

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Sclérose en Plaques de l'enfant**

Texte du PNDS

**Centre de référence des maladies neuro inflammatoires de  
l'enfant**

**Juillet 2016**

# Sommaire

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>3</b>
<b>Synthèse à destination du médecin traitant.....</b>	<b>4</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>9</b>
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués	9
3.3 Circonstances de découverte / suspicion du diagnostic	9
3.4 Confirmation du diagnostic/ diagnostic différentiel	11
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/évaluation du pronostic	13
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	16
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	17
<b>4. Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>19</b>
4.1 Objectifs	19
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	19
4.3 Traitements pharmacologiques	20
4.4 Education thérapeutique et adaptation du mode de vie	26
4.5 Rôle des associations de patients	27
<b>Annexe 1. Liste des participants.....</b>	<b>29</b>
<b>Annexe 2. Coordonnées du centre de référence et des centres de compétence.....</b>	<b>31</b>
<b>Annexe 3. Score EDSS.....</b>	<b>33</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>37</b>

## Liste des abréviations

EMAD	Encéphalomyélite aiguë disséminée
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AV	Acuité visuelle
CV	Champ visuel
ECG	Electrocardiogramme
EDSS	Expanded Disability Status Scale
ETP	Education Thérapeutique du Patient
FO	Fond d'œil
HAS	Haute Autorité de Santé
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
LCR	Liquide céphalorachidien
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
NFS	Numération Formule Sanguine
NORB	Névrite optique rétro-bulbaire
OCT	Optical Coherence Tomography
PEV	Potentiel évoqué visuel
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SEP	Sclérose en Plaques
SNC	Système Nerveux Central

## **Synthèse à destination du médecin traitant**

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neuro-inflammatoire affectant les adultes mais aussi les enfants. Contrairement à l'adulte, c'est une maladie rare chez l'enfant puisque 3 à 10% de patients ayant une SEP ont moins de 18 ans et 0.2 à 0.4% ont moins de 10 ans. A l'heure actuelle, aucune cause bien définie pour la SEP de l'enfant n'a été mise en évidence.

La SEP est définie par la dissémination dans le temps et dans l'espace des poussées. Les poussées se traduisent par l'apparition de symptômes neurologiques qui ont une durée de plus de 24 heures en l'absence de fièvre ou autres infections associées. Les symptômes neurologiques sont variables allant d'une simple gêne sensitive à une hémiplégie ou paraplégie. Des tableaux de myélite transverse ou de névrite optique rétro-bulbaire sont aussi observés. L'âge médian des enfants lors de la première poussée est de 11.9 ans (écart : 2-16 ans) et le temps médian entre la première et la deuxième poussée est de 8 mois avec des extrêmes entre 1–111 mois. L'IRM cérébrale est un examen clé du diagnostic. Elle montre des lésions de la substance blanche qui peuvent particulièrement évoquer une SEP dès la première poussée (critères KIDMUS : lésions perpendiculaires au grand axe du corps calleux et/ou lésions bien limités ou critères de Verhey et al : présence d'une lésion péri-ventriculaire et/ou hyposignal T1, par exemple). Une étude du LCR par une ponction lombaire est souvent réalisée pour éliminer les diagnostics différentiels et la présence de bandes oligo-clonales dans le LCR peut être un argument supplémentaire pour le diagnostic.

Dans la grande majorité des cas, les enfants récupèrent totalement de leurs poussées mais dans de rares cas certains enfants peuvent garder des séquelles souvent motrices. Une atteinte cognitive avec répercussion sur la scolarité est possible nécessitant une adaptation et des aménagements scolaires. La fatigabilité est un des symptômes de la maladie, plus difficile à reconnaître, particulièrement chez l'enfant jeune, et souvent associée aux difficultés cognitives nécessitant alors une prise en charge multidisciplinaire.

La forme la plus fréquente de la SEP de l'enfance est la forme rémittente (> 95%) c'est-à-dire une évolution avec poussées mais sans aggravation clinique progressive.

Certaines séries ont décrit une forme progressive d'emblée (aggravation clinique d'emblée) qui reste rare (3,7%). Une des évolutions de la SEP est la forme secondairement progressive (une forme rémittente qui devient progressive) et elle a été notée chez 53% des enfants. Le risque d'évolution vers cette forme est plus élevé en cas de fréquence élevée des poussées et des intervalles courts entre les poussées durant les premières années de la maladie.

Les corticoïdes à haute dose par voie intra-veineuse (30 mg/kg sans dépasser 1 g, pendant 3-5 jours) sont le traitement en aigu des poussées. Ce traitement permet de raccourcir la durée de la poussée mais ne permet pas la prévention ou la modification du pronostic de la maladie à moyen ou à long terme.

Les traitements au long cours disponibles correspondent à des immunomodulateurs : les interférons  $\beta$  ou le glatiramer acétate. Ces immunomodulateurs ont montré chez l'enfant une efficacité clinique avec une baisse d'environ 30% du taux de survenue de nouvelle poussée dans l'année avec une tolérance clinique satisfaisante au long cours.

Il existe 3 types d'interféron  $\beta$  disponibles sur le marché, qui se différencient par leur mode et leur fréquence d'administration : l'Avonex® une injection intra musculaire par semaine, le Rebif® trois injections sous cutanées par semaine et le Betaféron® une injection sous cutanée tous les deux jours. Ces trois traitements n'ont l'AMM que chez les enfants de plus de 12 ans. Les effets indésirables les plus caractéristiques sont les syndromes pseudo-grippaux à type de fièvre, céphalées, frissons, douleurs articulaires, douleurs musculaires et les rougeurs et/ou douleurs au niveau des sites d'injections. Des effets indésirables biologiques ont été aussi notés chez 20-40% des enfants se traduisant par des leuco-neutropénies, une augmentation des ASAT et/ou ALAT, ou une dysthyroïdie. Ces effets indésirables sont dans la majorité des cas transitoires et ont été nettement contrôlés par la mise en place d'une titration et des traitements anti douleurs avant les injections.

