



Dr Nathalie Charbonnier,
journaliste, Paris



La SEP chez l'enfant, une maladie qui reste rare

Par Nathalie Charbonnier

Parce que la SEP touche un nombre limité d'enfants, la recherche s'est organisée pour réaliser des études internationales avec la participation de plusieurs centres ; ainsi, en 2002, un groupe d'étude international sur la SEP de l'enfant a été mis en place afin de réunir les efforts de recherche et favoriser le dialogue entre les différentes personnes concernées, notamment les neurologues, les neuropédiatres et les radiologues. (voir page 25) Des progrès importants ont été accomplis ces dernières années dans la connaissance de la SEP chez l'enfant, mais il reste beaucoup à faire notamment dans le domaine des traitements, peu d'études cliniques spécifiques ayant été réalisées.

Epidémiologie

La SEP chez l'enfant étant une maladie rare, il existe peu de données témoignant de la fréquence de la SEP chez l'enfant ; on estime que les SEP de l'enfant représentent moins de 2% des SEP et elles sont particulièrement rares avant l'âge de 10 ans.

Facteurs de risque

Les mécanismes impliqués dans le développement de la SEP sont encore mal cernés ; on sait que différents facteurs peuvent y participer, qu'il s'agisse de facteurs génétiques ou de facteurs environnementaux comme certaines infections virales par exemple.

Des facteurs d'environnement

- Alors que le rôle des infections virales comme facteur de risque de SEP a été difficile à établir chez les adultes en raison des durées souvent importantes séparant l'infection et le début de la SEP, cette association a été très étudiée et confirmée chez les enfants. Les résultats indiquent que seulement certaines infections virales, comme les infections liées au virus Epstein

Barr, peuvent induire une élévation du risque de SEP ; en revanche, les infections liées à d'autres virus comme le cytomégalo virus, le virus herpes (virus de la grippe) et le virus de la varicelle ne semblent pas augmenter le risque de survenue d'une SEP.

- Il apparaît aussi que le tabagisme passif puisse être également un facteur augmentant le risque de SEP chez l'enfant.
- Et de nombreuses études sont réalisées à propos de la vitamine D et des carences en vitamine D qui pourraient également jouer un rôle dans la SEP.

Des facteurs génétiques ont été identifiés mais ne semblent augmenter le risque de SEP que lorsqu'ils sont associés à des facteurs environnementaux favorisants.

Symptômes de la maladie

Comme chez l'adulte, les symptômes révélateurs de SEP sont très variables d'un enfant à un autre : il peut s'agir par exemple, de troubles de la sensibilité localisés, de troubles de la mobilité (marche, fonction du membre supérieur), de troubles de l'équi-



libre, de troubles visuels. Chez l'enfant, ces troubles sont parfois associés à une encéphalopathie qui peut se manifester en particulier par des troubles de la conscience ou des crises d'épilepsie.

Les symptômes nombreux, variables et parfois atypiques pouvant être présentés chez les enfants, l'interrogatoire n'est pas toujours simple. De plus le fait que la SEP chez l'enfant reste une maladie peu fréquente, et que les symptômes peuvent évoquer d'autres maladies, tout cela concours à rendre le diagnostic peu évident d'emblée, et toujours difficile à poser.

Les troubles cognitifs : outre les symptômes physiques, les enfants atteints de SEP peuvent présenter aussi des troubles cognitifs tels que des troubles de la concentration, des troubles de la mémoire, des troubles de l'attention. Ces troubles sont fréquents, présents parfois dès le début de la maladie, avec une intensité variable, modérés chez plus de la moitié des enfants atteints de SEP et ils peuvent expliquer en partie certaines difficultés scolaires. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de pratiquer une évaluation neuropsychologique afin d'évaluer précisément les domaines cognitifs touchés et leur sévérité.

Moins souvent, certains enfants présentent aussi des troubles du langage avec des difficultés de compréhension.

La fatigue : comme chez l'adulte, la fatigue est un symptôme fréquent puisqu'on estime qu'elle touche plus de 3 enfants sur 4, avec des niveaux de sévérité variable suivant les enfants et suivant le moment. Cette fatigue difficile à vivre pour les enfants n'est pas toujours facile à détecter ni à évaluer précisément et il est donc important d'y attacher une attention toute particulière.

