

I Revues générales

La sclérose en plaques à début pédiatrique : quand y penser ?

RÉSUMÉ : La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante rare du système nerveux central chez l'enfant, pouvant entraîner des répercussions psychosociales et/ou académiques importantes si elle n'est pas traitée rapidement. De nouveaux critères de la SEP de l'enfant ont été validés récemment et les résultats des nouveaux essais cliniques ont élargi les possibilités thérapeutiques, permettant ainsi un diagnostic et une prise en charge précoce.



K. DEIVA

Hôpitaux Universitaires Paris Sud,
Site Bicêtre, Service de Neurologie
pédiatrique, Coordonnateur du CRMR
Maladies Inflammatoires Rares du
Cerveau et de la Moelle (MIRCEM),
LE KREMLIN-BICÊTRE.

La sclérose en plaques (SEP), maladie inflammatoire démyélinisante et une des causes fréquentes de handicap non traumatique chez l'adulte, peut aussi toucher les enfants et les adolescents. Elle est cependant rare dans ce groupe d'âge et les nouvelles possibilités thérapeutiques ainsi que la nécessité d'une prise en charge rapide justifient l'importance d'un diagnostic précoce et rapide. Nous aborderons ici les particularités de la SEP pédiatrique, comment diagnostiquer et prendre en charge.

■ Clinique

Contrairement à l'adulte, la SEP est rare chez l'enfant et représente globalement en fonction des études entre 0,4 à 10,5 % de l'ensemble des cas de SEP. En fonction des pays, la prévalence varie entre 0,13/100 000 (France) et 0,98/100 000 enfants (Royaume-Uni) de moins de 16 ans [1, 2].

Dans notre cohorte pédiatrique (KidBioSEP) de 280 patients suivis entre 2004 et 2009, l'âge médian du début de la maladie est de 12 ans, 30 % de enfants ont moins de 10 ans et 14 % moins de 6 ans, démontrant que les enfants de tout âge peuvent en être touchés.

Néanmoins, une extrême attention doit être portée chez les enfants de moins de 10 ans et une recherche exhaustive des diagnostics différentiels doit être réalisée, la SEP étant un diagnostic retenu par défaut en l'absence d'autres diagnostics possibles.

Il s'agit majoritairement de filles (64 %) et les signes cliniques de la première poussée sont par ordre de fréquence : une atteinte des voies longues (64 %), suivie de signes d'atteinte du tronc cérébral (37 %) et de névrite optique (32 %). Les tableaux d'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD ou ADEM pour *acute demyelinating encephalomyelitis*) représentent environ 15 % des premières poussées de SEP chez les enfants. Il s'agit de l'entité clinico-radiologique la plus fréquente chez l'enfant après les encéphalites infectieuses, se traduisant par une atteinte neurologique multifocale inflammatoire, des troubles de la conscience et une imagerie constituée de lésions larges, mal limitées touchant souvent les noyaux gris centraux et la fosse postérieure. La prise de contraste varie entre 12 et 30 % selon les études et les symptômes cliniques et lésions à l'imagerie peuvent fluctuer durant les 3 premiers mois [3] sans que cela soit une nouvelle poussée.

La première poussée chez les enfants de moins de 10 ans se caractérise par un tableau d'EMAD plus fréquent (37 vs 6 %) que les enfants plus vieux, tout comme les atteintes de type myélite transverse (17 vs 5 %). Généralement, le temps moyen entre la première et la deuxième poussée est de 15 ± 20 mois alors que, chez les enfants de moins de 10 ans, il est significativement plus long (18 ± 24 vs 13 ± 16 mois). La fréquence des poussées est élevée chez l'enfant et l'adolescent, surtout durant les 2 premières années, avec un taux annualisé de poussée de 1,13 contre 0,4 chez les adultes [4], suggérant que la SEP chez l'enfant est une maladie "cliniquement" très inflammatoire.

■ Critères diagnostiques

La dissémination spatiale et temporelle définit la SEP et plusieurs critères diagnostiques ont été établis. Les critères de 2012 établis par l'*International Pediatric MS Study Group* sont ceux qui sont les plus fréquemment utilisés (**tableau I**) [5], avec la limite de l'utilisation des critères de McDonald 2010 qui ne sont pas valides pour les enfants de moins de 12 ans.