Le glatiramer acétate s'administre en injection sous cutanée journalière. Il n'a pas l'AMM chez les enfants de moins de 18 ans. Les effets indésirables les plus rapportés de cette molécule sont les réactions au site d'injection (rougeurs, indurations, lipodystrophies) et les impressions d'oppression thoracique qui peuvent

survenir quelques minutes ou heures après l'injection. Tout comme les interférons, des anomalies de types leuco-neutropénie et/ou une augmentation des ASAT/ALAT peuvent être notées.

D'autres traitements dans les formes sévères de la maladie et résistante aux immunomodulateurs existent, tel que le natalizumab, Tysabri® qui n'a pas l'AMM chez l'enfant. Pour plus d'informations, veuillez contacter le centre de référence ou le centre de compétence s'occupant des enfants atteints de SEP (cf Annexe 2).

## **Introduction**

La SEP de l'enfant est une maladie rare contrairement à l'adulte. Son incidence varie entre 0,66 à 1,66 / 100,000 enfants en fonction des pays. En France, une fréquence entre 25-30 patients par an a été estimée par la cohorte Kidbiosep. La présentation et l'évolution de la maladie chez les enfants peuvent être différentes de celles de l'adulte, en particulier chez les très jeunes patients nécessitant une reconnaissance et prise en charge précoce de la maladie. Bien qu'aucune cause n'ait été identifiée ce jour cette pathologie est multifactorielle et plusieurs facteurs environnementaux (infection virale, déficit en vitamine D, tabagisme passif) vont interagir chez un sujet génétiquement prédisposé. De nouvelles thérapeutiques sont disponibles chez les adultes avec une bonne efficacité et une bonne tolérance et ces nouvelles molécules peuvent être aussi utilisées chez les enfants atteints dans des situations cadrées et validées ou dans des protocoles thérapeutiques.

## **2. Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins**

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la SEP de l'enfant est d'explicitier aux différents professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle ainsi que le parcours de soins d'un enfant atteint de SEP. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ces enfants sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité

individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de SEP. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le PNDS pour la SEP de l'enfant a été rédigé en 2016 par le centre national de référence des maladies neuro inflammatoire de l'enfant du CHU de Bicêtre et par les centres de compétences selon le guide méthodologique « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et en tenant compte des données de la littérature.



### **3. Diagnostic et évaluation initiale**

#### **3.1 Objectifs**

Rechercher les arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques permettant d'établir le diagnostic de sclérose en plaques, suite à la survenue d'un épisode neurologique.

Annoncer le diagnostic et les conséquences pour l'enfant et son entourage.

Proposer à l'enfant et sa famille une prise en charge adaptée et les accompagner.

#### **3.2 Professionnels impliqués**

Le diagnostic de sclérose en plaques de l'enfant est du domaine du spécialiste : neuropédiatre, en lien avec le centre national de référence des maladies neuro-inflammatoires de l'enfant.

La prise en charge des enfants est pluridisciplinaire, en lien avec le neuropédiatre référent.

Les différents autres médecins pouvant être impliqués dans la prise en charge sont : le médecin généraliste, le pédiatre de ville, le médecin MPR, le médecin scolaire, l'ophtalmologue, le neurologue spécialisé dans la SEP de l'adulte.

Les autres intervenants peuvent être : le kinésithérapeute, l'orthophoniste, l'ergothérapeute, l'orthophoniste, ergothérapeute, psychomotricien, psychologue, le neuropsychologue....

#### **3.3 Circonstances de découverte / suspicion du diagnostic**

L'âge médian lors de la 1<sup>ère</sup> poussée est de 11.9 ans (écart : 2-16 ans) et le délai médian de survenue d'une 2<sup>ème</sup> poussée est de 8 mois avec des extrêmes entre 1 et 111 mois. Un épisode infectieux peut être retrouvé dans les semaines précédentes, surtout chez les enfants de moins de 10 ans.

Signes cliniques :

Le diagnostic de SEP peut être suspecté après une première poussée. La poussée est définie par la survenue de symptômes neurologiques d'installation rapide voire brutale, qui durent au moins 24h et régressent en quelques semaines voire quelques mois plus ou moins complètement.

La présentation clinique peut être mono ou plus souvent poly symptomatique :

- Déficits moteurs et/ou troubles de la sensibilité traduisant une atteinte des voies longues
- Parésies ou paralysies des nerfs crâniens signant une atteinte du tronc cérébral
- Troubles de la marche et de l'équilibre en lien avec un syndrome cérébelleux, un syndrome cordonal postérieur...
- Douleurs oculaires et/ou troubles de la vision évoquant une névrite optique rétrobulbaire (NORB)
- troubles de conscience
- myélite aiguë transverse.

Les premières poussées sont souvent des NORB (15-25% des cas).

La présentation encéphalitique n'est pas rare chez l'enfant (20% des cas), plus fréquente chez le jeune de moins de 10 ans.

Dès la suspicion clinique, on peut rechercher des épisodes neurologiques démyélinisants antérieurs passés inaperçus (troubles visuels, sensitif ...) et des antécédents familiaux de SEP.

### Explorations paracliniques :

L'IRM cérébro-médullaire sans et avec injection de gadolinium est l'examen clé pour le diagnostic. Elle permet de rechercher des lésions démyélinisantes et d'évaluer la dissémination spatiale et temporelle.

Les critères revus de Mac Donald 2010 identiques à ceux de l'adulte, sont à rechercher (au moins 2 items sur les 4) : présence d'au moins une lésion périventriculaire et/ou juxtacorticale et /ou infratentorielle, et/ou de la moelle épinière. Ces critères doivent être appliqués avec prudence pour les enfants de moins de 12 ans au vu de leur faible spécificité et sensibilité.

Certains critères sont décrits comme étant plus spécifique chez l'enfant : les critères IRM KIDSEP prédictifs d'une SEP après une première poussée sont : la présence de lésions perpendiculaires à l'axe du corps calleux et/ou présence uniquement de lésions bien limitées.

La ponction lombaire permet d'étudier le liquide céphalo-rachidien avec recherche d'une pléiocytose modérée (<10 éléments le plus souvent), d'une hyperprotéinorachie modérée, de bandes oligoclonales sur l'électrophorèse (présentes chez 50 à 90% des enfants lors de la 1<sup>ère</sup> poussée).

### **3.4 Confirmation du diagnostic/ diagnostic différentiel**

Le diagnostic de SEP peut être évoqué devant l'existence d'une dissémination temporo-spatiale des lésions démyélinisantes.