Les troubles visuels

Des troubles visuels pouvant survenir lors de la maladie, un suivi ophtalmologique est important pour détecter des troubles de la vue, troubles qui peuvent aggraver les troubles cognitifs et les difficultés scolaires.

Des difficultés psychologiques

Ainsi, ces enfants doivent affronter des situations psychologiquement délicates : sentiment de culpabilité vis à vis des parents, inquiétude quant à leur avenir, difficultés relationnelles avec la famille et les amis, troubles de l'humeur (tristesse, agressivité, prostration...).

Ils doivent faire face à de nombreuses difficultés, notamment les absences scolaires, la fatigue et les troubles cognitifs. L'anxiété, la dépression, l'association d'une anxiété à une dépression, la survenue d'attaques de panique et l'existence de troubles bipolaires et de troubles d'adaptation, ne sont pas rares et doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique et adaptée.

Evolution de la maladie

Dans plus de 85 % des cas, l'évolution de la maladie est rémittente, c'est à dire caractérisée par la survenue de poussées plus ou moins espacées dans le temps. Même si la plupart des enfants présentent des récupérations complètes de leur poussée, il est possible que certaines poussées laissent en place un handicap "résiduel".

Poussées : il semble que le rythme de survenue des poussées chez l'enfant au début de la maladie soit plus élevé que celui observé chez l'adulte, mais il reste variable selon les enfants. En revanche, la récupération des poussées semble plus rapide chez les enfants, de l'ordre de 4 semaines en moyenne (versus 6 - 8 semaines chez l'adulte).

Handicap : la progression du handicap notamment celle des troubles locomoteurs est difficile à prévoir mais elle paraît généralement plus lente chez les enfants que chez les adultes. L'effet des traitements de fond sur la progression du handicap n'a pas été étudié chez l'enfant.

IRM : les lésions à l'IRM sont souvent plus nombreuses et de plus grande taille chez les enfants débutant une SEP que chez les adultes.



Prise en charge

D'une façon générale très peu d'essais cliniques ont été menés dans la SEP mais de plus en plus d'enfants ayant une SEP reçoivent des traitements de fond et sont traités pour les symptômes qu'ils présentent.

Traitements de fond

Interférons et acétate de glatiramère : bien qu'il n'existe que peu de données provenant d'essais cliniques réalisés spécifiquement chez l'enfant, plusieurs séries publiées indiquent que le traitement par interféron ou acétate de glatiramère chez l'enfant est généralement bien toléré et qu'il permet de réduire la fréquence des poussées ; en revanche, il semble que les arrêts de traitement soient relativement fréquents de l'ordre de 30 à 50%.

Les principaux effets secondaires rapportés sont des réactions au site d'injection quand les injections sont réalisées par voie sous cutanée, un syndrome pseudogrippal (fièvre, douleurs musculaires dans les heures suivant l'injection) pour le traitement par interféron et des douleurs thoraciques transitoires pour le traitement par acétate de glatiramère.

Les autres traitements et en particulier les immunosuppresseurs recommandés plutôt en deuxième intention, peuvent être envisagés en cas de maladie réfractaire aux traitements par interféron et acétate de glatiramère.

Prise en charge des symptômes

Différents traitements ainsi que la rééducation peuvent permettre d'améliorer la qualité de vie et certains symptômes liés à la maladie comme la spasticité, la fatigue, les tremblements, les troubles cognitifs et les troubles intestinaux et/ou urinaires). Ils restent malheureusement encore trop peu utilisés chez les enfants ayant une SEP.

Le cas particulier de la fatigue

Fréquente chez les enfants ayant une SEP, la fatigue peut être due à différents facteurs tels qu'une dépression, un épuisement lié au handicap et aux difficultés à surmonter dans la vie quotidienne, ainsi qu'aux troubles du sommeil. La prise en charge de la fatigue nécessite avant tout d'améliorer tous ces facteurs et peut associer des traitements visant à soulager spécifiquement la fatigue.

Aide scolaire et assistance sociale

Un certain nombre d'enfants ayant une SEP nécessite une aide scolaire, parfois même un enseignement à domicile. Les interventions pour aider ces enfants peuvent être multiples : favoriser la reconnaissance des problèmes et des difficultés par les enseignants et le personnel de l'école, proposer aux enfants une durée supplémentaire pour le repos, pour aller d'une salle de classe à une autre, recours à un tuteur, assistance dans la classe, plans individualisés d'éducation.