De nouveaux critères ont vu le jour en 2017 (critères révisés McDonald 2017), mais étaient initialement non applicables chez les enfants de moins de 11 ans et si le tableau initial était une

≥ 2 poussées non EMAD, > 30J, > 1 zone du cerveau atteinte
1 ^{re} poussée non EMAD + IRM selon les critères McDonald 2010 : – IRM initiale montrant une DIS et une DIT ; – IRM initiale avec DIS + l'IRM de suivi montrant une DIT.
1 ^{re} poussée de type EMAD suivie d'une poussée non EMAD + IRM DIS

Tableau I : Critères de SEP de l'enfant selon l'IPMSSG [7]. DIS : dissémination spatiale ; DIT : dissémination dans le temps ; EMAD : encéphalomyélite aiguë disséminée ; J : jours.

EMAD. Depuis, plusieurs cohortes pédiatriques les ont validés chez les enfants et les adolescents de toute âge (**tableau II**) [6-8], mais avec prudence chez les enfants avec un tableau d'EMAD. Ces critères permettent néanmoins de pouvoir diagnostiquer de façon plus précoce les cas de SEP de l'enfant.

■ Explorations paracliniques

1. Biologie

L'inclusion de la présence des bandes oligoclonales (BOC) dans les critères de dissémination temporelle de McDonald 2017 a mis en avant l'importance de l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR). Chez l'enfant, cette étude permet aussi d'exclure les diagnostics différentiels qui sont nombreux et, dans la SEP de l'enfant, la présence de BOC a été retrouvée chez 50 à 90 % des enfants. Cependant, les BOC sont moins fréquentes chez les enfants moins de 10 ans (27 contre 52 %).

Plusieurs autres marqueurs biologiques sont importants à rechercher, parmi eux

les anticorps anti-MOG et anti-AQP4 que nous détaillerons plus bas. Le neurofilament de chaîne légère (NfL), bien connu dans la SEP adulte, est un autre marqueur intéressant de la SEP pédiatrique : il a été démontré que des taux élevés de NfL dans les syndromes cliniquement isolés de l'enfant sont associés à un temps plus court au diagnostic de SEP. De plus, les études en cours sur le NfL sérique semblent montrer que ce marqueur est augmenté dans la SEP pédiatrique par rapport aux patients témoins sains, et est corrélé avec l'activité clinique et IRM et la réponse thérapeutique. Le dosage de NfL reste encore dans le domaine de la recherche et n'est pas encore accessible à tout le monde.

2. Imagerie

L'IRM cérébrale et médullaire permettent de déterminer précocement la dissémination spatiale et temporelle de la SEP. Des critères radiologiques spécifiques de l'enfant ont aussi été définis (critères KIDMUS : lésions bien limitées et/ou perpendiculaires au grand axe du corps calleux ; critères de Verhey : au moins une lésion périventriculaire et/ou en

	Critères McDonald 2010	Critères McDonald 2017 modifiés
Critères de dissémination dans le temps (DIT)	1 nouvelle lésion T2 et/ou 1 lésion prenant le gadolinium sur l'IRM de suivi ou - Présence simultanée de lésions prenant et ne prenant pas le gadolinium	1 nouvelle lésion T2 et/ou 1 lésion prenant le gadolinium sur l'IRM de suivi ou - Présence simultanée de lésions prenant et ne prenant pas le gadolinium ou - Bandes oligoclonales dans le LCR
Critères de dissémination spatiale (DIS)	≥ 1 lésion T2 dans au moins 1 de ces 4 localisations caractéristiques de SEP : - périventriculaire - juxtacorticale - infratentorielle - moelle épinière	≥ 1 lésion T2 dans au moins 1 de ces 4 localisations caractéristiques de SEP : - périventriculaire - juxtacorticale ou corticale - infratentorielle - moelle épinière
	Seulement les lésions asymptomatiques comptent	Toutes les lésions (symptomatiques ou non) comptent

Tableau II : Critères de McDonald 2017 [8] comparés aux critères McDonald 2010.