Selon les critères de l'International Pediatric MS Study Group, le diagnostic de SEP de l'enfant sera retenu dans l'une des situations suivantes:

- 2 poussées cliniques ou plus, sans signe encéphalitique, séparées d'au moins 30 jours, avec atteinte neurologique polysymptomatique, présumée de cause inflammatoire
- une poussée clinique, sans signe encéphalitique, associée à des critères IRM de démyélinisation (critères revisités Mac Donald 2010), suivie d'une IRM de contrôle montrant au moins une nouvelle lésion inflammatoire avec ou sans

prise de gadolinium, permettant de retenir le critère de dissémination temporelle

- un épisode d'encéphalomyélite aiguë disséminé (EMAD) suivi plus de 3 mois après d'un événement neurologique sans signe encéphalitique associé à de nouvelles lésions de démyélinisation sur l'IRM (critères revisités Mac Donald 2010)
- chez les enfants  $\geq 12$  ans, une première poussée clinique, ne remplissant pas les critères d'EMAD avec une IRM retrouvant les critères spatiaux et temporels (avec en particulier des lésions prenant et d'autres ne prenant pas le contraste) de démyélinisation selon les critères revus de Mac Donald 2010.

Le principal diagnostic différentiel à évoquer devant une forme avec des signes encéphalitiques est une EMAD.

Selon les critères de l'International Pediatric MS Study Group, le diagnostic d'EMAD peut être retenu si tous les critères suivants sont présents :

- Une première poussée démyélinisante polysymptomatique
- Des signes encéphalitiques non expliqués par la fièvre (troubles de la conscience allant d'une somnolence anormale jusqu'au coma, syndrome confusionnel)
- Une IRM cérébrale anormale durant la phase aiguë (3 mois) avec lésions diffuses de la substance blanche, mal limitées, large ( $>1-2\text{cm}$ ), avec de rares lésions hypointenses en T1 et une atteinte possible de la substance grise (thalamus, ou autres noyaux gris centraux), des voies optiques, du tronc cérébral, du cervelet et de la moelle épinière sont aussi décrits.

A noter toutefois que l'EMAD peut être le premier événement d'une SEP. Un suivi clinique et IRM des enfants est donc nécessaire après une EMAD afin de voir s'ils développent de nouveaux symptômes neurologiques pouvant faire évoquer le diagnostic de SEP.

Un syndrome clinique isolé sera diagnostiqué en cas de survenue d'un épisode neurologique mono ou polysymptomatique démyélinisant, présumé de cause inflammatoire, en l'absence d'antécédents d'épisodes démyélinisants (NORB, myélite, autres atteintes neurologiques) et en l'absence de signe encephalitique, avec une IRM cérébro-médullaire ne permettant pas de retenir les critères de SEP.

Les autres diagnostics différentiels peuvent être les suivants :

- Tumeur cérébrale dont le lymphome cérébral (recherche de cellules anormales dans le LCR et discussion d'une biopsie cérébrale dans certains cas)
- Pathologies infectieuses (en particulier la maladie de Lyme et la maladie de Whipple)
- Vascularite cérébrale primitive ou secondaire dans le cadre d'une maladie systémique comme le lupus érythémateux disséminé (dosage du complément, VS, anti DNA natif), la maladie de Behçet (recherche d'aphtose bipolaire, test de pathergie, HLA), une encéphalite d'Hashimoto.
- Maladie mitochondriale (dosage de lactate dans le LCR voire chromatographie des acides aminés et organiques et études des point redox)
- Un syndrome lympo-histiocytose hémophagocytaire ou syndrome d'activation macrophagique (recherche d'hémophagocytose dans le LCR ou dans la moelle osseuse, élévation de la ferritine et des triglycérides, diminution du fibrinogène, voire étude de la cytotoxicité et de l'expression de la perforine dans les lymphocytes).

### **3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/évaluation du pronostic**

#### Evaluation de la sévérité

La sévérité de la SEP est définie par la survenue de nouvelles poussées, et surtout par l'apparition de séquelles neurologiques et par l'évolution vers une forme progressive de la maladie. Une séquelle est considérée comme irréversible lorsque le symptôme persiste plus de 6 mois, ce qui permet d'éliminer les symptômes liés à une poussée.

Le score Kurtzhe's Expanded Disability Status Scale ou score EDSS est un score clinique commun de mesure des séquelles neurologiques. Il est évalué à chaque visite. Il explore les différentes fonctions centrales (voie pyramidale, cervelet, tronc cérébral, voie sensitive, fonction sphinctérienne, voie visuelle, fonction cognitive) et est coté de 0 à 10. Plus le score est élevé, plus le handicap est sévère. Un score à 4 indique une limitation de la marche, avec une possibilité de marche de 500 m sans repos et sans aide. Un score à 6 indique une possibilité de marche de 100 m avec un support unilatéral. Un score à 7 indique une possibilité de marche de 5 m avec un support (cf Annexe 4).

### Extension de la maladie

Le diagnostic de SEP comprend une notion de dissémination dans le temps et dans l'espace. Le bilan d'extension sert à rechercher des lésions asymptomatiques ou peu symptomatiques donnant des arguments pour la dissémination dans l'espace.

- L'examen ophtalmologique doit comprendre une évaluation de l'acuité visuelle, un examen du fond de l'œil et du champ visuel. La névrite optique est le 1<sup>er</sup> symptôme d'une SEP chez 15 à 25 % des patients selon les cohortes. Elle se manifeste par une diminution de l'AV, une amputation du CV, une anomalie de la vision des couleurs, une douleur rétro orbitaire et un déficit pupillaire afférent. L'examen du FO est le plus souvent normal, mais parfois peut montrer une papillite ou une pâleur papillaire. L'examen du CV peut montrer un scotome.
- La Tomographie par Cohérence Optique ou OCT est une technique non invasive et sans contact utilisant la réfraction des rayons lasers. Elle permet de visualiser des structures anatomiques en coupe avec précision, de mesurer l'épaisseur de la rétine au niveau de la macule et de la papille optique. Cette technique est donc utilisée afin de quantifier la perte axonale au niveau du nerf optique dans le suivi après une 1<sup>ère</sup> poussée de névrite optique.
- L'étude des potentiels évoqués est une technique utilisant une réponse neuronale après une stimulation. Elle permet de révéler des lésions de la voie sensorielle explorée sans expression clinique, de sémiologie subjective, de

signes cliniques atypiques, après régression des signes cliniques. Dans la SEP, les PEV peuvent mettre en évidence des anomalies de la conduction du nerf optique alors que le patient est asymptomatique et que l'acuité visuelle est normale.

