric onset multiple sclerosis: McDonald criteria 2010 and the contribution of spinal cord MRI. *Mult Scler*. sept 2013;19(10):1330-5.
25. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. sept 2013;19(10):1261-7.
26. Galardi MM, Gaudio C, Ahmadi S, Evans E, Gilbert L, Mar S. Differential Diagnosis of Pediatric Multiple Sclerosis. *Children*. 3 juin 2019;6(6):75.
27. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1 nov 1983;33(11):1444-1444.
28. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *New England Journal of Medicine*. 21 juin 2007;356(25):2603-13.
29. McKay KA, Manouchehrinia A, Berrigan L, Fisk JD, Olsson T, Hillert J. Long-term Cognitive Outcomes in Patients With Pediatric-Onset vs Adult-Onset Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 17 juin 2019;
30. Charvet LE, O'Donnell EH, Belman AL, Chitnis T, Ness JM, Parrish J, et al. Longitudinal evaluation of cognitive functioning in pediatric multiple sclerosis: report from the US Pediatric Multiple Sclerosis Network: *Multiple Sclerosis Journal*. 31 mars 2014
31. Lulu S, Julian L, Shapiro E, Hudson K, Waubant E. Treatment adherence and transitioning youth in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. nov 2014;3(6):689-95.
32. Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, Krupp L, Pohl D, Rostasy K, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. janv 2012;18(1):116-27.

33. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gärtner J, Tenenbaum S. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology*. 30 août 2016;87(9 Suppl 2):S97-102.
34. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. juill 2015;4(4):329-33.
35. Kay M, Hojati Z, Dehghanian F. The molecular study of IFN $\beta$  pleiotropic roles in MS treatment. *Iran J Neurol*. 2013;12(4):149-56.
36. Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D, Krupp LB, Boyko A, Meinl M, et al. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*. juill 2013;28(7):849-56.
37. Waubant E, Hietpas J, Stewart T, Dyme Z, Herbert J, Lacy J, et al. Interferon Beta-1a in Children with Multiple Sclerosis is Well Tolerated. *Neuropediatrics*. août 2001;32(4):211-3.
38. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Effectiveness of early beta interferon on the first attack after confirmed multiple sclerosis: A comparative cohort study. *European Journal of Paediatric Neurology*. mai 2008;12(3):205-9.
39. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R, GALA Study Group. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*. juin 2013;73(6):705-13.
40. Kuerten S, Jackson LJ, Kaye J, Vollmer TL. Impact of Glatiramer Acetate on B Cell-Mediated Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2018;32(11):1039-51.
41. Glatiramer Acetate Treatment in Patients with Childhood and Juvenile Onset Multiple Sclerosis. *Neuropediatrics*. juin 2003;34(3):120-6.
42. PNDS SEP de l'enfant, Centre de référence des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle, HAS, Mars 2019
43. Tugemann B. The risk of PML from natalizumab. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):230.
44. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin F, Polman C, Rudick RA, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*. 1 juill 2014;83(1):78-86.

45. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi L, Moidola L, Brescia-Morra V, Lugaresi A, et al. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Mult Scler.* juill 2013;19(8):1106-12.
46. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2 mars 2006;354(9):899-910.
47. Huppke P, Stark W, Zürcher C, Huppke B, Brück W, Gärtner J. Natalizumab Use in Pediatric Multiple Sclerosis. *Arch Neurol.* 1 déc 2008;65(12).
48. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, Rostasy K, Hummel H, Stark W, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler.* janv 2019;25(1):72-80.
49. Hunter SF, Bowen JD, Reder AT. The Direct Effects of Fingolimod in the Central Nervous System: Implications for Relapsing Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* févr 2016;30(2):135-47.
50. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 13 2018;379(11):1017-27.
51. Barbin L, Rousseau C, Jousset N, Casey R, Debouverie M, Vukusic S, et al. Comparative efficacy of fingolimod vs natalizumab: A French multicenter observational study. *Neurology.* 23 févr 2016;86(8):771-8.
52. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 4 févr 2010;362(5):402-15.
53. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and Its Mechanism of Action in Multiple Sclerosis. *Drugs.* avr 2014;74(6):659-74.
54. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology.* mars 2014;13(3):247-56.
55. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 6 oct 2011;365(14):1293-303.
56. Deeks ED. Dimethyl Fumarate: A Review in Relapsing-Remitting MS. *Drugs.* févr 2016;76(2):243-54.

57. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 20 sept 2012;367(12):1087-97.
58. Ruck T, Bittner S, Wiendl H, Meuth S. Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *IJMS*. 20 juill 2015;16(7):16414-39.
59. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 24 nov 2012;380(9856):1819-28.
60. Azevedo CJ, Kutz C, Dix A, Boster A, Sanossian N, Kaplan J. Intracerebral haemorrhage during alemtuzumab administration. *The Lancet Neurology*. avr 2019;18(4):329-31.
61. Durand-Dubief F, Marignier R, Berthezene Y, Cottin J, Nighoghossian N, Vukusic S. Spontaneous multiple cervical artery dissections after alemtuzumab. *Mult Scler*. mars 2020;26(3):381-3.
62. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 19 2017;376(3):221-34.
63. Beres SJ, Graves J, Waubant E. Rituximab use in pediatric central demyelinating disease. *Pediatr Neurol*. juill 2014;51(1):114-8.
64. Salzer J, Lycke J, Wickström R, Naver H, Piehl F, Svenningsson A. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. *J Neurol*. févr 2016;263(2):322-6.
65. Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol*. 2018;83:19-24.
66. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. mai 2014;20(6):705-16.
67. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased Relapse Rate in Pediatric-Onset Compared With Adult-Onset Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 1 janv 2009;66(1).
68. Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, Pelletier J, Lebrun C, Gout O, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr*. sept 2001;139(3):443-6.