Revue générale

hyposignal T1, **fig. 1 et 2**) [9, 10]. La comparaison avec les imageries de la SEP de l'adulte semble montrer que l'imagerie chez l'enfant est beaucoup plus "inflammatoire" avec une charge lésionnelle élevée, des lésions prenant le contraste plus fréquemment ainsi que l'apparition plus fréquente de nouvelles lésions [11]. Une atteinte de la fosse postérieure a été plus souvent notée par ailleurs.

Des travaux étudiant le volume du cerveau dans le temps des enfants ayant une SEP ont aussi montré que, comparativement aux patients sains, l'évolution du volume du cerveau global semble se ralentir chez les enfants ayant une SEP [12]. Une autre étude récente a montré que, d'emblée lors de la première poussée, le volume du cerveau des enfants malades était inférieur au volume des enfants sains appariés pour le sexe et l'âge, suggérant une atteinte chronique à bas bruit de la maladie. Cette atrophie s'accroît durant les 2 premières années de suivi [13], touche surtout la substance blanche et est corrélée avec l'atteinte de la fosse postérieure et le nombre de poussées, suggérant la nécessité de traiter de façon précoce les enfants.

Évolution

La récupération complète sans séquelles après une poussée est très fréquente chez les enfants atteints de SEP et le score de handicap, évalué par l'EDSS, est souvent à 1. Ce score n'est pas adapté à la SEP pédiatrique car il évalue les fonctions motrices, de coordination, visuelles, du tronc cérébral, du sphincter et de la déambulation, qui sont rarement atteintes chez l'enfant ou l'adolescent. En revanche, des difficultés cognitives aux conséquences psychosociales et scolaires/académiques peuvent être observées. Plusieurs études transversales ont montré un dysfonctionnement cognitif dans près d'un tiers des cas de SEP pédiatrique, dès le début de la maladie, par rapport à des témoins sains [14]. Plusieurs domaines cognitifs sont affectés

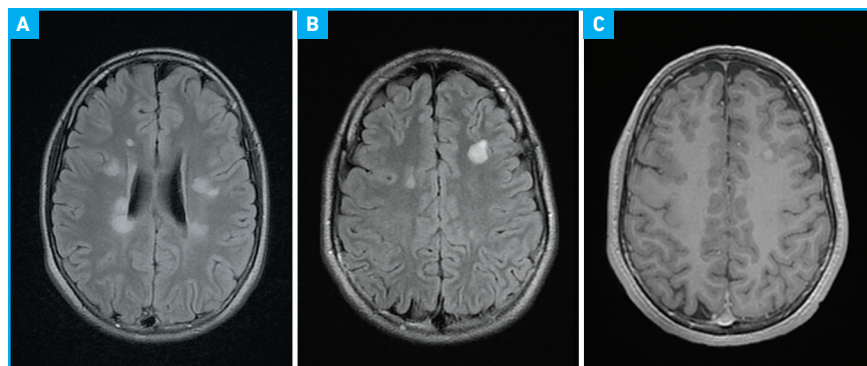


Fig. 1 : IRM initiale d'une fille de 12 ans ayant une SEP présentant un déficit moteur et des troubles dysesthésiques de l'hémicorps gauche, montrant des lésions péri-ventriculaires (A), juxta-corticales (A, B) en coupe axiale Flair et prenant le contraste (C, coupe axiale T1 avec injection de gadolinium).

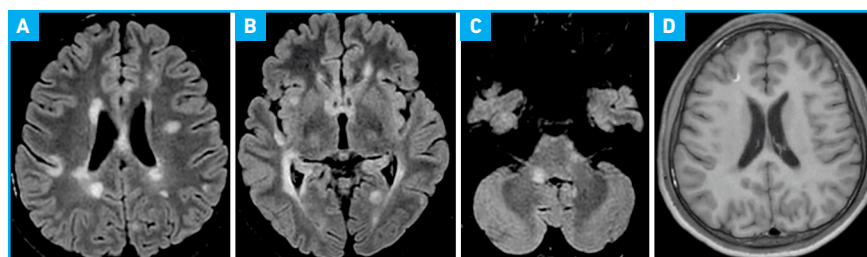


Fig. 2 : IRM initiale d'un garçon de 14 ans ayant une SEP avec déficit de l'hémicorps droit, montrant des lésions péri-ventriculaires (A, B), sous-corticales (A, B), infratentorielle (C) et une prise de contraste (D).

tés en particulier l'attention, la mémoire, la vitesse de traitement de l'information, le langage et l'intégration visuo-spatiale.