### Evaluation du pronostic

Via la Société Française de Neurologie Pédiatrique, les patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode de démyélinisation et les patients ayant une SEP ont été inclus dans une cohorte KIDMUS en 1985 devenue par la suite la cohorte KIDSEP de 1985 à 2003.

Dans la cohorte française KIDMUS, des facteurs pronostiques radiologiques de rechute après un 1<sup>er</sup> épisode démyélinisant ont été retenus. Il s'agissait pour les facteurs radiologiques :

- la présence de lésions bien délimitées (HR 1.71 IC 1.29-2.27)
- la présence de lésions perpendiculaires au grand axe du corps calleux (HR 2.83 IC 1.65-5.06).

Un taux de 2<sup>ème</sup> poussée était plus élevé si l'âge de la 1<sup>ère</sup> poussée démyélinisante était > 10 ans (HR 1.67 IC 1.04-2.67), si les lésions IRM étaient suggestives lors de l'IRM initiale (HR 1.54 IC 1.02-2.33) et s'il existait des lésions IRM du nerf optique (HR 2.59 IC 1.27-5.29). Ce taux était plus faible si le tableau clinique initial était une myélite (HR 0.23 IC 0.10-0.56) et s'il existait des troubles de la vigilance (HR 0.59 IC 0.33-1.07).

Dans une récente étude prospective multicentrique canadienne, un risque d'évolution vers une SEP après un 1<sup>er</sup> épisode démyélinisant était plus élevé s'il existait sur l'IRM initiale des lésions en hyposignal T1 (HR 20.3, IC 5.46-78.04), une ou plusieurs lésions péri ventriculaires (HR 3.34, IC 1.27-8.83). Le risque était plus élevé si ces 2 paramètres étaient présents (HR 34.27, IC 16.69-7038).

Dans la cohorte française, des facteurs pronostiques de sévérité clinique ont été retenus à partir de la 2<sup>ème</sup> poussée :

- le sexe féminin

- un intervalle entre les 2 premières poussées inférieur à 1 an
- les critères IRM de SEP sur l'imagerie initiale
- l'absence de trouble de la vigilance lors du 1<sup>er</sup> épisode démyélinisant
- une forme progressive.

La présence de nombreuses poussées lors des 2 premières années de la maladie est un facteur de risque d'évolution vers une forme progressive. Des facteurs de risque plus élevé de handicap, défini par un score EDSS  $\geq 4$  ont été retrouvés :

- le nombre de poussées (HR 1.49 IC 1.16-1.92).
- les séquelles lors de la première poussée (HR 26.65 IC 9.42-75.35).
- une présentation polysymptomatique (HR3.25 IC 1.16-11.01)
- une forme progressive d'emblée (HR 3.57 IC 1.21-8.72)

### **3.6 Recherche de contre-indications au traitement**

#### Traitement de la poussée aigue

Il n'y a pas de contre-indication absolue au traitement par bolus de forte dose de corticoïdes. Il convient néanmoins de vérifier l'absence d'infection évolutive, le statut vaccinal, l'absence d'hypertension artérielle et l'absence de trouble ionique et glycémique préexistants.

#### Traitement de fond de la SEP

Il s'agit de traitement immunomodulateur ou immunosupresseur.

Il est important de vérifier :

- l'absence de maladie infectieuse évolutive, le statut vaccinal
- l'absence d'atteinte hépatique
- l'absence de dysthyroïdie



- l'absence de grossesse et de l'utilisation d'un moyen de contraception efficace et régulier
- l'absence de trouble du rythme cardiaque
- l'absence d'antécédent psychiatrique de type dépression sévère et idées suicidaires par une consultation pédopsychiatrique si nécessaire

### **3.7 Annonce du diagnostic et information du patient**

L'annonce du diagnostic de SEP est un événement bouleversant pour l'enfant/l'adolescent et sa famille. Elle doit être faite par un centre spécialisé en neurologie pédiatrique. L'entretien d'annonce doit se dérouler avec l'enfant, ses parents et le médecin référent. Il est important d'aborder les profils évolutifs possibles de la maladie : forme rémittente et forme progressive ainsi que les différentes modalités thérapeutiques envisageables.

Des informations voire des programmes d'éducation thérapeutique sont mis en place pour veiller à la bonne compréhension par le patient et sa famille :

- des symptômes neurologiques d'une poussée
- de l'évolutivité de la maladie
- des traitements, de leurs modalités d'administration, de la gestion de leurs effets indésirables et de leurs complications.

L'intervention d'un médecin référent en neurologie pédiatrie est indispensable pour fournir ces informations, pour coordonner la prise en charge entre les différents acteurs médicaux (médecin traitant, pédiatre, ophtalmologue,, rééducateur fonctionnel ...) et para médicaux (infirmière, psychologue, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, orthoptiste...), pour aider dans les aménagements scolaires et les aménagements des activités ludiques et sportives.

Différentes associations et sites internet sont disponibles pour aider le patient et sa famille dans leur quotidien :

- Centre de référence des maladies neuro-inflammatoires de l'enfant <http://www.nie-enfant.com>
- Association union pour la lutte contre la sclérose en plaques UNISEP <http://www.unisep.org>
- Association française des sclérosés en plaques AFSEP <http://afsep.fr>
- Association pour la recherche sur la Sclérose en plaques ARSEP <http://www.arsep.org>
- Ligue française contre la sclérose en plaques LFSEP <http://www.ligue-sclerose.fr>
- Fédération internationale de la sclérose en plaques MSIF <http://www.msif.org>
- SEP ensemble <http://www.sep-ensemble.fr>
- SEP et sport <http://www.sepetsport.fr>

## **4. Prise en charge thérapeutique**

### **4.1 Objectifs**

En l'absence de traitement définitivement curatif, la prise en charge se fixe plusieurs objectifs, prenant en compte le facteur temps :

#### **A court et moyen terme :**

- prévenir les poussées
- prendre en charge les poussées
- préserver l'insertion et les apprentissages scolaires
- favoriser les activités sportives
- préserver le développement psychosocial et affectif
- prendre en charge les handicaps et la fatigue
- assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte

#### **A long terme**

- Limiter le handicap
- Maintenir le suivi (observance et tolérance)
- Limiter les effets secondaires cumulatifs des médicaments

### **4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

La prise en charge thérapeutique est pluridisciplinaire et coordonnée par le médecin ou pédiatre traitant de ville en lien avec le neuropédiatre, du centre de référence et/ou du centre de compétence.