Pr Yann Mikaeloff,
neuropédiatre, Hôpital
Bicêtre. Le Kremlin-Bicêtre
(94). Coordinateur
du groupe de travail
"SEP de l'enfant" de l'OFSEP.

Interview du Pr Yann Mikaeloff : SEP chez l'enfant

Par Nathalie Charbonnier

Jusqu'à quel âge parle-t-on de SEP de l'enfant ?

Les SEP chez l'enfant appelées aussi SEP juvéniles regroupent toutes les SEP qui surviennent chez les enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 16 ou 18 ans.

La SEP chez l'enfant est-elle fréquente ?

La SEP de l'enfant et de l'adolescent est considérée comme une maladie rare puisque seulement 3 à 10% de l'ensemble des patients avec une SEP ont un début de la maladie avant l'âge de 18 ans.

- Comme chez l'adulte, cette maladie semble plus fréquente dans les zones tempérées que dans les zones tropicales ; en revanche, les études de migration de zones à haut risque de SEP vers des zones à plus bas risque, montrent qu'après une génération, le risque de SEP devient comparable à celui de la zone d'adoption.
- Il existe des formes familiales de SEP mais elles restent rares puisqu'elles représentent environ 8% de l'ensemble des SEP ; même s'il existe une composante génétique pouvant influencer le risque d'avoir cette maladie, il s'agit d'une maladie multifactorielle dans laquelle les facteurs environnementaux (infections, tabac, déficit en vitamine D) jouent également un rôle.
- Avant 12 ans, l'incidence de la SEP est comparable chez les filles et chez les garçons ; en

revanche, après l'âge de 12 ans, on retrouve la prédominance féminine observée chez l'adulte avec environ deux tiers de filles atteintes de SEP pour un tiers de garçons. Ceci suggère que des facteurs hormonaux encore à préciser pourraient jouer un rôle.

Les symptômes de cette maladie sont-ils comparables chez l'enfant et chez l'adulte ?

Les SEP chez l'enfant, en particulier avant l'âge de 10 ans (environ 1/3 des débuts avant 16 ans selon une de nos études) peuvent se manifester par des présentations très particulières (troubles de la conscience, multiples symptômes, IRM avec un grand volume de lésions multiples) et souvent inquiétantes pour la famille. Fait rassurant, les études de suivi réalisées chez de jeunes enfants ayant une SEP montrent que l'évolution de la maladie n'est pas plus grave que celle observée chez les plus grands et l'adulte.

Le diagnostic de SEP chez l'enfant repose à peu près sur les mêmes critères cliniques (symptômes) et radiologiques (IRM) que chez l'adulte selon la nouvelle révision des critères de McDonald qui intègre également les SEP juvéniles.

Certains critères IRM spécifiques identifiés dans l'étude KIDMUS (étude de la SEP chez l'enfant réalisée en France) semblent intéressants à rechercher car ils permettent aussi de "prédire" le pronostic de



la maladie : risque de rechute et risque de handicap à long terme.

Existe-t-il en France des centres spécialisés dans la SEP de l'enfant ?

Il existe actuellement un centre référent pour l'ensemble des maladies neuro-inflammatoires de l'enfant basé à l'hôpital Bicêtre. L'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP), sélectionné en Janvier 2011 en réponse à l'appel à projets "Cohortes 2010" dans le cadre du programme "Investissements d'Avenir" lancé par la Présidence de la République Française, bénéficie ainsi d'un soutien de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR) d'environ 10 M€ pour les 10 années à venir. Sa mise en place permettra rapidement d'assurer une meilleure coordination de la prise en charge de la SEP de l'enfant en favorisant notamment une bonne coordination entre les services de neuropédiatrie et les centres de neurologie adulte. Un recueil d'information standardisé par le logiciel EDMUS permettra de mieux connaître les caractéristiques et l'évolution de

ces patients en incluant les patients sur l'ensemble du territoire français. D'ailleurs, un groupe de travail spécifique de l'OFSEP, concernant les SEP juvéniles et dont j'assume la coordination, réunit des neuropédiatres et des neurologues d'adultes.