La fatigue et les troubles psychologiques, des symptômes invisibles, peuvent être très invalidants et aggraver la cognition. La fatigue est rapportée chez 20 à 50 % des patients pédiatriques [15] et, lorsque des troubles anxieux et de l'humeur y sont associés, une diminution des performances cognitives a été souvent observée. Ces difficultés ont un impact direct sur le niveau des activités quotidiennes et la qualité de vie. Les scores globaux sur les questionnaires de qualité de vie sont inférieurs à ceux des frères et sœurs ainsi que ceux des parents et sont en corrélation avec les troubles neurologiques, la durée de la maladie, les résultats de l'IRM et l'acuité visuelle [16].

L'évolution vers une forme secondairement progressive, c'est-à-dire avec installation de handicap caractérisée par

une augmentation du score EDSS, est possible chez l'enfant : dans une étude rétrospective des patients ayant présenté une SEP avant l'âge de 18 ans, il a été montré que les patients ayant débuté la maladie durant l'enfance mettent plus de temps à évoluer vers la forme évolutive secondaire (10 ans de plus), mais ils le font à des âges plus jeunes (10 ans de moins en moyenne) que les patients ayant développé une SEP à l'âge adulte [17]. Les formes progressives primaires de SEP sont extrêmement rares chez les enfants (moins de 1 %).

Causes et facteurs de risque

La SEP pédiatrique est une maladie multifactorielle avec des facteurs de risque génétiques, épigénétiques et environnementaux, mais elle offre une occasion unique d'étudier ces facteurs. En effet, le temps entre l'exposition à ces facteurs et le début de la maladie

POINTS FORTS

- La SEP de l'enfant est une maladie rare.
- C'est une maladie beaucoup plus inflammatoire que chez l'adulte.
- L'atteinte cognitive et l'atrophie cérébrale peuvent survenir précocement.
- Un traitement précoce et rapide est à mettre en place.
- De nombreux traitements seront bientôt disponibles mais leurs effets à long terme sont à prendre en compte.

est plus court et les informations seront plus facile à obtenir.

Comme chez l'adulte, les allèles HLA-DRB1 ont été rapportés comme étant plus fréquents que chez les témoins, en particulier l'allèle HLA-DRB1*15 qui est plus souvent présent chez les enfants atteints de SEP que ceux qui ont une pathologie démyélinisante monophasique [18].

Parmi les facteurs environnementaux, la vitamine D joue un rôle important. En effet, les taux sériques de vitamine D sont fortement associés au risque de rechutes chez l'enfant et une augmentation du sérum de 10 ng/mL de 25-hydroxyvitamine D a été associée à une diminution de 34 % du taux annualisé de poussée.

Une infection ancienne à HSV-1 sans l'allèle HLA-DRB1*15 ou une infection à Epstein-Barr (positivité à EBNA1) est significativement associée à un risque accru de SEP, contrairement au cytomégalovirus, VZV ou HSV-1 avec l'allèle HLA-DRB1*15, qui sont plutôt associés à un risque moindre de SEP chez l'enfant [18].

La vaccination, en particulier contre l'hépatite B, a souvent été incriminée dans la survenue de la SEP, mais l'étude d'une cohorte française d'enfants atteints de SEP a démontré qu'il n'y a pas de risque accru de SEP par rapport aux témoins [18]. D'autres problèmes de santé sont

associés à un risque accru de SEP pédiatrique comme le tabagisme passif, l'obésité ou l'âge précoce de la ménarche [18].

La survenue d'une maladie maternelle durant la grossesse est associée à une augmentation du risque de SEP multiplié par 2,3 alors qu'une césarienne le réduirait de 60 %. L'exposition aux pesticides du père ou leur utilisation à la maison pendant la grossesse était également associée à un risque accru de SEP pédiatrique [19].