La prise en charge symptomatique peut nécessiter des :

- Consultations spécialisées de médecine de rééducation fonctionnelle et d'ophtalmologie.
- Consultations des professionnels paramédicaux (infirmière diplômée d'état (IDE), orthophoniste, psychomotricien, masseur-kinésithérapeute).

- Consultations de psychologue (prestation dont le remboursement n'est possible que dans le cadre de structures hospitalières ou de réseaux).
- Consultation d'éducation thérapeutique.

La prise en charge globale de l'enfant nécessite de prendre en compte

- Les aspects sociaux avec des consultations avec l'assistante sociale, les professionnels de la maison départementale du handicap (MDPH).
- Les aspects scolaires avec une aide scolaire si nécessaire (soutien scolaire à domicile ou dans l'établissement scolaire), une implication du médecin scolaire ou du médecin du travail pour aménager les activités et/ou le parcours scolaires en fonction des manifestations de la maladie.

### **4.3 Traitements pharmacologiques**

#### Traitement de la poussée aigue

Les poussées sont environ trois fois plus fréquentes en pédiatrie que chez l'adulte. Le taux annuel de rechute est de 1.13 chez l'enfant contre 0.4 chez l'adulte.

#### *Méthylprednisolone*

Les poussées sont traitées par bolus de méthylprednisolone à la dose de 30mg/kg /jour sans dépasser 1 gramme pendant 3 à 5 jours selon la gravité de l'atteinte clinique. Le relais par corticoïdes per os n'a pas montré d'efficacité chez l'adulte. Il n'y a pas de donnée chez l'enfant mais une corticothérapie orale peut être discutée chez les très jeunes enfants chez lesquels les épisodes de démyélinisation peuvent être très inflammatoires.

#### *Immunoglobulines*

L'association de perfusion d'immunoglobulines aux bolus de méthylprednisolone n'a pas montré d'efficacité supérieure pour la prise en charge d'une poussée aigue chez l'adulte. Chez l'enfant, une amélioration est rapportée dans des cas d'épisode de démyélinisation résistant aux corticoïdes, mais il s'agissait alors de NORB et d'EMAD.

#### *Plasmaphérèses*

Chez l'adulte, des séances de plasmaphérèses ont été utilisés dans des cas fulminants de démyélinisation. Les données chez l'enfant sont limitées mais une amélioration est rapportée dans trois des quatre cas rapportés dans la littérature. En raison de la complexité de la mise en place et de la iatrogénie potentielle, l'utilisation de plasmaphérèse doit être réservée aux cas de poussées sévères avec une réponse insuffisante aux bolus de méthylprednisolone et aux immunoglobulines.

### Traitement de fond de la SEP

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique de l'enfant sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible<sup>1</sup>, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient.

Dans ce cas :

- le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie
- la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance
- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le présent PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

<sup>2</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>3</sup>.

#### *Indications d'un traitement de fond*

La mise en place précoce d'un traitement de fond est recommandée dès la validation du diagnostic de SEP.

#### *Traitements de première ligne*

Actuellement, l'Agence Européenne du Médicament approuve uniquement l'utilisation des interférons  $\beta$  chez l'adolescent comme traitement de première ligne de la SEP. Cependant, les interférons  $\beta$  et l'acétate de glatiramer sont communément utilisés dans la communauté internationale chez l'adolescent et l'enfant en l'absence d'études randomisées ; il existe uniquement des études rétrospectives observationnelles dans cette population.

#### *Les interférons $\beta$*

- Betaferon® (IFN $\beta$ 1b) 8 MUI      1 injection sous cutanée tous les 2 jours.
- Avonex®(IFN $\beta$ 1a) 30  $\mu$ g      1 injection intra musculaire par semaine.
- Rebif®(IFN $\beta$ 1a) 22 ou 44  $\mu$ g      3 injections sous cutanées par semaine.
- Extavia®(IFN $\beta$ 1b) 8 MUI      1 injection sous cutanée tous les 2 jours.

Rebif®, Extavia®, Avonex® et Betaferon® ont l'AMM entre 12 ans et 17 ans.

Aucune de ces molécules n'a l'AMM pour les enfants de moins de 12 ans. Néanmoins, le profil de sécurité du Rebif® semble être similaire à celui de l'adulte dans certaines études.

Les interférons  $\beta$  agissent par inhibition des cytokines pro-inflammatoires, induction des médiateurs anti inflammatoires, réduction de la migration des lymphocytes et inhibition des cellules T auto réactives.

---

<sup>3</sup> Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

Chez l'adulte, ces molécules ont montré une efficacité équivalente entre elles, avec une diminution des poussées de 30% sur des durées de 2 à 3 ans versus placebo.

Chez l'enfant, les études rétrospectives ont montré une bonne tolérance à la même dose que celle utilisée chez l'adulte. Pour les très jeunes patients (moins de 30 kg), la dose peut être limitée à 30 à 50 % de la dose de l'adulte. Comme chez l'adulte, l'instauration du traitement se fait après une titration sur 4 semaines.

Les effets secondaires rapportés sont un syndrome pseudo-grippal (35 à 65 %) parfois récurrent à chaque injection, une leucopénie (8 à 27 %), une thrombocytopénie (16%), une anémie (12%), une élévation des transaminases (21 à 33%). Les réactions au site d'injection (75%), les abcès (6%) ou les nécroses (6%) sont plus fréquents avec les injections sous cutanées. Une majoration des syndromes dépressifs n'ont été observés qu'avec les interférons  $\beta$ 1b en injection sous cutanée (2 à 4%).