Les enfants ayant une SEP peuvent-ils bénéficier des mêmes traitements que les adultes ?

Les bolus de corticostéroïdes à hautes doses sont utilisés pour le traitement des poussées aiguës. De plus en plus d'études de tolérance suggèrent la possibilité d'utiliser un certain nombre de traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs chez les enfants, traitements réservés aux adultes jusqu'à il y a peu de temps. Actuellement, aucun médicament n'est autorisé officiellement avant l'âge de 12 ans, mais les enfants bénéficient déjà, au cas par cas, de certains traitements, soit parce qu'ils ont un âge autorisé par l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) du médicament, soit après discussion du dossier. Bien sûr, la décision d'initier un traitement est prise en accord avec

les parents de l'enfant. Dans le cadre de l'OFSEP, une surveillance particulière de la sécurité d'emploi et de l'efficacité des traitements de fond est prévue, qui permettra de mieux connaître ces produits quand ils sont utilisés chez l'enfant ou l'adolescent.

Sait-on comment la maladie évolue à court et moyen terme ?

A court et moyen terme, le rythme des poussées est comme chez l'adulte, variable selon les enfants et donc difficile à prévoir, certains patients présentant des poussées rapprochées et d'autres des poussées beaucoup plus espacées.

Sur le long terme, une étude menée par l'équipe du Pr Confavreux de Lyon a comparé l'évolution de la maladie chez 400 patients ayant débuté leur maladie avant l'âge de 16 ans comparés à environ 1800 patients avec un début classique à l'âge adulte. Les résultats montrent, à durée équivalente de la maladie, que le pronostic est comparable et que contrairement à certaines inquiétudes, le pronostic des SEP juvéniles n'est pas plus grave que chez l'adulte.

Grâce au recueil de données de plusieurs milliers de patients en France, L'OFSEP devrait nous permettre d'obtenir des informations de qualité sur l'évolution de la maladie à plus long terme dans un grand groupe de patients avec une SEP de début juvénile.

Les enfants atteints de SEP peuvent-ils suivre une scolarité normale ?

Dans ces contextes de SEP juvéniles, la prise en charge de la dimension sociale incluant le versant familial, le versant scolaire et la préparation de l'insertion socio professionnelle, constitue un point déterminant. Les conséquences psychologiques de la maladie, des séquelles et des traitements initiés, peuvent déclencher ou exacerber des difficultés qu'il est important de prendre en charge.

Sur le plan scolaire, une étude que nous avons menée chez de jeunes patients atteints de SEP de début précoce, confirme la nécessité de bien encadrer ces enfants pour éviter d'éventuels échecs scolaires et de ne pas hésiter à faire appels à des aides extérieures, psychologiques ou sociales : par exemple, consulter une assistante sociale pour les démarches



administratives concernant la maladie mais aussi pour bénéficier d'une aide concernant l'adaptation de la scolarité en cas de handicap.

Sur cette question essentielle, l'OFSEP prévoit aussi de mettre en place une étude, SOKIDMUS, auprès de 500 patients de moins de 30 ans ayant débuté leur SEP avant l'âge de 18 ans, afin de mieux comprendre les facteurs pronostiques d'une bonne ou mauvaise insertion socio professionnelle et d'adapter la prise en charge et les aides à ces facteurs pronostiques.

Comment gérer la vie quotidienne quand on a un enfant atteint de SEP ?

Ce que nous recommandons avant tout aux familles d'enfants ayant une SEP, est de tout faire pour que ces enfants aient la vie la plus normale possible et de mettre en place les prises en charge nécessaires pour que leur handicap séquellaire éventuel ait le moins d'impact possible. Comme pour d'autres maladies chroniques, il est recommandé que cette maladie ne soit pas considérée comme une raison pour ralentir le processus d'autonomisation et le passage de l'adolescence à l'âge d'adulte et d'éviter de surprotéger les enfants. Certains enfants atteints de SEP que je connais m'ont stupéfié par leur grande maturité, sans doute liée au fait d'avoir affronté cette épreuve. Ils sont par exemple capables d'un engagement admirable auprès de camarades d'école ou d'enfants rencontrés dans le cadre associatif sportif, aussi atteints par des maladies chroniques.