■ Diagnostics différentiels

En raison de la rareté de la SEP pédiatrique, le diagnostic de SEP devrait être proposé une fois que tous les autres diagnostics différentiels sont exclus. Il

existe plusieurs maladies démyélinisantes inflammatoires récidivantes qui peuvent mimer la SEP, en particulier 2 d'entre elles pouvant être identifiées par la présence d'anticorps : les maladies du spectre de la neuromyéélite optique et apparentées avec anticorps anti-AQP4 (NMOSD) et les maladies démyélinisantes aiguës (MDA) avec anticorps dirigés contre la glycoprotéine des oligodendrocytes de la myéline (anti-MOG).

Les NMOSD sont caractérisées par des critères diagnostiques établis en 2015 [20], associant dans le cas de la positivité des anticorps anti-AQP4 avec un critère clinique principal parmi les suivants : une névrite optique, une myélite transverse, un syndrome de l'*area postrema* (vomissements et/ou hoquets incoercibles), une rhombencéphalite, un tableau de narcolepsie symptomatique ou un syndrome diencéphalique clinique associé à des lésions diencéphaliques spécifiques de la NMOSD ou un tableau neurologique avec des lésions typiques de la NMOSD à l'IRM. Les lésions radiologiques typiques se caractérisent essentiellement par une lésion de la moelle longue et extensive de plus de 3 vertèbres, une lésion de l'*area postrema*, du plancher du 4^e ventricule, une lésion au pourtour du 3^e ventricule, au niveau de l'hypothalamus ou thalamus (**fig. 3**). L'atteinte du nerf optique peut être uni- ou bilatérale, touchant surtout la partie postérieure ou le chiasma.

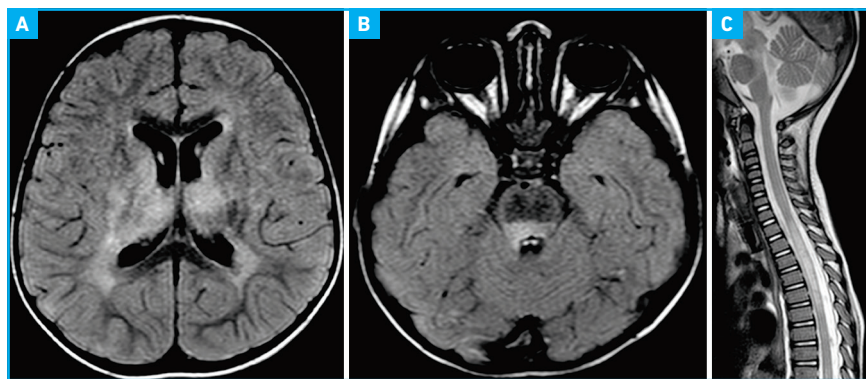


Fig. 3 : IRM cérébrale initiale d'une fille de 3 ans ayant présenté un tableau d'EMAD avec anticorps anti-MOG. Coupe axiale Flair (A) montrant des lésions péri-ventriculaires mal limitées, touchant les noyaux gris centraux et la fosse postérieure (B) avec atteinte du plancher du 4^e ventricule. La coupe sagittale (C) T2 médullaire montre une lésion extensive de plus de 3 vertèbres.

Revue générale

La présence de ces anticorps anti-MOG est retrouvée fréquemment dans les maladies démyélinisantes pédiatriques, entre 27 à 40 % en fonction des cohortes étudiées. Certaines présentations cliniques (EMAD, névrite optique...) peuvent rechuter dans plus de 40 % des cas et imiter une SEP mais la présence de ces anticorps plaiderait contre le diagnostic de SEP [21] (**fig. 4**). Une récente étude collaborative européenne sur les formes récidivantes des maladies démyélinisantes à anticorps anti-MOG a montré que les séquelles motrices sont rares, plus de 20 % des enfants atteints peuvent présenter des difficultés scolaires et que le traitement habituel de la SEP ne serait pas efficace [22]. Par conséquent, les anticorps anti-MOG doivent être recherchés au début de toute maladie démyélinisante et une plus grande prudence doit être prise concernant le diagnostic final de la SEP en leur présence. Les maladies systémiques peuvent également présenter un début neurologique avec des rechutes et doivent être différenciées de la SEP pédiatrique ainsi que d'autres troubles génétiques, métaboliques ou tumoraux (**tableau III** et **fig. 5**).