Le bilan pré thérapeutique comprend une numération formule sanguine, un dosage des plaquettes, des transaminases et des hormones thyroïdiennes, un électrocardiogramme et une évaluation du risque de syndrome dépressif. Le dosage des transaminases, des plaquettes et la NFS seront surveillés tous les mois pendant 3 mois puis tous les 6 mois. Le dosage des hormones thyroïdiennes sera vérifié annuellement pendant la durée du traitement.

#### *L'Acétate de glatiramer*

- Copaxone® 20mg 1 injection sous cutanée par jour.

Copaxone® a l'AMM chez l'enfant de plus de 12 ans.

L'acétate de glatiramer est un mélange de polypeptides composés de L Alanine, L Acide Glutamique, L Lysine et L Tyrosine. Il mimerait la protéine basique de la myéline et induirait une réponse spécifique de la myéline, médiée par les lymphocytes T Suppresseurs, inhiberait les lymphocytes T effecteurs spécifiques et agirait en modulant l'action des cellules présentatrices d'antigène.

Chez l'adulte, cette molécule est efficace avec une réduction de 29 % des poussées sur des périodes de 2 ans versus placebo.

Dans les études rétrospectives sur de petites populations chez l'enfant, les principaux effets secondaires rapportés sont des réactions transitoires systémiques à l'injection avec impression d'oppression thoracique mais qui reste rare. Aucune surveillance biologique n'est recommandée.

Une large étude rétrospective multinationale chez 307 enfants et adolescents traités par IFN  $\beta$ 1a a montré une baisse du taux de rechute annuelle de 1.79 à 0.47 après traitement. Deux petites études rétrospectives montrent également une diminution du taux annuel de rechute pour l'acétate de glatiramer.

La prescription initiale et le renouvellement de prescription des interférons  $\beta$  et de l'acétate de glatiramer sont réservés aux spécialistes en neurologie. Les prescriptions se font sur une ordonnance pour médicament d'exception.

#### *Efficacité du traitement de fond et indication d'un traitement de deuxième ligne*

Il n'y a pas de consensus sur les critères de passage à une thérapie de deuxième ligne chez l'enfant. Approximativement, presque 50 % des enfants porteurs d'une SEP passeront à un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne dans les trois ans après la mise en place du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne soit pour une efficacité insuffisante du traitement (28%) soit pour une mauvaise tolérance (19%).

#### *Traitement de deuxième ligne*

##### *Natalizumab*

- Tysabri® 3 à 5 mg/kg (maximum 300 mg) en perfusion mensuelle.

Le natalizumab n'a pas l'AMM chez le patient de moins de 18 ans.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal dont la cible est l'intégrine  $\alpha$ 4 $\beta$ 1. Il bloque la migration des cellules B et T à travers la barrière hémato-encéphalique. Il est utilisé chez l'adulte dans les formes rémittente-récurrente de SEP.

Une étude italienne importante portant sur 55 enfants montre de rares poussées pendant la durée du suivi du traitement, une diminution significative du score EDSS et une absence d'activité radiologique sur l'IRM.



Les effets secondaires rapportés sont transitoires et modérés chez un peu moins de la moitié des patients, avec des céphalées (18%), des symptômes respiratoires (13%), des vertiges (9%), des dermatites (9%) et des désordres gastro intestinaux (9%), un zona (7%). Une réaction allergique peut avoir lieu pendant la perfusion ou dans l'heure qui suit la fin de celle-ci, nécessitant une surveillance en milieu hospitalier, avec chariot de réanimation à proximité.

L'utilisation du Natalizumab a été associée à un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive LEMP, qui est une infection opportuniste causée par le virus JC pouvant être fatale ou entraîner un handicap sévère. En raison de ce risque accru de LEMP, le neurologue et le patient devront réévaluer les bénéfices et les risques du traitement par natalizumab régulièrement. Si le patient a une sérologie JC virus négative, le risque de LEMP est inférieure à 0.11 /1000.

Il existe des facteurs prédictifs de risque accru de LEMP, qui même s'ils sont présents, ne constituent toutefois pas une contre-indication formelle au traitement :

- la présence d'anticorps contre le virus JC.
- la durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans. (Le risque de survenue d'une LEMP chez ces patients ne peut être évalué actuellement)
- l'utilisation d'un traitement immunosuppresseur avant le traitement par Natalizumab.

Le bilan pré thérapeutique comporte une NFS, un dosage des transaminases, une sérologie JC virus et une vérification du statut immunitaire. Le dosage des transaminases sera effectué tous les 3 mois, la sérologie JC virus avec l'index-value qui sera contrôlée tous les 6 mois.

Après 2 ans de traitement, il convient de rediscuter de l'intérêt du traitement si sérologie JCV est positive et que son index est supérieur à 1.5.

Plusieurs autres molécules ayant montré leur efficacité chez l'adulte sont en cours d'étude chez l'enfant/adolescent tel que, Gilenya® ( *fingolimod*),

Aubagio® (*teriflunomide*), Tecfidera® (*BG12*). Leur utilisation doit être discutée auprès du centre de référence.

### *Traitement symptomatique*

La SEP est une maladie chronique et progressive.

Des symptômes chroniques peuvent apparaître comme des troubles moteurs, des troubles sensitifs, des troubles sphinctériens, des douleurs neuropathiques, une fatigabilité, un syndrome dépressif. Un avis spécialisé peut être nécessaire auprès d'un autre médecin, comme un médecin de rééducation fonctionnelle, un médecin urologue, un médecin algologue. Différents traitements pharmacologiques symptomatiques et de prise en charge rééducatives peuvent être proposés.

#### Vitamine D

Dans les grandes séries américaines et britanniques, il a été montré que les enfants ayant une SEP, avaient des taux de vitamine D plus bas que les patients contrôles. Une supplémentation en vitamine D est recommandée chez ces enfants.

#### Vaccinations

La SEP étant une maladie dysimmunitaire, les vaccinations ou les rappels pourraient favoriser la survenue de poussées. Toutefois, en dehors des vaccins vivants atténués, il est suggéré de faire les rappels ou les vaccins importants de l'enfance.