69. Pohl D, Rostasy K, Gärtner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurology*. 8 mars 2005;64(5):888-90.
70. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, Gallo P, Marrosu G, Martinelli V, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. *Mult Scler*. août 2005;11(4):420-4.
71. McGinley M, Rossman IT. Bringing the HEET: The Argument for High-Efficacy Early Treatment for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. oct 2017;14(4):985-98.
72. Gärtner J, Chitnis T, Ghezzi A, Pohl D, Brück W, Häring DA, et al. Relapse Rate and MRI Activity in Young Adult Patients With Multiple Sclerosis: A Post Hoc Analysis of Phase 3 Fingolimod Trials. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*. avr 2018;4(2):205521731877861.
73. Kopp TI, Blinkenberg M, Chalmer TA, Petersen T, Ravnborg MH, Soelberg Sørensen P, et al. Predictors of treatment outcome in patients with paediatric onset multiple sclerosis. *Mult Scler*. 1 juill 2020;26(8):964-75.
74. Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, Franciotta S, Perini P, Gallo P. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol*. janv 2020;267(1):100-5.
75. Santoro JD, Waltz M, Aaen G, Belman A, Benson L, Gorman M, et al. Pediatric Multiple Sclerosis Severity Score in a Large U.S. Cohort. *Neurology*. 20 juill 2020;
76. Margoni M, Rinaldi F, Mianite S, Franciotta S, Perini P, Gallo P. Alemtuzumab following natalizumab in highly active paediatric-onset multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. sept 2019;5(3):2055217319875471.

## ANNEXE

### Le score EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33: 1444-1452

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

VU

NANCY, le **18 septembre 2020**  
Le Président de Thèse

**Professeur Cyril SCHWEITZER**

NANCY, le **21 septembre 2020**  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Marc BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 11396C

NANCY, le **24 septembre 2020**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

**Contexte et objectifs :** L'accroissement des connaissances concernant la physiopathologie de la sclérose en plaques a conduit à l'émergence de nouvelles thérapeutiques. La plupart d'entre elles ont d'ores et déjà été évaluées et approuvées chez l'adulte, mais peu d'études ont été réalisées chez des patients âgés de moins de 18 ans. L'objectif de notre étude était de comparer le profil de sécurité et d'efficacité de ces nouvelles thérapeutiques par rapport aux traitements classiques que sont l'interféron bêta-1a et l'acétate de glatiramère.

**Méthode :** Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective. Les patients de la cohorte française KIDBIOSEP étaient inclus s'ils étaient âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic, si le diagnostic de sclérose en plaques rémittente récurrente avait été posé entre le 1er Mars 2008 et le 1er Mars 2019 et s'ils avaient reçu au moins un traitement de fond au cours de leur suivi. Le critère de jugement principal était le taux annualisé de poussées. Le principal critère de jugement secondaire était la probabilité de présenter de nouvelle lésion en hypersignal T2 sur une IRM de contrôle.

**Résultats :** 78 enfants ont été inclus dans l'étude, avec un âge médian au début de la maladie de 14.12 ans [12-15]. Le taux annualisé de poussées était de 0.67 pour le groupe interféron bêta-1a & acétate de glatiramère, contre 0.27 pour le groupe fingolimod ( $p=0.013$ ), 0.25 pour teriflunomide ( $p=0.225$ ), 0.14 pour dimethyl-fumarate ( $p=0.045$ ), 0.06 pour alemtuzumab & rituximab/ocrelizumab ( $p=0.021$ ) et 0.03 pour natalizumab ( $p=0.007$ ). Le risque de présenter une nouvelle lésion en hypersignal T2 était de 0.76 sous interféron & acétate de glatiramère, contre 0.52 sous dimethyl-fumarate ( $p>0.05$ ), 0.47 sous fingolimod ( $p<0.05$ ), 0.41 sous teriflunomide ( $p<0.05$ ), 0.21 sous alemtuzumab & rituximab/ocrelizumab ( $p<0.01$ ) et 0.19 sous natalizumab ( $p<0.001$ ). Les effets indésirables étaient moins fréquents chez les patients traités avec les nouveaux traitements ( $p=0.04$ ). Le sexe masculin était associé à un taux annualisé de poussées plus faible sous traitements de nouvelle génération ( $p=0.03$ ) ainsi qu'à un risque plus faible de présenter une nouvelle lésion en hypersignal T2 quel que soit le traitement choisi ( $p=0.02$ ).

**Conclusion :** Les thérapeutiques les plus récentes, en particulier le natalizumab, ont une meilleure efficacité clinique et radiologique que l'interféron bêta-1a & acétate de glatiramère, avec un profil de sécurité satisfaisant. Nous avons par ailleurs mis en évidence une association originale entre le sexe et le taux annualisé de poussées ainsi que le risque de présenter une nouvelle lésion en hypersignal T2. Des études prospectives menées sur des cohortes de plus grande ampleur sont nécessaires afin de confirmer nos résultats.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Comparison of newer disease-modifying-treatments versus interferon beta-1a and glatiramer acetate in pediatric multiple sclerosis.

---

**THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - PÉDIATRIE - 2020**

---

**MOTS CLÉS :** Pediatric neurology, Multiple sclerosis, Pediatric onset multiple sclerosis, Disease-modifying treatments

---

## INTITULE ET ADRESSE

### UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy  
9, Avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY

---