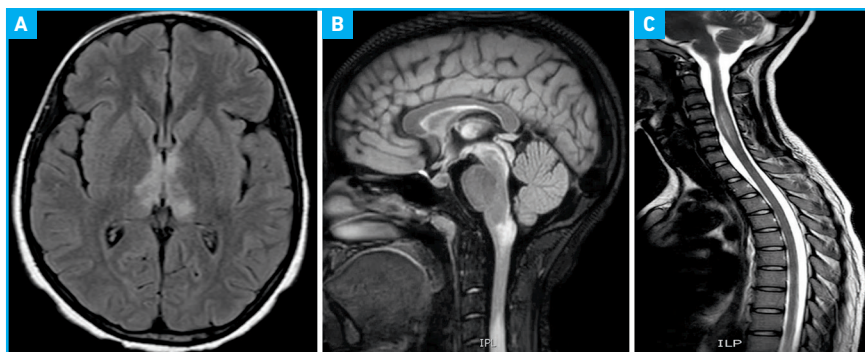


Fig. 4 : IRM initiale d'une fille de 14 ans ayant présenté un tableau de vomissements et hoquets incoercibles avec installation d'une tétraplégie subaiguë avec présence d'anticorps anti-AQP4 + montrant des lésions thalamiques, du pourtour du 3^e ventricule (coupe axiale Flair **A**, coupe sagittale Flair **B**), *area postrema* (**B**) et une lésion médullaire extensive de plus de 3 vertèbres (coupe sagittale T2, **C**).

Maladies auto-immunes ou inflammatoires :

- NMOSD anti-AQP4 +, MDA-anti-MOG + ;
- encéphalite d'Hashimoto (anti-TPO +) ;
- maladies systémiques avec atteinte neurologique : neuro-lupus, neuro-Behçet, neurosarcoïdose ;
- syndrome de CLIPPERS ;
- lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire.

Maladies génétiques, métaboliques :

- maladies mitochondriales (syndrome de Leigh, maladie de Leber...) ;
- maladies peroxisomales (adrénoleucodystrophie liée à l'X), maladies lysosomales (leucodystrophie métachromatique...) ;
- maladies inflammatoires génétiques (syndrome d'Aicardi-Gouttières, mutation *RANBP2*...) ;
- angiopathies génétiques (Cadasil, syndrome de COATS +...) ;
- lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire.

Tumeurs :

- oligodendrogliome, astrocytome, lymphome.

Traitement

Le traitement des rechutes reste des doses élevées de corticostéroïdes (méthylprednisolone, 30 mg/kg/jour sans dépasser 1 g) pendant 3 à 5 jours. La prise orale de corticostéroïdes (prednisone, 1 mg/kg/jour) est empirique.

1. Immunomodulateurs

Il a été suggéré par le groupe de travail de l'*International Pediatric MS Study Group* qu'une fois que le diagnostic de SEP est posé chez l'enfant, un traitement à long terme doit être proposé. Les immunomodulateurs tels que les interférons ou l'acétate de glatiramère ont été autorisés à être utilisés chez les enfants à partir de 12 ans sauf pour le Rebif, qui peut être utilisé chez les enfants de moins de

Tableau III : Diagnostics différentiels adaptés selon Deiva K et al. [23].