## **4.4 Education thérapeutique et adaptation du mode de vie**

L'éducation thérapeutique du patient comprend des activités (sensibilisation, information, apprentissage et accompagnement psychosocial) destinées à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et les traitements, à participer aux soins, à maintenir et/ou améliorer la qualité de vie et maintenir ainsi les ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec une maladie chronique. Les

malades doivent être rassurés vis-à-vis de leurs craintes, qu'elles soient exprimées ou non. Le but est de rendre le patient conscient et informé de sa maladie, de ses soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, des recours médicaux, paramédicaux, médico sociaux possibles pour maintenir et améliorer leur qualité de vie. Elle est complémentaire et indissociable des traitements, des soins, du soulagement des symptômes, de la prévention des complications, en tenant compte des besoins spécifiques, des comorbidités, des vulnérabilités psychologiques et sociales et des priorités définies avec le patient et sa famille.

Différents moyens sont mis à disposition des professionnels de santé médicaux ou paramédicaux pour aider leur projet d'éducation thérapeutique. Les centres de référence et de compétences ont en particulier des missions d'information. Les associations de malades ont un rôle important de conseils et d'échanges.

L'ETP est destinée à l'enfant et doit donc être adaptée à l'âge et l'état de maturité de l'enfant. L'objectif de l'ETP est de faire en sorte que les enfants et adolescents, connaissent leur maladie et leurs symptômes, leurs traitements et leurs complications afin de mieux appréhender leur vie, leur avenir avec une maladie chronique dans une période de construction identitaire. Elle aide à maintenir l'observance du traitement.

#### **4.5 Rôle des associations de patients**

Un cadre associatif dédié est souvent utile, en particulier pour aider certains malades à sortir de leur isolement. Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence des associations de patients par les centres de référence, les sites Internet institutionnels et Orphanet. Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants.

Il est recommandé que les coordonnées d'une association de patients concernés par la SEP soient transmises à la famille lors des consultations de diagnostic et/ou de premier contact avec un centre spécialisé prenant en charge les patients atteints de SEP.



## **Annexe 1. Liste des participants**

Ce travail a été coordonné par le Dr Deiva, Centre de référence des maladies neuro inflammatoires de l'enfant (coordonnées du CR/CC) avec le Dr Maurey.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### **Rédacteurs**

- Dr Hélène Maurey, neuropédiatre, CHU Kremlin Bicêtre (94)
- Dr Anne-Lise Poulat, neuropédiatre, service de neurologie pédiatrique, CHU Lyon
- Dr Anne Lépine, neuropédiatre, service de neurologie pédiatrique, CHU Marseille
- Dr Emmanuel Cheuret, service de neurologie pédiatrique, CHU Toulouse

### **Groupe de travail multidisciplinaire**

- Dr Pascale Levasseur, pédiatre libérale, Gentilly (94)
- Dr Julia Metreau, neuropédiatre libérale, Fontenay aux Roses (92)
- Dr Marie Theaudin, neurologue, CHU Kremlin Bicêtre (94)
- Me Angelina Geoffroy, kinésithérapeute, CHU Kremlin Bicêtre (94)
- Me Nathalie Grinda, kinésithérapeute, CHU Kremlin Bicêtre (94)
- Me Mélanie Lesauter, infirmière IDE, CHU Kremlin Bicêtre (94)
- Me Tamara Dangouloff, cadre de santé, CHU Bicêtre (94)
- Me Marie Dit Calais, parent, (78)

### **Groupe de relecture**

- Pr François Rivier, neuropédiatre, CHU Montpellier (34)
- Pr Sylvie Nguyen, neuropédiatre, CHU Lille (59)
- Dr Anne Dusser, neuropédiatre libérale, Paris (75)

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants du groupe de travail multidisciplinaire du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## **Annexe 2. Coordonnées du centre de référence et des centres de compétence.**

Le centre de référence national coordonne 9 centres de compétence qui sont responsable chacun d'une région ou d'un ensemble de régions :

1. Centre de Référence National Des Maladies Neuro-inflammatoires de l'Enfant, Dr Deiva, Service de Neuropédiatrie, CHU de Bicêtre, 78, Av du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre Cedex, Tel:01 45 21 31 58. Mail : kumaran.deiva@bct.aphp.fr
2. Centre de compétence de la Région Nord (Lille, Rouen, Caen, Amiens) : Service de neurologie pédiatrique, Pr L. Vallée, CHU Lille, Hopital Jeanne de Flandre, 2, avenue Oscar Lambret - 59037 Lille Cedex. Tel : 03 20 44 40 57.
3. Centre de compétence de la Région Est (Strasbourg, Besançon, Nancy, Reims, Dijon) : Unité de neurologie pédiatrique, Dr D Amsallem, CHU Besançon. Hopital St Jacques, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon Cedex Tel : 03 81 21 84 29.
4. Centre de compétence de la Région Rhône-Alpes : Service de neurologie pédiatrique, Pr V. Desportes, CHU Lyon, 59 bd Pinel 69500 Bron, Tel : 04 27 85 53 76.
5. Centre de compétence de la Région Provence-Côte d'Azur (Marseille, Nice) : Service de neurologie pédiatrique, Pr B Chabrol, CHU Marseille, Hôpital la Timone, 264 Rue Saint-Pierre 13385, Marseille Cedex 5. Tel : 04 91 38 68 16.
6. Centre de compétence de la Région Languedoc-Roussillon (Montpellier, Clermont Ferrand) : Département de Neuropédiatrie, Dr P Meyer, Pr F. Rivier, Hôpital Gui de Chauliac, CHU Montpellier, 80 rue Augustin Fliche, 34295 Montpellier. Tel : 0467330182 – 0467337224 (24h/24).
7. Centre de compétence de la Région Aquitaine : Unité de neurologie pédiatrique, Dr JM Pedespan, CHU Bordeaux, Place Amélie Raba-Léon, 33000 Bordeaux. Tel : 0556795920.