Une initiative de la MSIF : la création du Groupe international d'étude de la SEP chez l'enfant

Par Jean-Marie Eral, directeur de la Ligue



Objectif double

Il y a encore un peu plus de 10 ans, un courant majoritaire considérait que la SEP épargnait les enfants. Durant cette décennie ce point de vue a été remis en cause et le diagnostic comme la prise en charge de la SEP chez l'enfant se sont imposés. Bien que peu fréquent, puisque l'on considère que les moins de 18 représentent 5 % des SEP diagnostiquées, on estime que chez beaucoup de patients adultes les premiers symptômes de ce qui plus tard conduira à une SEP apparaissent durant l'enfance.

C'est en 2005 que des cliniciens et des chercheurs impliqués dans l'étude de la SEP chez l'enfant ont commencé de se regrouper pour coopérer au plan mondial. Aujourd'hui ce groupe est devenu l'IPMSSG, le Groupe International d'Etude de la SEP chez l'enfant. C'est un réseau mondial de 150 neurologues et neuropédiatres, scientifiques, cliniciens représentants des associations de SEP ou des organismes professionnels concernés par la question et dont le dénominateur commun est de vouloir, à l'échelle mondiale, optimiser les soins, la formation professionnelle et la recherche médicale dans le domaine de la SEP et des phénomènes de démyélinisation chez l'enfant.

Le principe premier de l'IPMSSG est que cette collaboration organisée au niveau mondial devra améliorer la qualité des soins, ainsi que la qualité et la célérité de la recherche et qu'elle accroîtra l'attention portée à la SEP chez l'enfant ainsi qu'aux affections associées et donc facilitera leur compréhension. A l'inverse, les travaux conduits dans ces domaines chez l'enfant permettront d'accroître les connaissances sur la SEP en général.

Organisation

L'IPMSSG est dirigé par un Comité de pilotage composé de neuropédiatres et de chercheurs éminents. Pour la réalisation de ses travaux, le groupe dispose d'un Secrétariat assuré par la MSIF, la Fédération Internationale de la Sclérose en Plaques. Ce Secrétariat comprend des représentants des associations membres de la MSIF tels que l'Association cana-

dienne, l'Association américaine et l'Association italienne auxquels se sont joints des représentants de la direction de la MSIF. Actuellement la MSIF finance un consultant à temps partiel pour une durée de 2 ans afin de faciliter et de soutenir le travail du Groupe.

La solution viendrait-elle de l'enfant ?

L'IPMSSG s'est assigné deux objectifs majeurs durant les 2 à 3 années à venir. Premièrement il espère parachever un projet de recherche d'un genre particulier ainsi que d'en consolider le financement. Ce projet emblématique apporterait enfin la réponse aux questions fondamentales telles que : "Qu'est-ce qui déclenche la SEP ?", "Comment savoir si les symptômes neurologiques survenus durant mon enfance sont le signe avant-coureur d'une SEP ?" ou encore "Comment prévenir le déclenchement de la SEP pour les générations futures ?"

Un projet exploratoire

Dans le but de lancer ce projet multinational évalué à plusieurs millions de livres sterling, la MSIF finance un petit projet exploratoire destiné à évaluer la faisabilité de constituer un regroupement d'échantillons biologiques à l'échelle mondiale. Le Dr Brenda Banwell de l'hôpital des enfants malades de Toronto, l'un des neuropédiatres mondialement reconnus, est le chercheur principal de ce projet d'ampleur mondiale. La réussite de ce projet sera de nature à donner l'élan nécessaire pour faire aboutir la mise au point du premier projet mondial de recherche sur la SEP chez l'enfant.

Les essais cliniques chez l'enfant

Le second objectif que c'est assigné l'IPMSSG résulte de la récente décision gouvernementale qui concerne les nouvelles règles que les agences de surveillance vont devoir faire appliquer. Ces nouvelles règles relatives aux essais cliniques exigent que toute nouvelle thérapie susceptible d'être administrée à un enfant, fasse l'objet d'un essai clinique sur les enfants. Dans ce cadre, l'IPMSSG espère faire reconnaître qu'il est le plus à même d'exercer un véritable leadership tant au plan scientifique, clinique que éthique afin d'apporter sa contribution à cette problématique des essais cliniques chez l'enfant.