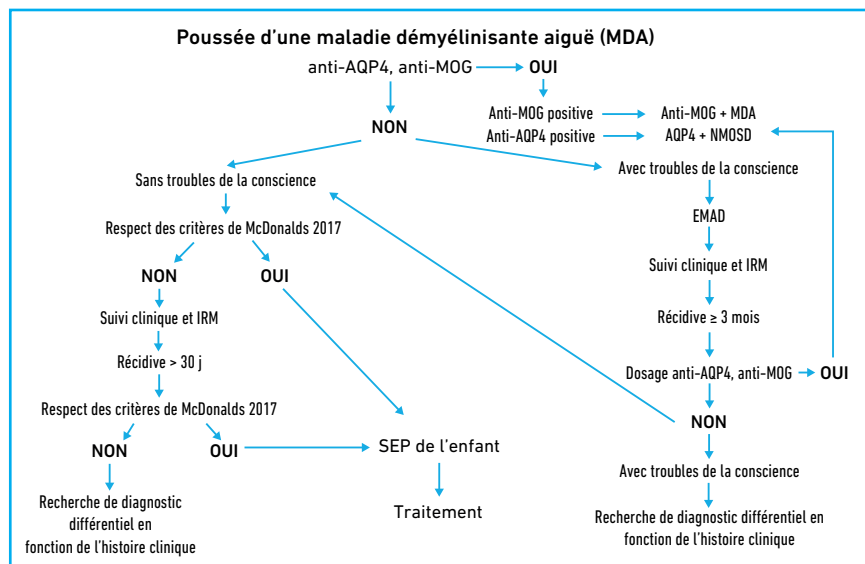


Fig. 5 : Algorithme de diagnostic de SEP de l'enfant.

10 ans et plus de 2 ans. Bien qu'il n'y ait pas eu d'études randomisées, ces immunomodulateurs ont montré une efficacité et une tolérance similaires à celles des adultes. Il n'y a pas de véritable consensus pour la dose de ces traitements à utiliser chez l'enfant mais, selon notre expérience, pour les interférons, la dose recommandée est la dose complète quel que soit l'âge de l'enfant, qui sera secondairement adaptée en fonction de la tolérance obtenue lors du titrage recommandé de chaque interféron. De même pour l'acétate de glatiramère, la dose complète sera utilisée chez l'enfant quel que soit son âge, et ce sans titration.

2. Traitements oraux

Plusieurs traitements oraux sont disponibles pour les patients de plus de 18 ans, comme le fingolimod, le tétriflunomide et le fumarate de diméthyle. Plusieurs essais cliniques sur des patients de moins de 18 ans sont actuellement en cours ou terminés.

L'une des premières études randomisées dans la SEP pédiatrique avec le fingolimod (essai PARADIGMS) a démontré une efficacité de 82 % dans la réduction du taux annualisé de poussée par rapport à l'interféron b-1a en IM et une réduction d'au moins 53 % du taux annualisé de lésions nouvelles/nouvellement agrandies en T2 à l'IRM [24, 25]. De plus, la tolérance est presque similaire à celle observée chez l'adulte. Il a été cependant noté la survenue de crises convulsives chez 6 enfants traités par fingolimod contre 1 dans le groupe interféron, suggérant la nécessité d'une surveillance au long cours de ces nouvelles thérapeutiques.

Le fingolimod (0,25 mg pour les enfants ≤ 40 kg et 0,5 mg pour ceux > 40 kg) a obtenu l'autorisation de la mise sur le marché chez l'enfant en deuxième ligne et peut être prescrit en première ligne si la maladie est active. La prescription de ce traitement est autorisée après avis en réunion de concertation pluridisciplinaire

du centre de référence maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle. Par ailleurs, des études randomisées avec le tétriflunomide et le diméthyle fumarate sont actuellement en cours.

3. Natalizumab

Chez les enfants atteints d'une maladie très active et sévère ou résistant à la première ligne de traitement, le natalizumab peut être utilisé mais sous certaines conditions. Le traitement n'est pas approuvé dans la SEP pédiatrique mais, dans des études rétrospectives italiennes, allemandes ou autrichiennes [26], ce traitement semble être aussi efficace que chez les adultes avec une tolérance similaire. Cependant, il nécessite une surveillance à long terme en raison de la possibilité de leuco-encéphalopathie multifocale progressive après réactivation du virus JC.

Conclusion

La SEP pédiatrique présente des particularités par rapport à la SEP adulte sur le plan clinique et radiologique. Les difficultés cognitives sont fréquentes chez les enfants atteints de SEP, ce qui nécessite une prise en charge spécifique et précoce. L'efficacité des nouvelles molécules comme le fingolimod, avec une bonne tolérance clinique et une bonne sécurité d'emploi, suggère que ces médicaments peuvent être utilisés rapidement chez eux avec une surveillance au long cours bien établie, ce qui permettrait une meilleure prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABSOUD M, LIM MJ, CHONG WK *et al.* Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler*, 2013;19:76-86.