8. Centre de compétence de la Région Midi Pyrénées : Service de neurologie pédiatrique, Pr Y. Chaix, CHU Toulouse, 30, avenue de Grande Bretagne - TSA 70034 - 31059 Toulouse cedex 9, Tel : 0534558577.
9. Centre de compétence de la Région Centre (Tours, Limoges, Poitiers) : Service de neurologie pédiatrique, Pr Castelnaud, CHU Tours, 49, boulevard Béranger - 37000 Tours, Tel : 0247474757.
10. Centre de compétence de la Région Ouest (Angers, Rennes, Brest): Service de neurologie pédiatrique, Pr N, CHU Angers, 4 rue Larrey 49933 Angers Cedex 09 Tel : 0241357750.



### **Annexe 3. Score EDSS**

Le score global se mesure sur une échelle de 20 niveaux (0 à 10 par demi-points).

Jusqu'au niveau 3,5, le score obtenu dans chaque paramètre fonctionnel (PF) et le nombre de PF atteints déterminent automatiquement le score EDSS.

Du score 4 à 7, la définition de chaque niveau est aussi donnée par l'incapacité de marche.

- 0.0** Examen neurologique normal (tous les PF à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).
- 1.0** Pas de handicap, signes minimes d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).
- 1.5** Pas de handicap, signes minimes dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental)
- 2.0** Handicap minime d'un des PF (un niveau 2, les autres niveaux 0 ou 1).
- 2.5** Handicap minime dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveaux 0 ou 1).
- 3.0** Handicap modéré d'un PF sans problème de déambulation (un PF à 3, les autres à 0 ou 1 ; ou 3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1)
- 3.5** Handicap modéré dans un PF sans problème de déambulation (1 PF à 3 et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2)
- 4.0** Indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos
- 4.5** Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos
- 5.0** Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)
- 5.5** Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.

- 6.0** Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire
- 6.5** Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter
- 7.0** Ne peut marcher plus de 5 m 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
- 7.5** Incapable de faire quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil; ne peut y rester
- 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
- 8.5** Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras; conserve quelques fonctions élémentaires
- 9.0** Patient grabataire ; peut communiquer et manger
- 9.5** Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer
- 10.0** Décès lié à la SEP

### **Détail de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS**

#### **Fonction pyramidale**

0. Normale
1. Perturbée sans handicap
2. Handicap minimal
3. Paraparésie ou hémiparésie faible/modérée; monoparésie sévère
4. Paraparésie ou hémiparésie marquée; quadriparésie modérée ; ou monoplégie
5. Paraplégie, hémiparésie ou quadriparésie marquée
6. Quadriplégie

#### **Fonction cérébelleuse**

0. Normale
1. Perturbée sans handicap
2. Ataxie débutante
3. Ataxie du tronc ou d'un membre modérée
4. Ataxie sévère touchant tous les membres
5. Ataxie ne permettant plus la réalisation de mouvements coordonnés

### **Fonction du tronc cérébral**

1. Normale
2. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
3. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré
4. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire, handicap modéré d'autres nerfs crâniens
5. Dysarthrie ou autre handicap marqué

### **Fonction sensitive**

0. Normale
1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée
2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres
3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres
4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres.
5. Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête
6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête

### **Transit intestinal et fonction urinaire**

0. Normal
1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses
2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques
3. Incontinence urinaire fréquente
4. Nécessité d'une cathérisation pratiquement constante
5. Incontinence urinaire
6. Incontinence urinaire et fécale

### **Fonction visuelle**

0. Normale
1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7
2. Œil atteint avec scotome ; AV comprise entre 0.4 et 0.7
3. Œil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du CVI mais avec une AV maximale (avec correction) de 0.2 ou 0.3

4. Œil le plus atteint avec diminution marquée du CV et AV maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et AV maximale de l'autre œil de 0.3 ou moins
5. Œil le plus atteint avec AV maximale (correction) inférieure à 0.1 ; ou niveau 4 et AV maximale de l'autre œil de 0.3 ou moins
6. Niveau 5 plus AV maximale du meilleur œil de 0.3 ou moins

#### **Fonction cérébrale**

0. Normale
1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)
2. Diminution légère de l'idéation
3. Diminution modérée de l'idéation
4. Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" modéré)
5. Démence ou "chronic brain syndrome" sévère

#### **Autres fonctions**

0. Pas d'altération
1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)

## Références bibliographiques

### Références biblio enfants natalizumab:

- Ghezzi A, Pozzili C, Grimaldi LM, et al. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Multiple sclerosis journal* 2013;19(8) 1106-1112.
- Boriello G, Prosperini L, Luchetti A, Pozzili C. Natalizumab treatment in pediatric multiple sclerosis: a case report. *Europ Paediatric Neurol* 2009;13:67-71.
- Huppke P, Stark W, Zurcher C, et al. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1655-58.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Eng J Med* 2012;366:1870-80.
- Yeh EA, Weinstock-Guttman B. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients. *Ther Adv Neurol Disord*.2010;3:293-99.

### Références recommandations générales :

- Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 116-27.
- Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, Amato MP, Anlar B, Blinkenberg M, et al. The management of multiple sclerosis in children: a European view. *Mult Scler* 2010; 16: 1258-67.
- Waldman AT, Gormon MP, Rensel MR et al. Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of excellence of National Multiple Sclerosis Society. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol* 2011; 26: 675-82.

### Références biblio IFN et acetate de glatiramer :

- Tenenbaum SN, Banwell B, Pohl D et al. On behalf of the REPLAY Study Group. Subcutaneous interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol* 2013; 28(7):849-56.
- Banwell B, Reder AT, Krup L, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66:472-6.
- Pohl D, Rostasy K, Gartner J, Hanefeld F. Treatment of early onset multiple sclerosis with subcutaneous interferon beta-1a. *Neurol* 2005; 64:888-90.
- Tenenbaum SN, Segura MJ. Interferon beta-1a treatment in childhood and juvenile-onset multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 67:511-3.
- Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M et al. Treatment of early onset multiple sclerosis with intramuscular interferon beta-1a: a long term results. *Neurol Sci* 2007; 28: 127-32.
- Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi et al. Long term results of immunomodulatory treatment in children and adolescent with multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol* 2013; 28(7):849-56.

- Kornek B, Bernert G, Balassy C, et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics* 2003; 34:120-6.
- Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, et al. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010;68(4):437-44.
- Mikaeloff Y, Moreau T, Debouverie M, et al. Interferon-beta treatment in patients with childhood-onset multiple sclerosis. *J Pediatr* 2001; 139:443-446.