2. FROMONT A, BINQUET C, SAULEAU EA *et al.* Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain*, 2010;133:1889-1899.
3. TARDIEU M, BANWELL B, WOLINSKY JS *et al.* Consensus definitions for pediatric MS and other demyelinating disorders in childhood. *Neurology*, 2016;87:S8-S11.
4. GORMAN MP, HEALY BC, POLGARTURCSANYI M *et al.* Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 2009;66:54-59.
5. KRUPP LB, TARDIEU M, AMATO MP *et al.*; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. 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*, 2013;19:1261-1267.
6. WONG YYM, DE MOL CL, VAN DER VUURST DE VRIES RM *et al.* Real-world validation of the 2017 McDonald criteria for pediatric MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2019;6:e528.
7. HACOEN Y, BROWNLEE W, MANKAD K *et al.* Improved performance of the 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in children in a real-life cohort. *Mult Scler*, 2019;1352458519863781.
8. FADDA G, BROWN RA, LONGONI G *et al.*; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018;2:191-204.
9. VERHEY LH, BRANSON HM, SHROFF MM *et al.*; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*, 2011;10:1065-1073.
10. MIKAELOFF Y, ADAMSBAUM C, HUSSON B *et al.* MRI prognostic factors for relapse after acute CNS inflammatory demyelination in childhood. *Brain*, 2004;127:1942-1947.
11. WAUBANT E, CHABAS D, OKUDA DT *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*, 2009;66:967-971.
12. AUBERT-BROCHE B, FONO V, NARAYANAN S *et al.*; Canadian Pediatric Demyelinating

Revue générale

- Disease Network. Onset of multiple sclerosis before adulthood leads to failure of age-expected brain growth. *Neurology*, 2014;83:2140-2146.
13. BARTELS F, NOBIS K, COOPER G *et al.* Childhood multiple sclerosis is associated with reduced brain volumes at first clinical presentation and brain growth failure. *Mult Scler*, 2019;25:927-936.
 14. AMATO MP, GORETTI B, GHEZZI A *et al.*; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*, 2010;75:1134-1140.
 15. FLOREA A, MAUREY H, LE SAUTER M *et al.* Fatigue, depression, and quality of life in children with multiple sclerosis: a comparative study with other demyelinating diseases. *Dev Med Child Neurol*, 2020;62:241-244.
 16. MOWRY EM, BEHESHTIAN A, WAUBANT E *et al.* Quality of life in multiple sclerosis is associated with lesion burden and brain volume measures. *Neurology*, 2009;72:1760-1765.
 17. RENOUX C, VUKUSIC S, MIKAELOFF Y *et al.*; Adult Neurology Departments KSG. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*, 2007;356:2603-2613.
 18. WAUBANT E, PONSONBY AL, PUGLIATTI M *et al.* Environmental and genetic factors in pediatric inflammatory demyelinating diseases. *Neurology*, 2016;87:S20-S27.
 19. GRAVES JS, CHITNIS T, WEINSTOCK-GUTTMAN B *et al.*; Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers. Maternal and perinatal exposures are associated with risk for pediatric-onset multiple sclerosis. *Pediatrics*, 2017;139:e20162838.
 20. WINGERCHUK DM, BANWELL B, BENNETT JL *et al.*; International Panel for NMOD. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015;85:177-189.
 21. HENNES EM, BAUMANN M, SCHANDA K *et al.*; BIOMARKER Study Group. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology*, 2017;89:900-908.
 22. HACOEN Y, WONG YY, LECHNER C *et al.* Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol*, 2018;75:478-487.
 23. DEIVA K. Pediatric onset multiple sclerosis. *Rev Neurol*, 2020;176:30-36.
 24. CHITNIS T, ARNOLD DL, BANWELL B *et al.*; PRADIGMS Study Group. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2018;379:1017-1027.
 25. DEIVA K, HUPPKE P, BANWELL B *et al.* Consistent control of disease activity with fingolimod versus IFN beta-1a in paediatric-onset multiple sclerosis: further insights from PARADIGMS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020;91:58-66.
 26. GHEZZI A, POZZILLI C, GRIMALDI LM *et al.* Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology*, 2010;75:912-917.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultant pour Novartis, Biogen, Sanofi et Merck.